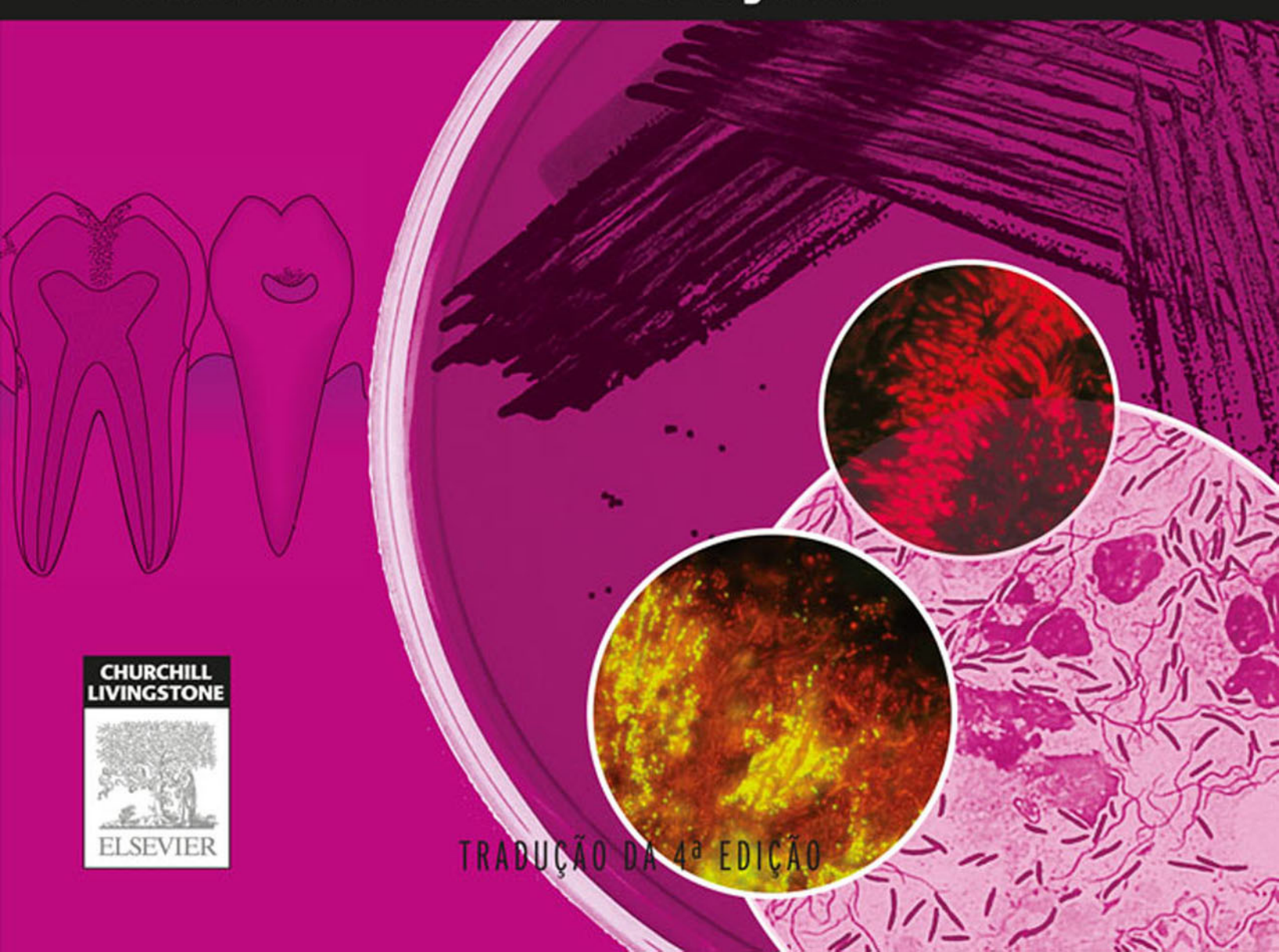
FUNDAMENTOS DE MICROBIOLOGIA E IMUNOLOGIA NA ODONTOLOGIA

Lakshman Samaranayake



CHURCHILL LIVINGSTONE
ELSEVIER

TRADUÇÃO DA 4ª EDIÇÃO

Fundamentos de Microbiologia e Imunologia na Odontologia

4ª EDIÇÃO

Lakshman Samaranayake
DSc(h.c.) FDSRCSE(Hon), DDS (Glas), FRCPath (UK), FHKCPath, FCDSHK, FHKAM(Path) FHKAM(DSurg)

Dean of Dentistry, Tam Wah-Ching Endowed Professor in Dental Science, Chair Professor of Oral Microbiology, Faculty of Dentistry, The University of Hong Kong, Hong Kong

Honorary Professor, Eastman Dental Institute for Oral Health Care Sciences, University of London, UK

Advisory Professor, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, China

Visiting Professor, Guanghua College of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China

Adjunct Professor, Faculty of Dentistry, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

CHURCHILL LIVINGSTONE
ELSEVIER

© 2013 Elsevier Editora Ltda.
Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Churchill Livingstone. um selo editorial Elsevier Ltd.
Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.
Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.
ISBN: 978-85-352-5604-8

Copyright © 2012 by Elsevier Ltd.
This edition of Essential Microbiology for Dentistry, 4th Edition, by Lakshman Samaranayake is published by arrangement with Elsevier Ltd.
ISBN: 978-0-7020-3484-8

Capa
Interface – Sergio Liuzzi

Editoração Eletrônica
Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.
Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, n° 111 – 16° andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, n° 753 – 8° andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40
sac@elsevier.com.br
Consulte também nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

NOTA

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

S179f

Samaranayake, Lakshman P.
Fundamentos de microbiologia e imunologia na odontologia / [Lakshman Samaranayake]; [tradução Adriana Paulino do Nascimento … et al.].- Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
382p.: il.; 28 cm

Tradução de: Essential microbiology for dentistry, 4th ed.
ISBN 978-85-352-5604-8

1. Boca - Microbiologia. I. Título.

12-1871. CDD: 617.522
CDU: 616.31

CÓPIA NÃO AUTORIZADA É CRIME
ABDR
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIREITOS REPROGRÁFICOS
RESPEITE O DIREITO AUTORAL

Revisão Científica e Tradução

Revisão Científica

Antonio Olavo Cardoso Jorge
Professor Titular de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Odontologia de São Jose dos Campos, Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Tradução

Adriana Paulino do Nascimento (Caps. 24 e 26)
Mestre em Morfologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
Doutora em Biologia Humana e Experimental pela UERJ

Adriana Pittella Sudré (Caps. 13, 19 e 20)
Professora Assistente de Parasitologia da Universidade Federal Fluminense (UFF)
Mestre em Patologia pela UFF

Alessandra Mattos Saliba (Caps. 5 e 23)
Professora Adjunta do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ
Doutora em Ciências

Ana Cláudia de Paula Rosa (Caps. 15 a 17)
Professora Adjunta do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ
Doutora em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Claudia Coana (Cap. 18 e Glossário)
Bacharel em Letras/Tradução pelo Centro Universitário Ibero-Americano (UNIBERO)

Felipe Piedade Gonçalves Neves (Caps. 6, 31 a 33)
Professor Adjunto do Departamento de Microbiologia e Parasitologia do Instituto Biomédico da UFF

José Augusto Adler Pereira (Caps. 1, 2, 25 e 27)
Professor Associado de Microbiologia e Imunologia do Departamento de Patologia e Laboratório da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ

José de Assis Silva Júnior (Cap. 22)
Especialista em Estomatologia pela UFRJ
Mestre e Doutor em Patologia pela UFF

Lucimar Gonçalves Milagres (Cap. 30)
Professora Adjunta do Departamento de Patologia e Laboratório da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ

Sarah Aparecida Ferreira Antero (Caps. 34 e 35)
Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais e Estomatologia
Staff dos serviços de CTBMF do Hospital Geral de Bonsucesso (HGB-RJ) e Hospital Estadual Getulio Vargas (HEGV-RJ)

Sergio Eduardo Longo Fracalanzza (Caps. 12 e 14)
Doutor e Professor Associado IV do Instituto de Microbiologia Paulo de Góes da UFRJ.

Silvia Paula de Oliveira (Caps. 36 e 37)
Coordenadora do curso de especialização em Estomatologia da OCEx
Especialista em Estomatologia pela OCEx
Especialista em Odontologia do Trabalho pela ABO-Niterói
Mestre e Doutora em Patologia Bucodental pela UFF

Tatiana Ferreira Robaina (Caps. 21, 29 e Índice)
Odontóloga pela Universidade Federal de Pelotas (UFPEL)
Mestre em Patologia pela UFF
Doutora em Ciências pela UFRJ

Vânia Lúcia Carreira Merquior (Caps. 3, 7 e 11)
Professora Associada do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da UERJ

Vinicius Farias Ferreira (Cap. 28)
Especialista em Prótese Dentária pela PUC-Rio
Mestre em Clínica Odontológica (Periodontia) pela UFF
Doutorando em Periodontia pela UERJ

Viveca Antonia Giongo Galvão (Caps. 4, 8 ao 10)
Professora da Universidade Castello Branco (UCB)
Pesquisadora do Departamento de Biologia Celular e Molecular - Virologia Molecular da UFF
Mestre em Imunologia pela USP
Doutora em Bioquímica Médica pela UFRJ

Prefácio

Bem-vindo à 4ª edição de *Fundamentos de Microbiologia e Imunologia na Odontologia*!

Já são 15 anos desde que a primeira edição deste volume foi publicada em 1996 e, desde então, a ciência das doenças infecciosas avançou muito. As duas principais razões para essas mudanças transformacionais foram a explosão de novas tecnologias que ofereceram novas ferramentas para os pesquisadores realizarem a identificação e a reclassificação dos micro-organismos e o descobrimento de novos micro-organismos, particularmente novos vírus que mudaram o panorama da prática odontológica e médica. Por exemplo, a nova tecnologia de pirossequenciamento tem revolucionado o campo da taxonomia microbiana e a identificação, em particular de bactérias não cultiváveis, levando a repensar radicalmente a quantidade e a qualidade da microbiota que habita o organismo humano, incluindo a cavidade oral. Assim, nesta edição, tento incorporar os novos dados, tanto quanto possível, enquanto mantenho sua popular formatação concisa porém abrangente.

O fato de você estar lendo agora a 4ª edição é a confirmação da sua popularidade, com mais de 25.000 cópias vendidas em todos os cinco continentes; as traduções em polonês e coreano do livro já têm também em versão impressa. Por isso, estou profundamente agradecido aos professores de microbiologia das faculdades de odontologia e aos alunos de graduação e de pós-graduação que são ávidos fãs, em todo o mundo.

Na compilação desta edição completamente revisada, mantive as características populares das últimas edições. Uma característica principal desta edição é uma nova seção sobre o sistema imunológico oral, adequadamente escrita pelo Dr. Glen C. Ulett, do Centre for Medicine and Oral Health, da Griffith University, Austrália. Além disso, o Dr. Ulett me ajudou na revisão de outras partes do texto, pelo que sou verdadeiramente grato. Outras novas características do livro incluem novas informações sobre bactérias não cultiváveis e novas ferramentas moleculares; biofilmes e doença sistêmica; microbiologia da peri-implantite (gentilmente escrito pela Dra. Lisa Heitz-Mayfield); diretrizes atuais sobre profilaxia antimicrobiana; e recomendações atualizadas sobre procedimentos de controle de infecção.

Claro, um volume dessa natureza não pode ser produzido sem a ajuda de muitos amigos e colegas. Os colaboradores originais para a seção de imunologia incluíram o Dr. Brian Jones e o Dr. Liwei Lu, do Department of Pathology, University of Hong Kong, e o último revisou mais uma vez o texto com a ajuda do Dr. Ulett, como mencionado anteriormente. Mais uma vez, sou grato aos seguintes colegas em todo o mundo, que graciosamente permitiram a reprodução de seus trabalhos: professor H. Jenkinson, University of Bristol, Reino Unido (Fig. 3.9); Dr. Bernard Low, Malásia (Fig. 5.1); Dra. Annette Motte, Free University of Berlin, Alemanha (Fig. 31.6); Dra. Leanor Haley, CDC, Atlanta, Estados Unidos; e professor MAO Lewis, University of Wales, Reino Unido (Figs. 34.1 e 34.3). As Figuras 37.4 e 37.8 são reproduzidas do UK Health Technical Memorandum N. 01-05, 2009, com permissão do Crown Copyright.

Como sempre, a equipe editorial da Elsevier, liderada por Frances Affleck e Carole McMurray, me levou à difícil tarefa de vencer os prazos, apesar de meus outros inúmeros deveres. Seu profissionalismo e paciência têm minha admiração e gratidão. Por último, mas não menos importante, Hemamali, Dilani e Asanka, por terem perdido algum tempo de qualidade com a família, por causa deste volume, e sou eternamente grato por sua tolerância e compreensão.

Concluindo, VOCÊ, leitor, é o meu amigo e crítico mais importante! As muitas características desta edição são devidas ao seu *feedback* ao longo de muitos anos, e sinceramente espero que a edição atual seja o melhor produto até agora. Porém, nenhum livro é perfeito; por isso, continue a enviar seus comentários, bons ou maus, para lakshman@hku.hk.

Lakshman Samaranayake
Hong Kong
Maio de 2011

Página deixada intencionalmente em branco

Sumário

1.	Introdução	1
Parte 1:	Microbiologia geral	5
2	Estrutura bacteriana e taxonomia	6
3	Fisiologia e genética bacteriana	14
4	Vírus e príons	26
5	Patogênese da doença microbiana	35
6	Diagnóstico microbiológico e métodos laboratoriais	47
7	Quimioterapia antimicrobiana	64
Parte 2:	Imunologia básica	77
8	O sistema imune e a cavidade oral	78
9	A resposta imune	95
10	Imunidade e infecção	104
Parte 3:	Micro-organismos relevantes em odontologia	113
11	Estreptococos, estafilococos e micrococos	114
12	Lactobacilos, corinebactérias e propionibactérias	122
13	Actinomicetos, clostrídios e espécies de *Bacillus*	125
14	*Neisseriaceae*, *Veillonella*, parvobactéria e *Capnocytophaga*	130
15	Enterobactérias	136
16	*Vibrio, Campylobacter e Wolinella*	141
17	*Bacteroides, Tannerella, Porphyromonas* e *Prevotella*	144
18	Fusobactérias, *Leptotrichia* e espiroquetas	147
19	Micobactérias e legionelas	152
20	Clamídias, riquétsias e micoplasmas	156
21	Vírus de relevância para odontologia	159
22	Fungos de relevância para odontologia	170
Parte 4:	Infecções de relevância para a odontologia	177
23	Infecções do trato respiratório	178
24	Infecções do sistema cardiovascular	188
25	Infecções dos sistemas nervoso central e locomotor	194
26	Infecções do trato gastrointestinal	200
27	Infecções do trato geniturinário	208
28	Infecções de pele e de ferimentos	215
29	Hepatites virais	220
30	Infecções pelo vírus da imunodeficiência, AIDS e infecções em pacientes comprometidos	231

Parte 5: Microbiologia oral 243

31 Microbiota oral residente, ecossistema oral e biofilme dentário 244
32 Microbiologia da cárie dentária 258
33 Microbiologia da doença periodontal 266
34 Infecções dentoalveolares 277
35 Infecções da mucosa bucal e das glândulas salivares 284

Parte 6: Controle da infecção cruzada 299

36 Princípios do controle de infecção 300
37 Procedimentos de controle de infecção na odontologia 304

Glossário de termos e abreviaturas 325
Indice 335

CAPÍTULO **1**

Introdução

A microbiologia (do grego *mikros*, pequeno) é assim denominada porque estuda organismos muito pequenos para uma observação à vista desarmada ("olho nu"). Envolve o estudo de organismos que causam doença, a resposta do hospedeiro contra a infecção e as formas de prevenção de infecções. Para os nossos propósitos, o assunto pode ser classificado em **microbiologia geral, médica e oral**.

Estudantes de odontologia necessitam tanto de conhecimento básico da microbiologia geral e médica quanto de um detalhado conhecimento da microbiologia oral que permita o diagnóstico de infecções orais microbianas, intimamente relacionadas ao plano geral de tratamento de seus pacientes. Além disso, as duas maiores enfermidades orais — **cárie** e **doença periodontal** — que o profissional é frequentemente chamado a tratar são devidas a alterações no ecossistema microbiano oral, e o domínio da compreensão desses processos é essencial para condutas adequadas.

O impacto dessas infecções na saúde e bem-estar da comunidade é assustador. Estima-se que, por exemplo, a cárie e a doença periodontal sejam as mais dispendiosas doenças com que a maioria da população tem de lutar durante a vida e que o número de horas de trabalho perdido devido a essas infecções e os custos relativos ao tratamento dentário atingem, mundialmente, bilhões de dólares por ano (p. ex., mais de 81 bilhões de dólares nos Estados Unidos, em 2006). Isso não surpreende quando se reconhece que a doença periodontal é a mais comum afecção da espécie humana.

O advento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no início dos anos de 1980 e o subsequente reconhecimento das infecções cruzadas via sangue e instrumentos contaminados resultou em crescente regulamentação de práticas de **controle de infecção** na odontologia. Mais ainda, vários pacientes são constantemente alertados sobre a possível transmissão de infecção em ambientes clínicos por causa da intensa, e muitas vezes não confiável, publicidade dada a esses assuntos pelos veículos de comunicação. O dentista na atividade profissional deve, dessa forma, estar familiarizado com todos os aspectos do controle de infecções no ambiente clínico, não somente para a implementação de medidas de controle, mas também para alertar a equipe odontológica (assistentes de cirurgia dental, higienistas e pessoal auxiliar) e desfazer medos infundados dos pacientes. Por essas e muitas outras razões, o estudante descobrirá neste texto que a disciplina de microbiologia está intimamente entrelaçada à prática da odontologia e constitui fundamental componente do currículo da odontologia.

Deve-se também conceber que as doenças microbianas emergem incessantemente (devido a razões apresentadas a seguir); dessa forma, o livro de que você dispõe é fundamental para entender e se conduzir em cenários futuros, especialmente no contexto do controle de infecções.

Nota sobre infecções emergentes e reemergentes

Os agentes infecciosos têm sido adversários dos seres humanos há milênios. Foi postulado que doenças como a peste exterminaram civilizações nos tempos antigos; entretanto, a humanidade venceu a batalha contra os micro-organismos em anos mais recentes (p. ex., com a erradicação da varíola). Às novas doenças têm-se dado o nome de **infecções emergentes** ou **reemergentes** (Fig. 1.1), categorizadas, de forma geral, como:

- **infecções novas**, como a síndrome respiratória aguda grave (SARSCoV), causadas por novos agentes como os coronavírus
- **infecções "velhas"** — doenças conhecidas para as quais os agentes etiológicos foram recentemente identificados através de avanços tecnológicos (p. ex., *Helicobacter pylori* causando úlcera gástrica)
- **infecções reemergentes** — doenças que reapareceram com ímpeto devido a transformações genéticas e estruturais, resultando em elevada virulência do organismo (p. ex., *Mycobacterium tuberculosis* com sua "bagagem de novos truques").

As razões para tal emergência são múltiplas e incluem:

- **eventos da sociedade** — empobrecimento econômico, especialmente em países em desenvolvimento, guerras e conflitos civis, assim como os grandes movimentos migratórios
- **assistência de saúde** — novos equipamentos médicos, transplantes de órgãos/tecidos, imunossupressão, abuso dos antibióticos e sangue ou derivados contaminados
- **comportamento humano** — crescente promiscuidade sexual, abuso de drogas injetáveis
- **alterações ambientais** — devastação de florestas, secas, inundações e aquecimento global
- **adaptação microbiana** — emergência de novas espécies a partir das selvagens (p. ex., HIV), alterações na virulência, na produção de toxinas e desenvolvimento de resistência a drogas.

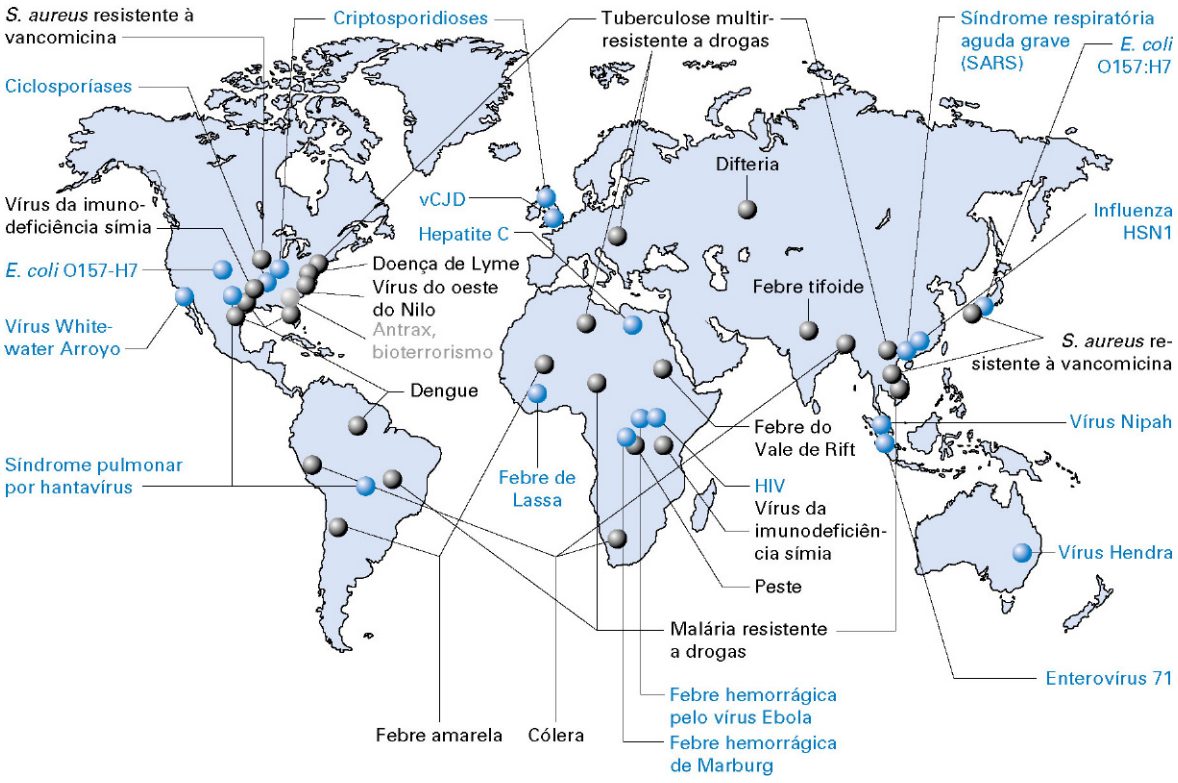


Fig. 1.1 Prevalência mundial de algumas doenças emergentes e reemergentes. *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; *E. coli*, *Escherichia coli*; vCJD, variante da doença de Creutzfeld-Jakob; SARS, síndome respiratória aguda grave; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

Sobre este livro

Este livro é dividido em seis partes com o intuito de enfatizar as diferentes características da microbiologia relativa à odontologia, mas deve ser lembrado que tais divisões são didáticas, sendo meramente uma tentativa de simplificar o processo de aprendizagem.

Os primeiros capítulos da **Parte 1** descrevem essencialmente características microbiológicas gerais de bactérias e vírus, e como eles causam infecções humanas (**patogênese**). A **microbiologia diagnóstica** pela qual os microbiologistas buscam determinar a natureza dos agentes causadores de várias infecções é descrita no Capítulo 6. Nesse assunto fascinante, a atividade do laboratório é análoga ao trabalho de uma agência de investigação criminal! Quando uma amostra clínica (p. ex., pus, urina) de um paciente com infecção é enviada ao laboratório para a identificação do agente agressor, o microbiologista clínico utiliza vários métodos e técnicas, assim como considerável dose de reflexão e contemplação, para identificar o organismo patogênico ou organismos escondidos na amostra clínica. Em várias situações, o organismo pode estar morto, circunstância na qual os indícios indiretos devem ser investigados por técnicas de biologia molecular para incriminar o patógeno sob suspeição. Logo que um agente agressor é identificado, a terapia antimicrobiana é fundamental no tratamento; assim, uma descrição de agentes quimioterápicos e como os memos são escolhidos no laboratório são apresentados no Capítulo 7.

O hospedeiro reage à infecção produzindo uma resposta imunológica. Uma abordagem sumária sobre a **imunologia básica** é realizada na **Parte 2**; leituras adicionais são necessárias para enriquecer o material, e o leitor é apresentado a essa lista de textos recomendados com esse propósito. A nomenclatura imunológica é complexa e frequentemente difícil: por conseguinte, um glossário de termos e abreviações é fornecido como apêndice.

Embora existam centenas de patógenos agressores, somente alguns são de importância direta para a prática odontológica e para a compreensão dos **mecanismos de doença**; estes são descritos na **Parte 3**. Essa seção pode parecer a mais amedrontadora do livro por causa da complexa nomenclatura dos micro-organismo; por isso, somente os gêneros bacterianos mais relevantes — alguns dos quais são mais estreitamente relacionados à prática odontológica (p. ex., estreptococos) do que outros (p. ex., legionela) — são abordados. Similarmente, os capítulos sobre vírus e fungos são relativamente concisos, com curtas abordagens, somente dos organismos mais relevantes.

As principais **infecções de cada sistema orgânico** são discutidas na **Parte 4**, com ênfase naqueles que são mais importantes para a odontologia. O estudante é fortemente aconselhado a correlacionar os organismos a suas características (descritas na Parte 3), quando do estudo dessa seção, para compreender que as características e as doenças que causam formam um simples *continuum*.

A **Parte 5** aborda especificamente as **interações microbianas na região craniofacial**, tanto na saúde quanto na doença. Essa seção deve ser particularmente útil para os estudantes mais adiantados no currículo de odontologia, para reforçar os estudos na odontologia conservativa, periodontia, cirurgia (oral e maxilofacial) e na medicina oral.

Por último, mas não menos importante tema, a **infecção cruzada e seu controle** estão contidos na **Parte 6**. Esta fornece um acessível sumário dos procedimentos rotineiros de controle de infecção que devem ser implementados em toda e qualquer prática odontológica. Não é possível desconsiderar a importância desse tipo de informação na rotina da prática clínica, e um completo entendimento desse material deve render altos dividendos nos anos futuros.

Como o estudante vai constatar, a natureza deste texto deve tornar quase todas as matérias significativas. Dessa forma, o leitor será desafiado intelectualmente a aprender um novo conceito ou terminologia em quase toda sentença ou frase. Adicionalmente, foi feita uma tentativa de sumarizar a informação como fatos-chave, para servir de *aide-mémoire*, ao fim de cada capítulo. É importante, entretanto, que o material temático seja enriquecido por leituras adicionais, e com esse intuito fornecemos uma lista de textos recomendados. Uma nova característica desta edição é a inclusão de autoavaliação ao final de cada capítulo. Embora as questões não cubram todos os aspectos de cada um, podem ajudar o leitor a atingir a assimilação de conhecimento em áreas-chave.

Finalmente, na maior parte dos capítulos, o texto é disposto de acordo com as seguintes características da microbiologia, que o estudante deve compreender a fim de lidar com as doenças infecciosas:

- **Epidemiologia**: disseminação, distribuição e prevalência de infecções na comunidade
- **Patogênese**: os meios pelos quais os micro-organismos causam doença em humanos, e o entendimento do que é crítico para o sucesso do diagnóstico e da conduta na infecção
- **Diagnóstico**: detecção da infecção, a qual depende da obtenção de espécime adequado da forma mais correta e da subsequente interpretação dos resultados laboratoriais
- **Tratamento**: terapia antibacteriana, antifúngica ou antiviral combinada à terapia de suporte permite a cura da maioria das infecções
- **Prevenção** (profilaxia): as imunizações são as mais úteis formas de prevenir doenças como o tétano e a hepatite B; entretanto, crescente conscientização pública sobre as doenças e suas formas de disseminação ajudam significativamente a limitar a disseminação de infecções na comunidade (p. ex., infecção pelo HIV).

Leituras sugeridas

Coggan, D., Rose, G., & Barker, D. J. P. (1997). *Epidemiology for the uninitiated* (4th ed.). London: BMJ Publishing Group.

Beikler, T., & Flemming, T. F. (2011). Oral biofilm-associated diseases: trends and implications for quality of life, systemic health and expenditures. *Periodontology*, *55*, 2000, 87-103.

Morse, S. S. (1995). Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases*, *1*, 7-15.

Página deixada intencionalmente em branco

PARTE UM

Microbiologia geral

O objetivo desta seção é apresentar (1) as características estruturais dos micro-organismos, como os mesmos causam doença e (2) as perspectivas dos métodos laboratoriais de diagnóstico para explicar as relações entre as bases científicas da microbiologia e sua aplicação no cuidado dos pacientes.

- Estrutura bacteriana e taxonomia
- Fisiologia e genética bacteriana
- Vírus e príons
- Patogênese da doença microbiana
- Diagnóstico microbiológico e métodos laboratoriais
- Quimioterapia antimicrobiana

CAPÍTULO **2**

Estrutura bacteriana e taxonomia

Ao longo de muitos séculos, tem-se buscado uma classificação de todos os seres vivos, incluindo os micro-organismos (Tabela 2.1). Embora, inicialmente, todos os seres vivos tenham sido classificados em dois reinos, plantas e animais, a classificação era arbitrária e baseada em características morfológicas e de crescimento. Com o desenvolvimento de novas técnicas, a classificação anterior foi estendida para incluir cinco reinos: monera, protista, plantae, fungi e animalia. Entretanto, a compreensão atual, baseada nas relações genéticas, é que todas as formas de vida são classificadas em três domínios: **Archaea**, **Bacteria** e **Eucarya**. As principais diferenças entre Archaea, Bacteria e Eucarya estão listadas na Tabela 2.2. Note que Archaea e Bacteria, em conjunto, são conhecidas como **procariontes** (veja a seguir).

Os vírus não são incluídos nessa classificação porque constituem organismos excepcionais, acelulares e metabolicamente inertes, que se multiplicam somente em células vivas. Incluem-se outras diferenças entre vírus e organismos celulares:

- **Estrutura**. As células possuem um núcleo ou, no caso das bactérias, um nucleoide contendo DNA. Ele é circundado por citoplasma no qual a energia é gerada e as proteínas são sintetizadas. Nos vírus, a região nuclear mais central é o material genético, DNA ou RNA, mas eles não possuem citoplasma e por isso suas proteínas e energia dependem do hospedeiro (são metabolicamente inertes).
- **Reprodução**. As bactérias se reproduzem por **divisão binária** (uma célula parental se divide em duas células similares), mas os vírus se desmontam, produzem cópias de seus materiais genéticos e proteínas e, depois, são montados para produzir outra geração de vírus. Os vírus são **metabolicamente inertes**, devendo se multiplicar no interior de células do hospedeiro. As bactérias podem, entretanto, se multiplicar extracelularmente (exceto as riquétsias e clamídias, que são bactérias que também requerem células vivas para a multiplicação).

Eucariontes e procariontes

Como foi mencionado, outra modificação da classificação dos organismos é dividi-los em **procariontes (Archaea e Bacteria)** e **eucariotontes** (do grego *karion*: núcleo). Os fungos, protozoários e células humanas, por exemplo, são eucariontes, enquanto as bactérias são procariontes. Nos procariontes, o **genoma** bacteriano, ou cromossomo, é único, constituído por uma molécula de DNA circular, sem presença de membrana nuclear (moléculas de DNA circular, únicas ou múltiplas, denominadas plasmídios podem estar presentes em bactérias), entretanto as células eucariontes contêm núcleo verdadeiro com múltiplos cromossomos envolvidos por uma membrana nuclear.

As bactérias compreendem a grande maioria dos patógenos para humanos, enquanto as archaea parecem raramente causar doença humana e vivem em condições extremas (altas temperaturas ou altas concentrações de sal). As archaea receberam pouca atenção, tradicionalmente, porque não podem ser facilmente cultivadas em laboratório. É interessante que estudos recentes, empregando novas técnicas, como o pirossequenciamento, têm descoberto a presença desses micro-organismos na cavidade oral. Alguns estudos mostraram que certas espécies de archaea são mais frequentemente encontradas em biofilmes subgengivais, na doença periodontal.

Morfologia

Forma e tamanho

A forma de uma bactéria é determinada por sua parede celular rígida. As bactérias são classificadas pela forma em três grupos fundamentais (Fig. 2.1A e B):

1. cocos (esféricos)
2. bacilos (bastonete)
3. espiroquetas (espirilos).

Algumas bactérias com várias formas que ocorrem tanto em forma de coco como em forma de bacilo são denominadas **pleomórficas** (*pleo*: várias; *mórfica*: forma).

O tamanho das bactérias varia de cerca de 0,2-5 μm. A menor bactéria tem tamanho próximo ao dos maiores vírus (poxvírus), enquanto as mais longas bactérias atingem o tamanho de algumas leveduras e hemácias humanas (7 μm).

Arranjos

As bactérias, a despeito do tamanho, se arranjam (comumente em função do plano das sucessivas divisões celulares) como pares (diplococos), cadeias (estreptococos), semelhantes a cachos de uva (estafilococos) ou em pares angulosos ou em paliçada (corinebactéria).

Tabela 2.1 Características diferenciais dos principais grupos de organismos

	Bactérias	Micoplasmas	Riquétsias	Clamídias	Vírus[a]	Fungos
Visível por microscopia óptica	+	+	+	+	–	+
Capaz de crescimento livre	+	+	–	–	–	+
Presença de DNA e de RNA	+	+	+	+	–	+
Ácido murâmico na parede celular	+	+	+	+	–	+
Parede celular rígida	+	–	+	Variável	–	+
Sensível à penicilina	Variável	–	–	–	–	–
Sensível à tetraciclina	Variável	+	+	+	–	–
Reprodução essencial por divisão binária	+	+	+	+	–	–

[a]Príons (agentes responsáveis pela doença de Creutzfeldt-Jakob) não são incluídos pelo *status* ainda não definido.

Tabela 2.2 Principais diferenças entre os domínios da vida

Bactéria	Archaea	Eucarya
Organização do material genético e divisão		
DNA livre no citoplasma	DNA livre no citoplasma	DNA é contido em um núcleo limitado por uma membrana
Cromossomo único	Cromossomo único	Mais de um cromossomo. Duas cópias de cada cromossomo podem estar presentes (diploide)
DNA associado a proteínas semelhantes a histonas	DNA associado a proteínas semelhantes a histonas	DNA complexado a proteínas histonas
Muitas contêm elementos extracromossômicos denominados plasmídios	Plasmídios podem estar presentes	Plasmídios ocorrem somente em leveduras
Íntrons ausentes no RNAm	Íntrons ausentes na maioria dos genes	Íntrons presentes em todos os genes
Divisão celular por fissão binária — somente divisão assexuada	Reprodução assexuada e esporos ausentes	Divisão celular por mitose
Transferência de material genético ocorre por conjugação, transdução e transformação (Cap. 3)	Processo similar à conjugação bacteriana permite transferência de material genético	Transferência de informação genética ocorre durante a reprodução sexual. A meiose determina a produção de células haploides (gametas), que podem se fundir
Organização celular		
Membrana celular contém hopanoides	Membranas contêm isoprenos	Membrana citoplasmática contém esteróis
Presença de lipopolissacarídeos e de ácido teicoico	Ausência de lipopolissacarídeos e de ácido teicoico	
Metabolismo energético associado à membrana celular		Mitocôndrias presentes na maioria dos casos
Fotossíntese associada a sistemas de membrana e vesículas no citoplasma		Cloroplastos presentes em algas e plantas
		Membranas internas, retículo endoplasmático e complexo de Golgi, associados à síntese e ao endereçamento de proteínas.
		Presença de vesículas membranosas como os lisossomos e os peroxissomos
		Presença de citoesqueleto de microtúbulos
Flagelo constituído de uma proteína, flagelina	Contém flagelos que obtêm energia a partir de bombas de prótons	Flagelos apresentam estrutura complexa com arranjo 9 + 2 microtúbulos
Ribossomo — 70*S*	Ribossomo se comporta mais como Eucarya quando exposto a inibidores	Ribossomo — 80*S* (na mitocôndria e no cloroplasto são 70*S*)
Parede celular de peptidoglicano	Parede sem peptidoglicano	Parede celular polissacarídica, quando presente, de celulose ou de quitina

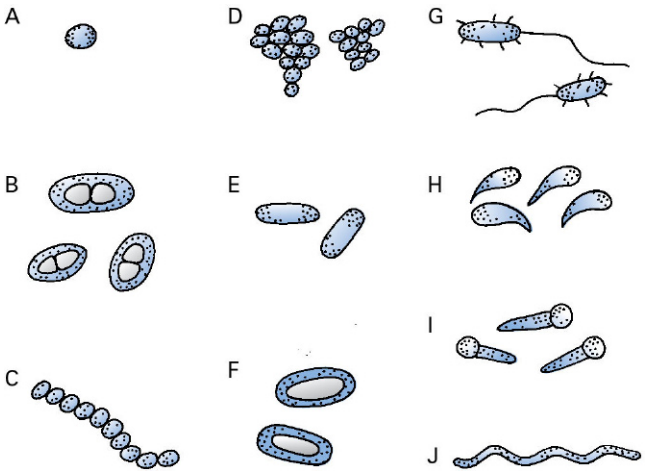


Fig. 2.1 Formas bacterianas comuns. (**A**) Coco; (**B**) diplococo encapsulado; (**C, D**) cocos em cadeia (p. ex., estreptococos) e em cacho (p. ex., *estafilococos)*; (**E**) bacilo; (**F, G**) bacilos encapsulados e flagelados (p. ex., *Escherichia coli*); (**H**) bacilo encurvado (p. ex., *Vibrio* spp.); (**I**) bacilo produtor de esporo (p. ex., *Clostridium tetani*); (**J**) espiroqueta.

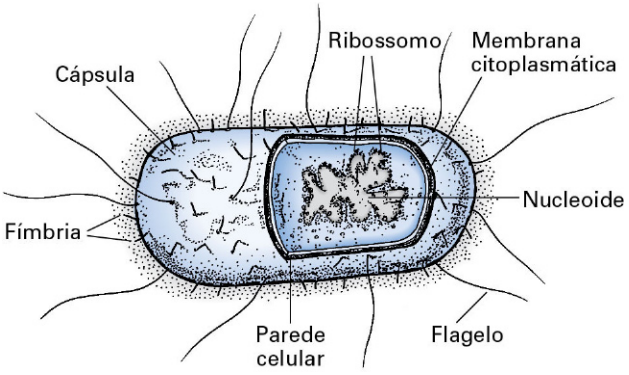


Fig. 2.2 Esquema de célula bacteriana.

Características da coloração pelo Gram

Na microbiologia clínica, as bactérias podem ser classificadas em dois subgrupos principais de acordo com as características de suas paredes celulares. A coloração empregada, denominada **coloração de Gram** (desenvolvida pelo médico dinamarquês Christian Gram), divide as bactérias em **Gram-positivas** (violeta) e **Gram-negativas** (vermelho). A propriedade de coloração pelo Gram é útil, tanto na identificação quanto para a terapia das infecções bacterianas, já que, em geral, as bactérias Gram-positivas são mais sensíveis à penicilina do que as Gram-negativas.

Estrutura

A estrutura de uma bactéria típica é mostrada na Figura 2.2. A bactéria apresenta parede celular rígida, protegendo o **protoplasma**, que é fluido, **membrana celular** e uma variedade de outros componentes (descritos a seguir).

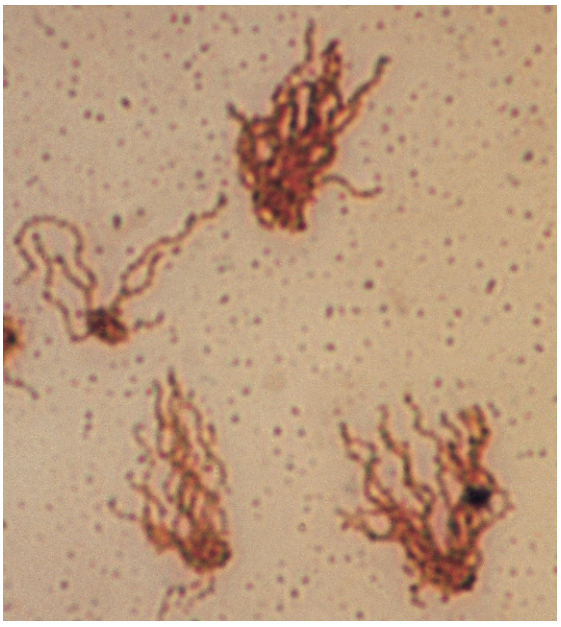


Fig. 2.3 Fotomicrografia de bactéria apresentando flagelos peritríquios. Observe o comprimento relativo do flagelo quando comparado ao tamanho do organismo.

Estruturas externas à parede celular

Flagelo

Os flagelos são filamentos semelhantes a chicotes que atuam como propulsores e conduzem as bactérias em direção a nutrientes e a outros recursos (Fig. 2.3). Os filamentos são compostos de várias subunidades de uma proteína simples, a **flagelina**. Os flagelos podem estar localizados em uma extremidade (monotríquio, um único flagelo; lofotríquio, vários flagelos) ou por toda a superfície externa da bactéria (peritríquio). Vários bacilos (bastonetes) possuem flagelos, mas a maioria dos cocos não os possui, sendo assim imóveis. Os espiroquetas se movem empregando uma estrutura semelhante ao flagelo chamada de **filamento axial**, que se enrola em volta da célula produzindo movimentos ondulatórios.

Fímbria e *pili*

As fímbrias e os *pili* são filamentos finos, capilares, mais curtos que os flagelos, que se projetam da superfície celular. Os *pili*, encontrados principalmente nos organismos Gram-negativos, são compostos de subunidades de proteína, a **pilina**, e atuam na adesão da bactéria a receptores na superfície das células humanas — primeiro passo necessário para o processo de infecção. Um tipo especializado de *pilus*, o *pilus* sexual, forma a ligação entre a bactéria macho (doadora) e a fêmea (receptora), durante a conjugação, quando genes são transferidos de uma bactéria para outra.

Glicocálice (camada limosa)

O glicocálice é uma capa polissacarídica que recobre as superfícies externas de várias bactérias e permite que a bactéria adira firmemente a várias estruturas, por exemplo, mucosa oral, dente, valvas cardíacas e cateteres, e contribui para a formação de biofilmes. Isto é especialmente verdadeiro no caso de *Streptococcus mutans*, um importante micro-organismo cariogênico que tem a capacidade de produzir grande quantidade

de polissacarídeos extracelulares na presença de açúcares da dieta principalmente da sacarose.

Cápsula

Camada amorfa e gelatinosa (comumente mais substancial do que o glicocálice) que envolve inteiramente a bactéria; é composta de polissacarídeos e, ocasionalmente, de proteínas (p. ex., bacilo Antrax). Os açúcares componentes do polissacarídeo variam em diferentes espécies de bactérias e frequentemente determinam o **tipo sorológico** no âmbito de uma espécie (p. ex., 84 diferentes tipos de *Streptococcus pneumoniae* podem ser distinguidos por diferenças antigênicas de açúcares da cápsula polissacarídica). A cápsula é importante porque:

- Atua na **adesão** bacteriana a tecidos humanos ou próteses, como nas próteses totais e implantes — um pré-requisito para a colonização e a infecção.
- Impede ou inibe a **fagocitose**; por isso, a presença de cápsula se correlaciona à virulência.
- Ajuda na **identificação** laboratorial dos micro-organismos (na presença de antissoros contra polissacarídeos capsulares ocorre intumescimento evidente da cápsula, um fenômeno chamado de **reação de *quellung***).
- Seus polissacarídeos são utilizados como antígenos em determinadas vacinas porque induzem a produção de anticorpos protetores (p. ex., vacina polissacarídica de *S. pneumoniae*).

Parede celular

A parede celular confere rigidez à célula bacteriana. É uma estrutura de múltiplas camadas, externa à membrana celular. A parede é porosa e permeável a compostos de baixo peso molecular.

A camada mais interna da parede celular é composta de **peptidoglicano** e é coberta por uma membrana externa que varia em espessura e na composição química, dependendo das características de coloração pelo Gram da bactéria (Fig. 2.4). O termo "peptidoglicano" é derivado de peptídeos e açúcares (glicano) que compõem a molécula (mureína e **mucopeptídeo** são sinônimos para peptidoglicano).

As paredes celulares de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas apresentam importantes diferenças químicas (Fig. 2.5);

- A camada de peptidoglicano é comum às bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, mas é mais espessa nas Gram-positivas.
- Em contraste, os organismos Gram-negativos possuem uma membrana externa complexa composta de lipopolissacarídeo (LPS), lipoproteína e fosfolipídeo. Elas formam **porinas**, através das quais moléculas hidrofílicas são transportadas para dentro e para fora do organismo. O LPS e seus componentes, o antígeno O e o lipídeo A, estão embebidos na membrana externa. O **espaço periplasmático** se localiza entre a membrana externa e a membrana citoplasmática das bactérias Gram-negativas. É nesse espaço que algumas espécies bacterianas produzem enzimas que atuam em antimicrobianos como as penicilinas (p. ex., β-lactamases).
- O LPS das bactérias Gram-negativas, que é extremamente tóxico, é chamado de **endotoxina**. (Assim, por definição, endotoxinas não podem ser produzidas por bactérias Gram-positivas porque estas não possuem LPS em suas paredes celulares.) O LPS é ligado à superfície celular e somente é liberado quando a bactéria sofre lise. É responsável por várias consequências da doença, como febre e choque (Cap. 5).
- As paredes celulares de algumas bactérias (p. ex., *Mycobacterium tuberculosis*) contêm lipídios denominados **ácidos micólicos**, que não podem ser corados pelo Gram, por isso são chamados de **ácidos resistentes** (eles resistem à descoloração pelo álcool ácido após terem sido corados pela carbofucsina).

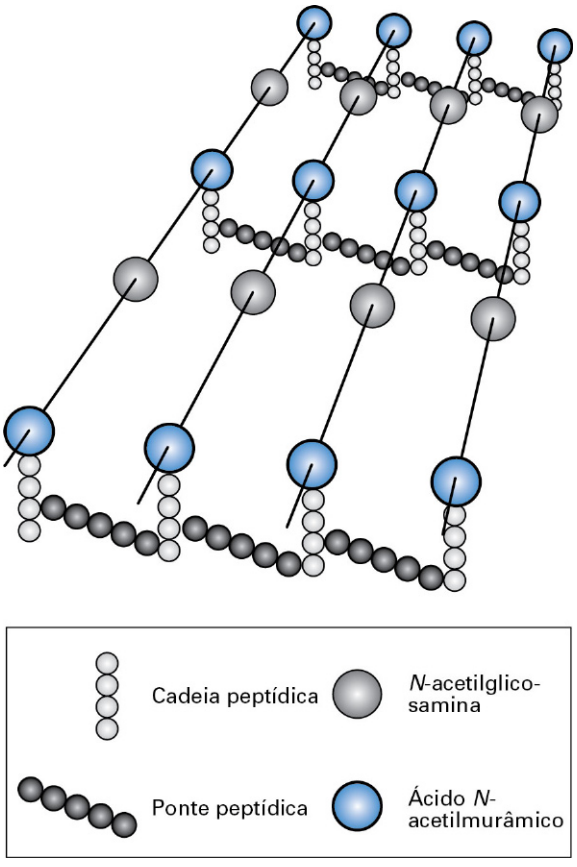


Fig. 2.4 Estrutura química de ligação cruzada do peptidoglicano componente de parede celular, comum às bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. (*Segundo Sharon, N (1969). The bacterial cell wall*. Scientific American 220,92.)

Bactérias com paredes celulares defectivas

Algumas bactérias podem sobreviver com paredes celulares defectivas. Entre elas se incluem os micoplasmas, as formas L, os esferoplastos e os protoplastos.

Os **micoplasmas** não possuem parede celular e não necessitam de meios hipertônicos para sobreviver. Ocorrem na natureza e podem causar doença humana (p. ex., pneumonia).

As **formas L** são comumente produzidas no laboratório e podem ser desprovidas, total ou parcialmente, de parede celular. Essas formas podem ser produzidas em pacientes tratados com penicilina e, como os micoplasmas, podem se multiplicar em meios de cultura comuns.

Tanto os **esferoplastos** (derivados das bactérias Gram-negativas) quanto os **protoplastos** (derivados das bactérias Gram-positivas) são desprovidos de paredes celulares, não podem se multiplicar em meios de cultura laboratoriais, são instáveis e

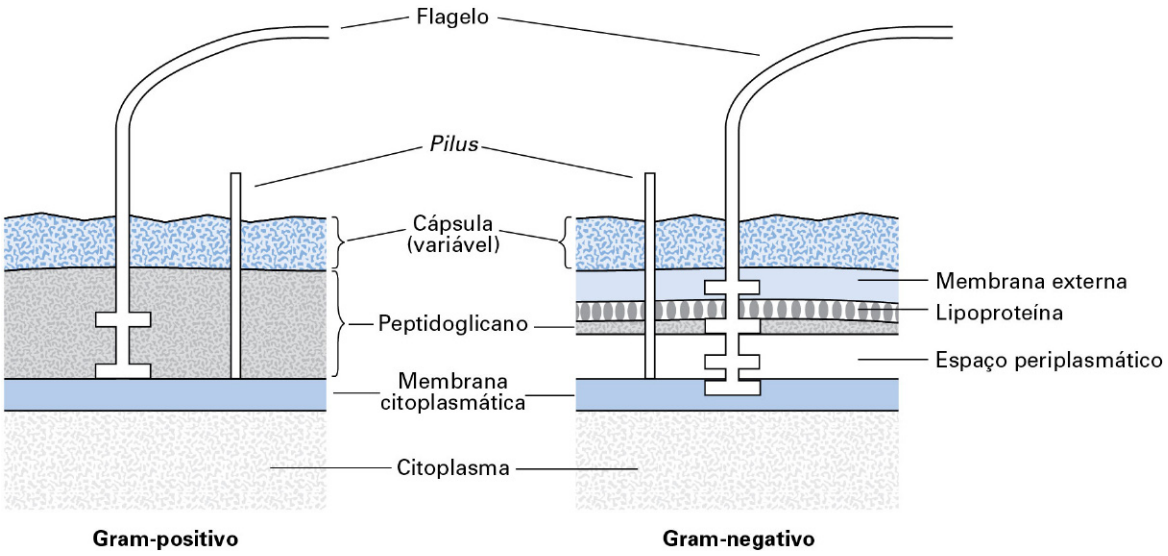


Fig. 2.5 Características estruturais de paredes celulares Gram-positivas e Gram-negativas.

osmoticamente frágeis. Requerem condições hipertônicas para se manterem, sendo produzidos em laboratório pela ação de enzimas e antibióticos.

Membrana citoplasmática

A membrana citoplasmática se encontra justaposta à camada mais interna do peptidoglicano da parede celular e é uma "unidade de membrana" composta por bicamada fosfolipídica similar, em aparência, à presente em células eucarióticas. Entretanto, as membranas eucarióticas contêm esteróis, ao contrário das procarióticas (a única exceção são os micoplasmas). A membrana tem as seguintes funções principais:

- transporte ativo e difusão seletiva de moléculas e solutos, para o interior e para o exterior da célula
- transporte de elétrons e fosforilação oxidativa, em espécies aeróbias
- síntese de precursores de parede celular
- secreção de enzimas e toxinas
- suporte de receptores e de outras proteínas dos sistemas de transdução, quimiotáticos e sensoriais.

Mesossomo

Representa uma invaginação convoluta da membrana citoplasmática e atua como origem do septo transverso que separa a célula em duas durante a divisão celular. É também o sítio de ligação do DNA que se torna o material genético de cada célula filha.

Citoplasma

O citoplasma compreende uma região mais interna, a nucleoide (composta de DNA), que é envolvida por uma matriz amorfa contendo ribossomos, grânulos nutrientes, metabólitos e vários íons.

Material nuclear e nucleoides

O citoplasma compreende um cromossoma único, circular, condensado, que contém cerca de 2.000 genes, com aproximadamente 1 mm de comprimento quando descondensado (análogo a um simples cromossoma haploide). Durante a divisão celular, sofre duplicação semiconservativa, bidirecional, a partir de um ponto fixo.

Ribossomos

Os ribossomos são os locais de síntese proteica. Os ribossomos bacterianos diferem daqueles das células eucarióticas, tanto no tamanho quanto na composição química. São organizados em unidades de 70*S*, diferentemente dos ribossomos eucarióticos, que são 80*S*. Essas diferenças são a base para a toxicidade seletiva de alguns antibióticos que inibem a síntese proteica bacteriana, mas não a humana.

Inclusões citoplasmáticas

O citoplasma contém diferentes tipos de inclusões que servem como fontes de energia armazenada; exemplos incluem o polimetafosfato e o β-hidroxibutirato.

Esporos bacterianos

Os esporos são formados em resposta a condições adversas por bactérias, algumas de importância médica pertencentes ao gênero *Bacillus* (que inclui o agente do Antrax) e do gênero *Clostridium* (que inclui os agentes do tétano e do botulismo). Essas bactérias **esporulam** (formam esporos) quando os nutrientes, como as fontes de carbono e nitrogênio, são escassos (Fig. 2.6). Os esporos se desenvolvem às expensas da célula vegetativa e contêm DNA bacteriano, reduzida quantidade de citoplasma, membrana celular, peptidoglicano, muito pouca água e, o mais importante, espessa capa semelhante à queratina. Essa capa, que contém alta concentração de dipicolinato de cálcio, é extraordinariamente resistente ao calor, à desidratação, à radiação e a agentes químicos. Uma vez formado, o esporo é metabolicamente inerte e pode permanecer latente por muitos anos. Os esporos são denominados **terminais** ou **subterminais**, dependendo da posição em relação à parede celular do bacilo a partir do qual ele se desenvolve.

Quando as condições ambientais se tornam apropriadas (água, nutrientes), ocorre a degradação enzimática da capa e o esporo se transforma, novamente, em uma célula bacteriana ativa metabolicamente e capaz de se reproduzir (Fig. 2.6).

Relevância clínica dos esporos bacterianos

A importância clínica dos esporos reside na extraordinária resistência ao calor e aos agentes químicos. Em decorrência dessa resistência, a esterilização não é adequadamente atingida pela fervura; outros métodos mais eficientes, como o vapor sobre pressão (autoclavação), são necessários para assegurar a esterilidade de itens utilizados com fins cirúrgicos (Cap. 37). Essa propriedade dos esporos bacterianos pode ser explorada quando eles são utilizados para avaliar a eficácia da esterilização por autoclaves; os esporos de *Bacillus stearothermophilus* e de outras espécies são empregados com esse fim.

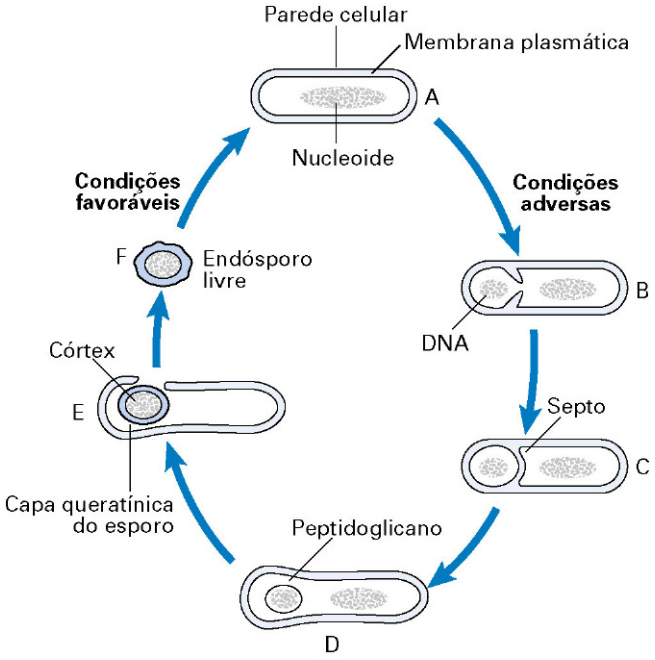


Fig. 2.6 Ciclo de esporulação. (**A**) Célula vegetativa; (**B**) crescimento da membrana citoplasmática para dentro; (**C**) desenvolvimento do pré-esporo; (**D**) pré-esporo completamente separado do citoplasma; (**E**) desenvolvimento do córtex e da capa queratínica do esporo; (**F**) liberação do esporo e conversão ao estado vegetativo em condições favoráveis.

Taxonomia

A classificação sistemática e a caracterização dos organismos dentro de grupos ordenados é denominada **taxonomia**. Um conhecimento aplicado de taxonomia é útil para o **diagnóstico microbiológico** e para os estudos de epidemiologia e de patogenicidade.

Como mencionado no início do capítulo, os organismos estudados na microbiologia médica enquadram-se nos domínios Bacteria, Archaea e Eucharya. Embora esse sistema de classificação seja baseado nas relações evolutivas ou homogeneidade genética das espécies representadas em cada domínio, uma maneira mais utilizada de classificação é empregada nos laboratórios de microbiologia clínica. Tal classificação é um tanto artificial, na medida em que as bactérias são classificadas de acordo com características **fenotípicas** (oposto a **genotípico**), o que facilita a identificação das mesmas. Essas características compreendem:

- **morfologia** (cocos, bacilos, espiroquetas)
- **propriedades de coloração** (Gram-positiva, Gram-negativa)
- **exigências culturais** (aeróbia, anaeróbia facultativa, anaeróbia)
- **reações bioquímicas** (sacarolíticas e assacarolíticas, de acordo com as reações de fermentação de açúcares)
- **estrutura antigênica** (sorotipos)

Algumas bactérias de importância médica podem ser classificadas de acordo com sua morfologia, características da coloração pelo Gram e exigências atmosféricas. Uma classificação simples de bactérias de importância médica é dada nas Figuras 2.7 e 2.8.

Taxonomia genotípica

Em contraste com os métodos de classificação fenotípica relatados, a classificação **genotípica** dos organismos em espécies torna-se de importância crescente e útil. A taxonomia genotípica explora as características genéticas que são mais estáveis do que as fenotípicas, que podem ser transitórias. Esses métodos avaliam essencialmente os graus de homologia do DNA dos microorganismos, com a finalidade de classificá-los em **espécies**.

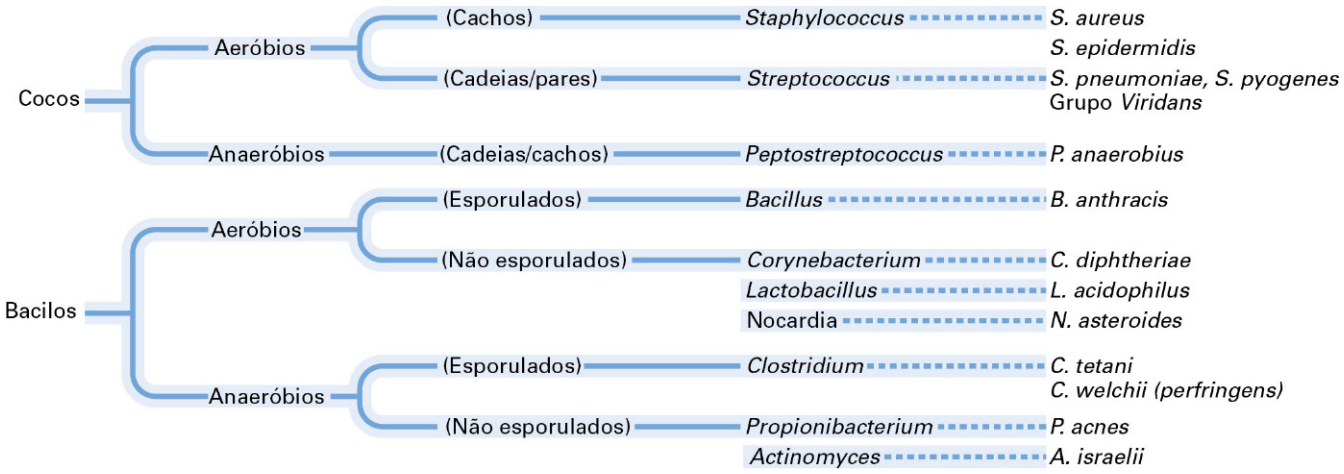


Fig. 2.7 Classificação simples das bactérias Gram-positivas.

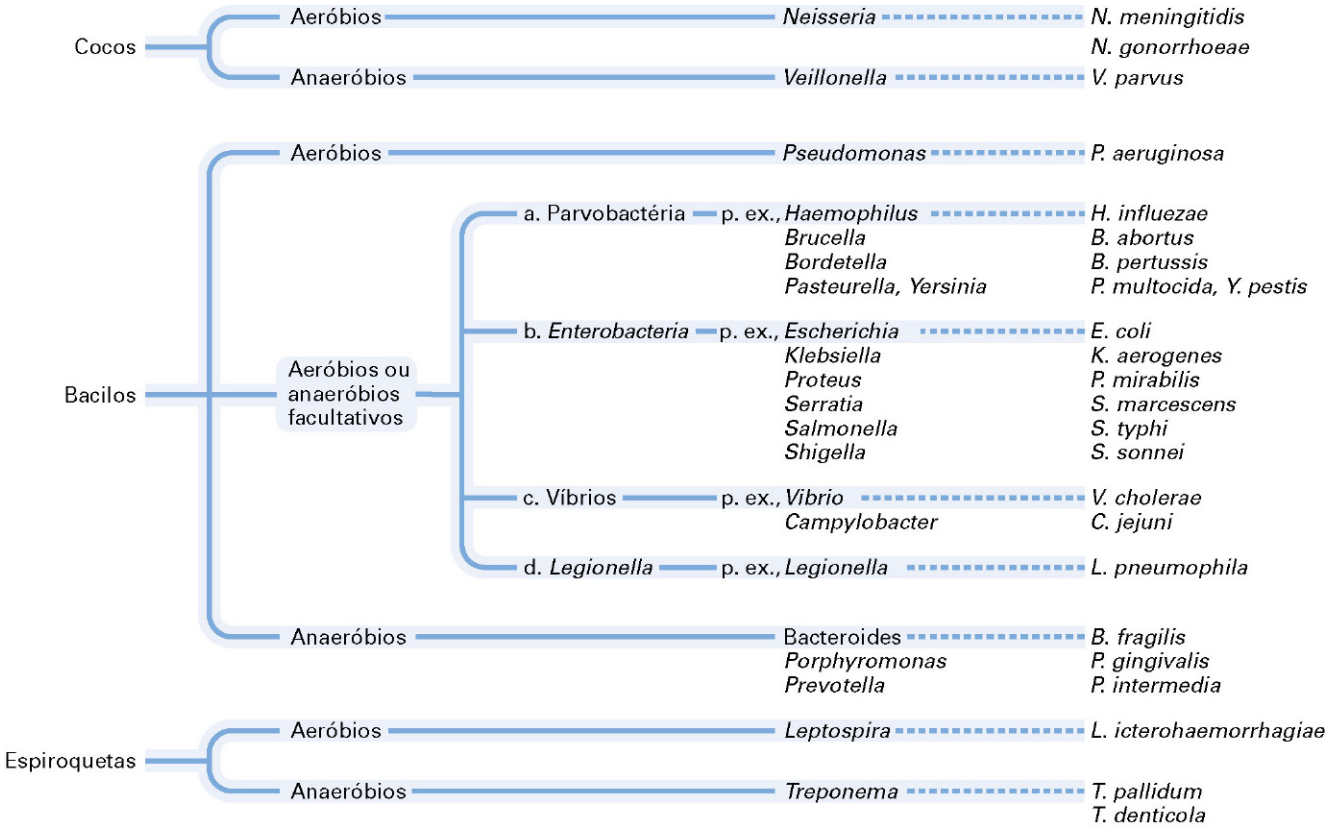


Fig. 2.8 Classificação simples das bactérias Gram-negativas.

São utilizados, por exemplo, métodos como determinação de conteúdo molecular de guanina e citosina (CG), ribotipagem, análises de polimorfismo de amplificação randômica (RAPD) e eletroforese em géis de agarose em campo alternado (PFGE). Novos métodos de tipagem bacteriana baseados nas sequências de nucleotídeos de RNA ribossomal (RNAr) se tornaram seguros para determinar a identidade bacteriana. Detalhes adicionais sobre esses métodos são dados no Capítulo 3.

Adicionalmente, as pesquisas recentes indicam que *habitats* de bactérias endógenas em humanos, incluindo a cavidade oral, abrigam micro-organismos que não podem ser cultivados utilizando-se técnicas laboratoriais rotineiras. As espécies **não cultiváveis** correspondem tanto a Bacteria quanto a Archaea, e só podem ser detectadas por técnicas moleculares ou por **metagenômica** (p. ex., por amplificação direta de RNA 16*S*). O papel desses novos filotipos de bactérias na saúde e na doença carece de elucidação.

Tanto os organismos cultiváveis quanto os não cultiváveis presentes na cavidade oral são atualmente denominados **"microbioma central"**. As análises desse microbioma central têm sido grandemente facilitadas pelo desenvolvimento de técnicas denominadas **pirossequenciamento** (um método de sequenciamento de DNA). Os resultados dos estudos de pirossequenciamento têm revelado que a cavidade oral pode conter mais de 1.000 espécies bacterianas diferentes (Cap. 31)!

Como os organismos recebem seus nomes?

Os organismos são nomeados de acordo com um sistema hierárquico, começando com a posição taxonômica **domínio**, seguida por **reino, filo, classe, ordem, família, gênero** e **espécie** (Tabela 2.3). O nome científico de um organismo é classicamente um binômio das duas últimas posições taxonômicas, ou seja, uma combinação do nome do gênero seguido pelo nome da espécie; por exemplo, *Streptococcus salivarius* (note que os nomes das espécies não começam com letra maiúscula). O nome é comumente escrito em itálico, com o nome do gênero abreviado (p. ex., *S. salivarius*). Quando os nomes das bactérias são usados como adjetivo ou como coletivo, não aparecem em itálico nem se iniciam com letra maiúscula (p. ex., enzimas estafilocócicas, lactobacilos).

Tabela 2.3 Posições hierárquicas na classificação dos organismos

Posição taxonômica	Exemplo
Domínio	Bacteria
Reino	Bacteria
Filo	Firmicutes
Classe	Bacilli
Ordem	Lactobacillales
Família	Lactobacillaceae
Gênero	*Lactobacillus*
Espécie	*Lactobacillus acidophilus*

FATOS-CHAVE

Nota: fatos e aspectos práticos clinicamente relevantes estão em *itálico*; palavras fundamentais estão em **negrito**.

- A palavra micro-organismo é usada para descrever um organismo que não pode ser visto sem o emprego de um microscópio.
- Os principais grupos de micro-organismos são **algas, protozoários, fungos, bactérias** e **vírus**, com tamanhos progressivamente decrescentes.
- Todas as células vivas são **procarióticas** (Archeae e Bacteria) ou **eucarióticas**.
- Os procariontes como as bactérias são células simples desprovidas de membranas internas ou organelas.
- Os **eucariontes têm núcleo, organelas** como as mitocôndrias e **membranas internas** complexas (p. ex., fungos, células humanas).
- As bactérias são divididas em duas classes principais de acordo com as características de coloração: **Gram-positiva** (azul-violeta) e **Gram-negativa** (vermelha).
- São **estruturas externas** à parede celular o **flagelo** (filamentos semelhantes a chicote), **fímbrias** ou *pili* (finos, curtos, capilares), **glicocálice** (camada limosa) e **cápsula**.
- Os flagelos são usados para o movimento, as fímbrias e os *pili* para adesão e o glicocálice para adesão, proteção e formação de biofilmes.
- O **peptideoglicano** da parede celular **é comum às bactérias Gram-positivas e Gram-negativas**, sendo mais espesso nas primeiras; determina rigidez e forma ao organismo.
- O peptideoglicano compreende longas cadeias de *ácido N-acetilmurâmico* e *N-acetilglicosamina*, ligados cruzadamente por cadeias peptídicas laterais e outras ligações cruzadas.
- *Os lipopolissacarídeos (LPS) são componentes integrais da membrana externa de bactérias Gram-negativas (mas não de bactérias Gram-positivas); os LPS são endotoxinas e, dessa forma, as bactérias Gram-positivas não podem produzir endotoxina.*
- As paredes celulares de bactérias como as **micobactérias** contêm lipídios (ácidos micólicos) que são resistentes à coloração pelo Gram; essas bactérias são chamadas de **organismos ácido-resistentes**.
- O **citoplasma bacteriano contém** material nuclear cromossômico — **nucleoide**, **ribossomos**, **grânulos** de inclusão/armazenamento.
- A formação de esporos ou **esporulação** é uma **resposta a condições adversas** dos *Bacillus* spp. e *Clostridium* spp.
- A **taxonomia** (**classificação sistemática de organismos** em grupos) pode ser realizada de acordo com morfologia, coloração, exigências culturais, reações bioquímicas, estrutura antigênica e composição do DNA.

Leituras sugeridas

Crielaard, W. (2008). Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults. *Journal of Dental Research*, *87*, 1016-1020.

Mims, C., Playfair, J., Roitt, I., Wakelin, D., & Williams, R. (1998). Microbes and parasites; and the host-parasite response. In *Medical microbiology* (2nd ed.). Chs 1 and 2. London: Mosby.

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Kobayashi, G. S., & Pfaller, M. A. (1998). Bacterial morphology and cell wall structure and synthesis; and bacterial metabolism and growth. In *Medical microbiology* (3rd ed.). Chs 3 and 4. St Louis: Mosby Year Book.

Parahitiyawa, N., Scully, C., Leung, W., Yam, W., Jin, L., & Samaranayake, L. P. (2010). Exploring the oral bacterial flora: current status and future directions. *Oral Diseases*, *16*, 136-145.

Raoult, D. (2005). The journey from *Rickettsia* to mimivirus. *ASM News*, *71*, 278-284.

Villareal, L. P. (2005). *Viruses and the evolution of life*. Washington, DC: ASM Press.

Wade, W. G. (2004). Non-culturable bacteria in complex commensal populations. *Advances in Applied Microbiology*, *54*, 93-106.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

2.1 Os procariontes são diferentes dos eucariontes pelo fato de:

A conterem ribossomos
B possuírem complexo de Golgi
C apresentarem seu material genético organizado no citoplasma
D se reproduzirem somente por divisão binária
E não conterem íntrons em seus RNAm

2.2 A cápsula bacteriana:

A medeia a adesão a superfícies
B impede a atividade dos fagócitos
C auxilia na identificação
D é antigênica
E em todas as espécies é composta por polissacarídeos

2.3 A partir da seguinte lista de componentes de estruturas bacterianas (A—G) correlacione a mais adequada associação aos descritores (1 — 8) dados a seguir:

A membrana citoplasmática
B ribossomos
C inclusões citoplasmáticas
D esporos
E nucleoide
F fímbria
G flagelo

1. associado à fosforilação oxidativa
2. medeia a mobilidade celular
3. fonte de energia armazenada
4. síntese de proteína
5. possibilita a sobrevivência em condições ambientais desfavoráveis
6. medeia a adesão ao hospedeiro
7. permite a transferência seletiva de moléculas para o interior e para o exterior da célula
8. parece um cromossomo individual

2.1	2.2	2.3	
A F	A V	A 1 e 7	G 2
B F	B V	B 4	
C V	C V	C 3	
D V	D V	D 5	
E V	E F	E 8	F 6

CAPÍTULO **3**

Fisiologia e genética bacteriana

Fisiologia bacteriana

Crescimento

As bactérias, como todos os demais organismos, necessitam de nutrientes para atividades metabólicas e para divisão celular, e crescem melhor em um ambiente que satisfaça essas necessidades. Quimicamente, as células bacterianas são constituídas de polissacarídeos, proteínas, lipídios, ácidos nucleicos e peptideoglicano, os quais são sintetizados para um crescimento bem-sucedido.

Necessidades nutricionais

Oxigênio e hidrogênio

O oxigênio e o hidrogênio são obtidos da água; assim, a água é essencial para o crescimento bacteriano. Adicionalmente, a tensão de oxigênio correta é necessária para um crescimento equilibrado. Enquanto o crescimento de bactérias aeróbias está limitado à disponibilidade de oxigênio, bactérias anaeróbias podem ser inibidas até mesmo em condições de baixa tensão de oxigênio.

Carbono

O carbono é obtido pelas bactérias de duas formas principais:

1. **Autotrófica**, pelas bactérias de vida livre, que não vivem em associação com outros organismos e utilizam dióxido de carbono como fonte de carbono.
2. **Heterotrófica**, pelas bactérias que vivem em associação com outros organismos, utilizam substâncias orgânicas complexas, tais como açúcares, como fonte de dióxido de carbono e energia.

Íons inorgânicos

Nitrogênio, enxofre, fosfato, magnésio, potássio e diversos elementos traço são necessários para o crescimento bacteriano.

Nutrientes orgânicos

Nutrientes orgânicos são essenciais em diferentes quantidades, dependendo da espécie bacteriana:

- Carboidratos são utilizados como fonte de energia e como substrato inicial para a biossíntese de muitas substâncias.
- Aminoácidos são cruciais para o crescimento de algumas bactérias.
- Vitaminas, purinas e pirimidinas em quantidades traço são necessárias para o crescimento.

Reprodução

As bactérias se reproduzem por um processo chamado de **divisão binária**, no qual a célula parental se divide para formar uma **progênie** de duas células. Isso resulta em uma **taxa de crescimento logarítmica** — uma bactéria vai produzir 16 bactérias após quatro gerações. A **duplicação** ou **tempo médio de geração** das bactérias pode variar (por exemplo, 20 min para *Escherichia coli*, 24 h para *Mycobacterium tuberculosis*); quanto menor o tempo de duplicação, mais rápida é a taxa de multiplicação. Outros fatores que afetam o tempo de duplicação incluem a quantidade de nutrientes, a temperatura e o pH do ambiente.

Ciclo de crescimento bacteriano

O ciclo de crescimento de uma bactéria tem quatro fases principais (Fig. 3.1):

1. **Fase *lag***: pode durar alguns minutos ou muitas horas, pois as bactérias não se dividem imediatamente e passam por um período de adaptação com intensa atividade metabólica.
2. **Fase log** (logarítmica, exponencial): ocorre rápida divisão celular, determinada pelas condições ambientais.
3. **Fase estacionária**: é atingida pelo esgotamento de nutrientes ou acúmulo de produtos tóxicos, o crescimento é lento até que o número de novas células, que são produzidas, fique equilibrado com o número de células que morrem. Nesse momento, as bactérias atingiram a **densidade celular máxima** ou **rendimento**.
4. **Fase de declínio ou de morte**: é marcada pelo declínio no número de células vivas.

Regulação do crescimento

O crescimento bacteriano é essencialmente regulado pelos nutrientes no ambiente. Entretanto, eventos regulatórios intracelulares e extracelulares podem modificar a taxa de crescimento. Fatores intracelulares incluem:

- **inibição do produto final**: a primeira enzima em uma via metabólica é inibida pelo produto final da via
- **repressão catabólica**: a síntese enzimática é inibida pelos catabólitos.

Fatores extracelulares que podem modificar o crescimento bacteriano são:

- **Temperatura**: temperatura ótima é necessária para atividade eficiente de muitas enzimas bacterianas,

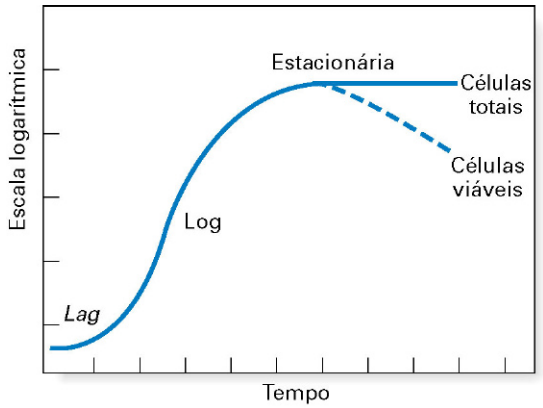


Fig. 3.1 Curva de crescimento bacteriano. *Lag*, fase *lag* do crescimento; Log, fase logarítmica do crescimento.

entretanto as bactérias podem crescer em uma vasta faixa de temperatura. Por consequência, as bactérias podem ser classificadas como:

- **mesófilas**, que crescem bem entre 25-40 °C, compreendendo a maioria das bactérias de importância médica (que crescem melhor na temperatura do corpo)
- **termófilas**, que crescem entre 55-80 °C (*Thermus aquaticus*, por exemplo, crescem em nascentes de águas termais, e suas enzimas, tais como *Taq* polimerase, são, portanto, resistentes ao calor, um fato explorado pelos biólogos moleculares na reação em cadeia da polimerase (PCR) (veja adiante))
- **psicrófilas**, que crescem a temperaturas abaixo de 20 °C.

- **pH**: para o crescimento bacteriano ótimo, a concentração de íon hidrogênio no ambiente deve ser em torno de pH 7,2-7,4 (ou seja, pH fisiológico). Entretanto, algumas bactérias (p. ex., lactobacilos) evoluíram para habitar nichos ecológicos, tais como as cavidades das cáries, onde o pH pode ser tão baixo quanto 5,0.

Crescimento aeróbico e anaeróbico

Uma boa oferta de oxigênio aumenta o metabolismo e o crescimento da maioria das bactérias. O oxigênio atua como aceptor de hidrogênio nas etapas finais de produção de energia, gerando duas moléculas: peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radicais livres superóxido (O_2). Ambos são tóxicos e por isso precisam ser destruídos. Duas enzimas são utilizadas pelas bactérias para descartar esses compostos tóxicos; a primeira é a **superóxido dismutase**, que catalisa a reação:

$$2O_2 + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$$

e a segunda é a **catalase**, que converte o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio:

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

As bactérias também podem ser classificadas de acordo com a sua capacidade de viver em um ambiente repleto de oxigênio ou livre de oxigênio (Fig. 3.2, Tabela 3.1). Isso tem importantes implicações práticas, pois espécimes clínicos devem ser

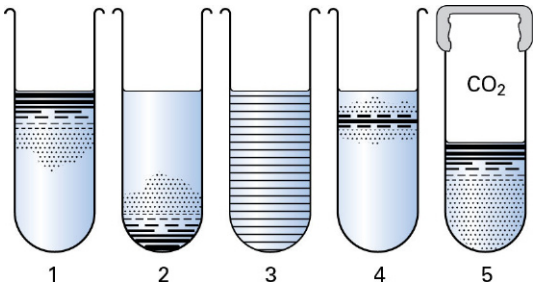


Fig. 3.2 Exigências atmosféricas das bactérias, como demonstrado em culturas mantidas sob agitação. (**1**) aeróbio obrigatório; (**2**) anaeróbio obrigatório; (**3**) anaeróbio facultativo; (**4**) microaerófilo; (**5**) micro-organismo capnofílico (crescimento em atmosfera enriquecida com dióxido de carbono). (Veja também a Tabela 3.1.)

Tabela 3.1 Efeito do oxigênio no crescimento bacteriano

Grau de oxigenação	Terminologia	Exemplo
Oxigênio é essencial para o crescimento	Aeróbio obrigatório	*Pseudomonas aeruginosa*
Cresce bem sob baixas concentrações de oxigênio	Microaerófilo	*Campylobacter fetus*
Cresce na presença ou ausência de oxigênio	Anaeróbio facultativo[a]	*Streptococcus milleri*
Cresce apenas na ausência de oxigênio	Anaeróbio obrigatório	*Porphyromonas gingivalis*

[a]Anaeróbios facultativos podem ser subagrupados em capnofílicos se crescerem bem na presença de 8-10% de dióxido de carbono (p. ex., *Legionella pneumophila*).

incubados no laboratório sob condições gasosas adequadas para o crescimento da bactéria patogênica. Assim, as bactérias podem ser classificadas como:

- **aeróbias obrigatórias (estritas)**, que necessitam de oxigênio para crescer porque seu sistema de geração de adenosina trifosfato (ATP) é dependente de oxigênio como aceptor de hidrogênio (p. ex., *M. tuberculosis*)
- **anaeróbias facultativas**, que utilizam o oxigênio para gerar energia pela respiração, caso presente, mas podem também usar a via fermentativa para sintetizar ATP na ausência de oxigênio suficiente (p. ex., bactérias orais como estreptococos do grupo *mutans*, *E. coli*)
- **anaeróbias obrigatórias (estritas)**, que não podem crescer na presença de oxigênio porque não têm superóxido dismutase, catalase ou ambas (p. ex., *Porphyromonas gingivalis*)
- **microaerófilas**, que crescem melhor em baixas concentrações de oxigênio (p. ex., *Campylobacter fetus*).

Genética bacteriana

Genética é o estudo da hereditariedade e da variabilidade. Todas as características hereditárias estão codificadas no DNA, exceto em vírus RNA.

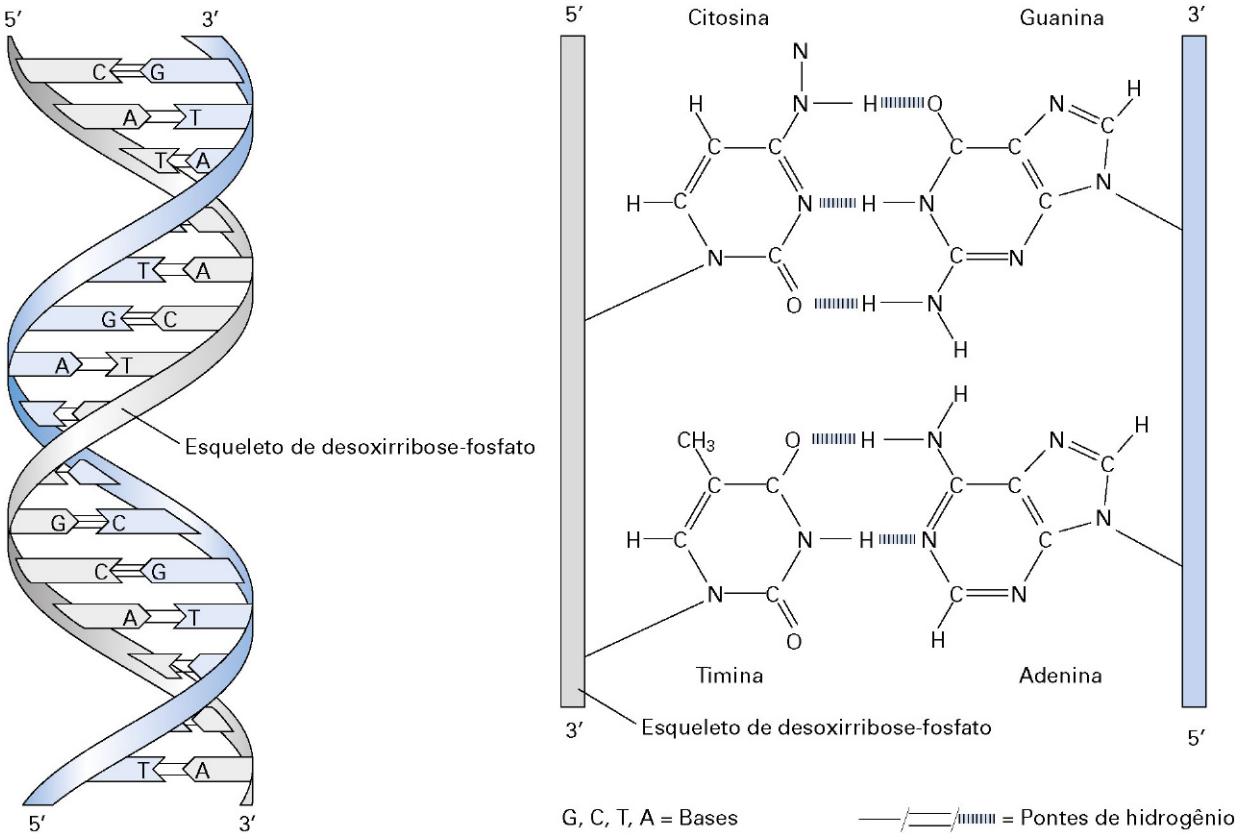


Fig. 3.3 Estrutura do DNA.

O cromossomo bacteriano

O cromossomo bacteriano contém a informação genética que define todas as características do micro-organismo. É único e constituído de fitas contínuas de DNA (Fig. 3.3), com uma estrutura circular e fechada, e está ligado à membrana celular do micro-organismo. O cromossomo bacteriano tem, "em média", peso molecular de 2×10^9.

Replicação

A replicação do cromossomo é um processo acurado que garante que as células descendentes recebam cópias idênticas da célula mãe. O processo de replicação é iniciado em um sítio específico no cromossomo (sítio *oriC*), onde as duas fitas de DNA são desnaturadas. Um complexo de proteínas se liga nesse sítio, promove a abertura da hélice e a replicação tem início. Cada uma das fitas serve como molde para uma rodada completa da síntese de DNA, que ocorre em ambas as direções (bidirecional) e em ambas as fitas, formando uma **bolha de replicação** (Fig. 3.4). Os dois sítios em que ocorre a replicação são chamados de **forquilhas de replicação**. À medida que a replicação prossegue, as forquilhas de replicação movimentam-se pela molécula, em direções opostas, abrindo as fitas de DNA e sintetizando duas novas fitas complementares. No final, as duas forquilhas de replicação encontram-se em um sítio de término. Das quatro fitas de DNA agora disponíveis, cada célula filha recebe uma fita parental e uma recém-sintetizada. Esse processo é chamado de **replicação semiconservativa**. A replicação cromossômica é sincronizada com a divisão celular, de modo que cada célula recebe um conjunto complemento do DNA da célula mãe.

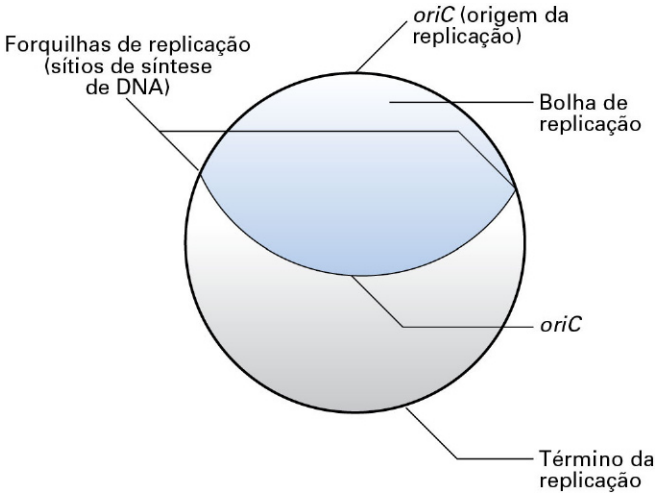


Fig. 3.4 Replicação bidirecional de um cromossomo bacteriano circular.

A principal enzima que medeia a replicação do DNA é a **DNA polimerase DNA-dependente**. Entretanto, diversas outras enzimas também participam do processo. Quando ocorrem erros durante a replicação do DNA, mecanismos de reparo retiram a sequência de nucleotídeos incorreta, com nucleases, substituindo-os pelos nucleotídeos corretos e religando a sequência.

As bactérias desenvolveram mecanismos para remover DNA "estranho" do seu genoma. **Enzimas de restrição** são usadas para essa finalidade e clivam sequências específicas do DNA

de fita dupla. Os fragmentos de DNA que são produzidos por ação das enzimas de restrição apresentam peso molecular variado e podem ser evidenciados no laboratório por eletroforese em gel. Consequentemente, essas enzimas de restrição são usadas em muitas técnicas laboratoriais analíticas para clivar o DNA e caracterizar bactérias e vírus (veja adiante).

Genes

O código genético de bactérias está contido em uma série de unidades denominadas **genes**. Como as bactérias normalmente apresentam um cromossomo com um conjunto de genes, são chamadas de organismos **haploides** (em oposição aos organismos superiores que apresentam dois conjuntos do número de cromossomos e são denominadas **diploides**).

Um gene é uma cadeia de nucleotídeos formados por **bases purínicas** e **pirimidínicas**. A informação genética está codificada em grupos de três nucleotídeos adjacentes ou **códons**. Cada códon, ou código de nucleotídeos em tripletes, corresponde a um aminoácido específico ou uma sequência reguladora, por exemplo, código de início e de término. Dessa forma, os genes estruturais determinam a sequência de aminoácidos que forma a proteína, que é o produto do gene.

O material genético de uma bactéria típica (p. ex., *E. coli*) compreende um DNA único, circular, com peso molecular de cerca de 2×10^9 e composto de aproximadamente 5×10^6 pares de base, que por sua vez codificam cerca de 2.000 proteínas.

Variabilidade genética em bactérias

A variabilidade genética pode ocorrer como resultado de mutação ou transferência de genes.

Mutação

A mutação é uma modificação na sequência de bases do DNA, que tem como consequência a incorporação de aminoácidos diferentes em uma proteína, resultando em um fenótipo alterado. As mutações são o resultado de três tipos diferentes de modificações, como descrito a seguir.

Substituição de bases

Ocorre durante a replicação do DNA quando uma base é inserida no lugar de outra. Quando a substituição da base resulta em um códon que determina a inserção de um aminoácido diferente, é chamada de mutação *missense*. Quando a substituição da base gera um códon de terminação e ocorre finalização da síntese proteica prematuramente, é chamada de mutação sem sentido (*nonsense*). Esta última gera uma proteína imcompleta.

Mutações por mudança do quadro de leitura

Ocorrem quando um ou mais pares de base são adicionados ou excluídos, o que altera o quadro de leitura nos ribossomos, resultando na incorporação de um aminoácido errado e na produção de uma proteína inativa.

Inserção

A inserção de sequências de DNA (p. ex., transposons) ou de uma base adicional pode causar alterações significativas nas sequências de leitura e nos genes adjacentes (Fig. 3.5).

As mutações podem ser induzidas por agentes químicos, radiações ou vírus.

Transferência de genes

A transferência de informação genética pode ocorrer por:

- conjugação
- transdução
- transformação
- transposição.

Clinicamente, a consequência mais importante da transferência de DNA é a disseminação de uma célula bacteriana para outra, dos genes de resistência aos antimicrobianos.

Conjugação

Ocorre pelo contato entre duas células bacterianas, durante o qual o DNA é transferido da célula doadora para a receptora (Fig. 3.6A). O processo de transferência é controlado por um **plasmídeo F (fertilidade)**, que carreia os genes necessários para promover o contato entre as células, incluindo a expressão da proteína pilina, que forma o *pili* sexual (tubo de conjugação). Durante a união, o *pili* da bactéria doadora, que carreia o fator F (F+) liga-se à superfície da célula bacteriana receptora. Esta última é desprovida de plasmídeo F (F−). As células, então, entram em contato direto devido ao "recolhimento" do *pili* sexual. Então, o DNA do fator F é clivado enzimaticamente, e uma fita é transferida para dentro da célula receptora, através da formação de uma "ponte". O processo se completa pela síntese da fita complementar e formação do plasmídeo F, de fita dupla, em ambas as células, doadora e receptora. Nesse momento, a receptora passa a ser uma célula F+, que tem a capacidade de transmitir o plasmídeo para outras células. O novo DNA pode se integrar ao DNA da bactéria receptora e passar a ser um componente estável do seu material genético. A transferência completa do DNA bacteriano dura cerca de 100 min.

Transdução

Transdução é um processo de transferência de DNA por meio de um vírus bacteriano — um **bacteriófago (fago)**. Durante a replicação do fago, um fragmento do DNA bacteriano é incorporado, acidentalmente, a uma partícula de fago e é carreado para dentro da célula receptora no momento da infecção (Fig. 3.6B). Existem dois tipos de transdução:

1. Transdução generalizada ocorre quando o fago carreia um segmento de qualquer parte do cromossomo bacteriano. Isso pode ocorrer quando o DNA bacteriano é fragmentado após a infecção pelo fago, e segmentos do mesmo tamanho do DNA fágico são incorporados dentro dessas partículas.
2. Transdução especializada ocorre quando o DNA do fago que já tenha sido integrado ao DNA bacteriano é excisado. Durante esse processo, carreia com ele partes adjacentes do DNA bacteriano. Genes do fago podem causar modificações no fenótipo da bactéria hospedeira; por exemplo, a produção de toxina por *Corynebacterium diphteriae* é controlada por um gene fágico. Essa propriedade desaparece assim que o DNA do fago venha a ser perdido em sucessivos ciclos reprodutivos.

Plasmídeos também podem ser transferidos para outra bactéria por transdução. Entretanto, o plasmídeo doado pode funcionar de forma independente, sem ocorrer recombinação com o DNA bacteriano. A capacidade de produzir uma enzima que destrói a penicilina (β-lactamase) é mediada por plasmídeos que são transferidos por transdução entre estafilococos.

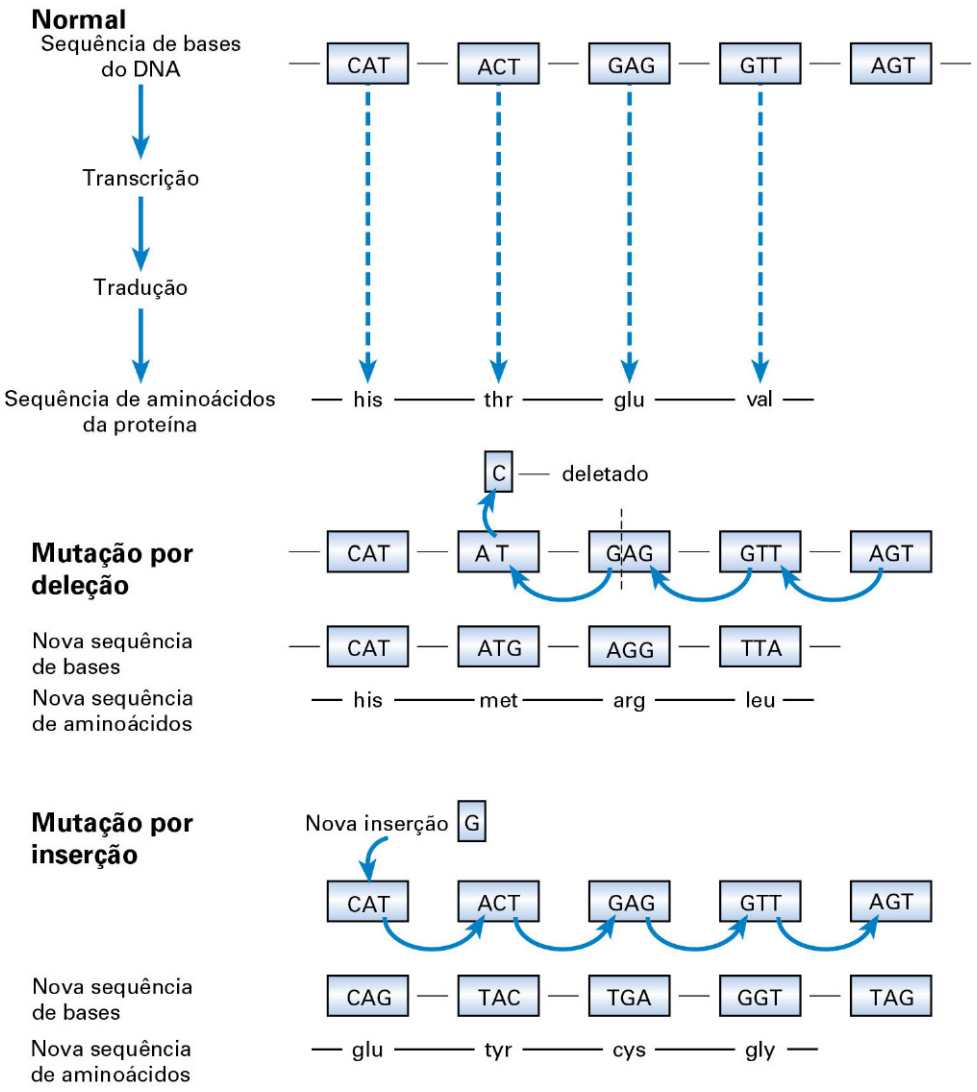


Fig. 3.5 Eventos que acarretam mutação: efeito da deleção e inserção de uma única base na sequência de aminoácidos (e na qualidade da proteína assim produzida).

Transformação

É a transferência de DNA bacteriano exógeno de uma célula para outra. Ocorre na natureza quando bactérias que morrem liberam seu DNA, que é capturado pelas células receptoras onde sofre recombinação. Esse processo parece desempenhar um papel insignificativo para as doenças (Fig. 3.6C).

Transposição

Ocorre quando elementos transponíveis (transposons, veja adiante) se movem de um sítio no DNA para outro, dentro do genoma de um mesmo micro-organismo (p. ex., *E. coli*). Os elementos transponíveis mais simples, chamados "sequências de inserção", são menores do que 2 kilobases em tamanho e codificam a enzima (*transposase*) necessária para "saltar" de um local para o outro (Fig. 3.6D).

Recombinação

Quando o DNA é transferido de uma célula doadora para uma receptora, por um dos mecanismos a seguir, ele se integra no genoma hospedeiro por um processo chamado recombinação. Existem dois tipos de recombinação:

1. **Recombinação homóloga**, na qual dois segmentos de DNA que apresentam extensas regiões de homologia pareiam e trocam fragmentos pelos processos de quebra e junção.
2. **Recombinação não homóloga**, na qual pouca homologia é necessária para que haja recombinação. Diversas enzimas (p. ex., endonucleases, ligases) estão envolvidas no processo de recombinação.

Plasmídeos

Plasmídeos são moléculas de DNA extracromossômico, circular, de fita dupla e com tamanho variando de 1-200 MDa. São capazes de replicar independentemente do cromossomo bacteriano (ou seja, são replicons). Plasmídeos ocorrem em ambos os grupos bacterianos, Gram-positivos e Gram-negativos, e diferentes plasmídeos podem, frequentemente, coexistir em uma célula.

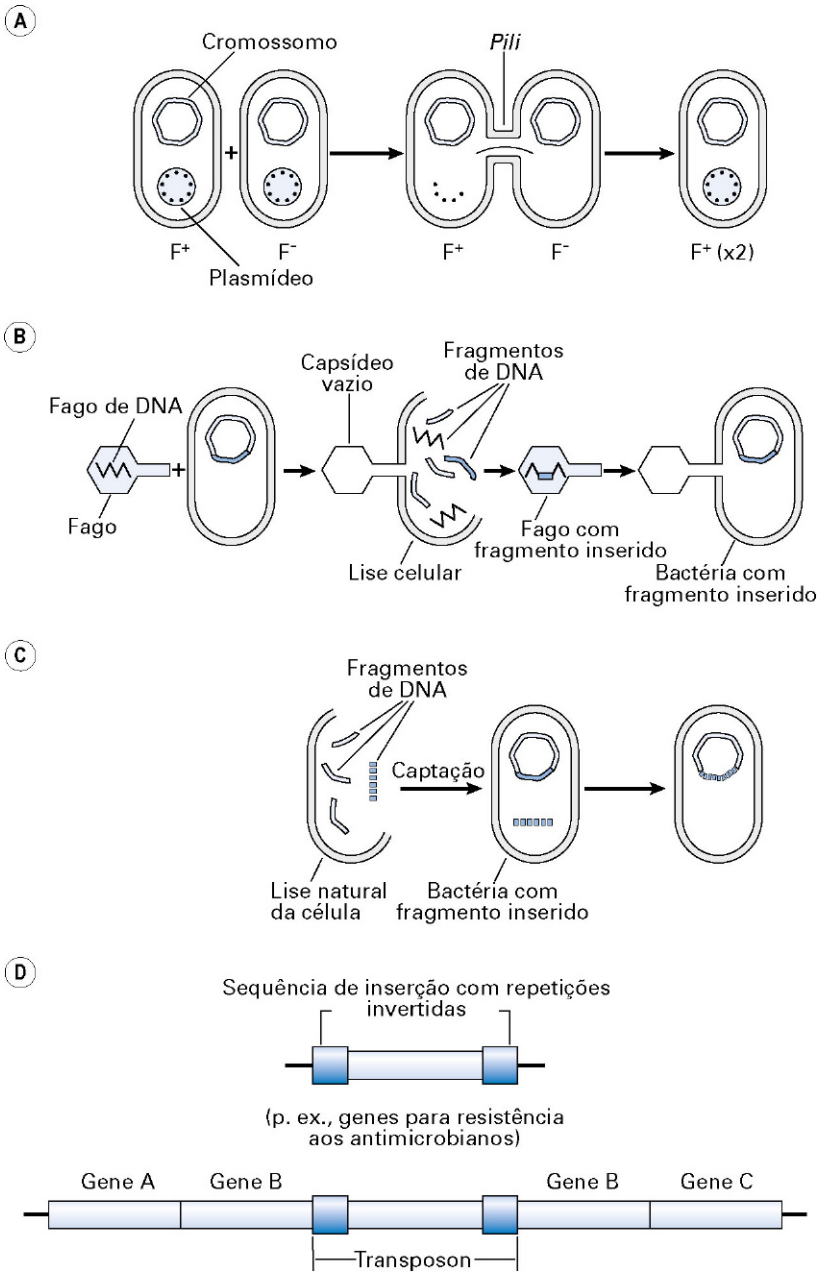


Fig. 3.6 Transferência de genes. (**A**) **Conjugação**: transferência de um gene plasmidial por conjugação (veja texto); (**B**) **transdução**: transferência de gene, de uma bactéria para outra, mediada por fago; (**C**) **transformação**: transferência de gene por captação do DNA bacteriano exógeno por outra bactéria que esteja próxima (não é mediada por plasmídeo ou fago); (**D**) **transposição**: transposons (genes saltadores) podem se mover de um sítio no DNA para outro, inativando assim o gene receptor e conferindo novas características, como resistência aos antimicrobianos.

Plasmídeos transmissíveis (conjugativos) podem ser transferidos célula a célula por conjugação. Eles contêm cerca de 10-12 genes responsáveis pela síntese do *pili* sexual e por enzimas necessárias para a transferência; devido ao seu tamanho grande, apenas poucas cópias (uma a três) por célula estão, normalmente, presentes.

Plasmídeos não transmissíveis são pequenos e não apresentam genes para a sua transferência. Entretanto, eles podem ser mobilizados por plasmídeos corresidentes que contenham os genes necessários à transferência. Podem estar presentes em muitas cópias (até 60 por célula).

Relevância clínica dos plasmídeos

Várias funções de importância médica das bactérias são atribuídas aos plasmídeos (ou seja, são codificadas por plasmídeos). As características codificadas por plasmídeos incluem:

- resistência aos antimicrobianos (carreada por plasmídeos R)
- produção de colicinas (toxinas que são produzidas por muitas espécies de enterobactérias e que são letais para outras bactérias)

- resistência a metais pesados, tais como mercúrio (componente ativo de alguns antissépticos) e prata — mediado por enzimas redutases
- *pili* (fímbria), que medeia a aderência das bactérias às células epiteliais
- exotoxinas, incluindo diversas enterotoxinas.

Transposons

Transposons, também chamados de **genes saltadores**, são segmentos de DNA que se translocam rapidamente de uma região para outra, dentro ou entre DNAs de bactérias, plasmídeos e bacteriófagos. Dessa forma, os plasmídeos podem se tornar uma parte complementar dos genes cromossômicos. Curiosamente, quando os transposons se transferem para outra região, normalmente o que se move é uma cópia, permanecendo o original no mesmo local (como fotocópia), *in situ*. Os transposons não necessitam apresentar extensa homologia entre suas sequências repetidas terminais e o local de inserção no DNA receptor.

Os transposons podem codificar para enzimas metabólicas e de resistência aos antimicrobianos e para toxinas. Também causam mutações nos genes aos quais se inserem ou alteram a expressão de genes próximos.

Ao contrário dos plasmídeos e dos vírus bacterianos, os transposons não podem replicar de forma independente da célula receptora. Mais de um transposon pode estar inserido no DNA; por exemplo, um plasmídeo pode conter diversos transposons carreando genes de resistência aos antimicrobianos. Assim, os transposons podem saltar:

- de um DNA genômico hospedeiro para um plasmídeo
- de um plasmídeo para outro
- de um plasmídeo para um DNA genômico.

Tecnologia do DNA recombinante em microbiologia

Por definição, todas as espécies classificadas têm em algum lugar do seu genoma uma sequência única de DNA ou RNA que a distingue de outra espécie. No diagnóstico microbiológico, essa particularidade é utilizada para caracterizar os micro-organismos, e a sequência específica do patógeno agressor pode ser identificada por meio de uma série de técnicas interessantes, a partir de amostras do paciente.

Clonagem de genes

A clonagem de genes é a incorporação artificial de um ou mais genes a um genoma de uma nova célula hospedeira por várias técnicas de recombinação genética.

O DNA candidato à clonagem é primeiramente extraído, purificado e cortado ou clivado em pequenos fragmentos por **enzimas de restrição**, deixando terminais coesivos. Estes são, então, inseridos em um vetor de DNA. Inicialmente, o vetor é clivado com a mesma enzima, produzindo assim terminais coesivos complementares. Os terminais do vetor e do segmento a ser clonado são, então, unidos ou ligados por enzimas chamadas **DNA ligases**, produzindo uma molécula de DNA recombinante. Esse processo pode ser utilizado, também, para clonagem de RNA que será posteriormente convertido em DNA por ação da enzima **transcriptase reversa**. O vetor usado para transferência de genes é geralmente um plasmídeo ou um vírus.

O vetor com o DNA integrado tem de ser inserido em uma célula, para a obtenção de múltiplas cópias do micro-organismo que expressa o gene selecionado. Isso pode ser feito por:

- **transformação** (veja anteriormente) — muito popular devido à sua simplicidade, mas é necessário a identificação de células competentes
- **eletroporação** — nesse caso, uma corrente elétrica produz poros na membrana da célula para a entrada do vetor
- **biolística ou arma gênica** (gene *gun*) — partículas de tungstênio ou de ouro são revestidas com o vetor e projetadas dentro das células por meio de um jato de hélio
- **microinjeção** — injeção manual do vetor diretamente dentro da célula por uma micropipeta de vidro.

A inserção do vetor contendo o DNA recombinante não significa necessariamente que toda a progênie bacteriana vá apresentar o inserto porque o processo de integração do vetor é relativamente aleatório. A fim de selecionar o clone bacteriano que expressa o gene recombinante, manobras adicionais têm sido adotadas. Por exemplo, pode-se escolher um vetor plasmidial que carreie resistência aos antimicrobianos A e B. Caso o DNA "estranho" seja inserido no meio do gene A, que confere resistência ao antimicrobiano A, como consequência esse gene será inativado. Dessa forma, a célula bacteriana com o DNA "estranho" clonado pode ser selecionada e é chamada de **biblioteca genômica**.

Sondas genéticas

Sondas de DNA

Muito utilizadas no diagnóstico microbiológico, as sondas genéticas são segmentos de DNA marcados radiotivamente ou com marcadores quimioluminescentes. As sondas carreiam uma única fita de DNA, complementar à do patógeno a ser identificado na amostra clínica. Existem diferentes tipos de sondas de DNA:

- **DNA total** — são derivadas do DNA cromossômico e utilizadas na busca de micro-organismos que ainda não tenham sido bem caracterizados. Devido ao seu tamanho relativamente grande, é comum a ocorrência de reações não específicas, e esse método não é completamente confiável.
- **DNA clonado** — semelhantes porém menores, e as reações são mais específicas. São geralmente orientadas para identificação de genes específicos no organismo-alvo.

Sondas de oligonucleotídeos

Sondas de oligonucleotídeos são baseadas na região variável do gene que codifica o RNA ribossomal 16*S* (rRNA). As sequências de nucleotídeos desse gene em diversos micro-organismos já foram bem caracterizadas e é sabido que são conservadas entre as espécies, com exceção de diversas pequenas regiões que são variáveis. Essa propriedade auxilia na construção de sondas de oligonucleotídeos específicos, com cerca de 18-30 bases, que são muito mais específicas do que as sondas de DNA.

Sondas de RNA

A síntese de proteínas nas células é dependente do rRNA, e qualquer mutação nessa molécula leva à morte celular. Além disso, o rRNA é altamente espécie-específico, e essa propriedade é explorada na produção de sondas RNA que são úteis tanto para o diagnóstico microbiológico como para estudos taxonômicos. As sondas mais utilizadas são para RNA 5*S*, 16*S* e 23*S*.

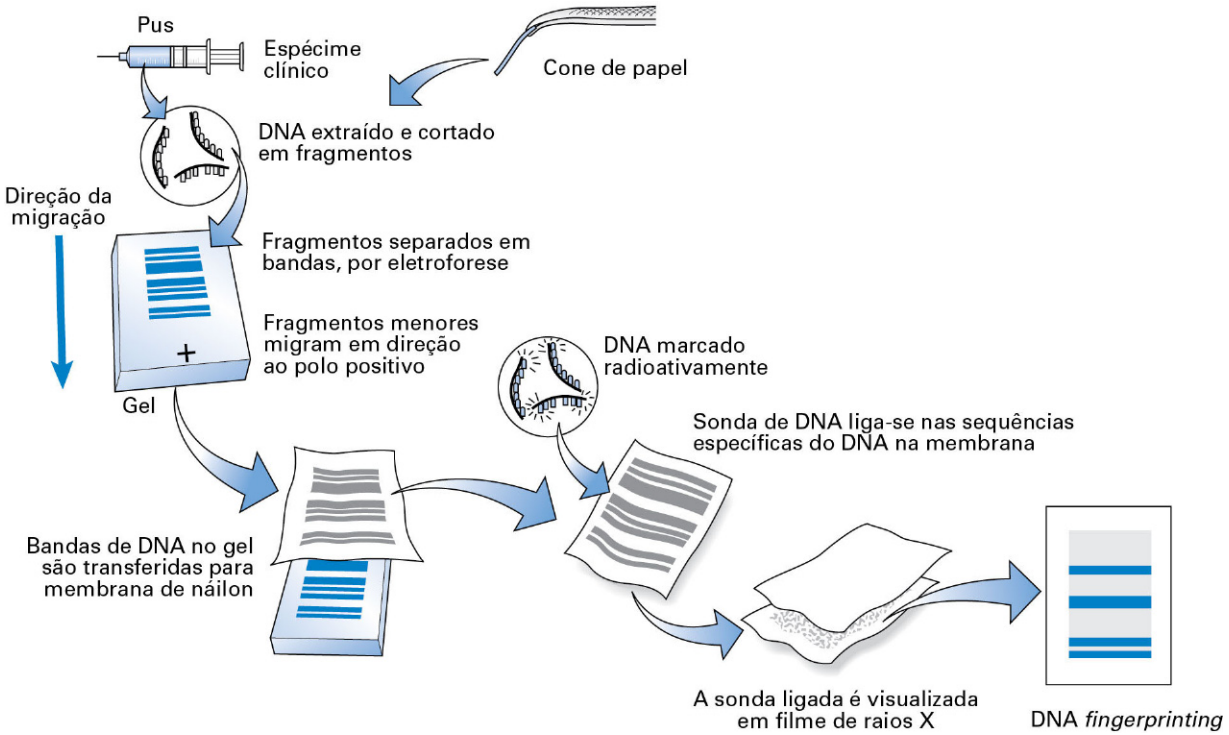


Fig. 3.7 Construção de um *fingerprinting* de DNA de micro-organismos a partir de espécimes clínicos.

Sondas DNA/RNA e a microbiologia oral

O cultivo da mistura complexa de bactérias que residem na cavidade oral é problemático. Além disso, sabe-se atualmente que diversos gêneros bacterianos são difíceis e, em algumas situações, quase impossíveis de ser cultivados. A utilização de sondas de DNA e RNA tem auxiliado na obtenção de uma imagem mais completa da microbiota oral. Por exemplo, em laboratórios de rotina podem ser utilizados conjuntos comerciais de identificação que também são capazes de quantificar a microbiota em **periodontopatias**, a partir de amostras de biofilme subgengival obtidas de uma bolsa periodontal (Fig. 3.7). Além disso, as amostras em cones de papel podem ser enviadas por correio para laboratórios distantes, para identificação, pois a morte dos microganismos não interfere nos resultados, evitando os procedimentos mais complicados associados ao cutivo convencional.

Reação em cadeia da polimerase

As técnicas de clonagem de genes revolucionaram os avanços da biologia molecular nos anos 1970. O evento análogo que ocorreu nos anos 1980 foi a invenção da metodologia da reação em cadeia da polimerase, a PCR (*polymerase chain reation*). É uma técnica simples, na qual uma pequena região da molécula de DNA, um único gene, por exemplo, pode ser copiado repetitivamente pela enzima DNA polimerase (Fig. 3.8). Essa técnica, em combinação com diversas outras descritas a seguir, é utilizada na identificação de bactérias não cultiváveis da cavidade oral e de outros sítios do organismo (Fig. 3.9).

Materiais

São necessários os seguintes materiais:

- a região da molécula de DNA a ser amplificada
- *Taq* polimerase (uma enzima termoestável de *T. aquaticus* (daí, *Taq*), uma espécie bacteriana que vive em águas termais)
- desoxirribonucleotídeos 5′-trifosfatos (dNTP): adenina, guanina, citosina e timina
- oligonucleotídeos iniciadores (*primers*), com uma sequência conhecida do DNA.

Método

1. Escolher a região da molécula de DNA onde as sequências de nucleotídeos são conhecidas. (As sequências do DNA têm de ser conhecidas para que dois pequenos oligonucleotídeos possam hibridizar, um para cada fita da dupla hélice da molécula de DNA, para que a PCR tenha início.)
2. Primeiro, a fita dupla de DNA é separada em fitas simples, por aquecimento a 94 °C (etapa de **desnaturação**).
3. Agora, os oligonucleotídeos atuam como iniciadores da síntese de DNA e ligam-se (ou hibridizam) com a região adjacente à sequência-alvo, delimitando assim a região a ser copiada e amplificada (etapa de hibridização; cerca de 55 °C).
4. A enzima DNA polimerase (*Taq* polimerase) e os nucleotídeos são adicionados ao DNA molde, com os iniciadores pareados e incubados a 72 °C para a síntese das fitas complementares ou **amplicons** (**etapa de síntese**).
5. A mistura é aquecida mais uma vez a 94 °C para separação das fitas recém-sintetizadas (amplicons) das fitas-molde.
6. A solução é resfriada, permitindo que mais iniciadores hibridizem nas suas respectivas posições, incluindo as fitas recém-sintetizadas.
7. Ocorre uma segunda rodada de síntese de DNA (dessa vez em quatro fitas) com o auxílio da *Taq* polimerase.
8. Após a terceita etapa de **desnaturação-hibridização**, o ciclo da PCR será repetido, normalmente, 25-30 vezes (em um termociclador), resultando em acúmulo

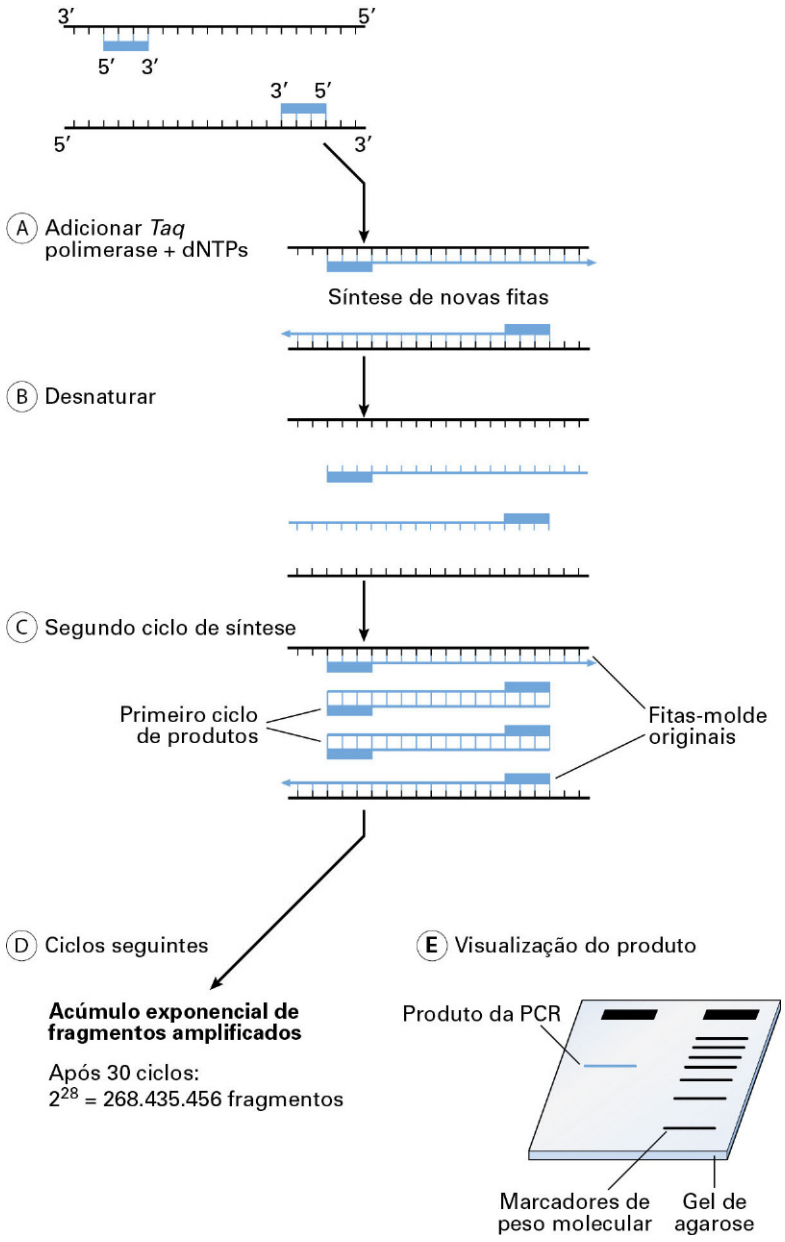


Fig. 3.8 Reação em cadeia da polimerase (PCR). dNTP, desoxiribonucleotídeo 5′-trifosfato.

exponencial de milhões de cópias do fragmento amplificado (amplicons).

9. Finalmente, uma amostra da mistura da reação é corrida em um sistema de eletroforese em gel de agarose para visualização do produto, que se manifesta como uma banda discreta após coloração com brometo de etídeo (Fig. 3.8).
10. A última etapa não está presente nas variações mais recentes da PCR, como PCR em tempo real, na qual o amplicon pode ser identificado usando sondas marcadas e marcação com fluoróforos (veja adiante).

PCR e suas variações

A metodologia básica de PCR foi atualmente modificada para fornecer sofisticados instrumentos de análise. As principais características das três variações da PCR frequentemente utilizadas, denominadas *nested* (PCR com oligonucleotídeos externos e internos), *multiplex* e tempo real, são apresentadas a seguir.

PCR *nested*

Nesse caso, dois conjuntos de iniciadores são usados: o primeiro conjunto é usado para uma rodada inicial de amplificação. O segundo conjunto de iniciadores, especificamente escolhido para anelar uma sequência interna do **amplicon**, reamplifica a região específica; a PCR *nested* aumenta a sensibilidade da PCR convencional.

PCR *multiplex*

Nesse método, mais de um *locus* de nucleotídeo é amplificado simultaneamente, utilizando múltiplos conjuntos de iniciadores, economizando, assim, tempo e recursos; a PCR *multiplex* aumenta a especificidade e pode identificar os micro-organismos de forma mais acurada.

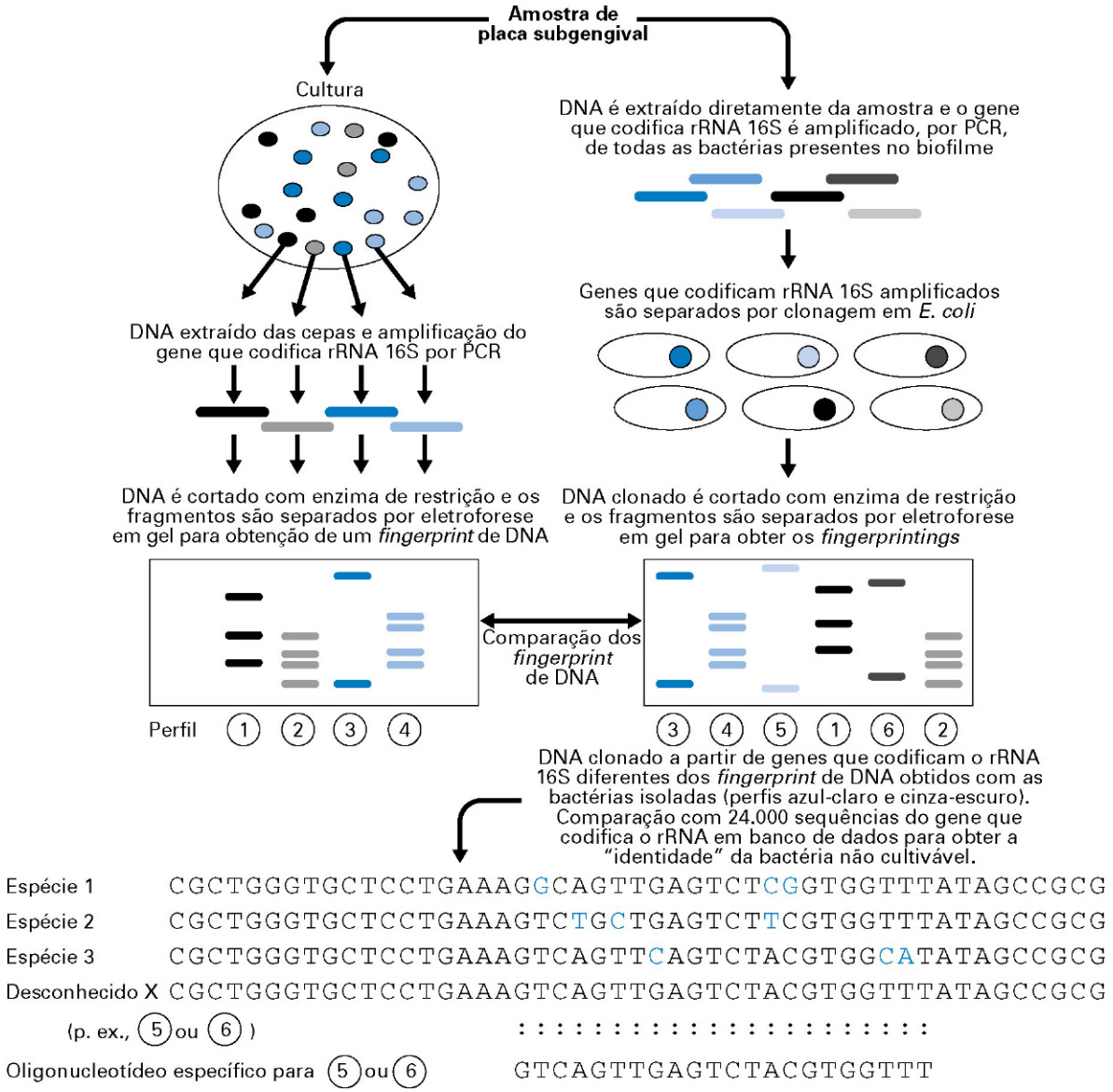


Fig. 3.9 Uso da metodologia de reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificar bactérias não cultiváveis obtidas de amostras de biofilme subgengival. (Modificada de Jenkinson, H e Dumok, D. (1999). Dental Update 26:191-197, com permissão de George Warman Publications (UK) Ltd.)

PCR em tempo real

A PCR convencional requer eletroforese em gel para análise dos amplicons. Na PCR em tempo real, essa etapa é automaticamente realizada em tempo real, e a sequência-alvo é identificada em um sistema fechado, utilizando marcação com fluoróforos ou outros tipos semelhantes de marcação das sondas. Outras vantagens estão relacionadas à versatilidade do sistema, permitindo: (1) a análise de múltiplos amplicons em sequências de tempo específico durante o período de reação; (2) estimativa semiquantitativa do produto; e (3) avaliação *multiplex* dos produtos (veja anteriormente). A desvantagem é que é uma tecnologia relativamente cara.

Por que a PCR é amplamente utilizada?

Agumas razões para o uso da PCR ser tão difundido:

- **Para estudar quantidades mínimas de DNA**, pois uma única molécula de DNA é suficiente para uma reação de amplificação (por isso é usada em estudos forenses, arqueologia e paleontologia).
- **Uso em procedimentos de diagnóstico clínico rápido**. A sensibilidade da PCR tem motivado seu uso em diagnóstico rápido das doenças virais, bacterianas, fúngicas e outras. Por exemplo, amplificação do DNA viral no espécime clínico do paciente pode ser feita em poucas horas e, em algumas situações, antes mesmo do início dos sintomas.
- **Amplificação do RNA**. Nesse caso, a molécula de RNA precisa ser primeiramente convertida em DNA complementar (cDNA) de fita simples com uma enzima chamada transcriptase reversa (que transcreve o código no RNA em DNA de maneira reversa). Uma vez que essa etapa inicial seja realizada, são adicionados os iniciadores da PCR e a *Taq* polimerase; a partir de então, o procedimento experimental é idêntico à metodologia convencional.
- **Comparação de diferentes genomas**. A amplificação randômica com iniciadores curtos pode ser utilizada

em estudos filogenéticos, que são estudos da história evolucionária e linhagens das espécies ou grupos de micro-organismos descendentes. Essa técnica é chamada de **amplificação randômica do DNA polimórfico** (RAPD, *random amplification of polimorphic DNA*).

Outras técnicas para tipagem genotípica dos micro-organismos

Análise por enzima de restrição

O *fingerprint* genético do organismo é obtido por extração do DNA e corte (ou clivagem) da molécula em pontos específicos por **endonucleases de restrição**. Os fragmentos de DNA assim gerados são corridos em eletroforese em gel de agarose e visualizados sob luz ultravioleta, após coloração com brometo de etídeo. Os padrões de bandas produzidos no gel (os *fingerprints* de DNA) podem ser comparados ou contrastados com os de outras cepas. Esse é o método molecular originalmente utilizado na genotipagem dos micro-organismos, mas tem sido suplantado por métodos mais modernos que são mais discriminatórios.

Polimorfismo de tamanho de fragmentos de restrição

No polimorfismo de tamanho de fragmentos de restrição (RFLP, *restriction fragment lengh polymorphism*), o DNA é primeiramente clivado com endonucleases de restrição e separado em gel de agarose. Posteriormente, os fragmentos separados são transferidos por *blotting* para uma membrana de nitrocelulose ou de náilon por uma metodologia chamada ***Southern blotting***, e sondas de DNA, construídas de genes de micro-organismos conhecidos (espécies ou cepas), são hibridizadas na membrana; estas vão se ligar a sequências complementares dos fragmentos na membrana, revelando a identidade da espécie ou cepa.

Eletroforese em campo pulsado

A eletroforese em campo pulsado (PFGE, *pulsed-field gel eletrophoresis*) é semelhante ao RFLP. Nesse caso, o DNA cromossômico de um organismo é clivado em fragmentos relativamente grandes por enzimas de restrição. Os fragmentos resultantes são separados em gel de agarose com auxílio de um campo elétrico pulsado, no qual a polaridade é regularmente revertida. Pedaços grandes do cromossomo normalmente não são separados por eletroforese convencional em gel de agarose, daí a necessidade do campo elétrico pulsado/reverso.

Pirossequenciamento

O pirossequenciamento é uma das técnicas mais novas e confiáveis de sequenciamento de DNA. É baseado no princípio do sequenciamento pela síntese. É chamado assim porque se baseia na detecção da liberação de pirofosfato na incorporação de nucleotídeos, diferentemente do método de terminação da cadeia com dideoxinucleotídeos usados nas técnicas com PCR. Utiliza reações enzimáticas de quimioluminescência e técnicas de fotodetecção que são altamente automatizadas, rápidas e sensíveis.

A era das "ômicas"

Com o advento do novo milênio, tem havido uma explosão de tecnologia digital computadorizada, e seu uso tem levado a um avanço paralelo do conhecimento de nossa biosfera. Por sua vez, isso tem levado ao desenvolvimento focal de subdisciplinas como genômica, proteômica e metabolômica — o que é chamado de era das "ômicas". Essas novas tecnologias têm resultado em significativo impacto na identificação de micro-organismos, particulamente aqueles que não são cultiváveis no laboratório (bactérias não cultiváveis) e na elucidação dos seus mecanismos de patogenicidade e resistência aos antimicrobianos. Uma breve introdução aos vários domínios das "ômicas" é feito a seguir.

Genômica

A genômica se refere ao estudo da identidade de todos os genes do cromossomo de uma célula. Os projetos de sequenciamento do genoma humano, animal e dos micro-organismos têm fornecido recursos genéticos ricos para o melhor entendimento das doenças humanas, incluindo as doenças bucais. Como mencionado no Capítulo 2, o desenvolvimento de tecnologias, como a análise de microarranjos, tem auxiliado os microbiólogos a explorar padrões de expressão gênica em diversas doenças infecciosas e seus mecanismos patogênicos, como por exemplo na doença peiodontal. A subcategoria da genômica funcional lida com a organização dos genes e seus padrões de expressão sob condições definidas.

O desenvolvimento de modelos computacionais para análises em larga escala de dados genômicos simplificou os estudos da investigação de perfis de expressão gênica, tanto em eucariotos como em procariotos. Além disso, a **tecnologia de microarranjos de DNA** (*DNA microarray*) tem auxiliado os pesquisadores na avaliação da expressão gênica em um amplo banco de dados genômico, fornecendo uma perspectiva global de como um micro-organismo responde a um estresse específico, como antimicrobiano ou toxina.

Proteômica

É definida como o estudo da miríade de proteínas expressas pelo genoma de qualquer tipo de organismo, célula ou tecido. A proteômica desenvolve e complementa o conhecimento adquirido com a genômica, revelando os níveis, atividades, regulação e interações de cada proteína em um organismo ou célula. Estudos de proteômica são mais complexos do que os de genômica porque o número de proteínas em um organismo/célula é considerado maior em muitas ordens de magnitude do que o número de genes.

Tal complexidade é ainda mais confusa pelas alterações dinâmicas de proteomas em resposta ao ambiente e, também, pelas múltiplas possibilidades de combinações interativas entre as proteínas. Assim, ***chips* de proteínas** que podem identificar simultaneamente um número grande dessas moléculas são úteis para desvendar tal complexidade.

Transcriptômica

Está relacionada ao ramo da biologia molecular que lida com o estudo das moléculas de RNA mensageiro, produzidas por um indivíduo ou por um tipo particular de célula.

Metabolômica

É definida como o estudo científico dos processos químicos envolvendo metabólitos de uma célula ou de um organismo. Enquanto as análises proteômicas não contam toda a história do que poderia estar acontecendo em uma célula, perfis de metabolômica podem oferecer um retrato instantâneo da fisiologia do organismo. Isso levou ao desenvolvimento de mais um domínio da ciência, conhecido como **interatômica**.

Esta última é definida como uma disciplina que envolve a interseção da bioinformática e da biologia, e que trata de estudar as interações, e as suas consequências, entre proteínas e outras moléculas dentro de um organismo. A rede de interações é chamada de interatoma. Em essência, o interatoma visa comparar o conjunto de interações macromoleculares (ou seja, interatomas) intra e interespécies, a fim de elucidar características conservadas ou variáveis nessas redes.

Um dos desafios atuais da ciência é a integração dos dados obtidos com a proteômica, transcriptômica, metabolômica e interatômica para traçar uma imagem mais completa dos organismos vivos.

FATOS-CHAVE

- As bactérias, como todos os demais organismos vivos, necessitam de oxigênio, hidrogênio, carbono, íons inorgânicos e nutrientes orgânicos para sobreviver.
- Outros fatores que modificam o crescimento são a inibição do produto final e a repressão catabólica, além da temperatura e o pH do meio.
- As bactérias se multiplicam por divisão binária, acarretando o aumento logarítmico do número de células; a duplicação ou tempo médio de geração de bactérias varia de minutos a horas ou dias.
- O crescimento bacteriano em meios de cultura no laboratório pode ser dividido em fase *lag*, fase log, fase estacionária e fase de declínio.
- Dependendo da necessidade de oxigênio, as bactérias podem ser divididas em aeróbias obrigatórias, anaeróbias facultativas, anaeróbias obrigatórias e microaerófilas.
- O cromossomo bacteriano é único, constituído de uma fita contínua de DNA, com estrutura circular, fechada e ligado à membrana celular.
- A replicação do DNA é a síntese de novas fitas usando as fitas de DNA originais como molde.
- O DNA se replica por um processo chamado de replicação semiconservativa; a polimerase DNA dependente de DNA é a principal enzima que medeia a replicação.
- As enzimas de restrição bacterianas excluem nucleotídeos "estranhos" nos seus genomas. Essas enzimas são, portanto, úteis nas técnicas de biologia molecular.
- Variações genéticas em bactérias podem ocorrer tanto por mutação quanto por transferência de genes.
- A mutação, uma mudança na sequência de bases do DNA, pode ocorrer devido a uma substituição de base no quadro de leitura ou inserção de pedaços de DNA.
- Transferência de genes em bactérias pode ocorrer por conjugação, transdução, transformação ou transposição.
- Plasmídeos são moléculas de DNA extracromossômicos, de dupla fita e circulares, capazes de se replicar independentemente dentro da bactéria hospedeira.
- *A relevância clínica dos plasmídeos reside no fato de que codificam para resistência aos antimicrobianos e aos metais pesados a produção de exotoxina e formação de* pili.
- Transposons são "genes saltadores" que se movem de um sítio para outro, dentro ou entre moléculas de DNA.
- Clonagem de genes é a introdução de DNA "estrangeiro" em outra célula onde irá se replicar e expressar seus genes.
- *Sondas genéticas que são utilizadas no diagnóstico microbiológico são pedaços de DNA marcados (com químicos ou radioativamente) que podem ser utilizados para detectar sequências específicas no DNA do patógeno (em uma amostra clínica) pelo pareamento com as bases complementares*.
- A reação em cadeia da polimerase é uma técnica amplamente utilizada que permite que sejam geradas múltiplas cópias de uma molécula de DNA por amplificação enzimática de uma sequência-alvo.
- O pirossequenciamento é um método rápido e confiável para o sequenciamento de segmentos de DNA relativamente pequenos, baseado na liberação de pirofosfato em tempo real (quantitativo), e é uma valiosa ferramenta para identificação de bactérias (particularmente as não cultiváveis).

Leitura sugerida

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2007). *The molecular biology of the cell* (5th ed.). Garland: New York.

Beebee, T., & Burke, J. (1992). *Gene structure and transcription* (2nd ed.). Oxford: IRL Press/Oxford University Press.

Collier L. H. (Ed.). (1998). *Topley and Wilson's microbiology and microbial infections*. (9th ed.). London: Edward Arnold.

Moat, A. G., Foster, J. W., & Spector, M. P. (2002). *Microbial physiology*. New York: Wiley-Liss.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais questões são verdadeiras e quais são falsas.

3.1 No que diz respeito ao crescimento bacteriano, quais das seguintes afirmações são verdadeiras?

A bactérias autotróficas podem usar o dióxido de carbono como a única fonte de carbono
B o crescimento de anaeróbios facultativos é reduzido na presença de oxigênio
C uma nova progênie de células é formada como resultado da esporulação
D a fase logarítmica do crescimento bacteriano precede a fase *lag*
E algumas bactérias podem crescer a 80 °C

3.2 Características codificadas por plasmídeos incluem:

A resistência aos antimicrobianos
B produção de exotoxinas
C resistência aos desinfetantes
D transferência de material genético
E produção de endotoxinas

3.3 Em relação aos transposons, quais das seguintes afirmativas são verdadeiras?

A são chamados, também, de genes saltadores
B podem replicar independentemente do cromossomo ou do plasmídeo
C podem causar mutações
D podem mediar a resistência aos antimicrobianos
E um cromossomo bacteriano pode ter apenas um transposon

3.1 V V V F F
3.2 V V V F F
3.3 V V V F F

CAPÍTULO **4**

Vírus e príons

Vírus são as menores formas de agentes patogênicos que infectam a maioria das formas de vida: animais, plantas e bactérias. Podem também causar doenças orais e orofaciais, agudas e severas, produzir sinais orais de infecções sistêmicas e ser transmitidos aos pacientes e equipe odontológica. As principais características associadas aos vírus são:

- **pequeno tamanho** (10-100 nm), medindo aproximadamente um terço do tamanho de uma bactéria
- **genoma** consistindo geralmente em DNA ou RNA, mas não em ambos, fita simples (fs) ou dupla (df), linear ou circular (toda a informação genética codificada como RNA nos vírus RNA é uma situação biológica ímpar)
- **metabolicamente inativos**: os vírus não possuem ribossomos e aparato de síntese de proteínas. Como consequência, os vírus só podem replicar-se no interior de células vivas, isto é, são **parasitas intracelulares obrigatórios.**

Estrutura

Os vírus possuem um *core* contendo ácido nucleico (genoma viral), recoberto por uma capa proteica denominada **capsídeo** (Figs. 4.1 e 4.2). Toda a estrutura é definida como **nucleocapsídeo**, que pode ser "envelopado" dentro de um revestimento derivado da membrana da célula hospedeira ou sem envelope (vírus nu). Em muitos vírus (p. ex., ortomixovírus, paramixovírus) a cobertura lipoproteica é incorporada ao processo de brotamento da membrana plasmática da célula hospedeira, enquanto outros como os herpesvírus o fazem da membrana nuclear ou do retículo endoplasmático.

A capa proteica ou capsídeo consiste em unidades repetidas de uma ou mais moléculas proteicas, unidades essas que podem se unir para formar as unidades estruturais, visualizadas pelo microscópio eletrônico como unidades morfológicas denominadas **capsômeros** (Fig. 4.1). A variedade de proteínas deve ser minimamente mantida, por economia genética, pois o genoma viral não contém informação genética o bastante para codificar para um grande arranjo de proteínas diferentes. Nos vírus envelopados, as unidades proteicas que se projetam dos envelopes e são visualizadas pela microscopia eletrônica são chamadas espículas (ou peplômeros).

Ácido nucleico viral

O ácido nucleico viral pode ser constituído de DNA ou RNA. O RNA, por sua vez, pode ser de fita simples (fs) ou fita dupla (fd). O genoma dos vírus consiste em uma ou várias moléculas de ácido nucleico. Se o genoma consistir em uma única molécula, esta pode ser linear ou possuir configuração circular. Todos os vírus DNA possuem genoma formado por uma única molécula de ácido nucleico, enquanto o genoma de vários vírus RNA consistem em várias moléculas diferentes ou segmentadas, que são provavelmente de fraca ligação entre si no vírion.

Proteínas virais

Em termos de volume, o principal constituinte dos vírions são proteínas, as quais oferecem uma capa proteica protetora ao ácido nucleico. A proteína viral é formada por duas ou três cadeias polipeptídicas diferentes, embora em alguns casos somente um tipo de cadeia polipeptídica possa estar presente. As proteínas de superfície do vírion podem ter afinidade especial para receptores na superfície da célula suscetível e carregar os determinantes antigênicos.

Embora a maioria das proteínas virais possua uma função estrutural, algumas apresentam atividade enzimática. Por exemplo, muitos vírus como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) contêm a enzima transcriptase reversa, enquanto várias enzimas (p. ex.,neuraminidase, lisozima) são encontradas em vírus maiores e mais complexos.

Lipídios e carboidratos virais

Em geral, os lipídios e carboidratos dos vírus são encontrados somente no seu envelope e são na maioria originados das células hospedeiras. Aproximadamente 50-60% dos lipídios são fosfolipídios; a maior parte do restante é colesterol.

Simetria viral

Os nucleocapsídeos dos vírus estão arrumados de forma altamente simétrica (simetria refere-se ao modo pelo qual as unidades de proteínas são arranjadas). São reconhecidos três tipos de simetrias (Fig. 4.3):

- **Simetria icosaédrica:** as moléculas de proteínas são simétricas, organizadas na forma de um icosaedro

(isto é, um sólido de 20 faces, cada face formando um triângulo equilátero). Um exemplo são os herpervírus (Figs. 4.1 e 4.2)

- **Simetria helicoidal:** os capsômeros envolvem o ácido nucleico em forma de hélice ou espiral para formar um nucleocapsídeo tubular. A maioria dos vírus RNA de mamíferos possui esse tipo de simetria, onde o

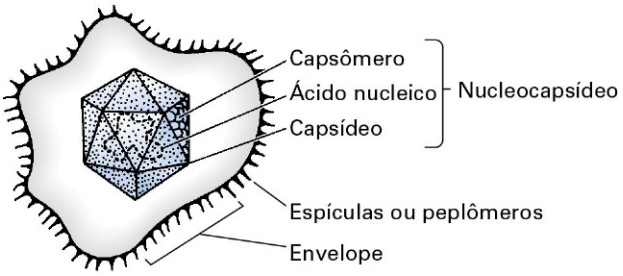


Fig. 4.1 Estrutura viral (esquemática).

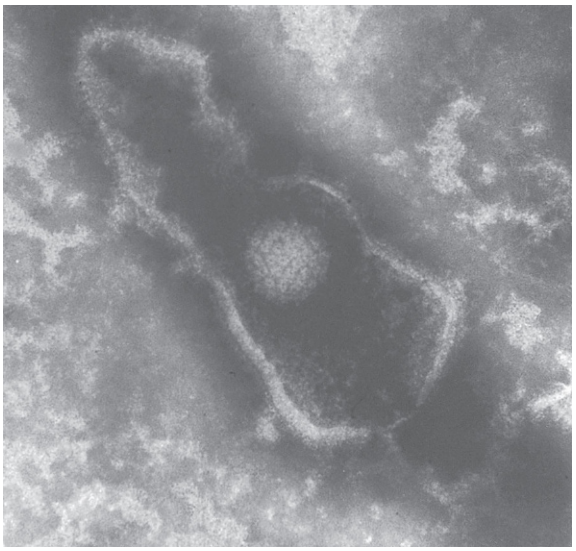


Fig. 4.2 Varredura da microscopia eletrônica do herpesvírus. Note o grande envelope lipídico externo e o nucleocapsídeo icosaédrico.

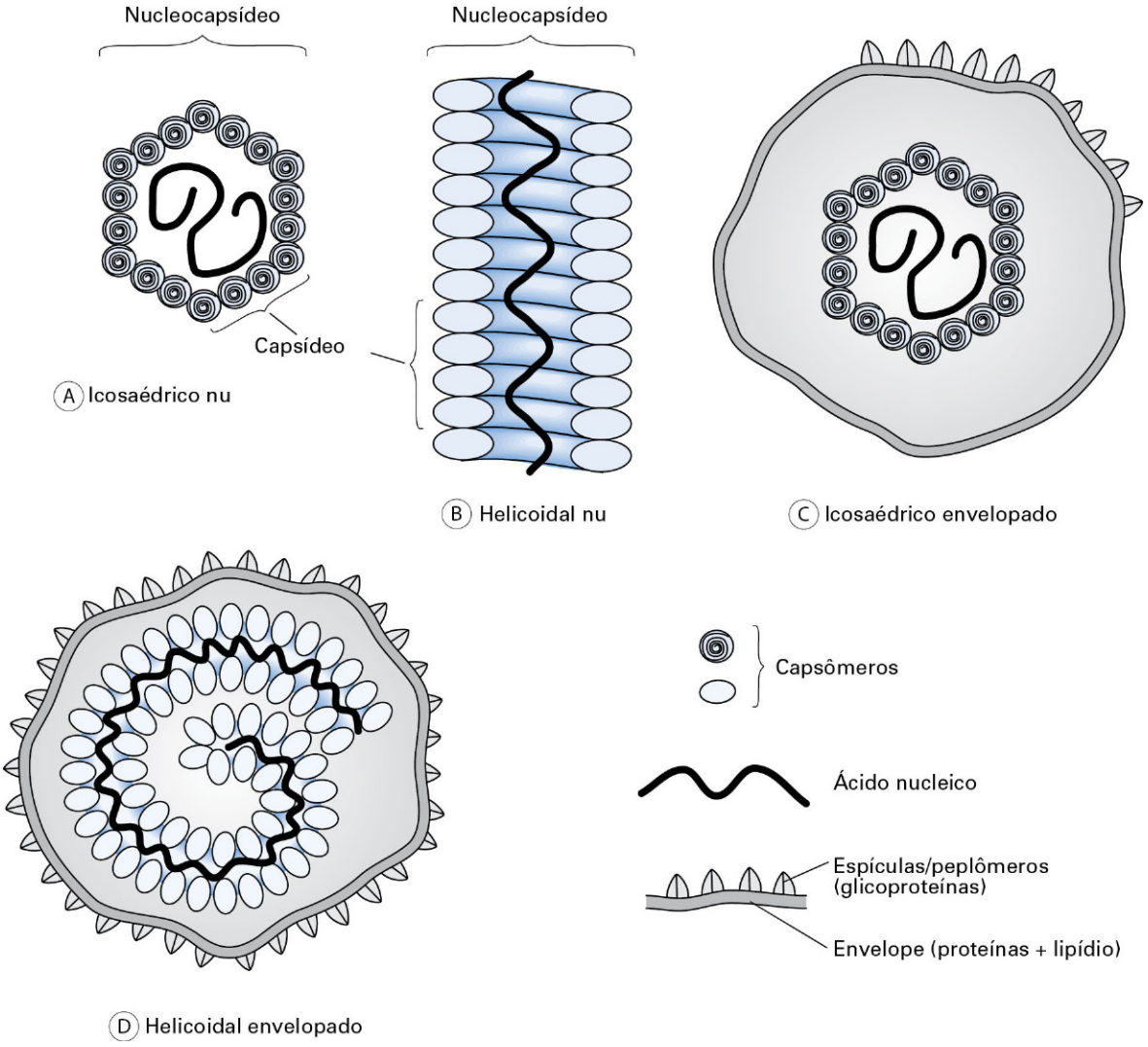


Fig. 4.3 Componentes estruturais e simetria dos vários tipos de vírus. (**A**) Icosaédrico nu; (**B**) helicoidal nu; (**C**) icosaédrico envelopado; (**D**) helicoidal envelopado.

nucleocapsídeo é arranjado na forma de espiral sendo recoberto por envelope lipídico.
- **Simetria complexa:** é exibida por poucas famílias de vírus, notavelmente retrovírus e poxvírus.

Taxonomia

Vírus de vertebrados são classificados em famílias, gêneros e espécies. Os atributos utilizados na classificação são sua simetria, presença ou não de envelope, composição do ácido nucleico (DNA ou RNA), número de fitas de ácidos nucleicos e polaridade. A classificação de algumas das famílias reconhecidas de vírus RNA e DNA é apresentada na Tabela 4.1. (*Nota*: para memorizar quais vírus contêm DNA, lembre-se do acrônimo "PHAD": P é para papova e pox, H para herpes e AD para adenovírus. A maioria dos restantes são vírus RNA, incluindo o evidente por si mesmo, o picornavírus.)

A seguir, uma descrição concisa das famílias de vírus de mamíferos.

Vírus DNA

Papovavírus

Papovavírus são vírus pequenos de DNA, icosaédricos, com capacidade de produzir tumores *in vivo* e de transformar linhagens celulares em cultivo. O nome "papova' é um acrônimo derivado de papilomavírus, poliomavírus e do agente vacuolizante vírus símio 40 (SV40), que faz parte da família.

Papilomavírus

O gênero contém sorotipos humanos que causam tumores benignos na pele ou verrugas e os papilomas orais e de pele (p. ex.,verrugas nas mãos e plantar). Embora associados a incômodos estéticos como as doenças específicas, sabe-se atualmente que podem estar envolvidos em tumores orais e genitais.

Poliomavírus

Esse gênero contém o poliomavírus de camundongo e o SV40 de macacos, que são utilizados em carcinogênese experimental em animais.

Adenovírus

Adenovírus são vírus DNA icosaédricos, comumente associados a infecções respiratórias e oculares em humanos. Esses vírus foram assim chamados por terem sido inicialmente isolados de cultura de tecidos de adenoides, provocando efeitos citopáticos. As síndromes associadas a adenoviroses incluem:

- faringites agudas febris (principalmente em bebês e crianças), sempre indistinguíveis das faringites devido a estreptococos β hemolíticos
- doença respiratória aguda em adultos, variando de faringite a pneumonia
- infecções oculares.

Herpesvírus

Herpesvírus são a causa predominante de infecções orais em humanos; as infecções sempre são recorrentes e latentes.

Tabela 4.1 Classificação de alguns vírus causadores de infecções em seres humanos

Morfologia	Vírus
DNA	
Envelopado, ácido nucleico de fita dupla	Herpesvírus
	Vírus herpes simples
	Vírus varicela-zóster
	Vírus Epstein-Barr
	Citomegalovírus
	Herpesvírus humano 6
	Poxvírus
	Vaccínia
	Orf
Envelopado, de fita simples	Parvovírus
Não envelopado, de fita dupla	Adenovírus
	Papovavírus
	Poliomavírus
	Papilomavírus
	Hepadnavírus
	Vírus da hepatite B
RNA	
Envelopado, de fita simples	Ortomixovírus
	Virus influenza
	Paramixovírus
	Parainluenza
	Respiratório sincicial
	Caxumba
	Sarampo
	Togavírus
	Rubéola
	Retrovírus
	Vírus da imunodeficiência humana, HTLV-I, II
	Rabdovírus
	Raiva
Não envelopado, de fita dupla	Reovírus
	Rotavírus
Não envelopado, de fita simples	Picornavírus
	Rinovírus
	Enterovírus
	Coxsackievírus
	Echovírus
	Poliovórus

HTLV-I, vírus linfotrópico para células T humanas tipo I.

Tabela 4.2 Viroses latentes importantes para a odontologia

Vírus	Sitio da latência
Vírus Herpes simples	Gânglio trigêmeo
Vírus varicela-zóster	Gânglios sensoriais
Vírus Epstein-Barr	Células epiteliais
	Linfócitos B
Citomegalovírus	Células da glândula salivar
Papilomavírus	Células epiteliais
Vírus da imunodeficiência humana	Linfócitos e outras células $CD4^+$(Cap 30)

Fig. 4.4 Infecção primária por herpes simples na mucosa oral.

Estrutura

Os vírus envelopados icosaédricos possuem entre 180-200 nm de diâmetro e contêm uma molécula de DNA df linear. A família *Herpesviridae* possui aproximadamente 100 membros distribuídos amplamente entre os vertebrados e invertebrados, e novas espécies estão sendo descobertas continuamente. Os herpesvírus são instáveis à temperatura ambiente e rapidamente inativados por solventes lipídicos como álcool e outros desinfetantes comuns, causando o rompimento do envelope lipídico externo.

Durante a replicação, a maturação da progênie começa no núcleo da célula hospedeira, que brota através da membrana nuclear e adquire o envelope viral. **Inclusões intranucleares** típicas e altamente patognomônicas são, portanto, encontradas em células que foram submetidas à replicação viral ativa. Os herpesvírus podem fusionar com as células que infectam, **células gigantes multinucleadas** rapidamente aparecem nas lesões teciduais. Essas células, como as células Tzanck ou inclusões nucleares (corpos Lipschiitz), são marcadores de infecções herpéticas.

Diferentes herpesvírus causam uma variedade de infecções, algumas localizadas e outras generalizadas, sempre com *rash* vesicular. Os herpesvírus estabelecem uma infecção latente, que pode ser rapidamente reativada pela imunossupressão (Tabela 4.2).

A nomenclatura dos herpesvírus é complexa; existe, portanto, uma nomenclatura histórica ou tradicional (trivial) e um nome oficial para todos os vírus (Tabela 4.3). Os herpesvírus que normalmente infectam os humanos podem ser distinguidos pelos padrões antigênicos e genômicos, embora não possam ser diferenciados pela microscopia eletrônica porque apresentam morfologia do capsídeo idêntica. Os herpesvírus possuem habilidade universal para estabelecer infecção latente no hospedeiro no qual reside e manifestam características epidemiológicas comuns. Vírus herpes simples, vírus herpes zóster, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus humano e herpesvírus 6 e 8 podem causar infecções em tecidos orais e periorais (Fig. 4.4); veja o Capítulo 35 para detalhes.

Poxvírus

Os poxvírus são os maiores vírus que infectam os seres humanos ou os animais. Causam *molluscum contagiosum* e varíola nos seres humanos. A varíola é considerada atualmente uma doença apenas de interesse histórico. Os seres humanos adquirem ocasionalmente essa infecção por poxvírus através de animais, por exemplo, *cowpox*.

Parvovírus

Os parvovírus são vírus icosaédricos com DNA fs. Nas doenças humanas são reconhecidos três tipos sorologicamente distintos de parvovírus autônomos. O primeiro grupo é encontrado em amostras de fezes, o segundo (o vírus B19) no soro de doadores de sangue assintomáticos, enquanto o terceiro tem sido recuperado de tecidos sinoviais de pacientes com artrite reumatoide. O vírus B19 é responsável pela doença febril, particularmente em crianças, manifestando-se como erupção maculopapular.

O exantema é caracterizado pela erupção vermelha nas bochechas ("síndrome da bofetada"). É também denominado quinta doença.

Hepadnavírus

Hepadnavírus são vírus DNA pequenos e esféricos que causam hepatite B, infecções crônicas no fígado e, possivelmente, câncer hepático. Eles são de particular interesse para os dentistas devido ao seu modo de transmissão, via sangue ou saliva (Cap. 29).

Vírus RNA

Picornavírus

O picornavírus é a menor família de vírus RNA; entretanto, incorpora um grupo grande de vírus, incluindo o gênero *Enterovirus*. As enteroviroses humanas têm sido subdivididas em três subgrupos principais:

- poliovírus
- echovírus (acrônimo: *enteric cytopathogenic, human, orphan*)
- coxsackievírus (Coxsackie, uma cidade dos Estados Unidos) tipos A e B.

Os enterovírus residem e multiplicam-se de forma assintomática no intestino, mas podem causar variado espectro de doenças, expressando desde erupções brandas indiferenciadas, infecções respiratórias e faringites (coxsackie A) a doenças mais graves, incluindo cardites (coxsackie B) que podem ser letais nos recém-nascidos (Caps. 21 e 35).

Ortomixovírus

Os ortomixovírus são vírus RNA com um nucleocapsídeo tubular e um envelope lipoproteico. Vírus influenza A de

Tabela 4.3 Nomenclatura oficial e usual dos herpesvírus humanos (família Herpesviridae)

Tipos de Subfamilias	Nome oficial	Nome usual	Acronimo
Alphaherpesvirinae	Herpesvírus humano 1	Vírus Herpes Simples 1	HSV-1
	Herpesvírus humano 2	Vírus Herpes Simples 2	HSV-2
	Herpesvírus humano 3	Vírus Varicella-Zóster	VZV
Betaherpesvirinae	Herpesvírus humano 5	Citomegalovírus	HCMV
	Herpesvírus humano 6	–	HHV-6
Gammaherpesvirinae	Herpesvírus humano 4	Vírus Epstein-Barr	EBV
	Herpesvírus humano 7	–	HHV-7
	Herpesvírus humano 8	Herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi	HHV-8

pássaros, mamíferos e humanos estão nessa categoria. Alguns desses vírus, por exemplo, o vírus influenza asiático, podem causar infecção generalizada severa e sempre fatal. A nomenclatura desses vírus baseia-se na primeira letra, H e N, das glicoproteínas de espícula **hemaglutinina** e **neuraminidase**, respectivamente. Portanto, o primeiro vírus reconhecido foi denominado H1N1, seguido do H2N2, e assim por diante. O atual vírus influenza aviário que causa infecções esporádicas em humanos é denominado H5N1. Assim, a última epidemia indicou que o vírus H5N1 conseguiu atravessar as barreiras de espécies, sendo transmitido dos pássaros para os humanos. Existe grande preocupação de que a transmissão desse vírus bastante agressivo possa criar uma pandemia mundial de influenza aviária. Até o momento existem mais de 60 fatalidades humanas associadas à transmissão do H5N1 diretamente de fontes aviárias para humanos, mas nenhum caso confirmado de transmissão entre humanos (Cap. 23).

Paramixovírus

Paramixovírus são vírus RNA envelopados, grandes e pleomórficos. A família possui quatro patógenos humanos comuns e importantes: vírus do **sarampo**, **da caxumba**, **da parainfluenza** e **respiratório sincicial**. Os paramixovírus são a causa comum de laringotraqueobronquite, enquanto o vírus respiratório sincicial causa epidemias regulares no inverno de bronquiolite/pneumonite em crianças.

Coronavírus

São vírus RNA envelopados com nucleocapsídeo helicoidal. São semelhantes ao ortomixovírus, mas possuem projeções em forma de pétalas como uma coroa solar, por isso o seu nome. Infectam animais e humanos. A maioria das infecções humanas leva a infecções brandas do trato respiratório superior, incluindo a "síndrome do resfriado comum". Coronavírus humanos infectam o trato respiratório através da via aérea, isto é, pela inalação ou aerossóis pela tosse e coriza de indivíduos infectados. Adicionalmente, reservatórios inanimados (isto é, fômites) são o fator secundário de transmissão. Os rinovírus em conjunto com os coronavírus são os principais agentes do resfriando comum. Um coronavírus que atravessou a "barreira das espécies" de civetas na China para o homem é o agente da **síndrome respiratória aguda severa (SARS)**. A última infecção por coronavírus e a primeira infecção emergente do novo milêniuo disseminou-se por todo o mundo em 2003, causando várias mortes, particulamente entre os profissionais de saúde (Cap. 23). Os coronavírus também estão envolvidos em gastroenterites em seres humanos.

Retrovírus

Retrovírus são vírus RNA grandes, esféricos, envelopados e associados a tumores. São caracterizados por um único genoma, uma única enzima e um modo de replicação incomparável. O genoma viral RNA primeiro é transcrito em DNA por uma enzima viral específica, a transcriptase reversa. Esse DNA serve como molde para a síntese do RNA mensageiro (mRNA). Os vírus RNA que infectam os seres humanos incluem um grupo com três subfamílias:

- **lentivírus** causam doença lenta progressiva e incluem os tipos 1 e 2 do HIV (Cap. 30)
- **oncovírus** incluem aqueles que causam tumores: vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1), o agente da leucemia-linfoma de células T humanas (ATLL) e HTLV-II, associado à leucemia de células pilosas.
- **spumavírus** são não patógenos humanos reconhecidos.

Outros vírus RNA

Outros vírus RNA que são importantes, mas não são conhecidos por causarem doença oral ou diretamente relevante para a odontologia, incluem togavírus, arenavírus, rabdovírus e filovírus.

Viroides

Como resultado dos avanços na biologia molecular, foram descobertas duas novas classes de agentes infecciosos, **príons** e **viroides**. São os menores agentes infecciosos conhecidos.

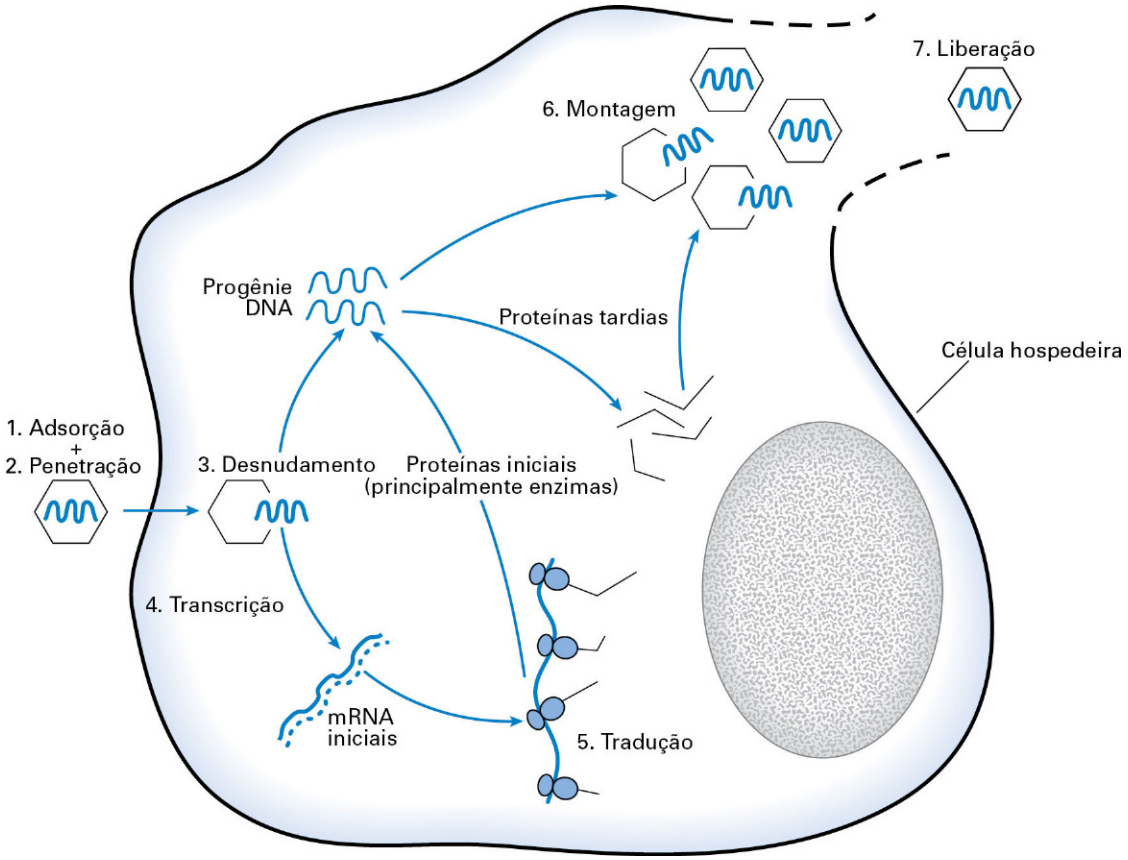


Fig. 4.5 Etapas da replicação de um vírus DNA.

Os viroides causam doenças em plantas e abrangem RNA fs, ligados covalentemente, em círculos fechados, desprovidos de envelope, e com menos de 300-400 nucleotídeos de comprimento. Apesar do pequeno tamanho, replicam utilizando as enzimas da célula hospedeira. Até agora os viroides não foram associados a doenças em seres humanos. Os príons são discutidos no final deste capítulo.

Replicação viral

A replicação viral (Fig. 4.5) é um processo altamente complexo, seguindo-se somente um breve resumo. Existem várias etapas gerais no ciclo replicativo de todos os vírus: **adsorção**, **penetração**, **desnudamento e eclipse**, **transcrição**, **síntese dos componentes virais**, **montagem** e **liberação dos vírions**. Em alguns vírus, entretanto, essas etapas podem não ser claramente definidas e se sobrepor, como por exemplo a penetração e o desnudamento. É notável que em algumas famílias (Herpesviridae, p. ex.) muitos dos eventos críticos ocorrem no núcleo da célula, enquanto em outras (Picornaviridae, p. ex.) multiplicam-se exclusivamente no citoplasma. O período entre a infecção e a produção de novos vírus (**eclipse** ou **período latente**) pode ser curto, como horas (Orthomixoviridae, p. ex.), ou longo, como vários meses ou anos (HIV, p. ex.).

A Figura 4.5 descreve as etapas de replicação de um vírus DNA. Entretanto, essa figura deve ser um pouco modificada quando são considerados os vírus RNA, como a unidade básica de informação, que é agora um RNA no lugar de um DNA. As estratégias da replicação viral tornam-se mais complexas quando o vírus é fd em vez de fs, e naqueles com RNA de polaridade positiva e polaridade negativa. As etapas básicas na replicação viral são:

1. **Adsorção** ou **adesão** da partícula viral a receptores específicos na membrana plasmática da célula hospedeira. A firme adesão depende da presença de receptores para o vírus na membrana plasmática (p. ex., ortomixovírus e paramixovírus ligam-se através de uma proteína no envelope, conhecida como hemaglutinina, a certas glicoproteínas ou glicolipídeos na célula hospedeira).
2. **Penetração** e **captação**. É o processo pelo qual os vírus ou seu genoma penetram no citoplasma da célula hospedeira. A penetração pode ser alcançada por três mecanismos independentes:
   - **endocitose**: a maioria dos vírus capturados por endocitose parece ser degradada pelas enzimas lisossomais e, portanto, não inicia a infecção, mas essa é uma via normal para uma infecção bem-sucedida em muitos vírus
   - **fusão**: a fusão direta do envelope viral com a membrana plasmática das células permite ao nucleocapsídeo de alguns vírus ser liberado diretamente no citoplasma sem a intervenção do processo de fagocitose
   - **translocação**: alguns vírus não envelopados possuem a capacidade de atravessar diretamente para o citoplasma através da membrana plasmática.

3. **Desnudamento** e **eclipse**. Após a penetração, existe um período no qual nenhum vírus intacto pode ser detectado. Essa fase de eclipse começa com o desnudamento da membrana lipídica e proteína capsídica em torno do núcleo de ácido nucleico. Assim que o desnudamento prossegue, o ácido nucleico viral torna-se livre para atuar como molde para a síntese de mRNA.
4. **Transcrição**. O mRNA viral codifica para a síntese das enzimas necessárias para completar o próprio processo de desnudamento e também para iniciar as etapas iniciais da replicação viral. Quando o vírus inicia o ciclo replicativo dentro da célula hospedeira, a síntese de RNA na célula hospedeira é interrompido e os ribossomos da célula hospedeira estão livres para receber o mRNA viral e fornecer o sítio para transcrição e síntese de proteínas virais.
5. **Síntese dos componentes virais**. As proteínas virais são de dois tipos:
   - estruturais (as proteínas que formam a partícula viral)
   - não estruturais (enzimas necessárias para a replicação do genoma viral)

   As proteínas estruturais virais são sintetizadas nos polirribossomos da célula hospedeira. Existe a síntese simultânea do produto ácido nucleico viral, utilizando as recém-sintetizadas polimerases de ácido nucleico.
6. **Montagem**. A montagem viral é acompanhada pela incorporação de ácido nucleico nos prováveis capsômeros — procapsídeos. A montagem pode ocorrer no núcleo da célula, citoplasma ou (nos vírus envelopados) na membrana plasmática.
7. **Liberação**. Pode ocorrer por brotamento progressivo, no caso dos vírus envelopados, ou por ruptura súbita da célula.

O que foi mencionado é um resumo, uma figura complexa dos processos envolvidos na multiplicação viral. Deve-se notar que o ciclo replicativo de cada família de vírus apresenta características únicas que a diferem de outros vírus.

Patogênese das infecções virais

Veja o Capítulo 5.

Reposta celular antiviral

A resposta antiviral é principalmente imunomediada e é descrita na Parte 2.

Príons e doenças priônicas

Príons (particulas de proteínas infecciosas) são elementos únicos na natureza, e os agentes de um grupo de doenças crônicas denominadas doenças por príon ou **encefalopatias espongiformes transmissíveis**. Eles infectam essencialmente os tecidos nervosos de animais e humanos, e manifestam-se por longos períodos de incubação com duração de até décadas. A relevância dessa doença crônica para a odontologia relaciona-se à percepção (1) de que os agentes infecciosos são extremamente difíceis de destruir e (2) com a probabilidade de transmissão infecciosa (variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) em ambiente clínico.

A seguir, as principais características dos príons:

- Não são vírus nem viroides.
- Não possuem DNA ou RNA.
- A forma nativa da proteína príon, um constituinte normal dos tecidos nervosos saudáveis, é designada PrP^{c}, enquanto a isoforma relacionada à doença e derivada da última é designada PrP^{Sc}.
- A forma anormal, PrP^{Sc}, é derivada do precursor por um processo pós-traducional ocasionando mudança conformacional de uma estrutura α-hélice para uma estrutura plana β insolúvel.
- A forma anormal (PrP^{Sc}) resiste à destruição e acumula-se nos tecidos nervosos, causando vacuolização das células, ocasionando aparência do tipo esponja (por isso o termo "espongiforme").
- As proteínas possuem a habilidade de se autorreplicar, mas com longo período de incubação (até 20 anos em seres humanos).
- O protótipo do agente príon causa *scrapie*, uma doença do sistema nervoso central em ovelhas.
- Como o agente é altamente resistente ao calor, agentes químicos e irradiação, procedimentos de autoclavação especial são necessários para esterilizar instrumentos ou instrumentos/materiais descartáveis que foram utilizados em procedimentos cirúrgicos em pacientes infectados.
- O agente príon pode ser transmitido para vacas, martas, gatos e ratos quando alimentados com materiais infectados.
- Tem sido relatada a transmissão iatrogênica da doença príon por instrumentos cirúrgicos.

Doenças induzidas por príon ou encefalopatias espongifomes transmissíveis

Kuru

Kuru é uma doença neurológica fatal, primeiramente descoberta em sociedades de Papua-Nova Guiné que consumiam cérebro humano. Não é mais prevalente devido à cessação dessa prática.

Doença de Creutzfeldt-Jakob

A doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) é uma encefalopatia rara, crônica e de prevalência mundial; 10% dos casos são de origem **familiar** em indivíduos que apresentam mutação gênica e produzem proteínas infecciosas. Os demais casos podem ser **adquiridos** ou **esporádicos**. O início dos sintomas ocorre em média aos 40-60 anos e o curso clínico dura aproximadamente 7-18 meses.

Variante da doença de Creutzfeldt-Jakob

A variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) ocorre na Europa, especialmente no Reino Unido; quase sempre infecta adolescentes ou adultos jovens, com idade média de 24 anos. Até agora mais de 120 indivíduos já foram infectados somente no Reino Unido. A doença é disseminada pelo consumo de tecidos animais infectados com príon.

Insônia familiar fatal

Caracterizada por insônia progressiva, interrupção do ritmo circadiano e disfunção motora, a insônia familiar fatal tem idade média de 40-60 anos e curso clínico de aproximadamente sete meses.

Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker

Os sintomas incluem ataxia cerebelar profunda crônica e demência de início lento, com início precoce (20-30 anos) e curso clínico de aproximadamente cinco anos.

Patogênese

Os príons parecem replicar-se incessantemente, primeiro no tecido linfoide e depois nas células cerebrais, onde produzem vacúolos intracelulares e depósitos de proteínas priônicas modificadas (PrP^{Sc}). Esses vacúolos fornecem, pelo exame microscópico, aparência do tipo esponja no cérebro. A doença é uniformemente fatal.

Transmissão

O *kuru* é transmitido pelo cérebro humano infectado através do canibalismo.

O modo de transmissão da CJD é, na maior parte das vezes, desconhecido. Existem poucos relatos de transmissão iatrogênica através de procedimentos médicos e cirúrgicos, e a aquisição hereditária ocorre nos casos familiares, sendo a comida contaminada (carne de ovelha com doença do "mal da vaca louca" ou encefalopatia espongiforme bovina) a provável causa da doença adquirida.

Prevenção e implicações odontológicas

- Não existe tratamento ou vacina contra a doença induzida por príons.
- Assim, a única medida preventiva é não consumir alimentos suspeitos (especialmente aqueles que contêm tecido neural).
- O nível de infectividade nos tecidos orais e dentários é variável, embora em um estudo *in vitro* realizado com polpa dentária de oito pacientes com a doença não tenha sido encontrada nenhuma partícula priônica.
- Os poucos estudos retrospectivos indicam não haver evidências de risco de transmissão nos procedimentos odontológicos, e os estudos iatrogênicos publicados não mostraram evidências de procedimentos associados a dentistas.
- Devido aos dados inconclusivos sobre os riscos de transmissão, existe uma separação transatlântica entre os controles de infecções nas práticas da odontologia pertencentes ao risco de doença priônica. As orientações americanas são um pouco mais rigorosas do que as britânicas (veja também o Cap. 36).

Orientações norte-americanas

Para pacientes altamente suspeitos ou com CJD confirmado ou vCJD:

- Utilizar, sempre que possível, material descartável ou incinerar após a utilização todos os instrumentos usados em procedimentos odontológicos.
- Para **pacientes de risco** (receptores de transplantes de dura-máter, de injeções de hormônio da pituitária antes de meados dos anos 1980, aqueles cujos membros familiares com CJD são bem próximos):
  - Utilizar intrumentos descartáveis ou lavados e completamente esterilizados por 18 min a 134 °C em autoclave a vácuo (isto é, repita o ciclo-padrão por seis vezes).
  - Manter os instrumentos úmidos até lavá-los e descontaminá-los (com tecido nervoso, seco e depositado nos instrumentos torna-se difícil limpá-los).
  - O suprimento de água deve ser independente utilizando unidade de bomba de sucção ou infusão.
  - O tratamento desses pacientes deve ser agendado para o fim do dia.

Orientações britânicas

Os cuidados especiais para os pacientes com qualquer forma de CJD não são necessários, mas a adesão restrita às **normas de segurança** são necessárias (Cap. 37).

FATOS-CHAVE

- Vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, metabolicamente inertes e que só podem se replicar dentro de células vivas.
- O genoma viral possui DNA ou RNA, mas nunca ambos.
- O genoma é protegido por uma capa proteica externa (capsídeo) composta de capsômeros; o nucleocapsídeo é o termo dado ao complexo proteína e genoma viral.
- O nucleocapsídeo dos vírus é organizado em uma das três configurações espaciais: icosaédrico, helicoidal ou simetria complexa.
- Quando uma lipoproteína envolve o vírus, ele é denominado envelope. Vírus não envelopados são chamados de nus.
- Espículas (peplômeros) são extensões de glicoproteínas oriundas do envelope e possuem função de se ligar a células hospedeiras.
- Os vírus são classificados em famílias, gêneros e espécies. Os critérios utilizados nessa classificação são a sua simetria, a presença ou não de envelope, a composição do ácido nucleico (DNA ou RNA), o número de fitas de ácido nucleico e a sua polaridade. Na prática, os "nomes comuns" são usados rotineiramente ao descrever os vírus. As etapas da replicação viral são adsorção, penetração, desnudamento, transcrição e tradução do genoma, montagem das partículas virais e liberação.
- Príons são desprovidos de ácidos nucleicos e constituídos por autorreplicação de proteínas de baixo peso molecular (PrP). A forma de replicaçao ainda não está clara.
- *As encefalopatias espongiformes transmissíveis humanas (p.ex.,* kuru, *doença de Creutzfeldt-Jakob [CJD]) são causadas por príons.*
- Tendo em vista a dificuldade em inativar os príons, os seguintes procedimentos são recomendados:
  - **Estados Unidos: são necessários procedimentos de autoclavação especiais** para esterilizar instrumentos contaminados ou descartar os instrumentos e materiais que foram utilizados para procedimentos cirúrgicos em *pacientes infectados* ou *suspeitos*
  - **Reino Unido**: não são necessários cuidados especiais para pacientes com qualquer forma de CJD, mas a aderência restrita às normas de segurança é essencial.

Leitura sugerida

Collier, L., & Oxford, J. (1993). *Human virology: A text for students of medicine, dentistry and microbiology*. Oxford: Oxford University Press.

Evans, A. S., & Kaslow, R. A. (Eds.), (1997). Epidemiologic concepts and methods. In *Viral infections of humans. Epidemiology and control* (4th ed.). Ch. 1. New York: Plenum.

Field D. N., Knipe, D. M., & Howlley, P. M. (Eds.). (1996). *Virology*. (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven.

Kohn, W. G., Collins, A. S., Cleveland, J. L., Harte, J. A., Eklund, K. J., & Malvitz, D. M. (2003). Guidelines for infection control in dental health-care settings. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 19 December 2003, *52*(RR17), 1-61.

Porter, S. R. (2003). Prion disease: Possible implications for oral health care. *Journal of the American Dental Association*, *134*, 1486-1491.

Samaranayake, L. P., Peiris, J. S. M., & Scully, C. (1996). Ebola virus infection: An overview. *British Dental Journal*, *180*, 264-266.

Scully, C., & Samaranayake, L. P. (1992). *Clinical virology in oral medicine and dentistry*. Chs 1 and 2. Cambridge: Cambridge University Press.

QUESTÕES PARA REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

4.1 Vírus:

A apresentam geralmente tamanho entre 300-500 nm
B possuem RNA ou DNA como material genético
C são denominados nus se o envelope não possuir espículas
D exibem principalmente simetria icosaédrica ou helicoidal
E são capazes de se replicar em meio contendo soro

4.2 Vírus podem causar doenças em seres humanos através de:

A invasão direta
B mecanismos imunes
C produção de toxinas
D imunossupressão
E induzindo transformação maligna

4.3 Quais das afirmações a seguir sobre infecções humanas virais são verdadeiras?

A nas infecções por herpesvírus sempre ocorre erupção vesicular
B os herpesvírus possuem a habilidade de causar infecções latentes
C o sarcoma de Kaposi é causado por um herpesvírus
D durante a replicação viral, a fase de transcrição é seguida pela fase de desnudamento e eclipse
E caxumba e sarampo são causados por paramixovírus

4.4 Um homem, inglês, com 30 anos de idade, é diagnosticado com sintomas neurológicos compatíveis com a variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vCJD). Quais das afirmações a seguir são verdadeiras sobre essa infecção/agente infeccioso?

A o agente é uma proteína de baixo peso molecular desprovido de ácidos nucleicos
B no Reino Unido, os procedimentos-padrão são adequados quando um dentista atende a esse paciente
C a doença possui curso agudo com resolução final
D um ciclo de esterilização de 18 min a 134 °C é necessário para destruir o agente infeccioso
E os procedimentos odontológicos estão envolvidos na transmissão da vCJD

4.5 Quais das afirmações a seguir sobre vírus são verdadeiras?

A a gripe aviária é causada por um coronavírus
B o herpesvírus pode permanecer latente no tecido nervoso
C hepadnavírus são vírus DNA
D oncovírus causam leucemia
E os vírus são metabolicamente inativos

4.1	4.2	4.3	4.4	4.5
A F	A V	A V	A V	A F
B V	B V	B V	B V	B V
C F	C F	C V	C F	C V
D V	D V	D F	D V	D V
E F	E V	E V	E F	E V

CAPÍTULO **5**

Patogênese da doença microbiana

Quando um micro-organismo é capaz de causar doença, é chamado de **patógeno**. Felizmente, apenas a minoria da grande variedade de micro-organismos presentes na natureza é patogênica. Enquanto alguns organismos são altamente virulentos e capazes de causar doença em indivíduos saudáveis mesmo com pequeno inóculo, outros causam doença apenas em indivíduos com defesas comprometidas. Os últimos são chamados de organismos **oportunistas**, pois se aproveitam da oportunidade oferecida pelas reduzidas defesas do hospedeiro para causar doença. Micro-organismos oportunistas frequentemente são membros da microbiota normal do corpo.

Aspectos gerais da infecção

Virulência

Virulência é a medida quantitativa da patogenicidade e é relacionada ao **potencial tóxico** e ao **potencial invasor** de um micro-organismo. A virulência pode ser medida pelo número de organismos necessários para causar doença e é designada como DL_{50} ou DI_{50}: a DL_{50} (dose letal 50%) é o número de organismos necessários para matar 50% dos hospedeiros, e a DI_{50} (dose infecciosa 50%) é o número necessário para causar infecção em metade dos hospedeiros. Esses valores são determinados pela inoculação em animais de laboratório.

Doenças comunicáveis

As infecções são chamadas de "doenças comunicáveis", pois são disseminadas de hospedeiro para hospedeiro. Muitas mas não todas as infecções são comunicáveis; por exemplo, a tuberculose é comunicável, já que é disseminada pelas gotículas de ar produzidas na tosse, mas o envenenamento de alimentos por estafilococos não é, pois uma exotoxina produzida por esse micro-organismo presente na comida contaminada afeta somente quem come o alimento. Se uma doença é altamente comunicável, é chamada de "doença contagiosa" (p. ex., varicela).

Dependendo do grau de incidência e prevalência de uma doença infecciosa em uma comunidade, ela pode ser chamada de infecção endêmica, epidêmica ou pandêmica:

- Uma infecção **endêmica** está constantemente presente em baixo nível, em uma população específica. (p. ex., malária endêmica em alguns países africanos).
- Uma infecção é uma **epidemia** quando ocorre muito mais frequentemente do que o usual (p. ex., uma epidemia de influenza no inverno).
- Uma infecção é uma **pandemia** quando apresenta distribuição mundial (p. ex., infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]).

História natural da doença infecciosa

Uma infecção aguda geralmente progride através de quatro estágios:

1. **Período de incubação**: tempo entre a aquisição do organismo ou da toxina e o início dos sintomas (pode variar de horas a dias ou semanas).
2. **Período prodrômico**: sintomas inespecíficos, como febre, indisposição e perda de apetite, aparecem nesse período.
3. **Doença específica aguda**: os sinais e sintomas característicos da doença são evidentes durante esse período.
4. **Período de recuperação**: a doença cede e o paciente retorna à saúde durante essa fase final.

Diversos micro-organismos podem desencadear uma infecção **inaparente** ou **subclínica**, sem sintomas visíveis, pela qual o indivíduo permanece assintomático, embora infectado com o organismo. Por outro lado, uma vez infectado, o organismo pode não conseguir eliminar completamente o patógeno após a recuperação, e alguns indivíduos se tornam **portadores crônicos** do organismo (p. ex., ***Salmonella typhi***, vírus da hepatite B); essas pessoas podem disseminar o organismo enquanto permanecem saudáveis. Algumas infecções resultam em estado latente, após o qual a reativação do crescimento do organismo e o retorno dos sintomas podem ocorrer em um estágio mais tardio (p. ex., após a infecção primária por herpes, o vírus pode residir em estado latente no gânglio trigeminal, causando herpes labial recorrente de tempos em tempos). Todos os indivíduos desse grupos podem, sem saber, disseminar organismos patogênicos e espalhar doença.

Patogênese da doença bacteriana

Determinantes da patogenicidade bacteriana

A patogenicidade bacteriana é um tema vasto. Em seguida, faremos uma breve abordagem das vias e meios pelos quais as bactérias causam doença. As etapas principais são transmissão, aderência às superfícies hospedeiras, invasividade e toxicidade.

Transmissão

A maioria das infecções é adquirida pela transmissão de fontes externas, isto é, apresenta origem exógena. Outras são causadas por membros da microbiota normal que se comportam como patógenos oportunistas, isto é, apresentam origem endógena. A transmissão pode ser por:

- inalação — por via aérea
- ingestão — contaminação fecal de comida e água
- inoculação — por contato sexual, agulhas contaminadas, contato de pele, transfusão sanguínea ou picada de insetos.

Há quatro importantes portas de entrada de patógenos (Tabela 5.1):

1. pele
2. trato respiratório
3. trato gastrointestinal
4. trato genitourinário.

Aderência a superfícies hospedeiras

A aderência é o primeiro passo da infecção. A menos que os micro-organismos tenham a capacidade de se ligar ou aderir às superfícies hospedeiras, eles não serão capazes de causar infecção. Algumas bactérias e fungos têm estruturas especializadas ou produzem substâncias que facilitam a sua fixação à superfície das células humanas ou próteses (p. ex., dentárias, válvulas cardíacas artificiais) e, assim, aumentam sua capacidade de colonizar e causar doença. Esses mecanismos de aderência são críticos para micro-organismos que aderem a membranas mucosas, e micro-organismos mutantes deficientes de mecanismos de aderência são quase sempre não patogênicos (p. ex., *pili* de *Neisseria gonorrhoeae* e *Escherichia coli* medeiam sua fixação ao epitélio do trato urinário; os polissacarídeos extracelulares de *Streptococcus mutans* o auxiliam a se aderir a superfícies de esmalte).

Tabela 5.1 Portas de entrada de alguns patógenos comuns

Porta de entrada	Patógeno	Doença
Pele	*Clostridium tetani*	Tétano
	Vírus da hepatite B	Hepatite B
Trato respiratório	*Streptococcus pneumoniae*	Pneumonia
	Neisseria meningitidis	Meningite
	Haemophilus influenzae	Meningite
	Mycobacterium tuberculosis	Tuberculose
	Vírus influenza	Influenza
	Rinovírus	Resfriado comum
	Vírus Epstein-Barr	Mononucleose infecciosa
Trato gastrointestinal	*Shigella dysenteriae*	Disenteria
	Salmonella typhi	Febre tifoide
	Vibrio cholerae	Cólera
	Vírus da hepatite A	Hepatite infecciosa
	Poliovírus	Poliomielite
Trato genital	*Neisseria gonorrhoeae*	Gonorreia
	Treponema pallidum	Sífilis
	Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)
	Candida albicans (fungo)	Vaginite

Formação de biofilme

Uma vez que os micro-organismos aderem a uma superfície hospedeira, eles geralmente têm a tendência de se agregar e formar comunidades inteligentes de células chamadas **biofilmes**. Um biofilme é definido como um agregado de bactérias interativas, fixadas a uma superfície sólida (como uma prótese dentária ou um cateter intravenoso) ou umas às outras, embebidas em uma matriz polissacarídica extracelular. Até 65% das infecções humanas são associadas a biofilmes microbianos. A **placa dental** na superfície sólida do esmalte é um exemplo clássico de biofilme. Como os biofilmes são ubíquos na natureza e se formam em cascos de embarcações, em canos de água quente, em sistemas de água de clínicas dentárias, entre outros, seu estudo tem evoluído rapidamente nas últimas décadas, levando a muitas descobertas sobre o comportamento dos micro-organismos em comunidades.

Como mencionado, os biofilmes são comunidades inteligentes. Estruturalmente, eles não são achatados e comprimidos, mas compreendem uma complexa arquitetura com estruturas em forma de torres, cogumelos e cúpulas, com canais de água que permitem o transporte de metabólitos e nutrientes (Figs. 5.1-5.3). As bactérias do biofilme mantêm o nível populacional pela constante produção de baixos níveis de mediadores químicos chamados de **moléculas de *quorum-sensing*** (p. ex., homosserina lactona), que tendem a repelir bactérias que chegam ou ativar bactérias da comunidade a procurar novos espaços. Além disso, a ativação de genes específicos pode levar à produção de fatores de virulência ou à redução da atividade metabólica (especialmente daquelas que vivem nas profundidade da matriz).

Sabe-se, atualmente, que as infecções associadas a biofilmes são difíceis de erradicar, pois **organismos sésseis** em biofilmes exibem mais resistência a antimicrobianos do que seus equivalentes **planctônicos** ou de vida livre. As razões para isso parecem ser (Fig. 5.4):

- proteção conferida pela matriz polissacarídica extracelular contra os mecanismos de imunidade do hospedeiro
- pouca penetração de antimicrobianos nas camadas mais profundas do biofilme
- degradação de antimicrobianos quando eles penetram no biofilme
- diferença nos gradientes de pH e potencial redox (E_h), tornando-se não compatível com a atividade ótima do antimicrobiano
- expressão de genes que tornam os micro-organismos mais virulentos ou resistentes.

Alguns exemplos de importantes infecções humanas mediadas por biofilmes, difíceis de controlar unicamente por antibióticos, incluem as infecções do trato respiratório de pacientes

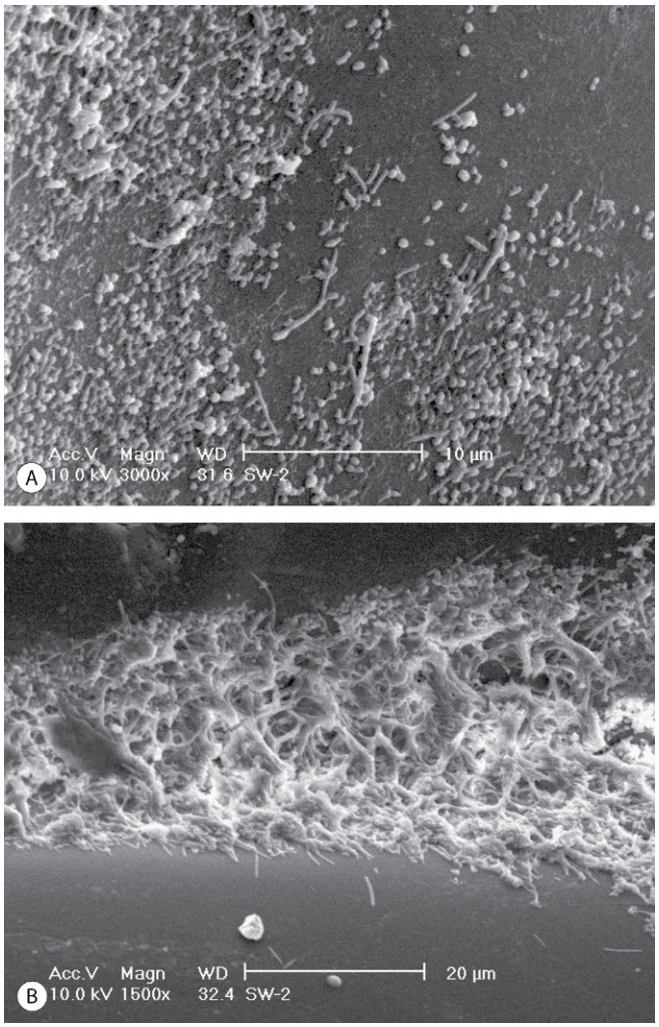


Fig. 5.1 Ultraestrutura de (**A**) biofilme inicial em um aparelho dentário mostrando a deposição de cocos e bacilos; (**B**) biofilme maduro de placa dental em um aparelho dentário mostrando o avanço da margem e arquitetura complexa. (Cortesia do Dr. Bernard Low.)

com fibrose cística por *Pseudomonas aeruginosa*, infecções de cateter venoso central por *Staphylococcus aureus*, infecções crônicas por *Candida* em indivíduos infectados por HIV e infecções periodontais crônicas causadas por biofilme dental.

Invasividade

A invasividade da bactéria possui um papel crítico na patogênese, e essa propriedade depende de enzimas bacterianas que são secretadas. Alguns exemplos são:

- **Colagenase** e **hialuronidase**, que degradam suas respectivas substâncias intercelulares, facilitando a disseminação das bactérias através dos tecidos e são especialmente importantes em infecções da pele causadas por *Streptococcus pyogenes*.
- **Coagulase**, produzida por *Staphylococcus aureus*, acelera a formação de um coágulo de fibrina (a partir de fibrinogênio). Ajuda a proteger os organismos da fagocitose, impedindo o acesso à área infectada e recobrindo os micro-organismos com uma camada de fibrina.
- **Imunoglobulina A (IgA) protease**, degrada a IgA secretora nas superfícies mucosas, permitindo que organismos como *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* possam aderir às membranas mucosas.
- **Leucocidinas** podem destruir neutrófilos e macrófagos. O organismo periodontopatogênico *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* produz essa enzima, e os mutantes que não a secretam são menos virulentos.

Outros fatores também contribuem para a invasividade pela interferência nos mecanismos de defesa hospedeiros, especialmente fagocitose:

- A **cápsula** polissacarídica presente em vários patógenos, como *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*, impede a aderência da bactéria ao fagócito (isso pode ser verificado pela introdução de anticorpos anticápsula, que permitem que a opsonização e a fagocitose ocorram de forma mais eficiente. Por esse motivo, as vacinas contra *Streptococcus pneumoniae* e *N. meningitidis* contêm polissacarídeos capsulares que induzem **anticorpos anticapsulares** protetores).
- **Proteínas da parede celular** dos cocos Gram-positivos, como a proteína M dos estreptococos do grupo A e a

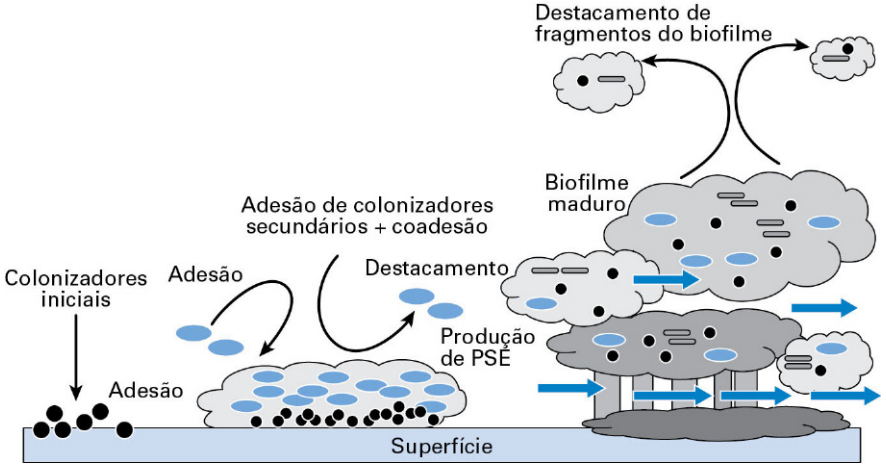


Fig. 5.2 Diagrama esquemático retratando os vários estágios de desenvolvimento de um biofilme, desde a fase de aderência inicial (esquerda) dos micro-organismos até a maturação gradual e o subsequente desenvolvimento completo do biofilme polimicrobiano (extrema direita). PSE, polissacarídeo extracelular.

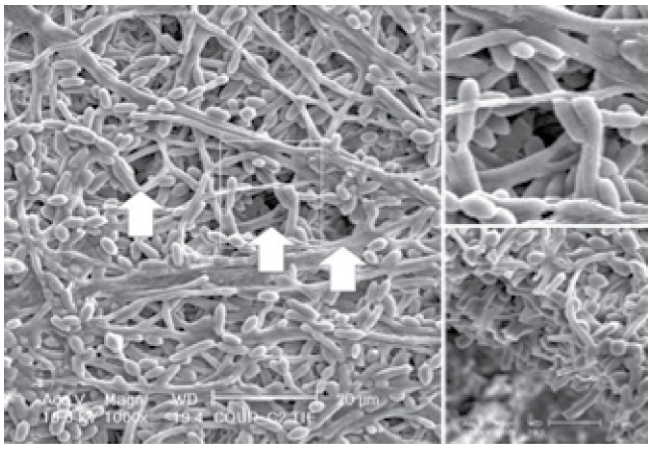


Fig. 5.3 Biofilme maduro de *Candida albicans* mostrando os canais de água (setas) que atuam na transferência de metabólitos e nutrientes para o biofilme e a partir dele (destacado: arquitetura do canal ampliada).

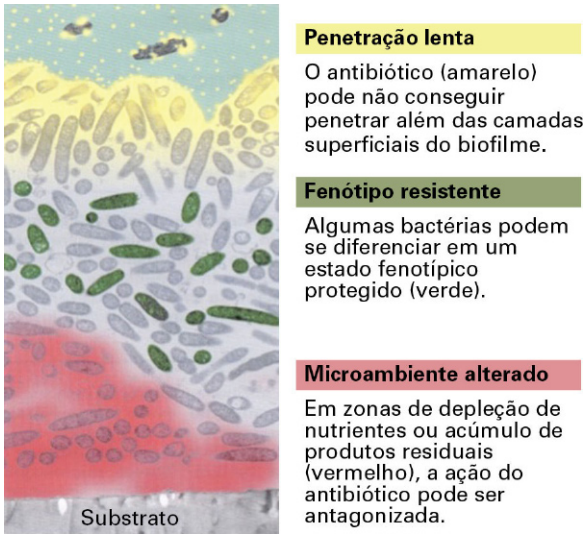


Fig. 5.4 Mecanismos postulados de resistência a antibióticos em biofilmes: a superfície de aderência é mostrada na parte inferior, e a fase aquosa contendo o antibiótico, na parte superior. (Modificada de Stewart e Costerton. Lancet 2001; 358; 135-138, com permissão.)

proteína A dos estafilococos, também são antifagocíticas (Tabela 5.2).

A infecção bacteriana pode levar a duas categorias de inflamação: piogênica (com produção de pus) e granulomatosa (com formação de granuloma).

Inflamação piogênica

Os neutrófilos são as células predominantes nesse tipo de inflamação. *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* são exemplos de bactérias piogênicas.

Inflamação granulomatosa

Macrófagos e células T predominam nesse tipo de inflamação. O organismo mais notável nessa categoria é *Mycobacterium tuberculosis*. Na inflamação granulomatosa, os antígenos bacterianos estimulam a resposta imune mediada por células, resultando em linfócitos T sensibilizados e macrófagos ativados. Embora a atividade fagocítica dos macrófagos mate a maioria dos bacilos da tuberculose, alguns sobrevivem e crescem dentro dessas células, levando à **formação do granuloma**. Os organismos residem dentro dos **fagossomos**, que são incapazes de fundir com os lisossomos, ficando protegidos de enzimas degradativas. Muitas doenças provocadas por fungos também são caracterizadas por lesões granulomatosas.

Tabela 5.2 Exemplos de fatores de virulência de superfície que interferem nas defesas hospedeiras

Organismo	Fator de virulência	Usado em vacina
Bactérias		
Streptococcus pneumoniae	Cápsula polissacarídica	Sim
Streptococcus pyogenes	Proteína M	Não
Staphylococcus aureus	Proteína A	Não
Neisseria meningitidis	Cápsula polissacarídica	Sim
Haemophilus influenzae	Cápsula polissacarídica	Sim
Klebsiella pneumoniae	Cápsula polissacarídica	Não
Escherichia coli	*Pili* proteico	Não
Salmonella typhi	Cápsula polissacarídica	Não
Mycobacterium tuberculosis	Parede celular com ácido micólico	Não
Fungos		
Cryptococcus neoformans	Cápsula	Não

Toxicidade

A produção de toxinas ou toxicidade é outro importante mediador da doença bacteriana. As toxinas pertencem a duas categorias: **endotoxinas** e **exotoxinas**. As principais características são mostradas na Tabela 5.3.

Produção de toxina

Endotoxinas

As endotoxinas são lipopolissacarídeos da parede celular das bactérias Gram-negativas (cocos e bacilos) e não são ativamente liberadas pela célula. (*Nota*: assim, por definição, organismos Gram-positivos não possuem endotoxinas.) As endotoxinas causam febre, choque e outros sintomas generalizados.

Vários efeitos biológicos das endotoxinas são descritos a seguir. Eles são principalmente decorrentes da produção de fatores hospedeiros, como **interleucina-1 (IL-1)** e **fator de necrose tumoral (TNF)**, pelos macrófagos.

1. **Febre**, devida à liberação, pelos macrófagos, de pirógenos endógenos (IL-1), que agem no centro de controle da temperatura no hipotálamo e regulam o "termostato" para uma temperatura mais alta.
2. **Hipotensão**, choque e redução da perfusão dos principais órgãos, devidos à vasodilatação, são ocasionados por liberação de bradicinina, aumento da permeabilidade vascular e redução da resistência periférica.

3. Ativação da **via alternativa da cascata do complemento**, que resulta em inflamação e dano tecidual.
4. **Ativação generalizada do sistema de coagulação** (via fator XII), que leva à coagulação intravascular disseminada (CID), trombose e isquemia tecidual.
5. **Aumento da atividade fagocítica** de macrófagos e ativação policlonal de células B (mas não de linfócitos T).
6. **Aumento da produção de anticorpos**.

Efeitos similares aos produzidos pela endotoxina também podem ocorrer em bacteriemias por Gram-positivas. Entretanto, como a endotoxina está ausente em bactérias Gram-positivas, outros componentes da parede celular, como ácido teicoico ou peptideoglicano, parecem desencadear a liberação de TNF e IL-1 pelos macrófagos.

Tabela 5.3 Comparação das principais características de exotoxinas e endotoxinas

Propriedade	Exotoxina	Endotoxina
Fonte	Algumas espécies de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas	Parede celular de bactérias Gram-negativas
Origem	Secretada pelas células	Constituinte da parede celular
Química	Polipeptídeo	Lipopolissacarídeo
Toxicidade	Alta (dose fatal na ordem de 1 μg)	Baixa (dose fatal na ordem de centenas de microgramas)
Efeitos clínicos	Variáveis	Febre, choque
Antigenicidade	Induz altos títulos de anticorpos chamados antitoxinas	Fracamente antigênica
Vacinas	Toxoides são usados como vacinas	Não há formação de toxoide e não há vacinas disponíveis
Estabilidade ao calor	A maioria é termolábil (rapidamente destruída a 60°C)	Termostável a 100°C por 1 hora
Doenças típicas	Cólera, tétano, difteria	Sepse por bastonetes Gram-negativos, choque endotóxico

Exotoxinas

Tanto bactérias Gram-positivas como Gram-negativas (Tabela 5.4) secretam exotoxinas, enquanto a endotoxina é um componente integral da parede celular dos organismos Gram-negativos. As exotoxinas, em particular, podem causar doença em partes distantes do corpo, como resultado da difusão ou carreamento da toxina pelas rotas sistêmicas (p. ex., o bacilo tetânico infectando uma lesão no pé pode produzir uma exotoxina que causa contração ou espasmo do músculo masseter da face).

As exotoxinas são polipeptídeos cujos genes estão frequentemente localizados em plasmídeos ou vírus bacterianos lisogênicos. Essencialmente, esses polipeptídeos consistem em dois domínios ou subunidades: um para ligação à membrana celular e a entrada na célula, e outro dotado de atividade citotóxica.

As exotoxinas são altamente tóxicas (p. ex., a dose fatal da toxina tetânica para um ser humano pode ser menor do que 1 μg). Felizmente, os polipeptídeos das exotoxinas são bons antígenos e induzem a síntese de anticorpos protetores chamados de **antitoxinas**, que são úteis na prevenção e no tratamento de doenças como o tétano. A toxicidade dos polipeptídeos pode ser neutralizada pelo tratamento com formaldeído (ou ácido ou calor), e esses **toxoides** são usados em vacinas protetoras porque retêm a antigenicidade.

As exotoxinas bacterianas podem ser amplamente categorizadas como:

- neurotoxinas
- enterotoxinas
- exotoxinas diversas.

Neurotoxinas

A toxina tetânica, a toxina diftérica e a toxina botulínica são neurotoxinas, e suas ações são mediadas pelas vias neuronais.

A **toxina tetânica**, produzida pelo *Clostridium tetani*, é uma neurotoxina que impede a liberação do neurotransmissor inibidor glicina, causando, assim, espasmos musculares (Fig. 13.4). A toxina tetânica (tetanospasmina) compreende duas subunidades polipeptídicas: uma cadeia pesada e uma cadeia leve. A primeira liga-se aos gangliosídeos na membrana do neurônio,

Tabela 5.4 Algumas exotoxinas bacterianas importantes e seus mecanismos de ação

Organismo	Doença	Mecanismo de ação	Vacina com toxoide
Gram-positivos			
Corynebacterium diphtheriae	Difteria	Fator de elongação inativado por ADP-ribosilação	Sim
Clostridium tetani	Tétano	Tetanospasmina bloqueia a liberação do neurotransmissor inibitório glicina nas terminações nervosas motoras	Sim
Clostridium welchii (*perfringens*)	Gangrena gasosa	Alfa-toxina — lecitinase que destrói membranas celulares eucarióticas	Não
Staphylococcus aureus	Choque tóxico	Liga proteína MHC da classe II; induz IL-1 e IL-2	Não
Gram-negativos			
Escherichia coli	Diarreia	Toxina lábil estimula adenilato ciclase por ADP-ribosilação; toxina estável estimula guanilato ciclase	Não
Vibrio cholerae	Cólera	Estimula adenilato ciclase por ADP-ribosilação	Não
Bordetella pertussis	Coqueluche	Estimula adenilato ciclase por ADP-ribosilação	Não

ADP, adenosina difosfato; IL, interleucina; MHC, complexo principal de histocompatibilidade.

enquanto a última é o componente tóxico. A toxina é liberada no sítio da lesão periférica, mas é transmitida aos neurônios da espinha dorsal tanto pelo transporte axonal retrógrado como pela corrente sanguínea, bloqueando a liberação do transmissor inibidor, que leva a contrações convulsivas dos músculos voluntários (p. ex., *risus sardonicus*, contração dos músculos faciais; contração do músculo masseter).

A **toxina diftérica**, produzida por *Corynebacterium diphteriae*, é sintetizada como um único polipeptídeo com dois domínios funcionais. Uma vez secretada, um domínio medeia a ligação da toxina a receptores da membrana celular, enquanto o outro domínio possui atividade enzimática e inibe a síntese de proteínas em todas as células eucarióticas. A atividade enzimática é altamente potente: uma única molécula pode matar uma célula dentro de poucas horas. *E. coli*, *Vibrio cholerae* e *Bordetella pertussis* também possuem exotoxinas que agem de maneira similar.

A **toxina botulínica**, produzida por *Clostridium botulinum*, é um dos mais tóxicos compostos conhecidos (1 μg mata um ser humano). A toxina bloqueia a liberação de acetilcolina na sinapse, produzindo paralisia de músculos voluntários e involuntários. A toxina, codificada pelos genes de um bacteriófago, compreende duas subunidades polipeptídicas.

Enterotoxinas

Essas toxinas agem na mucosa do intestino e causam perturbações gastrointestinais.

E. coli produz dois tipos de enterotoxinas: uma termolábil e uma termoestável. A toxina termolábil (inativada a 65°C por 30 minutos) é composta por dois domínios: um liga-se a um gangliosídeo na membrana celular, enquanto o outro é o componente ativo e medeia a síntese de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) nas células da mucosa do intestino delgado. Isso leva ao aumento da concentração de cAMP, que promove a excreção celular do íon cloro e a inibição da absorção do íon sódio. O resultado é a perda de fluidos e eletrólitos no lúmen do intestino (diarreia).

A toxina termoestável de *E. coli* (não inativada por 30 minutos de fervura) estimula a guanilato ciclase, aumentando a concentração de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), que inibe a reabsorção de íons sódio e causa diarreia (compare com a toxina termolábil). Os genes para ambas as toxinas são carreados em um plasmídeo.

As enterotoxinas produzidas pelos organismos causadores de diarreia *V. cholerae* e *Bacillus cereus* agem de maneira similar à da toxina termolábil de *E. coli*.

Exotoxinas diversas

Uma gama de exotoxinas é produzida por *C. welchii* e outras espécies de clostrídios que causam gangrena gasosa. Elas incluem α-toxina (uma fosfolipase que hidrolisa a lecitina, presente em todas as membranas celulares eucarióticas), colagenase, protease, hialuronidase e desoxirribonuclease (DNA -ase). Como seus nomes sugerem, elas destroem as células e o tecido conjuntivo por uma série de ações. Adicionalmente, um grupo heterogêneo de toxinas com atividade hemolítica e necrosante foi identificado em clostrídios.

Patogênese da doença viral

A patogênese viral pode ser definida como os métodos pelos quais os vírus produzem doença no hospedeiro. A grande maioria das infecções virais é subclínica (assintomática) e passa despercebida. Um indivíduo pode sucumbir à doença com a infecção por um vírus, enquanto outro pode ser inteiramente assintomático quando infectado pela mesma cepa do vírus; fatores genéticos, imunidade, nutrição e outros fatores influenciam o resultado da infecção. O estudo da patogênese viral pode ser considerado de duas formas: primeiro, pelo lado do vírus (parasita), e, segundo, pelo lado do hospedeiro.

Entrada de infecções virais

Como nas infecções bacterianas, os vírus conseguem penetrar no hospedeiro por:

- inoculação (pela pele e mucosa)
- inalação (pelo trato respiratório)
- ingestão (pelo trato gastrointestinal).

Veja a Figura 5.5. (*Nota*: embora, nesta seção, os vírus sejam considerados separadamente, mecanismos similares de defesa do hospedeiro operam para evitar a penetração de todos os outros patógenos através dessas portas de entrada.)

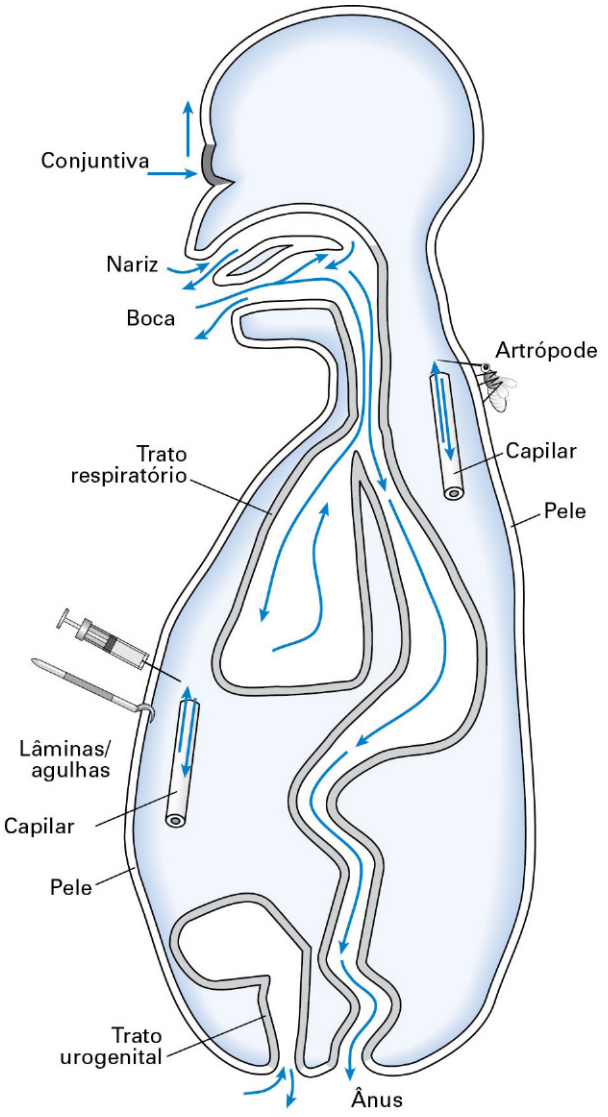


Fig. 5.5 Sítios do corpo que podem ser acometidos por infecções virais e a subsequente transmissão pode ocorrer.

Pele e mucosa

A pele é uma barreira efetiva contra infecções virais, já que as células mortas do estrato córneo não podem manter a replicação viral. A perda da integridade da pele ocorre:

- durante abrasões acidentais ou picadas de agulha (durante a vacinação, o vírus é deliberadamente inoculado na pele)
- pela picada de vetores artrópodes, p. ex., mosquitos e carrapatos (que infectam o hospedeiro porque sua saliva está infectada como resultado da multiplicação viral dentro do artrópode, p. ex., vírus da febre amarela em mosquitos, ou porque sua boca está contaminada com vírus)
- como resultado da inoculação profunda do tecido subcutâneo e músculos, o que pode se seguir a injeções com agulhas hipodérmicas, tatuagens, acupuntura, furos de orelha ou mordidas de animais. Uma vez que o vírus tenha ultrapassado a derme, ele ganha acesso ao sangue e aos vasos linfáticos, assim como aos macrófagos, e a infecção pode se disseminar prontamente (Fig. 5.6).

Orofaringe e trato intestinal

Os mecanismos de defesa naturais da boca e do trato gastrointestinal que previnem a penetração viral são:

- a descamação contínua do epitélio
- a presença de saliva, a membrana mucosa do intestino, o ácido gástrico, a bile e as enzimas proteolíticas, todos os quais inibem inespecificamente a entrada viral
- os movimentos mecânicos da língua, bochechas, peristalse etc.
- os mecanismos imunes (Cap. 10).

Trato respiratório

Diversos mecanismos de defesa operam para impedir a penetração do vírus no trato respiratório. Eles incluem:

- a secreção de muco pelas células caliciformes; o qual, impulsionado pela ação das células epiteliais ciliadas, limpa o material estranho que foi inalado (a "escada rolante" mucociliar)
- a IgA presente nas secreções respiratórias
- as células fagocíticas alveolares.

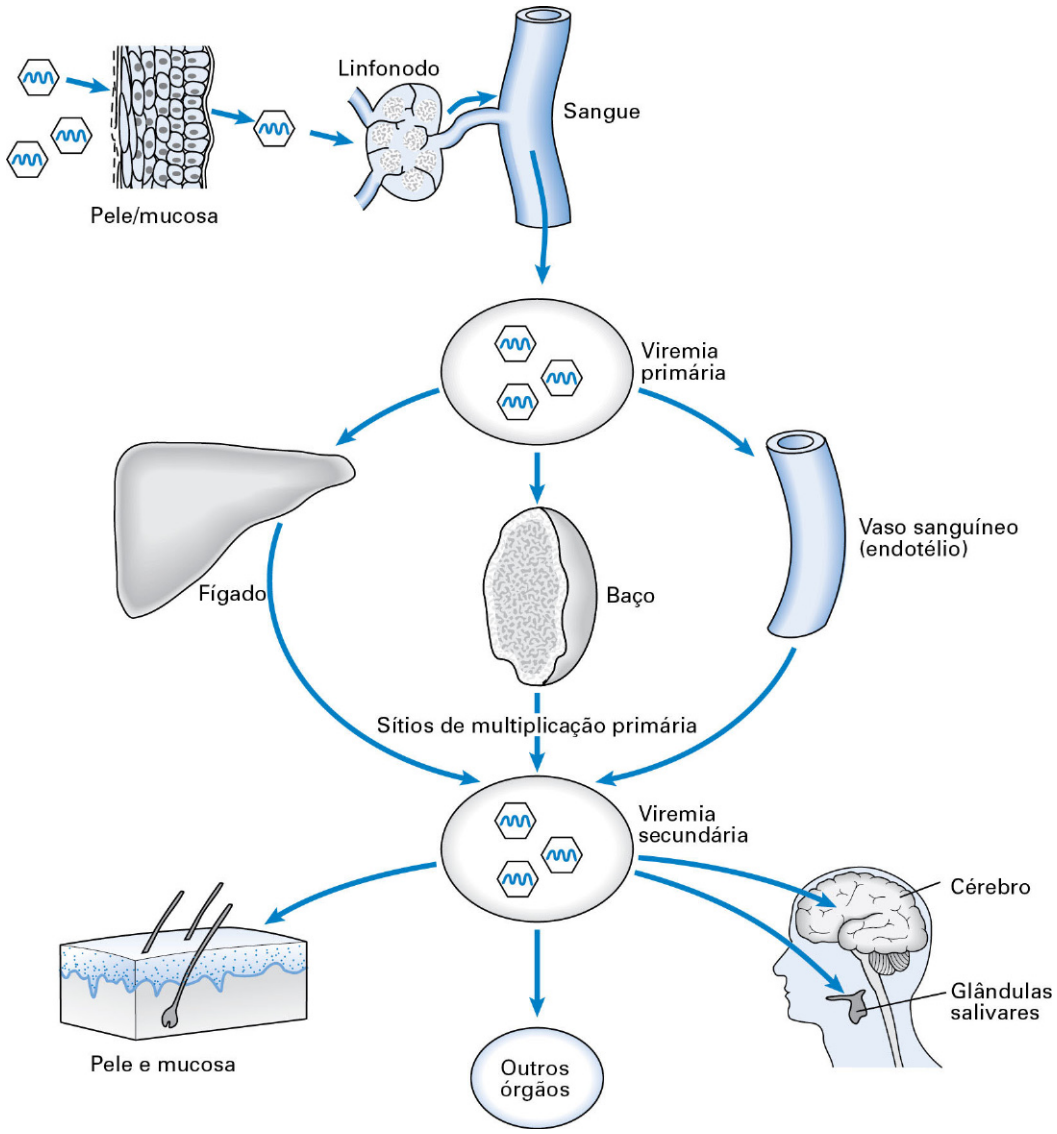


Fig. 5.6 Disseminação da infecção viral no organismo (note que os vírus diferem nos seus sítios de replicação e nos órgãos-alvo).

Para ganhar acesso ao trato respiratório, os vírus precisam estar primariamente na forma de partículas de aerossol ou gotículas. Outros fatores que afetam a infecção respiratória viral incluem a umidade e a temperatura do ar (p. ex., a influenza é mais comum nos meses de inverno), as propriedades físicas e químicas e a estrutura da partícula viral.

Trato genitourinário

A vagina e a uretra podem ser portas de entrada de infecções virais. Os fatores hospedeiros que podem influenciar a entrada de vírus por essas vias incluem:

- a descamação natural da mucosa
- as secreções vaginais e o muco cervical, que contém fatores de defesa específicos e inespecíficos
- a ação do fluxo intermitente da urina.

A atividade sexual pode causar lesões ou abrasões no epitélio vaginal ou trauma na uretra, permitindo o ingresso viral. Vírus sexualmente transmissíveis em humanos incluem HIV, herpesvírus, papilomavírus humano e a maioria dos vírus da hepatite.

Mecanismos de disseminação viral no organismo

Os vírus, ao contrário de algumas bactérias, são completamente desprovidos de organelas de transporte, e são disseminados pelo organismo por várias vias. Elas incluem:

- a disseminação local direta nas superfícies epitelial e subepitelial
- a disseminação linfática
- a disseminação virêmica
- o sistema nervoso central e a disseminação em nervos periféricos.

Disseminação local nas superfícies do organismo

Diversos vírus podem causar doença em superfícies epiteliais sem disseminação sistêmica. Essas infecções são caracterizadas por:

- sua natureza localizada
- liberação viral diretamente no exterior ou lúmen (p. ex., infecções do trato respiratório e do trato alimentar com rinovírus e rotavírus, respectivamente).

Uma vez que um vírus invasor ultrapasse a barreira epitelial, ele é exposto à segunda linha de defesa do organismo na forma de **células fagocíticas**, predominantemente histiócitos das séries de macrófagos. Quando o vírus é fagocitado, ele é destruído não apenas pelas baixas condições de pH na vesícula fagocítica, mas também por enzimas no **fagolisossomo**. Alguns vírus desenvolveram mecanismos para escapar desse tipo de defesa e, assim, replicar dentro dos macrófagos.

Disseminação linfática

As partículas virais fagocitadas e livres, que estão escondidas abaixo do epitélio, rapidamente entram na rede subepitelial/mucosa dos capilares linfáticos e são carreadas até os linfonodos regionais (Fig. 5.6). Os linfonodos servem para duas funções principais:

1. Agem como filtros de micro-organismos que ganham acesso ao sistema linfático.
2. São sítios onde as respostas imunes são geradas.

Logo após sua entrada no linfonodo, os vírus são expostos aos macrófagos do seio marginal. Se o vírus é fagocitado, os antígenos são apresentados às células linfoides subjacentes para desencadear uma resposta imune, e a progressão da infecção depende do sucesso dessa resposta. Se o vírus é inativado, a infecção é resolvida. Entretanto, os vírus podem infectar macrófagos e linfócitos se a resposta imune, nesse estágio, é inadequada (p. ex., herpesvírus, sarampo). As partículas de vírus que escapam do "**filtro nodal**" podem, então, entrar na corrente sanguínea via linfáticos eferentes e duto torácico (Fig. 5.6).

Há um constante movimento bidirecional de macrófagos e linfócitos do sangue para os linfonodos e vice-versa. Assim, se um vírus infecta células nos linfonodos sem danificá-las, essas células podem agir como veículos de disseminação viral. Às vezes, o vírus infecta e se multiplica no endotélio linfático, aumentando a carga de vírus que alcançam o linfonodo e, então, o sistema linfático. Os vírus não parecem entrar diretamente nos vasos sanguíneos locais, exceto, talvez, se estiverem mecanicamente lesados por um trauma (p. ex., lesão por picada de agulha, mordidas).

Esses eventos são estreitamente seguidos por resposta inflamatória local que altera a eventual progressão da infecção viral, como descrito a seguir.

Viremia e disseminação para órgãos

A entrada do vírus no sangue e sua subsequente disseminação é chamada de viremia. Uma vez que um vírus alcança a corrente sanguínea, ele é efetivamente disseminado em minutos. O primeiro episódio de entrada viral no sangue é chamado de **viremia primária** (Fig. 5.6). O vírus pode, então, ser depositado em vários órgãos distantes e, após isso, ainda há replicação nesses sítios e uma segunda onda de entrada de vírus na corrente sanguínea — uma **viremia secundária**. Esta é usualmente maior do que a viremia primária, e o vírus é mais facilmente detectado em amostras de sangue. A viremia secundária quase sempre leva à infecção de outros órgãos.

Os vírus podem estar livres no plasma, nas células sanguíneas ou em ambos (Fig. 5.7). Os que estão no plasma podem ser eliminados com relativa facilidade, mas os vírus em leucócitos não são facilmente destruídos. Se o leucócito infectado permanece viável, ele pode disseminar a infecção para sítios distantes do corpo. Uma vez que um vírus alcança um órgão, sua localização depende da sua habilidade de aderir e crescer em células endoteliais vasculares, e da fagocitose pelas células reticuloendoteliais.

Sistema nervoso central e disseminação em nervos periféricos

Durante uma viremia, os vírus circulantes invadem o sistema nervoso central por se localizarem nos vasos sanguíneos de:

- meninges e plexo coroide, com subsequente passagem via fluido cerebroespinhal para os tecidos neurais (p. ex., vírus da caxumba)
- espinha dorsal ou cérebro, com subsequente infecção direta (p. ex., poliovírus).

O processo de localização é aumentado quando há um foco inflamatório associado. Os nervos periféricos agem como via de transmissão efetiva para alguns vírus, como o vírus herpes simples. A passagem viral pode ocorrer tanto de forma

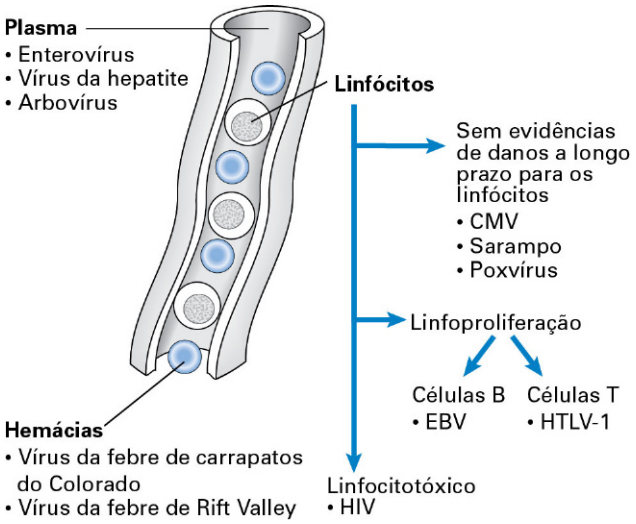


Fig. 5.7 Transporte de alguns vírus importantes em diferentes compartimentos do sangue. CMV, citomegalovírus; EBV, vírus Epstein-Barr; HIV, vírus da imunodeficiência humana; HTLV-I, vírus da leucemia de células T humanas do tipo I.

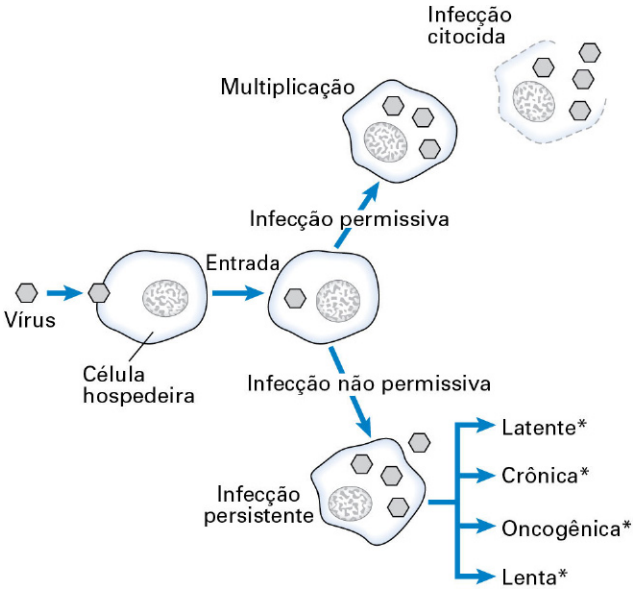


Fig. 5.8 Possíveis efeitos dos vírus nas células hospedeiras. *Figura 5.9.

centrípeta (da superfície do corpo para dentro), como na raiva, como **centrífuga**, como na reativação do herpes simples (herpes labial) ou varicela-zóster. Esse modo de transporte é um processo lento (mm/h) comparado à disseminação virêmica. Quatro possíveis rotas de transmissão viral nos nervos periféricos são conhecidas:

1. axônio
2. célula endoneural (p. ex., célula de Schwann)
3. espaço de tecido conjuntivo entre os nervos
4. linfáticos perineurais.

Vírus e interações com células hospedeiras

Uma vez que os vírus tenham penetrado na célula hospedeira, ocorre interação com a célula de duas formas principais:

1. **infecção permissiva**, pela qual há síntese de componentes virais, sua montagem e liberação.
2. **infecção não permissiva**, pela qual a infecção pode resultar em transformação celular, quase sempre com integração do DNA viral no genoma hospedeiro.

Infecção permissiva

A infecção de uma célula por um vírus pode ter uma ou mais sequelas (Fig. 5.8). A sequela mais comum é o vírus replicar em uma **infecção citocida** ou lítica, causando a morte das células e produzindo doença aguda. Uma célula infectada por vírus pode morrer em consequência de:

- "desligamento" da síntese de proteínas e ácidos nucleicos da célula hospedeira
- lise celular, pela liberação de vírions da progênie
- liberação intracelular de enzimas lisossomais
- dano às membranas celulares.

A consequência celular adversa da infecção viral, particularmente a observada em células infectadas por vírus em culturas de tecidos, é chamada de **efeito citopático** (Cap. 7). Durante a fase precoce de infecção, antes da morte celular, podem ocorrer alterações características na membrana da célula infectada. Dois exemplos são a hemadsorção e a formação de células gigantes.

Hemadsorção

Em vírus que deixam a célula por brotamento através da membrana plasmática, as glicoproteínas virais (destinadas ao envelope) são as primeiras a ser inseridas na membrana. Uma proteína de envelope comum é a hemaglutinina; essa proteína permite que uma célula infectada atraia hemácias para sua superfície, um fenômeno chamado hemadsorção. A hemadsorção pode ser usada em laboratório para detectar células infectadas por certos vírus (p. ex., ortovírus e paramixovírus).

Formação de células gigantes

Alguns vírus, como herpes simples e HIV, promovem a fusão celular, em que as membranas de células adjacentes coalescem para produzir células gigantes multinucleadas (sincícios). Outros marcadores de infecção viral incluem corpos de inclusão intranucleares ou citoplasmáticos.

Infecção não permissiva

A morte celular não é um acompanhamento inevitável da replicação viral. Às vezes, pode ocorrer **infecção persistente**, em que pode haver replicação viral dentro da célula, mas a célula permanece viva. Muitos vírus podem produzir infecções persistentes. Alguns exemplos relevantes são o vírus da hepatite B, os papilomavírus, os herpesvírus e os retrovírus. Os fatores que favorecem a persistência são:

- baixa patogenicidade do vírus
- ineficiência ou ausência de respostas imunes hospedeiras mediadas por anticorpos ou células
- produção de interferon ineficiente ou ausente
- infecção de linfócitos e macrófagos pelo vírus.

Existem quatro categorias de infecção persistente: latente, crônica, oncogênica e lenta (Fig. 5.9).

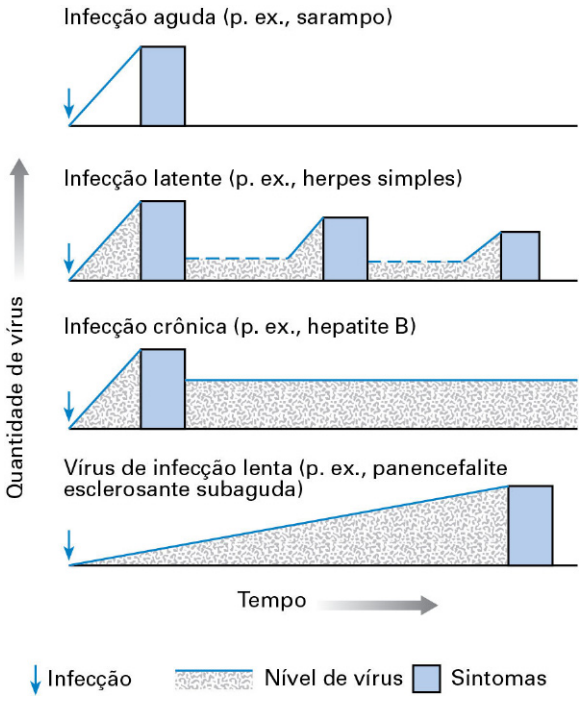


Fig. 5.9 Modos de infecção viral em função do tempo (a infecção oncogênica não é mostrada).

Infecções virais latentes

As infecções virais latentes ocorrem quando os ácidos nucleicos virais persistem na célula, geralmente integrados no DNA hospedeiro como **provírus** (p. ex., HIV, herpes simples, varicela-zóster). A infecção por herpes simples pode ser considerada um exemplo clássico de infecção latente; assim, os mecanismos da infeccção latente desse vúrus serão descritos a seguir. Após infecção aguda, o vírus herpes simples migra através das fibras nervosas sensoriais (transporte intra-axonal) para o gânglio dorsal apropriado (p. ex., no herpes oral, o vírus migra para o gânglio trigeminal). Durante a latência, o vírus infeccioso é indetectável, mas o vírus pode ser recuperado pelo crescimento de fragmentos do gânglio em cultura de tecido. A reemergência do vírus é evitada, possivelmente, devido à imunidade hospedeira mediada por células, mas quando ela diminui pode haver recrudescência e liberação do vírus em secreções da área. Similarmente, o vírus varicela-zóster permanece latente por muitos anos e pode espontaneamente reaparecer como zóster (herpes-zóster) nos dermatomas supridos pelo gânglio sensorial específico no qual o vírus é latente. Infecções virais latentes são reativadas particularmente em pacientes imunocomprometidos, que subsequentemente sofrem da infecção e liberam os vírus (Cap. 30).

Infecções crônicas

As infecções crônicas ocorrem quando os vírus persistem por período prolongado no organismo, em quantidade, com ou sem sintomas de doença. Indivíduos cronicamente infectados, quase sempre assintomáticos, são chamados de "**portadores**" e representam importante fonte de infecção potencial para os outros. Os portadores correspondem a significativa, mas desconhecida, proporção de pacientes tratados por profissionais da área de saúde dental (Cap. 36). A principal diferença entre infecções crônicas e latentes é que o vírus é **continuamente detectado** nas crônicas, mas não nas latentes.

Infecções oncogênicas

São infecções persistentes. Os fatores genéticos e ambientais são importantes para determinar se um vírus em particular é oncogênico em dado hospedeiro (p. ex., vírus Epstein-Barr causando carcinoma nasofaringeal e linfoma de Burkitt).

Infecções virais lentas

São infecções raras, com incubação de meses ou anos, que levam à incapacitação grave e à morte eventual (p. ex., doenças por príon ou panencefalite esclerosante subaguda, consequência tardia do sarampo).

Transmissão de infecções virais e controle da infecção

Veja o Capítulo 36.

Determinantes hospedeiros de infecção viral

A evolução da infecção viral em um hospedeiro depende não apenas do tipo e da virulência do vírus, mas também de fatores hospedeiros, incluindo:

- **Estado imune**. Veja o Capítulo 10.
- **Constituição genética**. Sabe-se atualmente que fatores genéticos influenciam a suscetibilidade à infecção por herpesvírus, mixovírus e poxvírus. A suscetibilidade também pode estar associada à presença de receptores apropriados nas células do hospedeiro.
- **Idade**. Alguns vírus (como caxumba, pólio, vírus Epstein-Barr ou hepatite) tendem a produzir infecção menos grave em crianças, enquanto outros (como vírus sincicial respiratório e rotavírus) são mais graves em crianças. As bases para esse tipo de dependência de idade nas infecções virais não são claras.
- **Fatores diversos**. O estado hormonal e nutricional pode influenciar a evolução das infecções virais. Várias infecções virais (p. ex., pólio, hepatites A e B) geralmente são mais graves durante a gestação, e a má nutrição de proteínas exacerba drasticamente a gravidade da infecção por sarampo. Os hábitos pessoais (p. ex., fumar cigarro) podem influenciar a evolução de infecções virais como a influenza, possivelmente por prejudicar a limpeza mucociliar no trato respiratório. Além disso, sabe-se que a prática precedente de exercícios vigorosos pode acentuar a gravidade de uma crise subsequente de poliomielite.

Patogênese da doença fúngica

Veja o Capítulo 22.

Postulados de Koch

Amplo espectro de micro-organismos habita o corpo humano. Alguns são residentes permanentes, vivendo como comensais, outros são organismos transitórios e outros ainda são comensais que se tornam patogênicos em determinadas condições (patógenos oportunistas). Quando a infecção acontece, é importante diferenciar um comensal de um patógeno

para identificar e poder eliminar o patógeno. Esse problema foi encontrado pelo médico alemão Robert Koch em 1887, quando tentava determinar a causa de uma infecção no gado, chamada antrax, e da tuberculose, nos seres humanos. Koch definiu os critérios para atribuir a um organismo a causa de uma doença específica. Esses critérios, chamados **postulados de Koch**, são os seguintes:

1. O micro-organismo deve ser isolado das lesões características da doença, de todos os pacientes com a doença.
2. O micro-organismo deve ser cultivado em laboratório (*in vitro*) em cultura pura.
3. O micro-organismo em cultura pura deve causar a doença em animais saudáveis suscetíveis.
4. O micro-organismo deve ser recuperado do animal inoculado.

Atualmente, esses quatro postulados são complementados por outro:

5. Anticorpos contra o micro-organismo devem ser detectados no soro do paciente.

Claramente, esses são critérios ideais e nem sempre alcançados na prática (p. ex., *Mycobacterium leprae*, o bacilo da hanseníase, não pode ser cultivado *in vitro*). Entretanto, fornecem uma base para o estabelecimento do papel etiológico dos micro-organismos em doenças infecciosas.

FATOS-CHAVE

- A **virulência** de um organismo pode ser medida por seu **potencial tóxico** e **invasividade**.
- As infecções podem ser **endógenas ou exógenas** quando o patógeno é derivado da própria microbiota do paciente ou de uma fonte externa, respectivamente.
- *A **transmissão** de um patógeno para um foco infeccioso pode ocorrer via **inalação**, **ingestão** ou **inoculação**.*
- A **habilidade** de um organismo de **aderir às superfícies hospedeiras** é um **pré-requisito** para o início da infecção.
- **Biofilme** é definido como um agregado de bactérias interativas fixadas a uma superfície sólida ou umas às outras, revestidas por uma matriz polissacarídica extracelular.
- *Bactérias **sésseis** dentro de biofilmes são mais resistentes aos antimicrobianos do que suas equivalentes **planctônicas**, de vida livre.*
- *A **infecção bacteriana** pode resultar em inflamação **piogênica** e **granulomatosa**.*
- As **toxinas** das bactérias são classificadas como **endotoxinas** ou **exotoxinas**.
- As **endotoxinas** são os **lipopolissacarídeo**s (LPS), um componente da parede celular de bactérias Gram-negativas. Assim, por definição, as bactérias Gram-positivas não possuem endotoxinas.
- As **exotoxinas** podem ser **produzidas tanto por bactérias Gram-positivas como por Gram-negativas** e são polipeptídeos cujos genes frequentemente estão localizados em plasmídeos ou vírus bacterianos lisogênicos.
- Os **efeitos biológicos das endotoxinas** incluem febre, hipotensão, ativação da cascata do complemento, coagulação intravascular disseminada e aumento da atividade fagocítica dos macrófagos.
- **Exotoxinas atenuadas** de bactérias são chamadas de toxoides, que não são tóxicos, mas são antigênicos e, assim, usados em vacinas protetoras.
- Os **vírus**, uma vez que conseguem penetrar, se **disseminam** pelo organismo através de **disseminação local direta**, **linfáticos**, **sangue** (**viremia**) e **sistema nervoso central e periférico**.
- A **entrada do vírus** em uma célula hospedeira pode resultar em **infecção abortiva**, **citocida, latente**, **crônica**, **oncogênica** (**transformante**) ou **lenta**.

Leituras sugeridas

Costerton, J. W., Stewart, P. S., & Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science, 284*, 1318-1322.

Filoche, S., Wong, L., & Sissons, C. H. (2010). Oral biofilms: Emerging concepts in microbial ecology. *Journal of Dental Research, 89*, 8-18.

Inglewski, B. H., & Clark, L. V. (Eds.). (1990). *The bacteria. Molecular basis of bacterial pathogenesis* (Vol.11). London: Academic Press.

Mims, C., Dimmock, N., Nash, A., & Stephen, J. (1995). *Mim's pathogenesis of infectious disease* (4th ed.). London: Academic Press.

Scully, C., & Saramanayake, L. P. (1992). *Clinical virology in oral medicine and dentistry*. Ch. 3. Cambridge: Cambridge University Press.

Stewart, P. S., & Costerton, J. W. (2001). Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Lancet, 358*, 135-138.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

5.1 Os efeitos das endotoxinas no corpo incluem:

A febre
B ativação de complemento
C hipertensão
D coagulação intravascular disseminada
E disfunção múltipla dos órgãos

5.2 Quais das seguintes afirmativas sobre toxinas bacterianas são verdadeiras?

A todas as bactérias Gram-negativas possuem endotoxinas
B a dose letal de endotoxina é muito maior do que a de exotoxina
C exotoxinas são polipeptídeos e endotoxinas são lipopolissacarídeos
D endotoxinas são fracamente antigênicas
E a enterotoxina termolábil de *Escherichia coli* produz os mesmos efeitos da toxina colérica

5.3 Quais das seguintes afirmativas sobre biofilmes microbianos são verdadeiras?

A a placa dental é um biofilme polimicrobiano altamente desenvolvido
B as bactérias planctônicas em biofilmes se agregam para formar estruturas em forma de cogumelo
C em geral, as bactérias em biofilme são resistentes aos antimicrobianos
D biofilmes em canos de água de clínicas dentárias podem representar ameaça infecciosa
E os sinais moleculares do *quorum-sensing* ajudam a manter o tamanho ótimo da comunidade do biofilme

5.4 Quais das seguintes afirmativas sobre infecções virais são verdadeiras?

A a maioria dos tumores humanos é causada por vírus oncogênicos
B a carga viral no sangue é mais alta durante a viremia primária do que durante a viremia secundária
C algumas infecções podem ser diagnosticadas pelo isolamento dos vírus nas fezes
D um título de anticorpos crescente auxilia o diagnóstico de infecções virais
E a formação de células gigantes é um exemplo de efeito citopático viral

5.1 A V
5.2 B V
5.3 A V
5.4 A F

CAPÍTULO **6**

Diagnóstico microbiológico e métodos laboratoriais

Diagnóstico microbiológico

O diagnóstico microbiológico envolve o estudo de espécimes coletados de pacientes com suspeita de infecção. O resultado final é um relatório que deve auxiliar o clínico a obter um **diagnóstico definitivo** e uma **decisão sobre a terapia antimicrobiana**. Assim, os clínicos devem conhecer as técnicas de coleta de espécimes e entender os princípios e técnicas utilizadas na análise laboratorial.

O diagnóstico de uma doença infecciosa envolve uma série de decisões e ações de muitas pessoas. O ciclo diagnóstico se inicia quando o clínico coleta a amostra microbiológica e termina quando ele recebe o relatório laboratorial e usa a informação para conduzir a situação (Fig. 6.1). As etapas do ciclo diagnóstico são:

1. solicitação clínica e relato da informação clínica
2. coleta e transporte apropriado do(s) espécime(s)
3. análise laboratorial
4. interpretação do relatório microbiológico e uso da informação.

Solicitação clínica

O primeiro estágio do ciclo diagnóstico compreende o espécime e o formulário de acompanhamento da solicitação. Deve-se observar os seguintes aspectos, que influenciam a qualidade do espécime:

- A condição clínica do paciente: se o paciente não apresenta infecção microbiana, a coleta de amostras para pesquisa de patógenos será inútil (p. ex., tumores, trauma)
- A terapia antimicrobiana vai alterar a qualidade e a quantidade dos organismos. Assim, os espécimes devem ser coletados antes do início da terapia antimicrobiana, se possível; exceções são quando o paciente está gravemente doente, imunologicamente comprometido ou não respondendo a um antibiótico específico, caso haja necessidade de se obter um relatório nesse espaço de tempo como guia para condutas posteriores.

Provisão da informação clínica

O microbiologista deve selecionar os testes apropriados para cada espécime de acordo com a informação clínica contida no formulário de acompanhamento da solicitação. Assim, informações como idade, condição clínica principal, data de início da doença, terapia antimicrobiana recente/atual, alergias a antimicrobianos e histórico de espécimes anteriores são importantes para a racionalização das investigações, e devem ser fornecidas com o espécime.

Coleta e transporte dos espécimes

Deve-se sempre coletar os espécimes apropriados.

Os espécimes devem ser os mais frescos possíveis: muitos micro-organismos (p. ex., anaeróbios e a maioria dos vírus) não sobrevivem por muito tempo nos espécimes em temperatura ambiente. Micro-organismos como coliformes e estafilococos podem se multiplicar em temperatura ambiente, e a análise subsequente desses espécimes poderá fornecer resultados errôneos.

O transporte dos espécimes deve ser realizado em meio apropriado (veja adiante) para não ocorrer desidratação e/ou exposição a condições aeróbias, resultando em morte e redução do número de organismos viáveis. O meio de transporte deve ser compatível com os prováveis micro-organismos presentes na amostra clínica (p. ex., espécimes virais devem ser transportados em meio de transporte viral, que não é adequado para amostras bacteriológicas). Os espécimes devem ser transportados em recipientes seguros e resistentes para evitar contaminação.

Análise laboratorial

Diversos espécimes são recebidos e analisados por uma série de métodos em laboratórios de diagnóstico microbiológico. O processo analítico de um espécime de pus de abscesso dentário é demonstrado a seguir, como ilustração (Fig. 6.2):

1. Fazer **esfregaço** do espécime com **coloração** pelo método de Gram e analisar por microscopia. (Para fazer um esfregaço, espalhar pequena quantidade de pus em uma lâmina de vidro limpa e fixar pelo calor.)
2. **Inocular** o espécime em duas placas de ágar sangue para **cultura** em condições aeróbias e anaeróbias (essas placas são referidas como placas primárias).
3. Incubar as placas de ágar sangue por 2-3 dias a 37 °C (porque a maioria dos patógenos orais compreende anaeróbios de crescimento lento; para o isolamento de aeróbios, um período de 18 h de incubação é suficiente).
4. **Inspecionar** as placas para observar o crescimento. Observar a morfologia e o tamanho dos diferentes tipos de colônias para subcultivo. As infecções podem ser

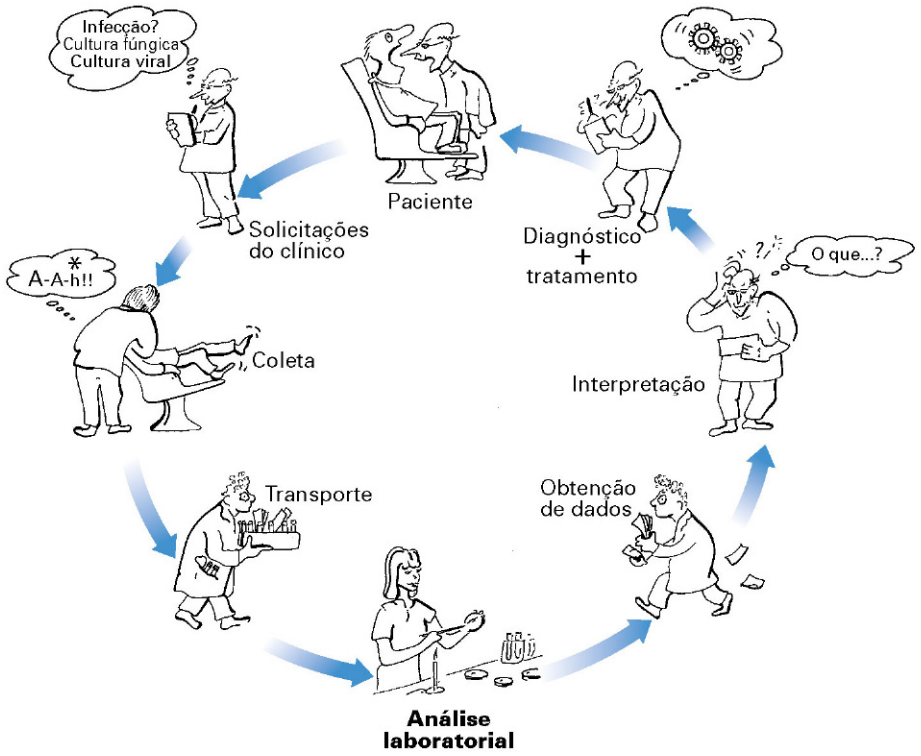


Fig. 6.1 O ciclo de importantes eventos no diagnóstico microbiológico, representando a interação entre o clínico e o laboratório de microbiologia.

causadas por micro-organismo (monomicrobianas) ou mais de um micro-organismo (polimicrobianas), como no caso da maioria das infecções dentoalveolares, nas quais as amostras normalmente fornecem uma mistura de dois ou três organismos.

5. **Isolar** o suposto patógeno realizando um **subcultivo** em nova placa de ágar sangue (obtenção de cultura pura) e incubar a 37 °C por 24-48 h.
6. **Identificar** o patógeno em cultura pura empregando reações bioquímicas, meios seletivos ou reações com anticorpos específicos (veja adiante).
7. **Realizar testes de suscetibilidade aos antimicrobianos**, que podem ser feitos no crescimento misto obtido do pus (testes antimicrobianos primários) ou no organismo puro obtido na etapa 6 (testes antimicrobianos secundários) (veja adiante).

Finalmente, deve-se observar que o microbiologista pode emitir relatório provisório após dois dias, mas o relatório final pode demorar mais tempo (Fig. 6.2).

Interpretação do relatório microbiológico e uso da informação

Enquanto a interpretação da maioria dos relatórios microbiológicos pode ser direta, há situações em que o clínico deve contatar o microbiologista, por exemplo, para orientação relacionada à terapia antimicrobiana e a necessidade de se coletar uma nova amostra clínica. Uma boa colaboração entre o clínico e o microbiologista é essencial para se alcançar a terapia ideal.

Métodos laboratoriais

Uma série de métodos e técnicas é usada no diagnóstico laboratorial de uma infecção, os quais podem ser categorizados em:

- **Métodos independentes de cultura.** São muitos e variados, e incluem:
  - métodos microscópicos (microscopia óptica e microscopia eletrônica)
  - detecção de micro-organismo por sondas genéticas específicas, empregando ferramentas moleculares
- **Métodos de cultura.** Métodos clássicos de diagnóstico, em que:
  - meios líquidos ou sólidos são usados para o crescimento bacteriano e fúngico
  - cultura de células de origem animal ou humana é usada para crescimento viral
- **Métodos imunológicos.** São usados para:
  - identificar os micro-organismo,
  - detectar anticorpos em fluidos corporais do paciente (p. ex., soro, saliva), especialmente quando o micro-organismo não pode ser cultivado em laboratório.

Métodos microscópicos

Microscopia óptica

Microscopia de campo claro ou convencional

Rotineiramente empregada em diagnóstico microbiológico, esfregaços corados de lesões são examinados em objetiva

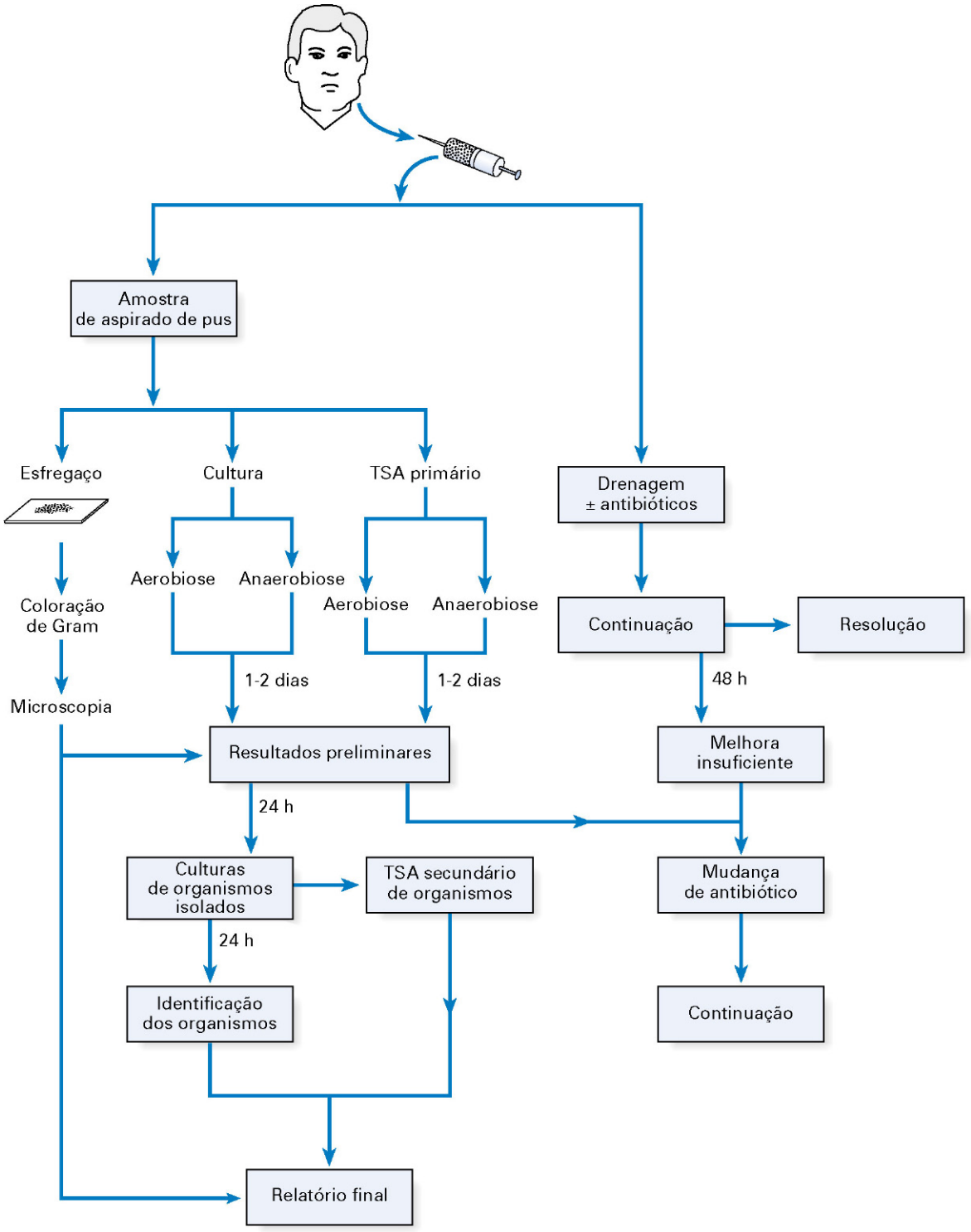


Fig. 6.2 Análise laboratorial de um espécime de pus ilustrando as interações entre o laboratório e o clínico. TSA, teste de suscetibilidade aos antimicrobianos.

de imersão (100 ×) usando a ocular de 10 ×, atingindo aumento de 1.000 ×. Preparações úmidas são examinadas em objetiva seca (40 ×) (p. ex., para demonstrar motilidade bacteriana).

Microscopia de campo escuro

O espécime é iluminado de maneira oblíqua por um condensador especial de modo que os raios de luz não atinjam diretamente a objetiva. Desse modo, os micro-organismos aparecem brilhantes, pois refletem os raios de luz que os atingem contra um fundo escuro.

Microscopia de contraste de fase

Embora raramente empregada em diagnóstico microbiológico, essa técnica pode ser usada para definir alguns detalhes estruturais de micro-organismos não corados.

Microscopia de fluorescência

Técnicas de fluorescência são amplamente utilizadas, sobretudo em imunologia. O princípio desse método envolve a emissão de luz de determinado comprimento de onda por um objeto fluorescente após ser atingido por luz de comprimento de onda diferente. A luz ultravioleta é normalmente usada, e as bactérias e células são coradas com corantes fluorescentes como a auramina; por exemplo, para detectar antígenos microbianos em um espécime, este último é "corado" com anticorpos específicos marcados com corantes fluorescentes (imunofluorescência; veja adiante).

Microscopia eletrônica

Na microscopia eletrônica, ondas de luz são substituídas por um feixe de elétrons, permitindo a resolução de organismos extremamente pequenos com os vírions; p. ex., 0,001 μm. A microscopia eletrônica pode ser usada em diagnóstico virológico, por exemplo, para exame direto dos espécimes (p. ex., rotavírus, vírus da hepatite A). Aproximadamente, um milhão de partículas virais são necessárias para visualização. Os aglomerados dessas partículas virais podem ser obtidos colocando a amostra em contato com anticorpos antivirais — **microscopia imunoeletrônica**.

Microscopia óptica e colorações

Na microscopia óptica, empregam-se colorações bacterianas:

- para visualizar claramente as bactérias
- para categorizá-las de acordo com as propriedades da coloração.

A coloração mais frequentemente usada no diagnóstico microbiológico é a coloração de Gram.

Técnica de coloração de Gram

1. Após fixação pelo calor do esfregaço seco (passando a lâmina cuidadosamente sobre uma chama), cobrir com cristal violeta por 15 s. Em seguida, lavar o excesso.
2. Cobrir com solução de iodo (Lugol) por 30 s (para fixar o corante); lavar o excesso.
3. **Etapa crítica**. Descorar com acetona ou álcool por cerca de 5 s. Quando a cor azul não se desprender mais do esfregaço, lavar imediatamente com água.
4. Usar o contracorante carbolfucsina diluído por 30 s (ou vermelho neutro por 2 min).
5. Lavar com água e deixar secar.

Características da coloração

De acordo com os resultados da coloração de Gram, as bactérias podem ser classificadas como Gram-positivas ou Gram-negativas (Figs. 13.2 e 18.1, respectivamente):

- Bactérias Gram-positivas retêm o corante violeta por resistirem à descoloração e ficam coradas em **roxo/azul-escuro**.
- Bactérias Gram-negativas perdem o corante violeta durante a descoloração e, portanto, adquirem a coloração **rosa** do contracorante carbolfucsina.

Técnica de Ziehl-Neelsen

Algumas bactérias, como o bacilo da tuberculose, são difíceis de corar pelo método de Gram, pois possuem parede celular espessa e rica em lipídios. Por essa razão, emprega-se a técnica de Ziehl-Neelsen. Os organismos são expostos a uma coloração a quente com carbolfucsina concentrada por cerca de 5 min, descorados com ácido e álcool (daí o termo bacilo álcool-ácido resistente) e, finalmente, submetidos a uma coloração com o contracorante azul de metileno ou verde de malaquita. Os bacilos ficarão corados em **vermelho contrastando com o fundo azul**.

Outras colorações

Usa-se, em microbiologia, uma série de outras colorações para demonstrar a presença de flagelos, cápsulas e grânulos, e para corar bactérias em secções de tecido.

Detecção de micro-organismos por sondas genéticas específicas

Reação em cadeia da polimerase

Um número muito reduzido de bactérias (10-100) em espécimes do paciente pode ser detectado usando técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*) padronizadas (Cap. 3), enquanto técnicas mais sofisticadas podem detectar uma sequência de DNA pró-viral do vírus da imunodeficiência humana (HIV) em 10^6 células. A principal vantagem desse método é a sua rapidez (poucas horas comparadas a muitos dias para técnicas de cultura convencionais). Entretanto, reações de PCR podem resultar em dados não específicos e, portanto, a seleção criteriosa dos iniciadores e a execução cuidadosa dos ensaios (para prevenir contaminantes que originem resultados falsos positivos) são importantes. Por essas razões, técnicas de PCR não são comuns em laboratórios de diagnóstico, mas com o desenvolvimento de novas metodologias, como a tecnologia de microarray e nested-PCR, é só uma questão de tempo até que essas técnicas se tornem mais populares.

Sondas de ácido nucleico

Nessa técnica, usa-se uma molécula de ácido nucleico de fita simples marcada para detectar uma sequência complementar de DNA do patógeno na amostra do paciente por hibridização. As sondas são obtidas inicialmente a partir de DNA de origem natural por clonagem de fragmentos desse DNA em vetores plasmidiais apropriados com posterior isolamento do DNA clonado. Entretanto, se a sequência do alvo genético (no patógeno) é conhecida, sondas de ácidos nucleicos podem ser sintetizadas e marcadas com isótopo radioativo ou com compostos que produzem cor sob condições apropriadas.

Essa técnica não possui sensibilidade suficiente para detectar pequeno número de micro-organismos (isto é, poucas cópias do gene) em amostras clínicas. Contudo, é possível que uma combinação entre a técnica de PCR (para amplificar o número de cópias) e a hibridização com sonda de oligonucleotídeo seja o método de escolha para identificar organismos de crescimento lento ou difíceis de cultivar em laboratório.

Métodos de cultura

As bactérias apresentam bom crescimento em meios artificiais, diferentemente dos vírus que necessitam de células vivas para seu crescimento. O **ágar sangue** é o meio de cultura bacteriano mais usado. É um exemplo de meio **não seletivo**, uma vez que permite o crescimento de muitos organismos. Porém, meios seletivos podem ser desenvolvidos ao incorporar substâncias químicas

Tabela 6.1 **Alguns meios seletivos usados em microbiologia de rotina**

Meio	Agentes seletivos	Substrato diferencial (indicador)	TIPOS COLONIAIS: Organismos selecionados I	TIPOS COLONIAIS: Organismos selecionados II	Principais organismos inibidos
MacConkey	Sais biliares	Lactose (vermelho neutro)	FERMENTADOR/VERMELHO	NÃO FERMENTADOR	Maioria dos cocos
			Escherichia coli	*Salmonella*	
			Klebsiella spp.	*Pseudomonas* spp.	
Mitis salivarius	Telurito, cristal violeta	Sacarose (azul tripan)	GRANDE >2 mm	PEQUENA <1 mm	Estafilococos bacilos entéricos
			Streptococcus salivarius	*Streptococcus mitis*	
				Outros estreptococos	
Manitol salgado	NaCl a 7,5%	Manitol (vermelho de fenol)	GRANDE/AMARELA	PEQUENA/ROSA	Estreptococos, bacilos entéricos
			Staphylococcus aureus	*Staphylococcus epidermidis*	
Löwenstein-Jensen	Verde de malaquita	–	RUGOSA	LISA/PIGMENTADA	Cocos
			Mycobacterium tuberculosis	Micobactérias atípicas	
TCBS	Tiossulfato, citrato, sais biliares, alto pH (8,4)	Sacarose (azul de bromotimol)	FERMENTADOR (AMARELO)	NÃO FERMENTADOR	Cocos, bacilos entéricos
			Vibrio cholerae	*Vibrio parahaemolyticus*	
			Aeromonas spp.		
Thayer-Martin	Antibióticos	–		COLÔNIAS ACINZENTADAS	Cocos Gram-positivos
				Neisseria gonorrhoeae	
				Neisseria meningitidis	
Extrato de levedura-carvão	Cisteína, sulfato férrico	–		COLÔNIAS COM ASPECTO DE "VIDRO MOÍDO"	Cocos Gram-positivos
				Legionella spp.	
Sabouraud	Baixo pH (5,6) ± antibióticos	–		COLÔNIAS DE COR CREME	Maioria das bactérias
				Fungos	

ao meio para prevenir o crescimento de determinadas espécies bacterianas e promover o crescimento de outras (p. ex., a adição de sais biliares auxilia no isolamento de enterobactérias a partir de uma amostra de fezes, pois inibe o crescimento da maioria dos organismos comensais do trato gastrointestinal). A Tabela 6.1 mostra alguns exemplos de meios seletivos e suas aplicações.

Meios bacteriológicos

Os principais constituintes dos meios bacteriológicos são:

- água
- ágar: carboidrato obtido de algas (como o ágar se funde a 90 °C e solidifica a 40 °C, nutrientes sensíveis ao calor podem ser adicionados à base do ágar antes da solidificação do meio)
- constituintes de enriquecimento: p. ex., extrato de levedura, extrato de carne (contêm carboidratos, proteínas, sais inorgânicos, vitaminas e fatores de crescimento para o desenvolvimento bacteriano)
- sangue: sangue desfibrinado de cavalo ou coelho.

Preparação de meios sólidos e procedimento de inoculação

Quando todos os ingredientes necessários foram adicionados ao ágar fundido, ele é dispensado, ainda quente, em **placas de Petri** de plástico ou vidro. O ágar esfriará gradativamente até atingir a temperatura ambiente, fornecendo uma placa pronta para a inoculação do espécime.

O objetivo de inocular um espécime ou uma cultura bacteriana em meio sólido é para a obtenção de colônias isoladas de organismos após incubação sob condições adequadas. Desse modo, deve-se usar uma técnica padronizada (Fig. 6.3). Meios sólidos são mais úteis que os meios líquidos, pois facilitam:

- a formação de colônias distintas, permitindo a seleção de colônias isoladas e puras da placa primária para o subcultivo em placa secundária. O crescimento puro na cultura secundária pode então ser usado para a identificação do micro-organismo por meio de provas bioquímicas ou outras
- a observação das características coloniais úteis para a identificação dos organismos
- a quantificação dos organismos como **unidades formadoras de colônias** (UFC). Isso é importante, tanto para a pesquisa quanto para o diagnóstico microbiológico (p. ex., se um espécime de urina apresentar mais de 10^5 UFC/mL, considera-se que o paciente apresenta infecção urinária; amostra de saliva mista apresentando mais de 10^6 UFC/mL de *Streptococcus mutans* indica alta atividade de cárie).

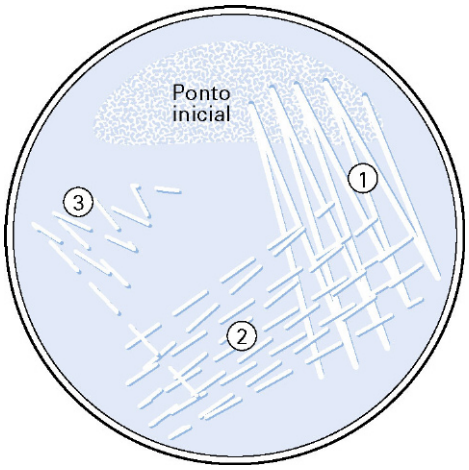


Fig. 6.3 Método de semeadura em placa de ágar para obtenção de colônias isoladas (os números indicam as etapas da inoculação).

Meios líquidos

Meios líquidos são usados em microbiologia para:

- promover o crescimento de pequeno número de bactérias presentes em espécimes contaminados com antibióticos. O antibiótico é diluído no meio líquido, promovendo o crescimento do organismo
- promover preferencialmente o crescimento de uma bactéria específica em detrimento de outras bactérias comensais presentes na amostra. São chamados *meios de enriquecimento* (p. ex., caldo selenito F empregado para coprocultura)
- testar as atividades bioquímicas de bactérias para fins de identificação.

A Tabela 6.2 mostra alguns exemplos de meios sólidos e líquidos.

Meios para hemocultura

Quando o agente infeccioso está na corrente sanguínea (p. ex., septicemia, endocardite, pneumonia), o sangue deve ser coletado assepticamente por punção venosa e cultivado. A hemocultura deve ser feita em meios líquidos especiais, sob condições aeróbias e anaeróbias. O sangue é assepticamente transferido para um meio rico (p. ex., caldo de infusão de cérebro e coração) contendo anticoagulantes (Fig. 6.4). As culturas devem ser observadas diariamente para verificar turvação e produção de gás, até uma semana (em muitos laboratórios, esse processo atualmente é automatizado, empregando-se equipamentos para detectar crescimento bacteriano). A partir das culturas positivas, retira-se uma amostra para o isolamento e a identificação dos organismos.

Meios de transporte

Os espécimes são transportados da clínica para o laboratório em meio de transporte, que ajuda a manter a viabilidade do organismo durante esse processo.

Meios de transporte bacteriológicos

Um ágar semissólido não nutriente, como o meio de transporte Stuart, é amplamente utilizado. Esse meio também contém eletrólitos e ácido tioglicólico como agente redutor.

Fig. 6.4 Frascos de hemocultura: o frasco à esquerda contém o meio não inoculado.

Tabela 6.2 Constituintes e aplicações de alguns meios de cultura sólidos e líquidos de uso frequente

Meio	Principais ingredientes	Aplicação
Meios sólidos		
Ágar nutriente	Caldo nutriente, ágar	Uso geral
Ágar sangue	Ágar nutriente, 5-10% de sangue de cavalo ou carneiro	Muito comum, uso geral
Ágar chocolate	Ágar sangue aquecido	Isolamento de *Haemophilus* e *Neisseria* spp.
Ágar CLED	Peptona, L-cisteína, lactose etc.	Cultura de coliformes
Suscetibilidade a antimicrobianos	Peptona e meio semissintético	Testes de suscetibilidade a antimicrobianos
Meios líquidos		
Peptona	Peptona, cloreto de sódio, água	Uso geral; base para testes de fermentação de açúcares
Caldo nutriente	Peptona, água, extrato de carne	Cultura em geral
Meio de carne de Robertson	Caldo nutriente, carne moída	Principalmente para cultivar anaeróbios
Caldo selenito F	Peptona, água, selenito de sódio	Meio de enriquecimento para *Salmonella* e *Shigella* spp.

CLED, cisteína-lactose-deficiente em eletrólitos.

Meio de transporte viral

Essa é uma expressão genérica que descreve a solução contendo proteínas e sais balanceados, que estabiliza o vírus durante o transporte. Agentes antimicrobianos são também adicionados para eliminar as bactérias presentes na amostra.

Exigências atmosféricas e de incubação

Após a inoculação, as placas de ágar podem ser incubadas:

- **aerobiamente**: mas a adição de 10% de dióxido de carbono pode favorecer o crescimento da maioria dos patógenos humanos
- **anaerobiamente**: a maioria das bactérias, especialmente os patógenos orais, é anaeróbia estrita e só cresce na ausência de oxigênio. Condições anaeróbias podem ser produzidas em jarra selada ou em câmaras incubadoras anaeróbias. Em ambos os casos, o oxigênio do ambiente é substituído por nitrogênio, hidrogênio e dióxido de carbono
- **em temperatura corporal**: 37 °C (poucas bactérias apresentam bom crescimento em temperaturas maiores ou menores; os fungos, normalmente, crescem em temperatura ambiente)

Identificação bacteriana

Quando o suposto patógeno é isolado a partir de um espécime clínico, obtendo-se **cultura pura**, é importante identificar o(s) organismo(s). A identificação bacteriana (Fig. 6.5) inicialmente envolve:

1. observação das **características coloniais**: tamanho, morfologia, elevação (lisa, côncava, com centro convexo), borda (inteira, ondulada, filamentosa), cor, odor e textura; atividade hemolítica (α, β ou não hemolítica)
2. verificação da **morfologia microscópica** e **características tintoriais**: um esfregaço corado das colônias auxilia na identificação
3. identificação das **condições de crescimento**: aeróbia, anaeróbia, capnofílica (isto é, bom crescimento em atmosfera rica em dióxido de carbono); crescimento em meios seletivos e de enriquecimento.

As etapas anteriores indicarão o principal grupo ao qual o organismo pertence (p. ex., estreptococos, enterobactérias, clostrídios). Entretanto, a identificação definitiva em nível de espécie requer provas bioquímicas.

Provas bioquímicas

Cada espécie bacteriana possui perfil bioquímico característico importante para sua identificação. Isso inclui:

- **Perfil de fermentação e assimilação de açúcar.** Incuba-se a cultura pura com açúcares específicos e avalia-se a produção de ácido e/ou gás.
- **Perfil de enzimas**. Incuba-se o organismo com o substrato enzimático apropriado. Se o organismo secretar a enzima, haverá reação com o substrato, originando mudança de cor. Além disso, algumas bactérias podem ser identificadas primariamente pela produção de uma enzima característica. Assim, a coagulase produzida por

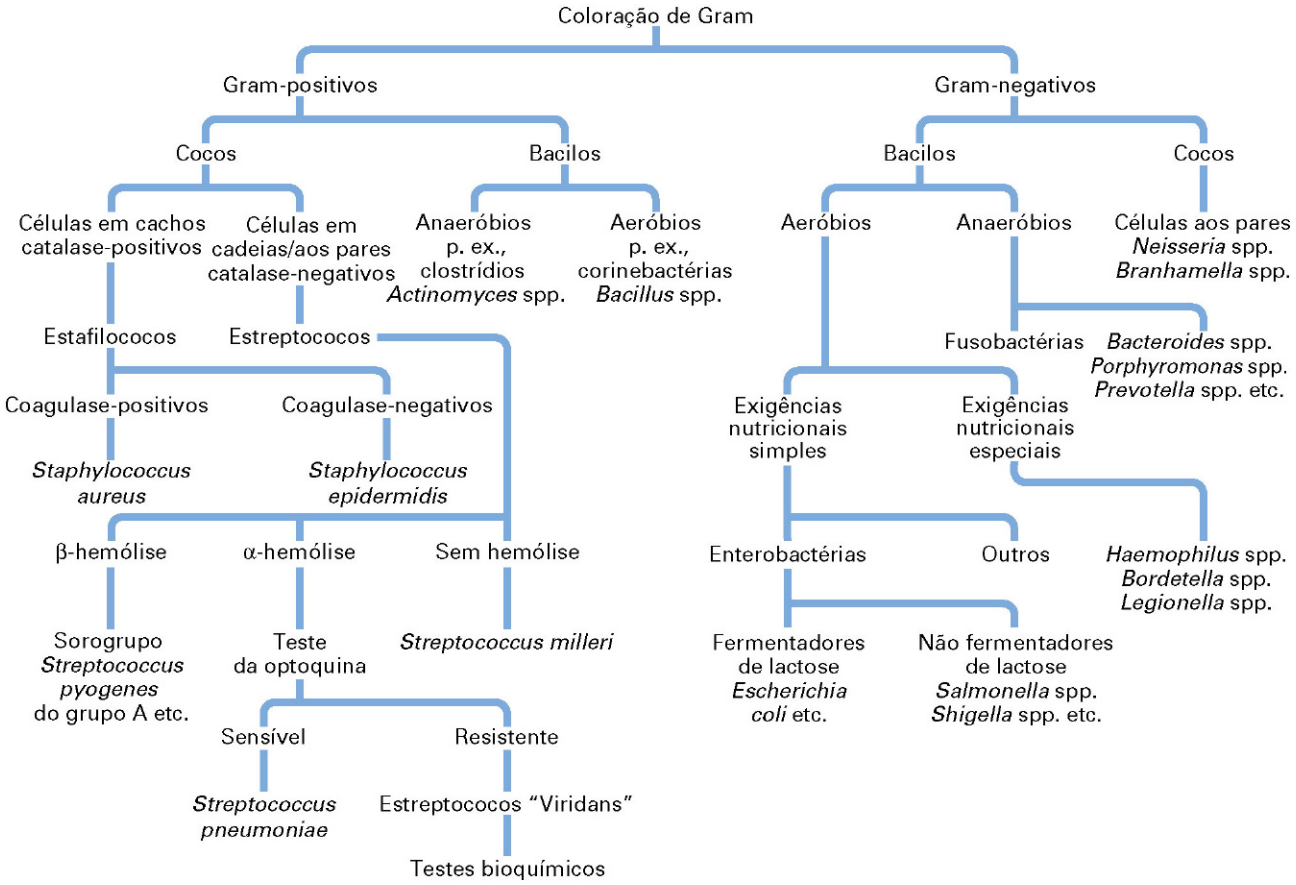


Fig. 6.5 Árvore de decisões usada na identificação laboratorial de organismos.

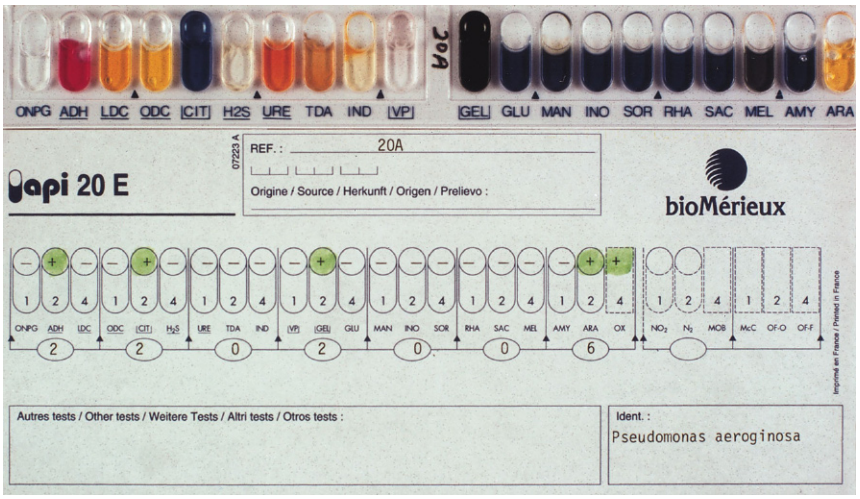


Fig. 6.6 Sistema de identificação comercial contendo 20 testes bioquímicos usados para identificar espécies de enterobactérias. Sistemas similares são usados para identificar espécies de outros gêneros.

Staphylococcus aureus coagula o plasma e é específica para esse organismo. Outro exemplo é a lecitinase produzida por *Clostridium welchii* (Cap. 13).

Sistemas de identificação comerciais

A identificação definitiva de um organismo requer testes para um espectro de enzimas, assim como sua capacidade de fermentar (degradação anaeróbia) ou assimilar (degradação aeróbia) uma série de carboidratos. Isso é facilitado por *kits* comercialmente disponíveis, como os sistemas API (*Analytical Profile Index*) e AnIdent, que incorporam vários testes citados anteriormente (normalmente 20) em um único *kit* (Fig. 6.6).

Método

Inocula-se uma cultura pura do organismo a ser testado em cada pequeno poço (cúpula) contendo o carboidrato ou o substrato químico apropriado e, em seguida, incuba-se pelo tempo determinado pelo teste. Compara-se, então, a cor resultante ou a mudança de turvação para cada teste a uma tabela de cores padronizada (fornecida pelo fabricante) e, a partir de um sistema de pontuação, obtém-se um número. Assim, compara-se o perfil numérico obtido para o micro-organismo a um perfil compilado de amostras-tipo, e o grau de concordância entre os perfis dos dois organismos permite a identificação da bactéria em teste.

Às vezes, o processo de identificação de um organismo deve ir além da **definição da espécie** (isto é, identificar as bactérias além do nível de espécie) descrita anteriormente; isso se chama **subtipagem bacteriana**.

Subtipagem de micro-organismos

É importante saber que micro-organismos da mesma espécie podem apresentar diferentes características (assim como indivíduos pertencentes à espécie *Homo sapiens* variam em suas características, como cor de pele, estatura etc.). Isso é especialmente importante no rastreamento da disseminação epidêmica de um micro-organismo, tanto na comunidade como no ambiente hospitalar (semelhante ao rastreamento de um criminoso em uma grande população). Pode-se fazer esse rastreamento por meio da diferenciação das cepas, empregando os seguintes procedimentos de tipagem:

- **sorotipagem**: diferencia bactérias de acordo com as estruturas antigênicas
- **biotipagem**: diferencia bactérias de acordo com as reações bioquímicas
- **fagotipagem**: diferencia bactérias com base na suscetibilidade a um painel de bacteriófagos conhecidos (vírus que matam bactérias)
- **bacteriocinotipagem**: bacteriocinas são potentes proteínas bacterianas que inibem o crescimento de outros membros do mesmo grupo de espécies; um painel de bacteriocinas pode ser usado para verificar a suscetibilidade de um micro-organismo em teste, e o perfil obtido é usado para tipagem.

Tipagem genética

Vários novos métodos de tipagem genética, como aqueles descritos no Capítulo 3, são atualmente disponíveis e fornecem *fingerprints* de DNA muito acurados da bactéria. Esses métodos estão gradativamente suplantando os métodos tradicionais de subtipagem citados anteriormente e, em poucos anos, provavelmente vão substituí-los. Como os métodos de tipagem genética são altamente discriminatórios quando comparados aos métodos tradicionais, eles são usados tanto em laboratórios de diagnóstico como de pesquisa para detectar **clones** de micro-organismos de um surto de origem comum. Se um micro-organismo infeccioso origina-se de uma única célula mãe, pode-se usar uma série de métodos para detectar a linhagem das células filhas descendentes, que são, para todos os efeitos, geneticamente idênticas:

- **Perfil eletroforético de isoenzimas (MLEE: *multilocus enzyme electrophoresis*)**: esse método determina a mobilidade diferencial de um conjunto de enzimas solúveis (até 25) usando eletroforese em gel de amido.
- **Eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE: *pulsed-field gel electrophoresis*)**: essa técnica emprega endonucleases de restrição para clivar DNA microbiano em diferentes fragmentos, que são separados por equipamentos especializados, gerando um perfil de restrição representativo do cromossoma bacteriano/fúngico.
- **Polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição (RFLP: *restriction fragment length***

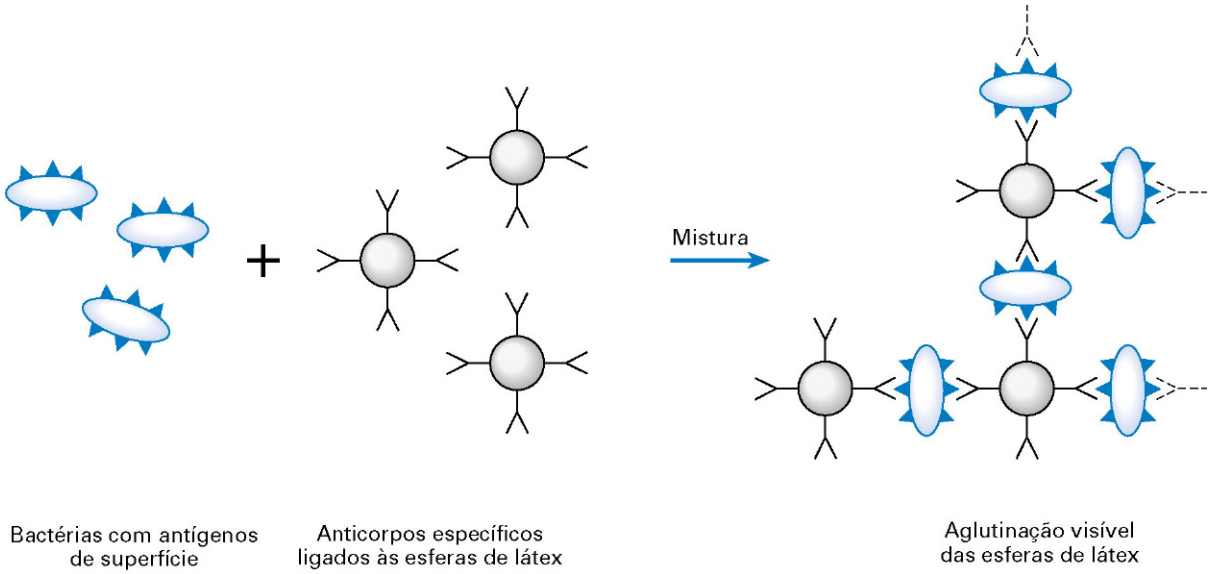


Fig. 6.7 Teste de aglutinação por látex: esferas de látex cobertas com anticorpo específico conhecido (p. ex., *Haemophilus influenzae*) são misturadas com suspensão de organismos desconhecidos; aglutinação visível ocorre instantaneamente se a identificação for positiva.

***polymorphism*)**: esse método é uma combinação que usa o número e o tamanho de fragmentos de restrição e análises por *Southern blot* (Cap. 3).

- **Ribotipagem**: sequências de RNA ribossomal (RNAr) bacteriano são altamente conservadas. Polimorfismos em genes de RNAr indicam a linhagem ancestral dos organismos, que podem ser detectados por *Southern blot* usando sondas preparadas com RNAr 16S e 23S de *Escherichia coli*.
- **Pirossequenciamento**: o pirossequenciamento é uma técnica de sequenciamento de DNA baseada na detecção de pirofosfato (PPi) liberado durante a síntese do DNA. Utiliza uma cascata de reações enzimáticas, gerando luz visível proporcional ao número de nucleotídeos incorporados. A principal vantagem desse método é a sua capacidade de detectar bactérias não cultiváveis. Como o papel desses micro-organismos em infecções orais ainda permanece por ser elucidado, o pirossequenciamento, atualmente muito caro, pode não ser útil como técnica de diagnóstico laboratorial, pelo menos atualmente (Cap. 3).

Métodos imunológicos

Métodos imunológicos são úteis no diagnóstico microbiológico para identificar micro-organismos e detectar anticorpos em fluidos corporais do paciente (p. ex., soro, saliva), especialmente quando o micro-organismo não pode ser cultivado em meios laboratoriais.

Identificação de micro-organismos empregando técnicas imunológicas

Aglutinação

Aglutinação em lâmina

Anticorpos contra sorotipos específicos de micro-organismos (p. ex., espécies de *Salmonella* e *Shigella*) podem ser usados para a identificação. Quando uma suspensão dos organismos e algumas gotas do anticorpo específico são misturadas em uma lâmina de vidro, aglutinação (agrupamento) visível do organismo indica reação positiva.

Aglutinação por látex

Nesse caso, usa-se a aglutinação de esferas de látex cobertas com anticorpo específico contra o micro-organismo desconhecido, como descrito anteriormente (p. ex., *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, levedura *Cryptococcus neoformans*) (Fig. 6.7).

Imunofluorescência

Se exposto ao anticorpo específico marcado com corante fluorescente, o organismo se liga ao anticorpo e pode ser visualizado em microscópio de luz ultravioleta. A Figura 6.8 ilustra os princípios das técnicas de imunofluorescência direta (uma etapa) e indireta (duas etapas).

Ensaio imunoenzimático

O **ensaio imunoenzimático (ELISA; *enzyme-linked immunosorbent assay*)** é uma modificação do teste citado anteriormente em que o corante fluorescente ligado ao anticorpo é substituído por uma enzima. O organismo se liga ao anticorpo marcado com a enzima, e a quantidade de enzima ligada pode ser demonstrada pela reação com o substrato enzimático. Esse teste é muito utilizado.

Detecção de anticorpos no soro de um paciente

Os testes sorológicos para sífilis são exemplos dessa técnica. O agente da sífilis, *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, não é cultivável em meios laboratoriais. Desse modo, testes sorológicos são úteis. São eles:

- O teste não treponêmico *Venereal Diseases Reference Laboratory* (VDRL), em que se usa uma mistura de cardiolipina, lecitina e colesterol como antígeno. O agrupamento da cardiolipina ocorre na presença do

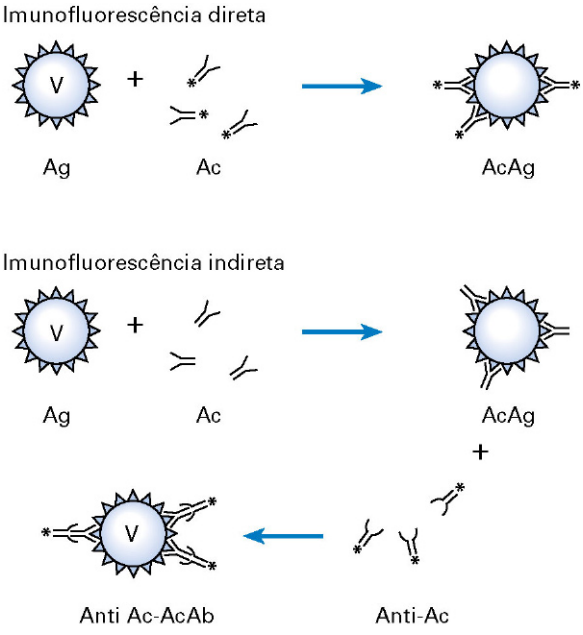


Fig. 6.8 Princípios das técnicas de imunofluorescência direta (uma etapa) e indireta (duas etapas). Esse exemplo ilustra a detecção de antígeno viral (p. ex., herpes simples). *, marcação imunofluorescente; V, antígeno viral; Ag, antígeno; Ac, anticorpo.

anticorpo para *T. pallidum* subsp. *pallidum*. (*Nota*: é um teste não específico e, em caso de resultado positivo, testes confirmatórios devem ser realizados.)
- O teste treponêmico, em que se usa *T. pallidum* subsp. *pallidum* não viável como antígeno (p. ex., teste de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente, FTA-ABS) (Cap. 18).

Investigações laboratoriais relacionadas à terapia antimicrobiana

Após a identificação do suposto patógeno em uma espécie, a suscetibilidade aos antimicrobianos deve ser presumida com algum grau de acurácia, com base em experiências prévias e dados disponíveis. A prescrição feita dessa forma chama-se **terapia empírica** (p. ex., baseada na sensibilidade dos estafilococos à flucloxacilina). Entretanto, é essencial embasar a **terapia racional** nos resultados dos testes laboratoriais com antimicrobianos realizados com o patógeno isolado.

Suscetibilidade dos micro-organismos a agentes antimicrobianos

Em microbiologia clínica, considera-se um micro-organismo **sensível** (ou **suscetível**) a um agente antimicrobiano se ele for inibido por uma concentração de fármaco normalmente alcançada em tecidos humanos após dose terapêutica padronizada. O contrário é válido para um micro-organismo **resistente**. Consideram-se os micro-organismos **intermediários** na suscetibilidade se a concentração inibitória do agente antimicrobiano for levemente superior à obtida com dose terapêutica.

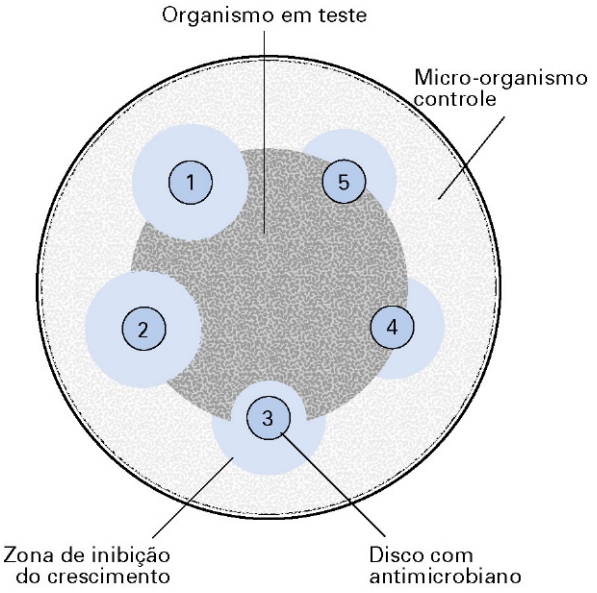


Fig. 6.9 A suscetibilidade de um micro-organismo aos antimicrobianos pode ser testada pela aplicação de discos de papel de filtro impregnados com diferentes antimicrobianos sobre semeadura confluente do micro-organismo em uma placa contendo meio sólido (ágar). Após incubação, zonas de inibição do crescimento do micro-organismo ao redor dos discos. Halos maiores indicam sensibilidade ao antimicrobiano, enquanto o crescimento do organismo junto ao disco indica resistência. Nesse exemplo, o organismo em teste é sensível aos antimicrobianos 1 e 2, moderadamente sensível ao antimicrobiano 3 e resistente aos antimicrobianos 4 e 5.

Testes laboratoriais para suscetibilidade antimicrobiana

A ação de um antimicrobiano contra um organismo pode ser medida:

- **qualitativamente** (teste de disco-difusão)
- **quantitativamente** (testes para determinação da concentração inibitória mínima [CIM] ou concentração bactericida mínima [CBM]).

Uma técnica semiquantitativa, conhecida como **teste do ponto de corte**, não é descrita aqui. Esses testes *in vitro* indicam se a concentração terapêutica esperada de determinado antimicrobiano em dosagem padronizada inibe o crescimento de determinado micro-organismo *in vivo*. Os resultados obtidos no laboratório apenas fornecem indicação da atividade do fármaco *in vitro*, e o seu efeito *in vivo* depende de fatores como a capacidade do antimicrobiano de atingir o sítio da infecção e da condição imunológica do hospedeiro. Forte resposta de defesa do hospedeiro pode dar a impressão de terapia "bem-sucedida", mesmo que o organismo infectante tenha sido "resistente" a um antimicrobino específico quando testado no laboratório.

Teste de disco-difusão

O teste de disco-difusão é o método mais comumente usado para avaliar a suscetibilidade de um micro-organismo a um agente antimicrobiano. Nesse caso, semeia-se a amostra a ser testada sobre a superfície de uma placa de ágar e, em seguida, aplicam-se os discos de papel de filtro impregnados com os antimicrobianos. Após incubação por 12 horas a 37 °C, observam-se zonas de inibição de crescimento ao redor de cada disco, dependendo da suscetibilidade de um micro-organismo em particular a determinado agente (Figs. 6.9 e 6.10).

Testes de suscetibilidade aos antimicrobianos desse tipo podem ser divididos em **suscetibilidade primária** (direta) e **suscetibilidade secundária** (indireta). Um teste primário é realizado pela inoculação de amostra clínica, como o pus, diretamente sobre a área de teste na placa. A vantagem desse método é que os resultados gerais da suscetibilidade para os micro-organismos presentes no pus estarão disponíveis após 24-48 h de incubação (Fig. 6.2). O método é particularmente útil para o tratamento de pacientes debilitados com infecções agudas como abscessos dentoalveolares. Entretanto, por ser uma estimativa, deve-se fazer testes de suscetibilidade secundária a partir de cultura pura do micro-organismo isolado, mas os resultados só estarão disponíveis, no mínimo, 2-4 dias após a obtenção da amostra.

Fig. 6.10 Teste de suscetibilidade aos antimicrobianos; neste caso, o micro-organismo controle é inoculado nos polos da placa e o organismo em teste é inoculado na região central. Nesse exemplo, o organismo é resistente à ampicilina (disco AM, canto inferior esquerdo) e sensível aos outros três antimicrobianos (AM, ampicilina; CD, clindamicina; CP, cefalosporina; E, eritromicina).

Avaliação da CIM e da CBM

A determinação da CIM e da CBM fornece avaliação quantitativa da potência de um antimicrobiano (Fig. 6.11).

Método

Diluições seriadas de um agente antimicrobiano podem ser incorporadas em caldos adequados em uma série de tubos (técnica de diluição em tubos). Inocula-se o caldo com suspensão padronizada do organismo a ser testado e, em seguida, incuba-se por 18 h. A concentração mínima do antimicrobiano que inibe o crescimento do micro-organismo em teste no tubo é registrada como CIM, isto é, **a menor concentração que inibirá o crescimento visível *in vitro***. Subsequentemente, um inóculo padronizado de cada tubo em que não houve crescimento pode ser subcultivado em ágar sangue para determinar a concentração mínima do antimicrobiano necessária para matar o organismo (CBM). A CBM é definida como a **concentração mínima do antimicrobiano que elimina 99,9% dos micro-organismos em teste no inóculo original**.

Esses testes não são rotineiramente realizados, mas são úteis em pacientes com infecções graves em que a terapia antimicrobiana ótima é essencial, por exemplo, para estabelecer a suscetibilidade de estreptococos isolados de hemoculturas de pacientes com endocardite infecciosa e de bactérias responsáveis por septicemia em pacientes imunossuprimidos.

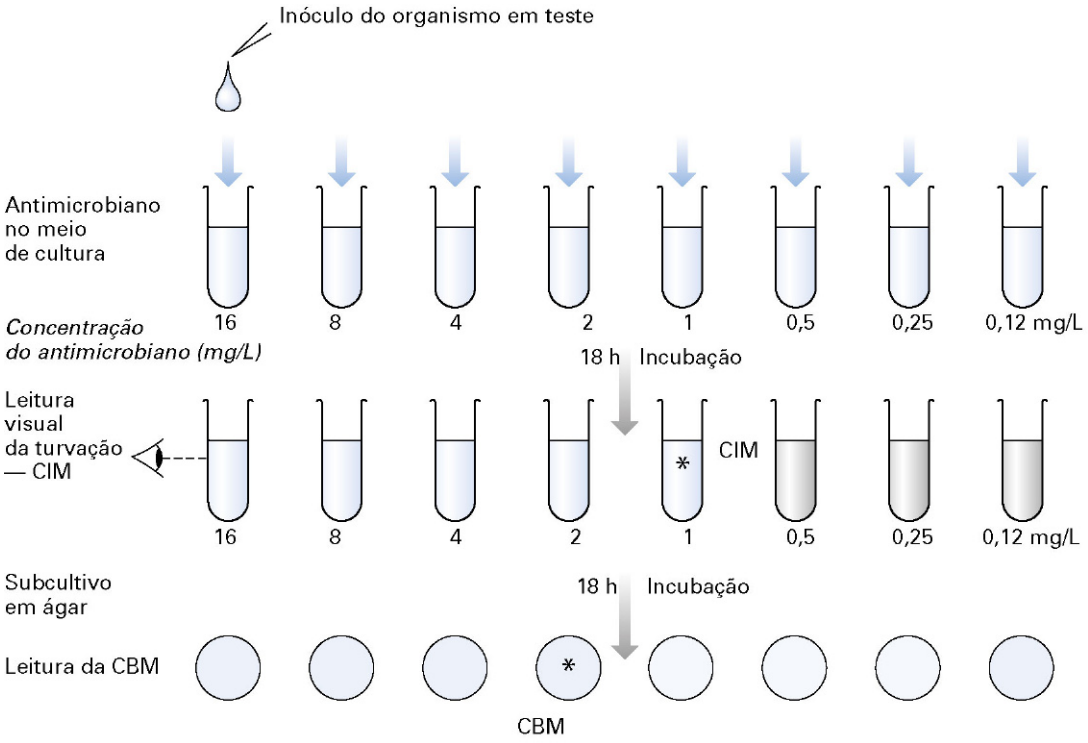


Fig. 6.11 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e da concentração bactericida mínima (CBM) de um antimicrobiano necessária para inibir ou matar um organismo específico. O teste fornece avaliação quantitativa da sensibilidade do micro-organismo ao antimicrobiano, comparada ao método de disco-difusão descrito na Figura 6.9. (Nesse exemplo, CIM = 1 mg/L, CBM = 2 mg/L.)

Tabela 6.3 **Alguns espécimes apropriados para investigações microbiológicas**

Tecido ou sistema	Espécime	Comentários
Pele	*Swab*	Pesquisa de bactérias e leveduras
	Raspados	Pesquisa de fungos
	Fluido vesicular	Pesquisa de vírus (microscopia eletrônica e cultura)
	Soro	Sorologia viral
Sangue (bacteremia e septicemia)	Hemocultura	Necessidade de precauções de esterilidade; múltiplos espécimes necessários
Trato gastrointestinal	Fezes	Cultura para bactérias e vírus; detecção de toxina para *Clostridium difficile*, microscopia óptica para parasitas e protozoários; microscopia eletrônica para vírus
	Soro	Testes sorológicos para febres entéricas
Trato urinário	Espécime de jato médio de urina/ aspirado suprapúbico/espécime de cateter urinário (não de bolsa coletora)	Para bacteriologia quantitativa e qualitativa
Trato respiratório superior	*Swabs* perinasais, de garganta e nariz; saliva	Cultura para *Bordetella pertussis*; cultura para estreptococos β-hemolíticos, outras bactérias e vírus
	Lavados de garganta ou nariz e aspirados de garganta	Cultura e imunofluorescência para vírus
Trato respiratório inferior	Escarro	Cultura para bactérias, vírus e fungos; microscopia de fluorescência para muitos vírus, *Mycobacterium tuberculosis* e *Legionella* spp.
	Soro	Sorologia viral e fúngica
Meninges	Líquido cefalorraquidiano	Contagem de célula, microscopia e cultura
	Soro	Sorologia viral
Trato genital	*Swab* em meio de transporte Amies ou Stuart	Para cultura bacteriana e de leveduras e microscopia para gonococos e *Trichomonas* spp. (esfregaço úmido)
	Swabs em meios de transporte para *Chlamydia* spp. e vírus	Cultura para *Chlamydia* spp. e vírus
	Esfregaço de secreção	Para detecção de gonococos
	Soro	Testes sorológicos para sífilis
Abscesso	Pus	Aspirados para cultura e identificação
Ferida	Pus ou *swab*	Evitar contaminação a partir da pele; preferencialmente pus
	Tecido	Enviar pequenas amostras em recipientes estéreis secos para homogeneização, cultura e microscopia
Lesões de mucosa	*Swab*	Evitar contaminação com microbiota normal. Usar meio de transporte se necessário; cultura para bactérias, fungos e vírus
	Raspado	Microscopia de fluorescência; útil para gonococos e leveduras
	Soro	Testes sorológicos para infecções estafilocócicas e estreptocócicas e vírus

Modificada de Ross, PW & Hollbrook, WP (1984). *Clinical and oral microbiology.* Blackwell, Oxford.

Espécimes apropriados em microbiologia médica

Veja a Tabela 6.3.

Espécimes apropriados para infecções orais

A coleta de amostras para pesquisa de patógenos no ambiente oral apresenta muitos problemas devido à numerosa microbiota comensal autóctone que se desenvolve na cavidade oral. Além disso, muitos patógenos são de origem endógena e causam doença quando surge oportunidade (patógenos oportunistas). É extremamente difícil a obtenção de amostra não contaminada de sítios como os fundos das bolsas periodontais, onde a atividade da doença, e consequentemente o número de periodontopatógenos, tende a ser maior. Por essas razões, deve-se usar técnicas de coleta de amostras criteriosas e apropriadas para o diagnóstico de infecções orais (Tabela 6.4).

Os espécimes submetidos ao laboratório de microbiologia oral podem ser categorizados como aqueles úteis para a conduta em casos de infecções purulentas, infecções de mucosa, infecções periodontais e cárie.

Tabela 6.4 Espécimes apropriados para análises microbiológicas de infecções orais

Lesão ou sítio da lesão	Espécime	Comentários
Lábios ou pele da região perioral	*Swab* umedecido	Cultura para leveduras e bactérias
	Fluido vesicular, *swab*	Cultura de vírus e microscopia eletrônica
	Aspirado de abscesso	Microscopia e cultura (Fig. 6.2)
	Soro	Testes sorológicos para vírus e sífilis
Língua e mucosa oral	*Swab*	Cultura para bactérias, leveduras e vírus
	Esfregaço de raspado (fixado pelo calor)	Microscopia para leveduras e bactérias
	Fluido vesicular	Microscopia para leveduras e bactérias
	Biópsia de tecido	Cultura para bactérias e vírus: microscopia para leveduras e suspeita de tuberculose
	Soro	Cultura para bactérias e vírus: microscopia para leveduras e suspeita de tuberculose
Abscesso dentário ou suspeita de cisto infectado	Aspirado	Esfregaço e cultura (Fig. 6.2)
Canal radicular infectado	Cone de papel ou instrumento endodôntico	Coleta asséptica; uso de meio de transporte semissólido; cultura semiquantitativa
Biofilme dentário	Raspado	Várias ferramentas para coleta de amostras e procedimentos disponíveis
Gengiva e sulco gengival	Raspado em selador estéril	Esfregaço pode diagnosticar infecção por fusoespiroquetas; possível cultura viral, testes de DNA, testes BANA para periodontopatógenos
Cárie severa	Saliva	Contagens de lactobacilos/*Streptococcus mutans*
Prótese (dentadura)	*Swab* e raspado	Em suspeita de estomatite protética, pesquisar leveduras

BANA, N-benzoil-DL-arginina-*2-naftilamida*.

Infecções purulentas

O espécime apropriado é um aspirado do pus, se possível. Deve-se tomar cuidado para evitar acidentes com a agulha ao tampá-la após a coleta; é obrigatória a drenagem de pus residual por incisão após a aspiração da amostra. A Figura 6.2 mostra as etapas laboratoriais do diagnóstico de uma infecção purulenta.

Infecções de mucosa

Uma infecção comum na mucosa oral é a candidíase oral. Nesse caso, coleta-se o material da lesão com o auxílio de *swab* seco e, em seguida, faz-se um raspado da lesão (veja a seção sobre infecções por *Candida* spp.).

Para a avaliação de portadores orais de leveduras (ou outros organismos como Enterobacteriaceae), deve-se coletar na forma de **lavado oral**. Para isso, deve-se solicitar ao paciente que faça um enxaguatório bucal por 60 s com 10 ml de tampão fosfato e, em seguida, expectore o lavado em um recipiente que é transportado ao laboratório para quantificação do crescimento de levedura (em termos de UFC).

O diagnóstico de infecções virais da mucosa oral será descrito adiante.

Infecções periodontais e cárie

A importância da coleta de uma amostra microbiológica para o diagnóstico de cárie e doenças periodontais é limitada. No caso de cárie dentária, contagens de lactobacilos e *Streptococcus mutans* na saliva podem ser usadas e, para isso, amostras de saliva devem ser coletadas (Cap. 32).

O diagnóstico microbiológico da doença periodontal é problemático. Um raspado gengival profundo é útil para o diagnóstico da gengivite aguda necrosante, enquanto amostras de cones de papel parecem ser úteis para análise de DNA de periodontopatógenos bacterianos, embora não seja um teste conclusivo.

Isolamento e identificação laboratorial de vírus

As técnicas para o isolamento e a identificação de vírus são significativamente diferentes das técnicas bacterianas. Os procedimentos laboratoriais para o diagnóstico das infecções virais são de quatro tipos principais:

1. análise microscópica direta dos tecidos do hospedeiro para avaliar a presença de alterações citopatológicas características e/ou antígenos virais
2. isolamento e identificação de vírus a partir de tecidos, secreções e exsudatos
3. detecção de anticorpos ou antígenos virais específicos nos soros dos pacientes
4. métodos de amplificação molecular para diagnóstico viral rápido.

Microscopia direta de material clínico

A microscopia direta é o método de diagnóstico mais rápido. Os vírus ou antígenos virais podem ser detectados em tecidos de lesões por aspiração ou pela coleta de secreções do paciente. As técnicas comumente usadas são:

- **Microscopia eletrônica**: ferramenta diagnóstica comum usada para a identificação presuntiva de vírus com base na sua morfologia, embora outros testes sejam necessários para confirmar o tipo de vírus (p. ex., amplamente empregada no exame de espécimes fecais na diarreia infantil).
- **Sorologia**: os testes incluem técnicas de imunofluorescência e imunoperoxidase, que normalmente empregam anticorpo monoclonal antiviral.

Isolamento e identificação a partir de tecidos

Os vírus não crescem em meios inanimados, devendo, portanto, ser cultivados em células vivas. Uma vez que não há um único tipo de célula hospedeira capaz de suportar o crescimento de todos os vírus, foram desenvolvidos vários métodos diferentes para cultivar os vírus:

- cultura de células de tecido — o sistema mais barato e mais popular (p. ex., células de rim de macaco, células de rim de *hamster* recém-nascido)
- ovos embrionados — em desuso
- animais de laboratório (p. ex., camundongos lactentes) — caro, raramente usado.

Cultura de tecidos

Após a inoculação de uma **monocamada** de cultura de células com amostra clínica, a cultura deve ser examinada diariamente, à procura de evidências microscópicas de crescimento viral, por cerca de 10 dias. Os vírus produzem diferentes tipos de alterações degenerativas ou **efeitos citopáticos** em células suscetíveis, como o arredondamento de células e a formação de rede ou sincícios (Fig. 6.12). O tipo de célula que suporta o crescimento viral e a natureza do efeito citopático auxiliam na identificação dos vírus (p. ex., herpesvírus crescendo em células de rim de macaco promovem a fusão de células, nas quais os núcleos se agregam para formar células gigantes multinucleadas). O tempo necessário para que o efeito citopático seja visto pode variar de 24 h até vários dias, dependendo da cepa viral e da concentração do inóculo. Uma vez cultivado, o vírus pode ser identificado por:

- microscopia eletrônica
- hemadsorção: eritrócitos adicionados aderem à superfície de células infectadas
- ensaios de neutralização de crescimento usando antissoro específico para o vírus
- imunofluorescência: com anticorpo padronizado ou monoclonal.

Sorodiagnóstico de infecções virais

Muitas infecções causadas por vírus resultam em curto período de doença aguda em que ocorre supressão viral e, consequentemente, torna-se difícil cultivar amostras virais a partir de espécimes clínicos. Por isso, emprega-se amplamente a sorologia para o diagnóstico das infecções virais. O diagnóstico de uma infecção viral recente depende da:

1. **Demonstração de anticorpos imunoglobulina M (IgM)**. Esses são os primeiros anticorpos a aparecerem após a infecção e, se estiverem presentes, indicam seguramente doença recente. Vários testes estão disponíveis e incluem a detecção de IgM anti-humana usando técnicas ELISA e de imunofluorescência.
2. **Demonstração de título crescente de anticorpos**. Para isso, duas amostras de sangue coletadas em momentos distintos, sendo um na fase aguda e outro na fase convalescente da doença, são essenciais. Deve-se coletar o sangue da fase aguda da doença o mais cedo possível quando se suspeita da doença, enquanto se coleta o sangue da fase convalescente quando o paciente se recuperou, normalmente cerca de 10-20 dias após a coleta do primeiro espécime.

Os resultados do teste sorológico são interpretados por meio da comparação entre os títulos de anticorpos das fases aguda

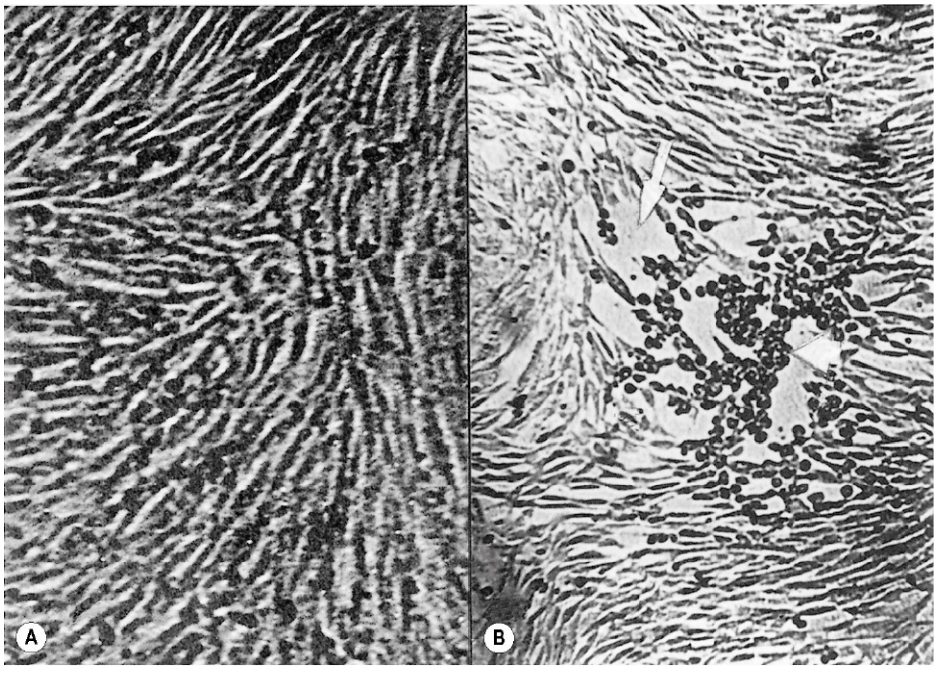


Fig. 6.12 Efeitos citopáticos causados pelo vírus herpes simples em fibroblastos de rim de *hamster* recém-nascido. (**A**) Monocamada confluente de células (controle); (**B**) efeito citopático com células arredondadas e áreas com células isoladas (seta).

e convalescente. Define-se **título de anticorpo** como o inverso da maior diluição do soro que apresenta atividade de anticorpo em determinado teste (p. ex., se o soro do paciente apresenta atividade de anticorpo na diluição de 1 para 64, o título de anticorpo é 64). Considera-se resultado positivo quando há aumento maior do que quatro vezes no título entre as amostras da fase aguda e convalescente, indicando que o paciente teve doença aguda causada por um vírus específico.

Testes sorológicos

Em virologia, usa-se uma gama de testes sorológicos. A mais antiga e clássica técnica de fixação de complemento vem sendo substituída atualmente por uma série de outros testes. Esses testes incluem imunofluorescência (Fig. 6.8), ELISA e radioimunoensaio. As vantagens desses métodos sobre a comparação de títulos de anticorpos antivirais em soros pareados, descrita anteriormente, são a necessidade de apenas uma amostra de soro e a rápida liberação dos resultados. Os métodos de detecção imunológica e em cultura de células têm sido combinados com sucesso para reduzir o tempo necessário para identificar infecções virais. Outros métodos frequentemente usados em sorodiagnóstico de infecções virais envolvem hemaglutinação.

Sorodiagnóstico usando sistemas de múltiplos antígenos

Alguns vírus, como os da cachumba e da hepatite B, apresentam mais de único antígeno (e, consequentemente, formação de anticorpos), que aparecem em diferentes estágios da doença. Essa característica pode ser explorada para detectar a situação da doença usando apenas uma amostra de soro sem a necessidade de esperar a convalescência. Uma variedade de antígenos e anticorpos usados para a detecção de diferentes fases da infecção pelo vírus da hepatite B é descrita com mais detalhes no Capítulo 29.

Métodos de amplificação molecular para diagnóstico viral rápido

Métodos moleculares são cada vez mais úteis e devem gradativamente suplantar os métodos convencionais de detecção viral, conforme já foi discutido no Capítulo 4. Por exemplo, a técnica de PCR pode detectar até mesmo poucas moléculas de DNA de um vírus específico em uma amostra. Além disso, DNA viral radioativamente marcado pode detectar genoma ou RNAm viral em tecidos por hibridização molecular (Tabela 6.5).

Diagnóstico de infecções fúngicas

Os princípios do diagnóstico de doenças causadas por fungos são essencialmente idênticos aos das infecções bacterianas e virais. As doenças fúngicas podem ser diagnosticadas por:

- análise do espécime por microscopia
- cultura e identificação do patógeno
- investigações sorológicas (para antígeno e anticorpo)
- métodos de diagnóstico molecular.

Infecções por *Candida* spp.

Amostras de raspado, *swabs* e lavado oral são os espécimes mais comuns recebidos no laboratório para o diagnóstico de candidíase oral. Por isso, coleta-se uma amostra da lesão com o auxílio de *swab* seco e, em seguida, faz-se um raspado (obtido por raspagem da lesão com a borda de um instrumento plástico de superfície plana e transferência da amostra para uma lâmina de vidro). Em pacientes com suspeita de estomatite protética associada à *Candida* spp., deve-se realizar coleta com raspado da superfície da prótese dentária e também com *swab*.

No laboratório, o raspado é corado por técnica de Gram ou ácido periódico de Schiff (PAS: *periodic acid-Schiff*) e submetido à análise microscópica para visualizar **hifas** e/ou **blastósporos** (sinônimo: blastoconídeos, fase de levedura) de *Candida* spp. A presença dessas estruturas em **número elevado** sugere infecção. Os *swabs* são cultivados em meio Sabouraud e incubados por 48-72 h, quando a *Candida albicans* apresenta grandes colônias convexas de coloração creme. Outras espécies de *Candida* coinfectando com *C. albicans* (p. ex., *Candida glabrata*, *Candida krusei*) podem ser identificadas se o espécime for cultivado em meios cromogênicos comercialmente disponíveis, como CHROMagar ou ágar Pagano-Levin, nos quais diferentes espécies produzem colônias com cores e tons variados (Fig. 6.13).

As culturas puras de leveduras obtidas são identificadas em nível de espécie por testes de **fermentação e assimilação** de açúcares e o teste do **tubo germinativo**. Este último é um teste rápido e útil para diferenciar *C. albicans* e *C. dubliniensis* de outras espécies de *Candida*, como *C. glabrata* e *C. krusei*.

Teste do tubo germinativo

Um pequeno inóculo da levedura isolada é incubado no soro a 37 °C por cerca de 3 h e algumas gotas da suspensão são submetidas à análise microscópica. Virtualmente todas as cepas de *C. albicans* e *C. dubliniensis* produzem extensões

Tabela 6.5 Algumas aplicações de métodos de amplificação molecular para o diagnóstico rápido de infecções

Exemplo clínico	Amostra para análise direta	Organismos	Comentários
Hepatite C	Soro (congelado)	Vírus da hepatite C	Detecção do RNA do vírus da hepatite C por métodos de PCR comerciais
Infecção por HIV-1 e HIV-2	Sangue EDTA	HIV-1 e HIV-2	Diagnóstico de infecção por HIV em crianças ou adultos quando os testes sorológicos são difíceis de interpretar
Tuberculose	Escarro	*Mycobacterium tuberculosis*	Recomendado para casos positivos de esfregaço de escarro; métodos de PCR comerciais padronizados — particularmente úteis para pacientes imunocomprometidos ou na presença de características clínicas atípicas de TB
Hanseníase	Biópsia de tecido	*Mycobacterium leprae*	Métodos de PCR disponíveis em centros de referência para detectar esse organismo "não cultivável"

RNA, ácido ribonucleico; PCR, reação em cadeia da polimerase; HIV, vírus da imunodeficiência humana; EDTA, ácido etilenodiaminatetraacético; TB, tuberculose.

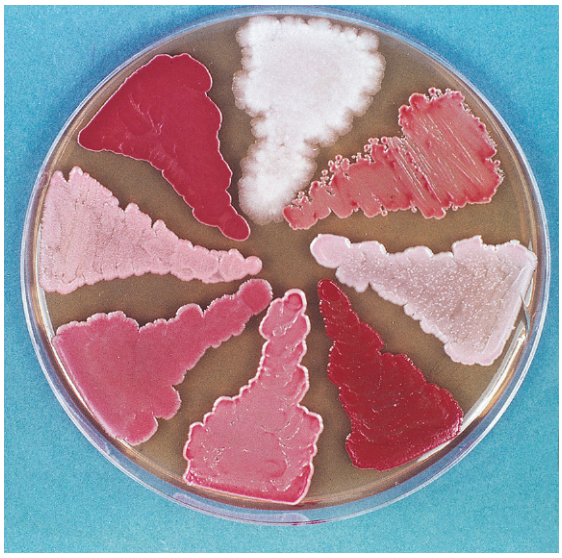


Fig. 6.13 Crescimento de diferentes espécies de *Candida* em ágar Pagano-Levin exibindo crescimento com cores e tons variados.

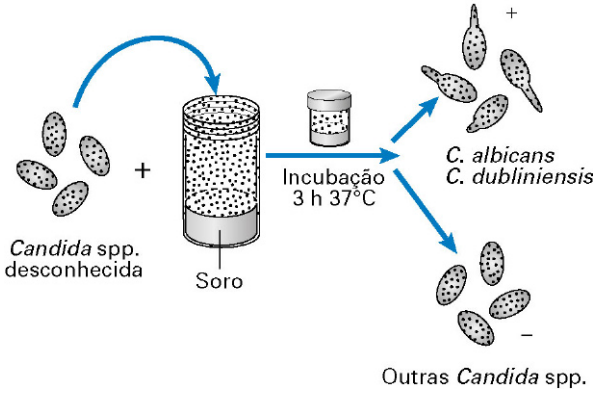


Fig. 6.14 Teste do tubo germinativo: *Candida albicans* e *Candida dubliniensis* produzem extensões cilíndricas curtas chamadas "tubos germinativos" quando incubadas no soro (3 h, 37 °C); outras espécies de *Candida* são negativas para o teste do tubo germinativo, sendo necessárias para sua identificação as reações de fermentação e assimilação de açúcares.

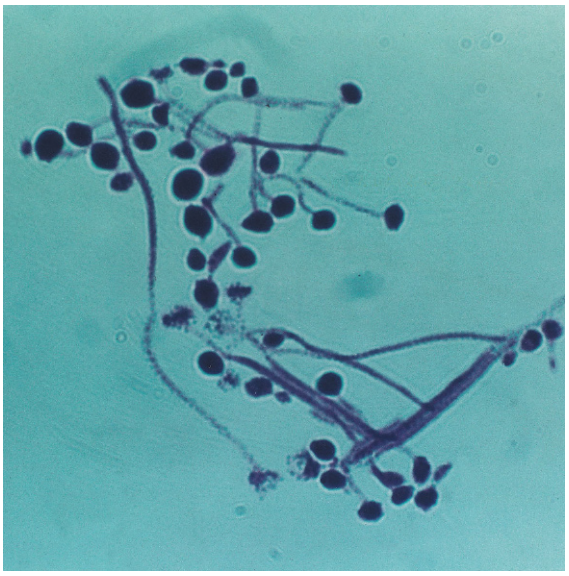


Fig. 6.15 *Candida albicans* apresentando filamentação a partir de leveduras.

curtas e cilíndricas denominadas "tubos germinativos", ao contrário das outras espécies de *Candida*, que não exibem essa característica (Figs. 6.14 e 6.15).

Histopatologia

Biópsias incisionais e excisionais são úteis para o diagnóstico de lesões orais brancas persistentes provavelmente relacionadas a infecções por *Candida* spp. Como uma proporção significativa de lesões leucoplásicas crônicas associadas a *Candida* spp. é pré-maligna, uma biópsia aliada ao *swab* é essencial se a lesão não melhorar após a terapia antifúngica (Cap. 35).

Outras investigações laboratoriais

Em certas ocasiões, infecções crônicas causadas por *Candida* spp. estão associadas a anormalidades nutricionais e hematológicas, devendo também ser realizadas investigações laboratoriais apropriadas (p. ex., níveis de ferro, vitaminas).

FATOS-CHAVE

- *Os principais **estágios do diagnóstico microbiológico** de uma infecção são a **coleta** e o **transporte** dos espécimes de maneira apropriada, solicitação clínica e **provisão da informação clínica** ao microbiologista, **análise laboratorial** do espécime e **interpretação** desses resultados.*
- Sempre **coletar espécimes apropriados** e transportá-los ao laboratório em estado fresco.
- **Durante a coleta**, deve-se tomar cuidado para **evitar contaminação** do espécime com microbiota normal.
- *Os **métodos** usados no diagnóstico laboratorial de infecções podem ser amplamente categorizados em **métodos independentes de cultura** (isto é, genômica), **métodos de cultura** e **técnicas imunológicas**.*
- *Alguns **espécimes apropriados** para análise microbiológica de importantes infecções orais são aspirados de pus para infecções purulentas; raspado gengival profundo para gengivite ulcerativa aguda; lavado oral para quantificação de* Candida *spp. e coliformes na cavidade oral; amostras coletadas com cones de papel de bolsas periodontais para diagnóstico molecular (reação em cadeia da polimerase [PCR]) de infecções por bactérias periodontopáticas.*
- Espécies **bacterianas** podem ser divididas em **subtipos** empregando **sorotipagem**, **biotipagem**, **fagotipagem** e **bacteriocinotipagem**. A ação de um agente antimicrobiano contra um organismo pode ser mensurada **qualitativamente** (teste de disco-difusão) ou **quantitativamente** (técnicas para a determinação da concentração inibitória mínima [CIM] ou concentração bactericida mínima [CBM]).
- A **CIM** é a menor concentração do antimicrobiano que inibe o crescimento visível de um micro-organismo (em meio de cultura líquido).
- A **CBM** é a menor concentração do antimicrobiano que elimina 99,9% dos micro-organismos em teste no inóculo original.
- *A aplicação de sondas de ácido nucleico e de técnicas de PCR é cada vez mais popular como **método de diagnóstico** rápido de infecções microbianas.*
- Os principais procedimentos laboratoriais para a **identificação** de vírus são (1) **microscopia direta** para visualização de **efeitos citopáticos** ou presença de **antígenos virais**, especialmente usando sondas genéticas; (2) **isolamento** e **identificação** de vírus cultivados em cultura de tecidos; e (3) detecção de **anticorpos** específicos contra o vírus no soro do paciente.
- *Candida albicans* e *Candida dubliniensis* podem ser diferenciadas de outras espécies de *Candida* spp. por apresentarem **resultados positivos no teste do tubo germinativo**.

Leituras sugeridas

Collee, J. G., Fraser, A. G., Marmion, B. P., & Simmons, A. (1996). *Practical medical microbiology* (14th ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone.

De la Maza, L. M., Pezzlo, M. T., & Baron, E. J. (1997). *Color atlas of diagnostic microbiology*. St Louis: Mosby Year Book.

Mims, C., Playfair, J., Roitt, I., Wakelin, D., & Williams, R. (1998). Diagnostic principles of clinical manifestations. In *Medical microbiology* (2nd ed.). Sect. 13. London: Mosby.

Samaranayake, L. P. (1987). The wastage of microbial samples in clinical practice. *Dental Update*, *14*, 53-61.

Scully, C., & Samaranayake, L. P. (1992). *Clinical virology in oral medicine and dentistry*. Ch. 4. Cambridge: Cambridge University Press.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

6.1 Ao se obter um espécime microbiológico para fins diagnósticos:

A o espécime deve ser obtido antes do início do tratamento com antibióticos
B amostra de *swab* de um abscesso é mais informativa que amostra de aspirado de pus
C meios de transporte anaeróbios são desejáveis para o diagnóstico de infecções orais
D o nome e a numeração clínica do paciente são frequentemente convenientes no formulário de solicitação submetido ao laboratório
E hemocultura pode fornecer melhores resultados se a amostra for obtida durante um episódio de febre.

6.2 Dos meios de cultura microbiológicos comuns:

A o ágar MacConkey é um meio seletivo para bactérias coliformes
B a hemocultura emprega um meio não seletivo
C meios de transporte virais são adicionados de antibióticos
D o meio Löwenstein-Jensen possui verde de malaquita como o agente seletivo
E o ágar *mitis salivarius* é o meio preferido para o isolamento de estafilococos

6.3 Correlacione os métodos de subtipagem microbiana no primeiro grupo (A-E) com os melhores descritores no segundo grupo (1-5):

A sorotipagem
B biotipagem
C fagotipagem
D bacteriocinotipagem
E ribotipagem
1. determina o subtipo de bactérias de acordo com a suscetibilidade a um painel de vírus
2. determina o subtipo de bactérias baseado em reações bioquímicas
3. determina o subtipo de bactérias com base na suscetibilidade a toxinas bacterianas conhecidas
4. determina o subtipo de bactérias com o auxílio de RNA ribossomal (RNAr)
5. diferencia bactérias de acordo com a estrutura antigênica

6.4 A partir das doenças infecciosas listadas a seguir (A-E), correlacione com os espécimes mais apropriados para análises microbiológicas no segundo grupo (1-5):

A abscesso dentário
B suspeita de infecção labial herpética
C infecção do trato respiratório inferior
D estomatite protética associada a *Candida* spp.
E bacteriemia
1. *swab* para cultura viral
2. aspirado
3. *swabs* e raspados
4. sangue para hemocultura
5. soro ou escarro

6.5 Quais das seguintes afirmativas sobre a avaliação da concentração inibitória mínima (CIM) e da concentração bactericida mínima (CBM) são verdadeiras?

A a CIM é maior que a CBM
B é necessário ser rotineiramente realizada para a maioria dos pacientes tratados para infecções bacterianas
C ao se obter cultura pura, são necessárias mais 48 h para avaliar a CIM de um antimicrobiano para um patógeno
D define-se CBM como a menor concentração do antimicrobiano capaz de inibir o crescimento visível *in vitro*
E fornece indicação sobre a potência de um agente antimicrobiano

6.1	6.2	6.3	6.4	6.5
A V	A V	A 5	A 2	A F
B F	B V	B 2	B 1	B F
C V	C V	C 1	C 5	C F
D F	D V	D 3	D 3	D F
E V	E F	E 4	E 4	E V

CAPÍTULO **7**

Quimioterapia antimicrobiana

Os antimicrobianos incluem os agentes antibacterianos, antivirais, antifúngicos e antiprotozoários. Excetuando-se os últimos, os demais são prescritos em odontologia.

Todos os antimicrobianos demonstram toxicidade seletiva, ou seja, o medicamento pode ser administrado a seres humanos com segurança razoável, enquanto apresentam efeito letal ou tóxico para micro-organismos específicos. Logicamente, pode-se deduzir que todos os antimicrobianos apresentam efeitos adversos para os seres humanos e, portanto, devem ser utilizados de forma racional e apenas quando necessário.

A terapia antimicrobiana objetiva tratar a infecção com o medicamento ao qual o micro-organismo envolvido seja sensível. Os antimicrobianos podem ser administrados com base na "melhor estimativa", com bom conhecimento de:

- doenças infecciosas
- patógeno mais provável
- padrões usuais de suscetibilidade aos antimicrobianos pelos patógenos.

Isso é chamado de **antibioticoterapia empírica** e contrasta com a **antibioticoterapia racional**, na qual os antimicrobianos são administrados após o estabelecimento da suscetibilidade do patógeno *in vitro*, após obtenção de cultura pura e testes laboratoriais. Geralmente, a terapia empírica é realizada na maioria das situações em odontologia.

Agentes antimicrobianos bacteriostáticos e bactericidas

Os agentes antimicrobianos são classicamente divididos em dois grupos principais: **agentes bactericidas**, que matam as bactérias, e **agentes bacteriostáticos**, que inibem a multiplicação sem efetivamente matar o patógeno. Entretanto, a diferença é bastante imprecisa e dependente de fatores como a **concentração do medicamento** (p. ex., eritromicina é bacteriostática em baixas concentrações e bactericida em concentrações elevadas), o **patógeno** em questão e a **severidade** da infecção. Além disso, os mecanismos de defesa do hospedeiro desempenham papel primordial na erradicação do patógeno do organismo, não sendo essencial o uso de antimicrobianos bactericidas para tratar a maioria das infecções. O uso de antimicrobiano bacteriostático que impeça a multiplicação do patógeno, inclinando, assim, a balança em favor dos mecanismos de defesa do hospedeiro, é satisfatório em muitas situações.

Modo de ação dos antimicrobianos

Os agentes antimicrobianos inibem o crescimento ou matam os micro-organismos por uma variedade de mecanismos. Geralmente, para tal, um ou mais dos seguintes sítios-alvo estão envolvidos:

- parede celular
- ribossomos
- membrana citoplasmática
- sítios de replicação do ácido nucleico.

Um resumo do modo de ação dos antimicrobianos comumente usados é apresentado na Tabela 7.1 e na Figura 7.1.

Princípios da terapia antimicrobiana

Os agentes antimicrobianos deveriam ser prescritos sob uma clínica racional e com base microbiológica. Em geral, a terapia deveria ser considerada para os pacientes quando uma ou mais das seguintes condições estivessem presentes:

- febre e infecção aguda
- infecção disseminada e não localizada
- infecção crônica apesar de drenagem e debridamento
- infecção em pacientes clinicamente comprometidos
- casos de osteomielite, sialadenite bacteriana e algumas doenças periodontais, tais como gengivite ulcerativa aguda e periodontite agressiva localizada (anteriormente chamada de periodontite juvenil localizada).

(*Nota*: essa lista não está completa.)

Escolha do antimicrobiano

A escolha do antimicrobiano é estritamente dependente da natureza do micro-organismo infectante e dos seus padrões de suscetibilidade. Entretanto, em uma emergência clínica, como septicemia ou angina de Ludwig, os agentes antimicrobianos podem ser prescritos empiricamente até que os testes laboratoriais sejam concluídos. Em geral, outro antimicrobiano deve ser prescrito, caso o paciente tenha tomado penicilina nos meses anteriores, diante da possibilidade da presença de populações bacterianas resistentes à penicilina, previamente expostas a esse medicamento.

Espectro de ação dos agentes antimicrobianos

Os agentes antimicrobianos podem ser classificados como antimicrobianos de **amplo espectro** e de **pequeno espectro**,

Tabela 7.1 Sítios-alvo celulares de antimicrobianos comumente utilizados em odontologia

Sítio-alvo	Antimicrobiano	Efeito	Comentários
Parede celular	β-lactâmicos; p. ex., penicilina, ampicilina, cefalosporina, cloxacilina	Bactericida	Interfere nas ligações cruzadas das moléculas de peptideoglicano da parede celular
	Bacitracina (tópica)	Bactericida	Inibe a formação da peptideoglicano
Ribossomos	Eritromicina, ácido fusídico (tópico)	Bacteriostático[a] ou bactericida[b]	Interfere na translocação, inibindo a síntese proteica
	Tetraciclina	Bacteriostático	Interfere na ligação do RNA transferidor, inibindo a síntese proteica
Membrana citoplasmática	Polienos; p. ex., nistatina, anfotericina	Bacteriostático	Rompe a membrana celular de leveduras
Replicação do ácido nucleico	Metronidazol	Bactericida	Interfere na replicação do DNA
	Idoxuridina, aciclovir	Bactericida	Interfere na síntese do DNA do vírus

[a]Concentrações baixas.
[b]Concentrações elevadas.

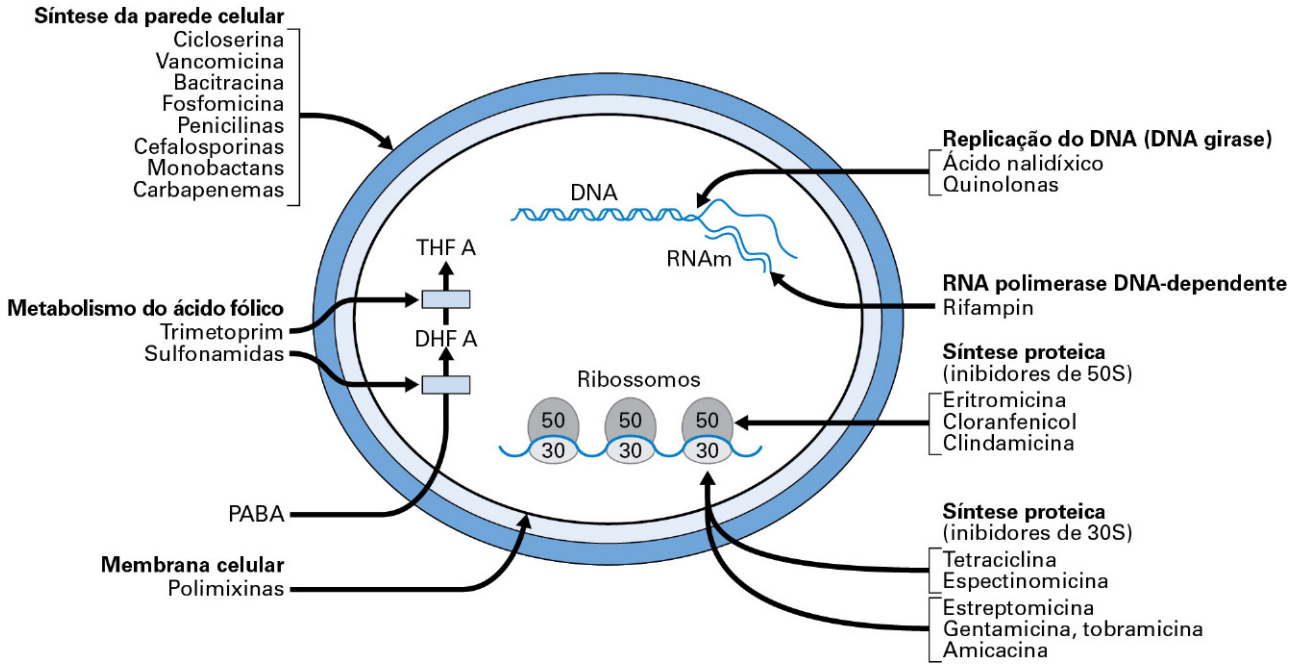


Fig. 7.1 Modo de ação de alguns dos antimicrobianos comuns. THF, ácido tetra-hidrofólico; DHT, ácido di-hidrofólico; PABA, ácido para-aminobenzoico.

dependendo de sua atividade contra uma variedade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Por exemplo, a penicilina é um antibiótico de pequeno espectro, com atividade principalmente contra bactérias Gram-positivas, da mesma forma que o metronidazol, que atua quase unicamente contra anaeróbios estritos e alguns protozoários.

Antimicrobianos de amplo espectro (p. ex., tetraciclinas, ampicilina) são ativos contra a maioria dos Gram-positivos e Gram-negativos, e frequentemente utilizados em terapia empírica e tratamento "cego" das infecções, quando o provável patógeno associado à infecção é desconhecido. Esse fato, infelizmente, acarreta "abuso" dos agentes de amplo espectro, com a consequente emergência de resistência nos micro-organismos que eram originalmente sensíveis ao antimicrobiano em questão. O espectro de atividade dos antimicrobianos classificados como amplo e estreito é demonstrado na Tabela 7.2.

Terapia combinada

Sempre que possível, um único agente deve ser usado para reduzir:

- a incidência de possíveis efeitos colaterais
- a emergência de bactérias resistentes
- os custos dos medicamentos.

No entanto, existem certas situações clínicas nas quais a combinação de medicamentos é valiosa: por exemplo, para atingir nível bactericida elevado no tratamento de pacientes com endocardite infecciosa; uso de gentamicina e metronidazol

Tabela 7.2 Espectro de ação de alguns agentes antimicrobianos de uso comum

Antimicrobiano	Espectro de ação
Fenoximetilpenicilina (penicilina V)	1. Gram-positivos aeróbios (p. ex., estreptococos, pneumococos, β-lactamase negativa)
	2. Gram-positivos anaeróbios (p. ex., estreptococos anaeróbios)
	3. Gram-negativos anaeróbios (p. ex., maioria dos *Bacteroides*, fusobactérias, *Veilonella*)
Penicilinas resistentes à penicilinase (p. ex. flucloxacilina)	Todos os citados anteriormente e os estafilococos produtores de β-lactamase
Ampicilina	Como para penicilina e *Haemophilus* spp
Cefalosporinas	Como para penicilina e alguns coliformes
Eritromicina	Principalmente Gram-positivos, exceto alguns anaeróbios não suscetíveis aos níveis atingidos pela administração por via oral
Tetraciclina	Espectro amplo. Vários Gram-positivos e Gram-negativos
Metronidazol	Todos os anaeróbios estritos são sensíveis e alguns protozoários. Apresenta valor questionável para anaeróbios facultativos

no tratamento empírico de paciente com sepse abdominal grave; e a terapia combinada no manejo da tuberculose. **Em odontologia, a terapia combinada deve ser evitada na medida do possível.**

Profilaxia antimicrobiana

A profilaxia antimicrobiana é utilizada para prevenir a colonização ou multiplicação de micro-organismos em hospedeiro suscetível. O valor da profilaxia depende do equilíbrio entre:

- o benefício na redução da infecção e a consequente morbidade secundária
- os possíveis efeitos tóxicos para o hospedeiro, incluindo alterações na microbiota comensal
- o custo-benefício.

Quando usada apropriadamente, a profilaxia pode reduzir a morbidade e os custos com cuidados médicos. A profilaxia irracional leva a uma falsa sensação de segurança, aumenta os custos do tratamento e a possibilidade da emergência de microbiota resistente.

Objetivos

Os objetivos da profilaxia antimicrobiana são:

- erradicação da colonização dos hospedeiro por agentes virulentos, por exemplo, quimioprofilaxia (com rifampicina) administrada aos contatantes de pacientes com meningite meningocócica (Cap. 25)
- prevenção da aquisição e/ou que organismos já adquiridos atinjam massa crítica suficiente para causar infecção; por exemplo, profilaxia antimicrobiana antes do procedimento cirúrgico, na prevenção da endocardite infecciosa
- prevenção da emergência de infeções latentes; por exemplo, agentes antifúngicos dados intermitente e continuamente para prevenir a candidíase em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Em odontologia, os antibióticos são utilizados como agentes profiláticos antes do tratamento dentário ou cirúrgico de pacientes que:

- apresentam risco para aquisição de endocardite infecciosa (Cap. 24)
- apresentam fraturas na face ou fraturas compostas do crânio e rinorreia cerebroespinhal
- são imunocomprometidos
- tenham sido recentemente sujeitos a radioterapia de mandíbula (apresentam infecção como resultado de isquemia óssea grave por causa da radioterapia)
- tenham feito substituições de prótese de quadril, apresentem derivações ventriculoatriais ou inserção de implantes de enxerto ósseo.

Entretanto, as vantagens e desvantagens da terapia antimicrobiana profilática nos últimos três grupos devem ser cuidadosamente ponderadas, já que para alguns é considerada desnecessária.

Prescrevendo um agente antimicrobiano

Antes da prescrição de um agente antimicrobiano, deve ser considerado o seguinte.

Existe uma etiologia infecciosa?

Quando não existe boa evidência clínica de infecção, a terapia antimicrobiana é desnecessária, exceto em profilaxia (como discutido anteriormente).

Foram coletadas amostras relevantes antes do tratamento?

Espécimes clínicos apropriados devem ser coletados antes que a terapia antimicrobiana seja iniciada, pois a população bacteriana pode reduzir em número e tornar mais difícil o isolamento do micro-organismo, caso os espécimes sejam coletados após a administração do agente antimiocrobiano. Além disso, quanto mais cedo os espécimes clínicos forem coletados, maiores as chances de que os resultados sejam úteis para manejo do paciente.

Quando o tratamento deve ser iniciado?

Em pacientes com infecções potencialmente fatais, por exemplo, angina de Ludwig, a terapia intravenosa geralmente deve ser instituída imediatamente após a coleta do espécime clínico. A terapia antimicrobiana pode ser suspensa em infecções crônicas até que os resultados laboratoriais estejam disponíveis (p. ex., actinomicose).

Qual agente antimicrobiano?

Considere os efeitos farmacodinâmicos, incluindo a toxicidade, ao escolher um medicamento entre diversos antimicrobianos semelhantes que estão disponíveis para o tratamento de muitas infecções (veja a seguir). História clínica adequada, especialmente em relação às alergias e aos efeitos tóxicos, deve ser pesquisada antes de decidir sobre a terapia.

Farmacodinâmica dos antimicrobianos

Dosagem

Os agentes antimicrobianos devem ser administrados em doses terapêuticas suficientes para produzir uma concentração no tecido maior do que a necessária para matar ou inibir o crescimento do micro-organismo.

Duração do tratamento

Idealmente, o tratamento deve continuar por tempo suficiente para eliminar todos ou quase todos os patógenos, já que o restante, na maioria dos casos, será destruído pelas defesas do hospedeiro. Convencionalmente, isso não pode ser precisamente cronometrado, e regimes padronizados duram cerca de 3-5 dias, dependendo do medicamento. No entanto, um **curso curto** e com **doses** terapêuticas **mais elevadas** de certos antimicrobianos, como amoxicilina, é tão eficaz como um curso convencinal de cinco dias. Outras vantagens do tratamento de curta duração para agentes antimicrobianos são a melhor adesão do paciente e o mínimo de perturbação para a microbiota comensal, levando à redução nos efeitos colaterais associados.

Via de administração

Em pacientes graves, os antimicrobianos devem ser administrados por via parenteral, para superar os problemas de absorção no trato intestinal. Todos os agentes antimicrobianos administrados por via oral devem ser ácido-estáveis.

Distribuição

O medicamento deve atingir concentrações adequadas no foco infeccioso. Alguns antimicrobianos, como a clindamicina, que penetram bem no tecido ósseo, são os preferidos em infecções crônicas; na meningite, deve ser adminstrado medicamento que atinja o líquido cefalorraquidiano.

Excreção

A via de excreção de um agente antimicrobiano deve ser observada. Por exemplo, medicamentos metabolizados no fígado, como o estolato de eritromicina, não devem ser administrados a pacientes com história de doença hepática porque podem causar hepatotoxicidade, levando à icterícia.

Toxicidade

A maioria dos antimicrobianos tem efeitos colaterais, e o médico deve estar consciente disso (para exemplos, veja a seção seguinte sobre agentes antimicrobianos).

Interações medicamentosas

Interações medicamentosas estão se tornando cada vez mais comuns devido ao uso extensivo de uma variedade de medicamentos. Por exemplo, os antimicrobianos como a penicilina e a eritromicina podem reduzir significativamente a eficácia de alguns contraceptivos orais, e antiácidos podem interferir na ação de tetraciclinas. Todo médico deve, portanto, estar ciente das possíveis interações relacionadas a qualquer antimicrobiano que venha a prescrever. As principais interações medicamentosas dos antimicrobianos comumente usados em odontologia estão descritas na Tabela 7.3.

Tabela 7.3 Algumas interações medicamentosas de antimicrobianos usados em odontologia

Antimicrobiano afetado	Interação medicamentosa	Efeito
Penicilina	Probenecida, neomicina	Pode potencializar o efeito da penicilina. Adsorção reduzida
Eritromicina	Teofilina	Aumenta os níveis de teofilina, acarretanto potencial toxicidade
Cefalosporinas	Gentamicina	Efeito aditivo, acarretando nefrotoxicidade
	Furosemida (Lasix)	Possibilidade de aumentar a nefrotoxicidade
Tetraciclina	Antiácidos, produtos lácteos, ferro oral, sulfato de zinco	Absorção reduzida
Metronidazol	Álcool	Efeito antabuse
	Dissulfiram, fenobarbital, fenitoína	Efeito reduzido

Falhas da terapia antimicrobiana

Deve-se considerar os seguintes problemas potenciais caso uma infecção não responda aos antimicrobianos dentro de 48 horas:

- drenagem do pus ou debridamento inadequados
- agente antimicrobiano inapropriado, incluindo resistência bacteriana, dosagem e interação medicamentosa
- presença de fatores locais, como corpos estranhos, que podem atuar como reservatórios de reinfecção
- resposta do hospedeiro comprometida, por exemplo, em pacientes imunocomprometidos por uso de medicamentos ou infecção pelo HIV
- baixa adesão do paciente ao tratamento
- possibilidade de infecções incomuns ou que a doença não seja de etiologia infecciosa
- pouco fornecimento de sangue para os tecidos.

Resistência aos antimicrobianos em bactérias

A emergência de resistência aos antimicrobianos em bactérias é um problema importante na antibioticoterapia e depende do organismo e do antimicrobiano em questão, considerando que algumas bactérias adquirem resistência rapidamente (p. ex., *Staphylococcus aureus*), enquanto outras raramente o fazem (p. ex., *Streptococcus pyogenes*). A resistência a alguns antibióticos é praticamente desconhecida (p. ex., metronidazol), mas cepas resistentes a outros (p. ex., penicilina) surgiram prontamente.

A resistência aos antibióticos se desenvolve quando emergem descendentes de bactérias resistentes. Como vão estar em vantagem seletiva sobre os seus homólogos sensíveis, e enquanto

Tabela 7.4 Resistência aos antimicrobianos mediada por plasmídeos

Antimicrobiano	Mecanismo de resistência
β-lactâmicos	β-lactamases quebram o anel β-lactâmico inativando o antimicrobiano
Aminoglicosídeos	Enzimas modificadoras causam acetilação, adenilação, e fosforilação
Cloranfenicol	Acetilação do antimicrobiano a uma forma inativa
Eritromicina, clindamicina	Metilação do RNA ribossomal previne a interação do antimicrobiano aos ribossomos
Sulfonamidas, tetraciclina	Alteração na membrana celular reduz a permeabilidade para o antimicrobiano

o antimicrobiano original for prescrito, as cepas resistentes podem se multiplicar demasiadamente (p. ex., estafilococos de origem hospitalar com resistência quase universal à penicilina). A resistência aos antimicrobianos pode ser dividida em:

- **resistência primária (intrínseca)**: quando o micro-organismo é naturalmente resistente ao antimicrobiano, ou seja, a resistência não está relacionada ao contato com o antimicrobiano (p. ex., resistência de coliformes à penicilina)
- **resistência adquirida**: devido à mutação dentro de uma mesma espécie (resistência cromossômica) ou transferência de genes entre espécies diferentes, através de plasmídeos (resistência extracromossômica) (Fig. 3.6)
- **resistência cruzada**: quando a resistência a um antimicrobiano é acompanha da resistência a um outro quimicamente relacionado (p. ex., bactérias resistentes a um tipo de tetraciclina podem ser resistentes a todos os outros tipos desse antimicrobiano).

Mecanismos de resistência aos antibióticos (Tabela 7.4)

Inativação do antimicrobiano

Isso é muito comum, por exemplo, pela produção de beta-lactamase por estafilococos. A enzima, que é codificada por plasmídeo, destrói o anel β-lactâmico, responsável pela atividade antibacteriana de penicilinas.

Absorção alterada

A quantidade de antimicrobiano que atinge o alvo é reduzida ou inibida totalmente (p. ex., resistência à tetraciclina em *Pseudomonas aeruginosa*). Esse fato pode ser devido à alteração na permeabilidade da parede celular ou bombeamento do antimicrobiano para fora da célula (mecanismo de efluxo).

Modificação estrutural do alvo no antimicrobiano

Resistência a algumas penicilinas devida à perda ou alteração de proteínas ligadoras de penicilina (PLPs ou PBPs) do micro-organismo (p. ex., resistência à penicilina em *S. pneumoniae*).

Via metabólica alterada

Resulta no desvio das formas principais reativas do antimicrobiano; por exemplo, algumas bactérias resistentes à sulfonamida podem utilizar o ácido fólico pré-formado e não necessitam do ácido *p*-aminobenzoico extracelular (um precursor do ácido fólico) para a síntese final de ácidos nucleicos.

Emergência de bactérias resistentes aos medicamentos e o papel do clínico

A emergência de micro-organismos resistentes aos antibióticos é hoje uma preocupação mundial. Isso é acentuado pela descoberta extremamente lenta de novos agentes antimicrobianos, devido à quantidade de investigação associada e aos custos para o seu desenvolvimento, dificuldades na condução de ensaios clínicos extensos e uma sociedade controversa. Logo, todos os que receitam antibióticos devem estar cientes dos princípios gerais de minimizar o surgimento de resistência aos medicamentos, que incluem:

- dose e duração apropriadas para manter um nível adequado de antimicrobianos nos tecidos, para inibir os patógenos e coibir a evolução de cepas mutantes
- evitar associações pelas quais dois antimicrobianos com propriedades semelhantes são prescritos em vez de um único
- em situações geralmente não encontradas em odontologia, como no manejo da tuberculose, é imperativo administrar dois ou mais medicamentos, uma vez que a administração de apenas um deles resultará na emergência de cepas resistentes
- o uso de medicamentos tradicionais comprovados como terapia de primeira linha em detrimento de novos fármacos, mais eficazes e modernos (p. ex., uso de polienos para infecções por *Candida*, em vez de triazóis).

Antimicrobianos comumente utilizados em odontologia

Apesar de uma grande variedade de agentes antimicrobianos ter sido descrita e estar disponível para os médicos, apenas um número limitado deles é amplamente prescrito pelos dentistas. Os principais antimicrobianos (antibacterianos, antifúngicos e antivirais) utilizados em odontologia são descritos a seguir.

Agentes antimicrobianos

Penicilinas

As penicilinas são os mais úteis e amplamente utilizados agentes antimicrobianos em odontologia. Uma vasta gama de penicilinas foi sintetizada pela incorporação de várias cadeias laterais ao anel β-lactâmico (Tabela 7.5). O espectro de atividade e as indicações para o uso dessas penicilinas variam amplamente. As penicilinas mais comumente utilizadas, como a fenoximetilpenicilina (penicilina V), são descritas a seguir com algum detalhe. Outras, como as carboxipenicilinas (carbenicilina e ticarcilina) e as ureidopenicilinas (azlocilina e piperacilina), que são ativas contra micro-organismos Gram-negativos, são raramente utilizadas em odontologia, com exceção da amoxicilina.

As penicilinas comumente usadas são notavelmente não tóxicas, mas todas compartilham o problema de causar alergia. Reações leves, como erupções, são comuns, enquanto as reações graves, especialmente a anafilaxia, embora raras, podem ser fatais. A alergia a uma penicilina é compartilhada para todas as demais e, em geral, o medicamento não deve ser administrado a um paciente que aprensentou anteriormente reação a qualquer membro desse grupo. Cerca de 10% dos pacientes sensíveis à penicilina mostram reatividade cruzada às cefalosporinas.

Tabela 7.5 Tipos de penicilina

Grupo	Tipo de penicilina
Espectro estreito	Benzilpenicilina
	Fenoximetilpenicilina
	Penicilina G procaína
	Penicilina benzatina
Espectro amplo	Ampicilina
	Amoxicilina
	Ésteres da ampicilina
Resistente à penicilinase	Meticilina
	Flucloxacilina
Antipseudomonas	Piperacilina
	Mezlocilina

Fenoximetilpenicilina (penicilina V)

Administração

Oral, pois é resistente ao pH ácido do estômago.

Modo de ação

Bactericida; inibe a síntese da parede celular pela inativação da enzima transpeptidase, que é responsável pelas ligações cruzadas do peptideoglicano na parede celular da bactéria; o anel β-lactâmico intacto é crucial para a sua atividade.

Espectro de ação

Efetiva contra a maioria dos estreptococos α-hemolíticos e estafilococos não produtores de penicilinase. Micro-organismos Gram-positivos aeróbios, incluindo *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium* e *Peptostreptococcus* spp. são sensíveis, juntamente com espécies de Gram-negativos como *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* e *Veilonella*. A maioria das cepas de *S. aureus*, particularmente as de origem hospitalar, é produtora de penicilinase e, portanto, resistente à penicilina (pequena minoria de estreptococos α-hemolíticos e algumas cepas de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* associadas a periodontites agressivas são resistentes).

Resistência

É muito comum, devido à produção de β-lactamase pelas bactérias, que inativa o antimicrobiano por agir sobre o anel β-lactâmico.

Indicações

Como esse medicamento pode ser administrado por via oral, é comumente usado por dentistas no tratamento de infecções purulentas, infecção pós-extração dentária, infecções nas glândulas salivares e gengivites.

Farmacodinâmica

A fenoximetilpenicilina é menos ativa do que a administração parenteral de benzilpenicilina (penicilina G) por causa de sua absorção irregular pelo trato gastrointestinal. Portanto, nas infecções graves, a fenoximetilpenicilina pode ser utilizada para dar prosseguimento a um tratamento iniciado com uma ou mais doses de benzilpenicilina quando a resposta clínica já tiver começado.

Toxicidade

Praticamente não é tóxica, mas pode causar reações graves em pacientes alérgicos; anafilaxia pode ocorrer muito raramente. Outras reações incomuns incluem erupções na pele e febre. Apesar desses inconvenientes, é um dos antibióticos mais baratos e mais seguros.

Benzilpenicilina (penicilina G)

Administração

Intramuscular, intravenosa.

Indicações

Útil em infecções moderadas a graves (p. ex., angina de Ludwig) porque a sua administração parenteral resulta em rápido, alto e consistente nível do antimicrobiano no plasma.

Toxicidade

As chances do desenvolvimento de alergia são aumentadas por via injetável e é obrigatório averiguar o *status* de hipersensibilidade do paciente antes da administração do antimicrobiano. A benzilpenicilina pode causar convulsões após doses elevadas por via intravenosa ou em pacientes com insuficiência renal.

Penicilinas de amplo espectro suscetíveis à penicilinase estafilocócica: ampicilina e amoxicilina

Administração

Oral (a adsorção de amoxicilina é melhor do que a da ampicilina), intramuscular, intravenosa.

Espectro de ação

Similar à penicilina, mas eficaz contra um espectro mais amplo de organismos, incluindo micro-organismos Gram negativos, como *Haemophilus* e *Proteus* spp. A amoxicilina e a ampicilina têm espectros antimicrobianos similares.

Resistência

Um inconveniente da amoxicilina é a sua suscetibilidade à β-lactamase, mas a combinação de clavulanato de potássio com amoxicilina (*augmentin* ou *co-amoxiclav*) é resistente à atividade de β-lactamase (Fig. 7.2).

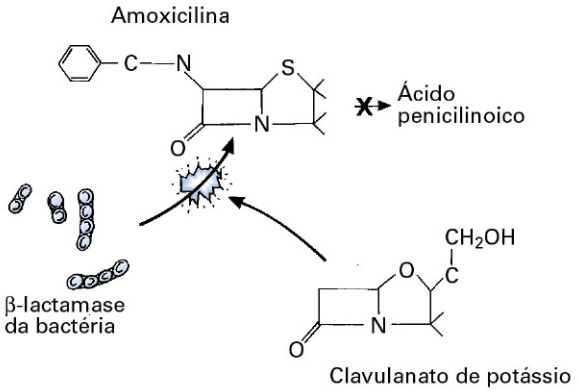


Fig. 7.2 A β-lactamase bacteriana quebra a amoxicilina a ácido penicilinoico. O clavulanato de potássio (um produto do *Streptomyces davuligerus*), quando incorporado à amoxicilina, inibe a atividade da β-lactamase. Essa combinação de antimicrobianos é conhecida como *augmentin* (*co-amoxiclav*).

Indicações

A ampicilina é por vezes utilizada no tratamento empírico das infecções dentoalveolares quando o padrão de sensibilidade aos antimicrobianos, dos micro-organismos causadores da infecção, não é conhecido. Em odontologia, a amoxicilina é o antimicrobiano de escolha para a profilaxia da endocardite infecciosa em um grupo restrito de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos (Cap. 24). O tratamento de curta duração com altas doses de amoxicilina (oral) tem se mostrado eficaz no tratamento de infecções dentoalveolares.

Toxicidade

Associada, com maior incidência do que a penicilina, a quadros de erupções cutâneas decorrentes do uso do antimicrobiano, não deve, portanto, ser administrada a doentes com mononucleose infecciosa (febre glandular) ou leucemia linfática (por aumentar a probabilidade do aparecimento de erupções cutâneas decorrentes do uso do antimicrobiano). Diarreia e náuseas são frequentes, especialmente na administração prolongada; superinfecção e colonização por bactérias resistentes à ampicilina, como coliformes e fungos, também podem ocorrer. A incidência de diarreia é menor com a amoxicilina.

Isoxazolilpenicilinas: meticilina, cloxacilina e flucoxacilina

Administração

Oral, intramuscular, intravenosa.

Espectro de ação

Penicilinas antiestafilocócicas de espectro estreito e relativamente resistentes às β-lactamases produzidas por *S. aureus*.

Indicações

O principal uso de cloxacilina e flucloxacilina é no tratamento de infecções confirmadamente associadas a *S. aureus* produtores e β-lactamases.

Toxicidade

Essas penicilinas são seguras e não tóxicas, mesmo quando utilizadas em altas doses.

Sensibilidade

Quando esses antimicrobianos foram introduzidos, quase todas as cepas de *S. aureus* eram sensíveis a eles. No entanto, *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) emergiram e se disseminaram amplamente; então, esses antimicrobianos não devem ser utilizados indiscriminadamente.

Outras penicilinas

Outros grupos de penicilinas, como carboxipenicilinas (p. ex., ticarcilina), acilureidopenicilinas (p. ex., piperacilina) e amidinopenicilinas (p. ex., mecilinam), não são rotineiramente prescritos em odontologia e, portanto, não são descritos neste texto.

Cefalosporinas, cefamicinas e outros β-lactâmicos

Esse grupo de antimicrobianos é, atualmente, constituído por mais de 30 agentes diferentes. Adicionalmente, novos agentes são frequentemente produzidos a cada ano. Todas as cefalosporinas são β-lactâmicos semelhantes à penicilina, mas relativamente estáveis à ação da penicilinase estafilocócica; o grau de estabilidade varia de acordo com as cefalosporinas diferentes. O grupo inclui cefalosporinas (cefotaxima, cefuroxima, cefalexina e cefradina), cefamicinas (cefoxitina), monobactâmicos (aztreonam) e os carbapenemas (imipenem e meropenem).

Administração

Cefradina e cefalexina, que podem ser administradas por via oral, além da cefaloridina, pertencem ao grupo das cefalosporinas de primeira geração e são utilizadas em odontologia. A grande maioria das cefalosporinas é administrada por via parenteral; portanto, está virtualmente restrita ao uso hospitalar.

Espectro de ação

Amplo espectro; ativas contra bactérias Gram positivas e Gram negativas, embora tenham atividades individuais diferentes contra certos micro-organismos.

Indicação

Poucas indicações são absolutas. Em odontologia, as cefalosporinas podem ser consideradas como segunda linha de tratamento, dependendo dos resultados da cultura e dos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos.

Toxicidade

Cerca de 10% dos pacientes que são penicilina-sensíveis demonstraram sensibilidade cruzada, reações alérgicas, incluindo urticária e erupções cutâneas, e ocasionalmente nefrotoxicidade. Outra desvantagem é que as bactérias orais, incluindo os estreptococos, podem desenvolver resistência cruzada para penicilinas e cefalosporinas. Assim, as cefalosporinas não são alternativas adequadas para o paciente que tenha sido submetido a tratamento recente com penicilina.

Eritromicina

É o membro mais popular do grupo dos antimicrobianos macrolídeos.

Administração

Oral, intravenosa.

Modo de ação

Bacteriostático.

Espectro de ação

Semelhante embora não idêntica à penicilina, e, assim, é a primeira escolha em odontologia para o tratamento de pacientes alérgicos à penicilina. Além disso, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides*, *Prevotella* e *Porphyromonas* são sensíveis a esse antimicrobiano. A eritromicina tem a vantagem adicional de ser ativa contra bactérias produtoras de β-lactamases. Não é normalmente usada como antimicrobiano de primeira linha nas infecções orais e dentais porque anaeróbios obrigatórios não são particularmente sensíveis.

Toxicidade

Alguns efeitos colaterais graves; a principal desvantagem é que altas doses (dadas para a profilaxia da endocardite infecciosa) causam náuseas; o uso prolongado (mais de 14 dias) de eritromicina pode ser hepatotóxico.

Clindamicina

Administração

Oral, intravenosa ou intramuscular.

Modo de ação

Inibe a síntese proteica por se ligar aos ribossomos bacterianos.

Espectro de ação

Semelhante à eritromicina (com a qual apresenta resistência cruzada parcial) e à benzilpenicilina; adicionalmente, é ativa contra *Bacteroides* spp.

Indicações

Principalmente reservada como dose única para a profilaxia da endocardite infecciosa em pacientes alérgicos à penicilina; especialmente eficazes em tecidos pobremente vascularizados, como ossos e o tecido conjuntivo.

Toxicidade

Diarreia branda é comum. Apesar de rara, o efeito colateral mais grave do uso da clindamicina, que por vezes pode ser fatal, é a colite pseudomembranosa (associada ao antimicrobiano), especialmente em idosos e em combinação com outros fármacos. A colite é decorrente da ação de toxina produzida por *Clostridium difficile*, um anaeróbio resistente à clindamicina. A alergia a esses medicamentos é extremamente rara e não compartilha da hipersensibilidade à penicilina.

Tetraciclinas

Anteriormente reconhecidas como um dos grupos de antimicrobianos mais amplamente utilizados devido ao seu espectro muito amplo de atividade e aos efeitos colaterais pouco frequentes. O seu uso tem diminuído como resultado do aumento da resistência bacteriana. Permanecem, no entanto, como o tratamento de escolha para as infecções causadas por micro-organismos intracelulares, como clamídias, riquétsias e micoplasmas, pois penetram bem em macrófagos. Uma gama de tetraciclinas está disponível, embora a tetraciclina original continue a ser a mais útil em odontologia.

Administração

Principalmente oral.

Modo de ação

Bacteriostático; interfere na síntese de proteínas por ligação aos ribossomos bacterianos.

Espectro de ação

Tem amplo espectro de atividade contra a microbiota oral, incluindo *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Propionibacterium*, *Aggregatibacter*, *Eubacterium* e *Peptococcus* spp.

Indicações

Na odontologia, as tetraciclinas são usadas com algum sucesso como tratamento adjuvante na periodontite agressiva localizada (anteriormente conhecida como periodontite juvenil localizada); são eficazes contra muitos micro-organismos associados a essa doença (Cap. 33). São úteis também como enxaguatórios bucais, para aliviar a infecção bacteriana secundária, associada a extensas ulcerações orais, especialmente em pacientes imunocomprometidos.

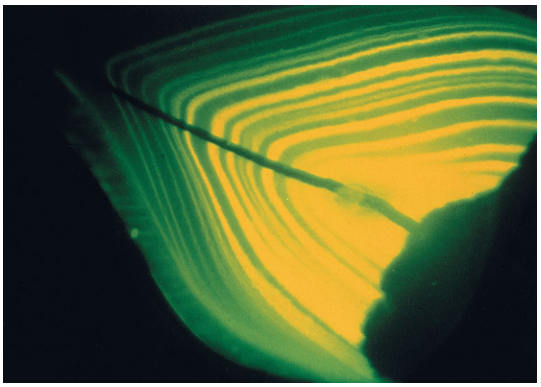


Fig. 7.3 Manchas de tetraciclina em dente decíduo visualizadas por microscopia de luz polarizada. Cada faixa amarela representa um episódio da administração do medicamento.

Farmacocinética

Distribuem-se amplamente pelos tecidos corporais e são incorporadas nos ossos e dentes em desenvolvimento (Fig. 7.3); também são particularmente concentradas no fluido gengival. A absorção de tetraciclina oral é diminuída por antiácidos, cálcio, ferro e sais de magnésio.

Toxicidade

Por causa da deposição de tetraciclina nos dentes em desenvolvimento, seu uso deve ser evitado em crianças até oito anos de idade e em mulheres grávidas ou lactantes; caso contrário, podem causar surgimento de dentes malformados e manchados. Diarreia e náusea podem ocorrer após a administração oral, como resultado de perturbação da microbiota intestinal. No entanto, quando dosagens reduzidas são usadas, até mesmo para períodos prolongados (p. ex., para a acne), poucos são os efeitos colaterais aparentes. Hepatotoxicidade grave pode ocorrer com dose intravenosa excessiva.

Metronidazol

A atividade anaeróbia extraordinária desse antimicrobiano, que foi introduzido pela primeira vez para tratar infecções causadas por protozoários, o torna extremamente eficaz contra anaeróbios estritos e alguns protozoários.

Administração

Oral, intravenosa, retal (supositórios).

Modo de ação

Bactericida; é convertido por bactérias anaeróbias em uma forma reduzida, um metabólito ativo, que inibe a síntese de DNA.

Espectro de ação

Ativo contra quase todos os anaeróbios estritos, incluindo *Bacteroides* spp., fusobactérias, peptoestreptococos, eubactéria e clostrídios.

Indicações

É o antimicrobiano de escolha no tratamento da gengivite ulcerativa necrosante aguda; também utilizada, isoladamente ou em combinação com a penicilina, no manejo de infecções dentoalveolares.

Farmacocinética

Bem absorvido após administração por via oral (ou retal); amplamente distribuído, atinge facilmente a maioria dos tecidos, incluindo abcessos, e atravessa a barreira hematoencefálica até o líquido cefalorraquidiano. É metabolizado no fígado.

Toxicidade

Os efeitos secundários menores do metronidazol incluem distúrbios gastrointestinais, erupções cutâneas transitórias e gosto metálico na boca. O metronidazol interfere no metabolismo do álcool e, se tomado concomitante, pode causar náuseas, rubor e palpitações (efeito do tipo dissulfiram). Potencializa os efeitos dos anticoagulantes e seu uso por mais de uma semana pode levar à neuropatia periférica, notadamente em pacientes com doença do fígado. O potencial alergênico é muito baixo.

Sulfonamidas e trimetoprim

Esses antimicrobianos interferem nas etapas sucessivas da síntese do ácido fólico (composto essencial para a síntese de DNA e RNA). São amplamente utilizados em combinação, por causa da evidência de sinergismo *in vitro*.

Cotrimoxazol

Uma combinação de sulfametoxazol e trimetoprim em relação de 5:1.

Administração

Oral, intramuscular, intravenosa.

Modo de ação

Bacteriostático (veja anteriormente).

Espectro de ação

Amplo; ativo contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

Indicações

Atualmente, o uso é restrito, principalmente, a pacientes infectados pelo HIV.

Farmacocinética

Uma grande vantagem das sulfonamidas é a sua capacidade de atingir o líquido cefalorraquidiano; é contraindicado na gravidez ou para portadores de doenças hepáticas.

Ácido fusídico

Antimicrobiano de espectro estreito, com atividade principal contra bactérias Gram-positivas, particularmente *S. aureus*. É indicado especificamente para o tratamento, sob a forma de um creme tópico, da queilite angular associada a *S. aureus*. Uma pequena porcentagem de cepas de *S. aureus* já demonstrou resistência ao ácido fusídico.

Outros agentes antimicrobianos

Este capítulo descreve os principais antimicrobianos prescritos por dentistas e faz uma revisão ampla desse assunto. O estudante pode consultar textos recomendados para obter detalhes sobre outros, como aminoglicosídeos e drogas antituberculose.

Agentes antifúngicos

Em contraste com a ampla gama de agentes antibacterianos, o número de antifúngicos eficazes é limitado porque a toxicidade seletiva é muito mais difícil de alcançar em células fúngicas eucariotas, que compartilham características semelhantes com as células eucarióticas humanas. Polienos e azólicos são os antifúngicos mais comumente utilizados em odontologia. Nistatina e anfotericina são derivados polienos; miconazol e fluconazol são dois exemplos de antifúngicos azóis atualmente disponíveis (Tabela 7.6).

Polienos

Nistatina

Administração

Muito tóxica para uso sistêmico; não é absorvida pelo tubo digestivo, sendo, portanto, utilizada na prevenção e tratamento da candidíase das mucosas; disponível na forma de pastilhas, suspensões, pomadas e em pó.

Modo de ação

O polieno liga-se à membrana citoplasmática dos fungos, alterando a permeabilidade da parede celular, resultando no extravasamento do conteúdo celular e morte; é fungistática em doses muito baixas.

Indicações

Amplamente utilizada no tratamento da candidíase oral. A adesão do paciente é superior nas formulações de pastilhas

Tabela 7.6 Agentes antifúngicos comuns e suas atividades

Grupo	Exemplo	Alvo	Mecanismo
Polienos	Nistatina	Função da membrana celular	Liga-se aos esteróis na membrana celular, causando extravasamento dos constituintes celulares e morte da célula
	Anfotericina		
Azóis	Miconazol	Síntese da membrana celular	Inibe a síntese do ergosterol
	Cetoconazol		
	Fluconazol		
Análogos do DNA	Flucitosina	Síntese de ácidos nucleicos	Inibe a síntese do DNA e síntese proteica central

com sabor do que para a suspensão oral ou pastilhas de gosto amargo.

Espectro de ação

A resistência à nistatina em *Candida* spp. não é conhecida.

Toxicidade

Náusea, vômitos e diarreia são efeitos colaterais raros; nenhum efeito adverso foi reportado para a via de uso tópico.

Anfotericina

Anfotericina é outro antifúngico do grupo dos polienos. É usada, essencialmente, da mesma forma que a nistatina; está disponível em pastilhas, pomada e suspensões orais. Da mesma forma que para a nistatina, a adsorção no intestino grosso é mínima quando administrada sob a forma tópica. A anfotericina é o antifúngico de escolha para o tratamento da candidíase sistêmica e de outras micoses raras (histoplasmose, coccidioidomicose).

Azóis

Miconazol

Administração

O imidazol é disponibillizado como gel oral ou creme.

Modo de ação

Esse medicamento, como os demais imidazóis, atua interferindo na síntese de compostos necessários à formação da membrana dos fungos, resultando no extravasamento do conteúdo celular e morte.

Indicações

Sua ação dupla, contra estafilococos e leveduras, é útil no tratamento da queilite angular.

Espectro de ação

Pode ser tanto fungicida quanto bacteriostático para alguns Gram-positivos, incluindo *S. aureus*. Resistência ocorre apenas raramente.

Fluconazol

O fluconazol é um medicamento triazólico, muito popular devido ao seu amplo espectro de ação em leveduras e outros fungos. É usado especificamente para prevenção da infecção por *Candida* em indivíduos infectados pelo HIV como terapia intermitente ou contínua.

Administração

Oral; devido à sua longa meia-vida, é administrado uma vez ao dia; assim, o paciente apresenta boa aceitação.

Modo de ação

Veja anteriormente; concentrações significativas foram encontradas na saliva e fluido do sulco gengival.

Indicações

Antifúngico de segunda linha para infecções orais recalcitrantes por *Candida*; medicamento de escolha para profilaxia de infecções orais e sistêmicas por *Candida* em pacientes infectados com HIV.

Farmacocinética

Fraca ligação a proteínas, solúvel em água e meia-vida longa.

Toxicidade

Secundária: irritação gastrointestinal, erupção alérgica, elevação das enzimas hepáticas (comum a todos os azóis). Interage com anticoagulantes, terfenadina, cisaprida e astemizol.

Itraconazol

Outro azol com propriedades semelhantes ao fluconazol; útil para candidíase na infecção por HIV.

Novos agentes antifúngicos

Equinocandinas

Uma nova classe de antifúngicos que rompe a integridade da parede celular por inibição dos polissacarídeos estruturais. O agente intravenoso, caspofungina, disponível comercialmente, pertence a esse grupo e é eficaz contra candidíase sistêmica e aspergilose invasiva; nenhum papel específico em odontologia.

Terbinafina

Um novo medicamento alilamina, administrado por via oral, que bloqueia a síntese de ergosterol pelo fungo. Eficaz no manejo de infecções por dermatófitos, incluindo infecções nas unhas; pode ser utilizado intermitentemente em associação com azóis para infecções fúngicas recalcitrantes; nenhum papel em odontologia.

Agentes antivirais

Poucos medicamentos antivirais, com eficácia clínica comprovada, estão disponíveis, em contraste com o grande número de agentes antibacterianos. A escassez de antivirais é principalmente devida à dificuldade de interferir na atividade viral dentro das células sem danificá-las, trazendo prejuízos ao hospedeiro. Para a maioria dos agentes antivirais, o benefício máximo da sua utilização é obtido caso seja administrado no início da doença. Pacientes imunocomprometidos com infecções virais geralmente se beneficiam da terapia com um agente antiviral ativo, uma vez que, nesses casos, essas infecções podem se disseminar localmente e de forma sistêmica.

Outros problemas associados à terapia das infecções virais são:

- O período de incubação da maioria das infecções virais é curto e, quando o paciente demonstra os sinais da doença, o vírus já causou a maioria dos danos. Além disso, o diagnóstico laboratorial das infecções virais leva vários dias. No entanto, os avanços nos métodos de diagnóstico rápido para as infecções virais, utilizando técnicas moleculares, devem ajudar a superar esse problema.
- Os vírus que estão latentes em células e não se replicam ativamente (p. ex., herpesvírus no gânglio trigêmeo) não respondem aos antivirais.

O aciclovir é o principal antiviral prescrito em odontologia.

Aciclovir

O aciclovir é um agente antiviral eficiente, altamente seletivo e útil no tratamento da estomatite herpética, primária e secundária, e do herpes labial.

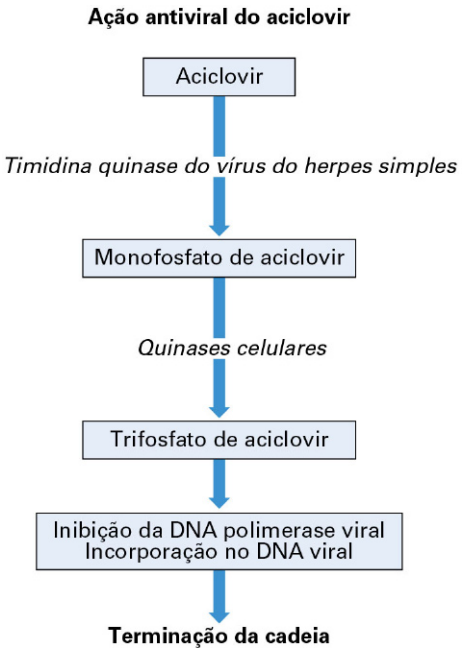


Fig. 7.4 Modo de ação do aciclovir em células infectadas por herpesvírus.

Administração

Tópica (cremes), oral (comprimidos, suspensões), intravenosa.

Modo de ação

O aciclovir bloqueia a produção de DNA, em concentração de alguns milhares de vezes menor do que a necessária para inibir a produção de DNA pela célula do hospedeiro (Fig. 7.4).

Indicações

Aciclovir tópico (creme a 5%) pode ser prescrito para úlceras herpéticas recorrentes; a gengivoestomatite herpética primária pode ser tratada com creme ou comprimido. O tratamento deve ser iniciado na fase prodrômica (quando há sensação local de formigamento ou queimação). A aplicação em fases posteriores da infecção reduzirá o tempo de duração, o desconforto e o período de excreção viral correspondente. Aciclovir em comprimidos ou suspensão oral pode ser usado na estomatite herpética grave ou herpes zóster.

Um agente alternativo para úlceras herpéticas é o creme penciclovir.

FATOS-CHAVE

- *Todos os antimicrobianos apresentam toxicidade seletiva e deveriam ser utilizados apenas de forma racional e quando necessário.*
- A terapia antimicrobiana pode ser tanto empírica, quando o antibiótico é prescrito com base na "melhor suposição", quanto racional, quando a prescrição é ditada pelo conhecimento da suscetibilidade do patógeno aos antimicrobianos.
- Os antimicrobianos são *classificados* pelos seus *sítios-alvo* e *classe*.
- Existem quatro possíveis alvos para os antimicrobianos: *parede celular*, *ribossomos* (síntese proteica), *membrana citoplasmática* e **sítios de replicação do ácido nucleico**.
- **Sempre que possível, deve ser utilizado um único antimicrobiano** (e não múltiplos agentes) para reduzir a incidência da possibilidade de ocorrer efeitos colaterais, emergência de bactérias resistentes e aumento dos custos do tratamento.
- **Resistência aos antimicrobianos** em bactérias pode ser tanto primária (intrínseca) quanto **adquirida**; resistência adquirida surge devido a mutações ou transferência de genes.
- Os principais **mecanismos de resistência aos antimicrobianos** incluem a produção de **enzimas que os destroem, alteração na sua captação pela bactéria e modificação no sítio-alvo.**
- Toxicidade seletiva é muito mais difícil de ser atingida com agentes antifúngicos porque as células eucarióticas dos fungos compartilham características similares às células eucarióticas humanas.
- O número reduzido de antivirais disponíveis para uso é principalmente devido à dificuldade de obtenção de um agente que interfira na atividade viral dentro da célula sem causar danos ao hospedeiro.

Leituras sugeridas

Brook, I., Lewis, M. A. O., Sandor, G. K. B., Jeffcoat, M., Samaranayake, L. P., & Rojas, V. R. (2005). Clindamycin in dentistry: More than just effective prophylaxis for endocarditis? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, *100*, 550–558.

Ellepola, A. N. B., & Samaranayake, L. P. (2000). Oral candidal infections and antimycotics. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, *11*, 172–198.

Levy, S. B. (1992). *The antibiotic paradox. How miracle drugs are destroying the miracle*. New York: Plenum.

Mims, C., Playfair, J., Roitt, I., Wakelin, D., & Williams, R. (1998). Antimicrobial agents and chemotherapy. In *Medical microbiology* (2nd ed.). Ch. 30. London: Mosby.

O'Grady, F., Lambert, H. P., Finch, R. G., & Greenwood, D. (1997). *Antibiotics and chemotherapy: Their use in therapy* (7th ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone.

Samaranayake, L. P., & Johnson, N. (1999). Guidelines for the use of antimicrobial agents to minimise the development of resistance. *International Dental Journal*, *49*, 189–195.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais questões são verdadeiras e quais são falsas.

7.1 O tratamento antimicrobiano empírico:

A deve ser revisto, sempre que possível, pelo teste de suscetibilidade
B pode salvar vidas
C pode promover o surgimento de cepas resistentes
D é superior ao tratamento racional com antimicrobianos
E deve ser baseado nos padrões de resistência e de suscetibilidade locais dos micro-organismos

7.2 Profilaxia antimicrobiana:

A é sempre praticada em odontologia
B a dose e a duração são semelhantes ao regime de tratamento
C não promove o surgimento de bactérias resistentes aos antimicrobianos
D induz mudanças na microbiota residente
E pode prevenir a emergência de infecções latentes

7.3 Quais das seguintes afirmativas são verdadeiras?

A a amoxicilina apresenta um espectro de ação mais amplo do que a penicilina
B a amoxicilina é resistente à β-lactamase
C a amoxicilina é o antimicrobiano de escolha na profilaxia da endocardite durante procedimentos dentários
D a amoxicilina é eficaz contra *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA)
E a amoxicilina não é recomendada para o tratamento de faringites

7.4 Quais das seguintes afirmativas são verdadeiras?

A a tetraciclina causa descoloração nos dentes em desenvolvimento
B as tetraciclinas têm um amplo espectro de ação contra a microbiota oral
C a absorção oral da tetraciclina é aumentada por antiácidos
D a diarreia é um efeito adverso comum da tetraciclina
E a tetraciclina não é recomendada para crianças

7.5 Quais das seguintes afirmativas são verdadeiras?

A o metronidazol é bactericida
B o metronidazol é eficaz contra anaeróbios e anaeróbios facultativos
C o metronidazol age no ribossomo
D o metronidazol é o antimicrobiano de escolha para o tratamento da gengivite ulcerativa necrosante aguda
E o metronidazol amplifica os efeitos do álcool por agir de forma sinérgica

7.6 Quais das seguintes afirmativas são verdadeiras?

A. o fluconazol é o antimicrobiano de escolha em infecções sistêmicas por *Candida* em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência adquirida humana – HIV
B. o fluconazol é administrado oralmente
C. o fluconazol age na membrana celular do fungo
D. o fluconazol é o antimicrobiano de primeira escolha para a candidíase oral
E. o fluconazol pode ser hepatotóxico

7.7 O aciclovir creme no herpes labial:

A é mais bem administrado durante a fase prodrômica da doença
B elimina o vírus na forma latente dentro do gânglio neural
C inibe a síntese de DNA
D a aplicação local cura permanentemente a estomatite herpética
E tem reduzida aceitação pelos pacientes porque apresenta significativos efeitos adversos

7.1	7.2	7.3	7.4	7.5	7.6	7.7
A V	A V	A V	A V	A V	A V	A V
B V	B F	B F	B V	B F	B V	B F
C V	C F	C V	C F	C F	C V	C V
D F	D V	D F	D V	D V	D F	D V
E V	E V	E V	E V	E V	E V	E F

Página deixada intencionalmente em branco

PARTE **DOIS**

Imunologia básica

Colaboração dos Drs. Liwei Lu e Brian M. Jones, Department of Pathology,
University of Hong Kong, e do Dr. Glen C. Ulett, Centre for Medicine and Oral Health,
Griffith University, Queensland, Australia

Imunologia é um assunto vasto e complexo. Neste capítulo é apresentada uma descrição resumida dos mecanismos de imunologia básica e como esses mecanismos atuam quando micro-organismos invadem os sistemas do organismo. Recomendamos a consulta de livros e artigos ao fim de cada capítulo para ampliar os conhecimentos desses tópicos.

- O sistema imune e a cavidade oral
- A resposta imune
- Imunidade e infecção

CAPÍTULO **8**

O sistema imune e a cavidade oral

Contribuição do Dr. Glen C. Ulett, Centre for Medicine and Oral Health, Griffith University, Australia

O sistema imune: considerações gerais

Imunologia é o ramo da biologia que estuda as reações de defesa do organismo. A palavra "imunidade" é derivada do latim *immunis*, significando "livre de encargos". Em essência, o sistema imune existe para manter a integridade de nossos tecidos através da exclusão ou da remoção de micro-organismos potencialmente danosos ou ameaçadores, que podem invadir os tecidos, provenientes do meio ambiente. Células mutantes com potencial maligno, que constituem ameaça de origem interna, também induzem resposta pelo sistema imune.

Existem dois tipos de defesas imunológicas:

1. **imunidade natural ou inata**: compreende principalmente as defesas preexistentes, inespecíficas, contra o antígeno
2. **imunidade adaptativa ou adquirida**: compreende resposta antígeno-específica do sistema imune com finalidade de neutralizar eficientemente o desafio antigênico e reter a memória, de modo que qualquer encontro futuro com esse mesmo desafio resultará em resposta protetora e intensificada.

Durante o seu desenvolvimento, o sistema imune deve ser educado especificamente para evitar reagir contra os componentes normais do organismo (**tolerância**). A imunologia pode ser considerada "a ciência da discriminação próprio-não próprio".

A importância vital do sistema imune é evidente nas infecções com risco de vida sofrida pelos pacientes com deficiências imunes (**imunodeficiência**). Em outras situações, a imunidade pode responder de maneira muito intensa (hipersensibilidade). Dessa forma, alguns subprodutos da resposta imune podem ser danosos às nossas células, entretanto o dano normalmente é limitado pelos rigorosos mecanismos imunes regulatórios. Deficiências na imunorregulação podem ser a raiz para a causa de doenças como **hipersensibilidade, autoimunidade** e **alergias**.

Esses conceitos são resumidos na Figura 8.1.

O sistema imune inato

Os mecanismos de defesa inatos ou intrínsecos estão presentes ao nascimento antes da exposição aos patógenos ou a outras macromoléculas não próprias. Esses mecanismos não são aprimorados a cada exposição nem específicos de um patógeno em particular.

Barreiras mecânicas e químicas

A pele intacta é normalmente impenetrável aos micro-organismos. As membranas que recobrem os sistemas do organismo são protegidas por muco, secreções ácidas e enzimas como a lisozima, que rompe os proteoglicanos da parede celular bacteriana. No trato respiratório inferior, a membrana mucosa é recoberta por projeções nas células epiteliais chamadas de cílios, semelhantes a fios de cabelo. O movimento dos cílios pode remover micro-organismos capturados pelo muco do trato respiratório superior (escalador mucociliar). Embora muitos patógenos penetrem no organismo por aderência e passagem através da membrana mucosa, vários mecanismos de defesa, incluindo saliva, lágrimas e secreções das mucosas, estão envolvidos na prevenção dessa entrada. Além de atuarem removendo qualquer invasor em potencial, essas secreções também possuem substâncias antibacterianas ou antivirais.

Defensinas e catelicidinas

Defensinas e catelicidinas são as principais famílias de proteínas antimicrobianas de mamíferos. Essas proteínas contribuem para as defesas antimicrobianas inatas atuando no rompimento da integridade da parede celular bacteriana. Além disso, foi demonstrado recentemente que vários membros das defensinas e catelicidinas possuem efeitos quimiotáticos para as células do hospedeiro. A sua capacidade para mobilizar vários tipos de células fagocíticas, células dendríticas imaturas e linfócitos, juntamente com outros efeitos, como a estimulação da produção de interleucina-8 e a desgranulação de mastócitos, fornece evidências para a participação dessas proteínas em alertar, mobilizar e amplificar a imunidade antimicrobiana inata e adaptativa do hospedeiro (Tabela 8.1). Em resumo, na invasão microbiana, as células epiteliais/queratinócitos e macrófagos teciduais são induzidas a produzir defensinas (especialmente HBD2 e 3) e catelicidina/LI-37. As defensinas e catelicidinas formam gradientes que, em conjunto com outros mediadores quimiotáticos (p. ex., citocinas), levam ao extravasamento para o sítio da infecção de vários tipos de leucócitos a fim de vencer os patógenos invasores (Tabela 8.2).

Fagocitose

Fagocitose é um processo pelo qual as células fagocíticas ingerem material particulado extracelular, incluindo os

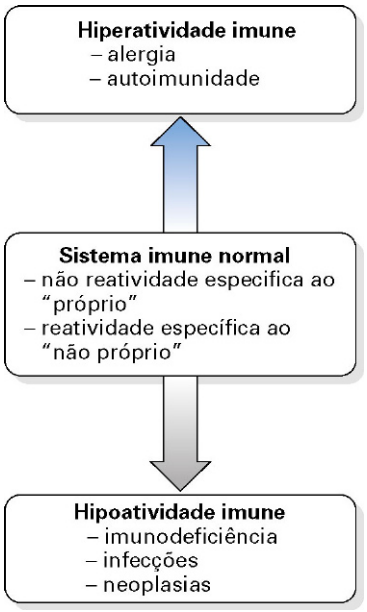


Fig. 8.1 Imunidade normal e aberrante.

Tabela 8.1 Defesas químicas antígeno-inespecíficas nas secreções orais

Agente químico	Função antimicrobiana	Principais fonte celular
Calprotectina	Quelante de cálcio divalente, restringe a nutrição do micro-organismo	Células epiteliais orais e neutrófilos
Defensinas (tipos α e β)	Peptídeos formadores de poros na membrana, causam lise osmótica	Leucócitos e células epiteliais
Catelicidinas	Polipeptídeos lisossomais antimicrobianos	Macrófagos e neutrófilos
Saliva	Lisozima, lactoferrina, peroxidases e FCG	Células acinares salivares
Lisozima	Atividade muramidase, agrega micro-organismos e sequências anfipáticas	Macrófagos, células epiteliais e neutrófilos
Peroxidase	Oxidam enzimas bacterianas das vias glicolíticas	Células acinares salivares, neutrófilos, eosinófilos
Estatinas	Vários efeitos	Células acinares salivares
SLPI, PRP	Atividades antivirais	Vários tipos celulares
FCG	Fornecem os componentes sanguíneos	Vários tipos celulares
Mucinas	Agregam bactérias, vários efeitos, complexos homotípicos e heterotípicos	Células acinares salivares

SLIP, substância inibidora da protease secretada por leucócitos; PRP, proteínas ricas em prolina; FCG, fluido crevicular gengival; imunoglobulina.

micro-organismos patogênicos inteiros. Se as defesas mecânicas são rompidas, as células fagocíticas tornam-se a próxima barreira de defesa. Elas incluem os leucócitos polimorfonucleares (**polimorfos**) e **macrófagos**. Os primeiros são células circulantes de vida curta, que podem invadir os tecidos, enquanto os últimos são células maduras, no estágio de células residentes em tecidos ou como **monócitos** circulantes.

Tabela 8.2 Catelicidinas e defensinas, suas fontes e ações

Peptídeo	Nome	Principais células ou tecido-fonte	Ações
Catelicidina	LL-37/ hCAP18	Neutrófilos, mastócitos, epitélio (pele, pulmão, gastrointestinal, urogenital, oral), suor e fluido seminal	Antimicrobiano, quimiotático
α-defensinas	α-defensinas 1-4(HNP-1 a HNP-4), HD-5, HD-6	Neutrófilos	Antimicrobiano
β-defensinas	HBDS1-4	Neutrófilos, epitélio (pele, oral, mamário, pulmão, urinário, ductos excretores, ocular)	Antimicrobiano, quimiotático, induz a liberação de histamina

HNP, peptídeo de neutrófilo humano; HD, defensinas humanas; HBDs, β-defensinas humanas.

Macrófagos são encontrados em áreas de filtração do sangue, onde é mais provável haver partículas antigênicas, por exemplo sinusoides hepáticos, sinusoides renais, alvéolos, linfonodos e baço. Os fagócitos aderem aos micro-organismos através de receptores inespecíficos da membrana celular, após o que pseudópodes se alongam em torno da partícula e se internalizam em um fagossomo. Vesículas lisossomais contendo enzimas proteolíticas fundem-se com o fagossomo e são produzidos radicais do oxigênio e nitrogênio que matam os micro-organismos. Os fagócitos possuem várias formas de atuar no material fagocitado. Por exemplo, os macrófagos reduzem o oxigênio molecular para formar intermediários reativos do oxigênio microbicidas que são secretados no fagossomo.

Padrões moleculares associados aos patógenos, receptores de reconhecimento padrão e receptores Toll-*like*

Ao contrário da imunidade adaptativa, a imunidade inata não reconhece qualquer substância com capacidade antigênica. As células envolvidas nas respostas imunes inatas, como os fagócitos (neutrófilos, monócitos, macrófagos) e células que liberam mediadores inflamatórios (basófilos, mastócitos e eosinófilos) são designadas para reconhecer somente poucas estruturas altamente conservadas presentes em muitos micro-organismos diferentes. Essas células reconhecem estruturas microbianas denominadas **padrões moleculares associados a patógenos** (PAMPs), a fim de ativar a resposta imune inata. Os PAMPs são componentes moleculares comuns a uma variedade de micro-organismos, mas não são encontrados como parte das células eucarióticas e incluem:

- lipopolissacarídeo (LPS) de paredes celulares Gram-negativas
- peptideoglicano, ácidos lipoteicoicos de paredes celulares Gram-positivas

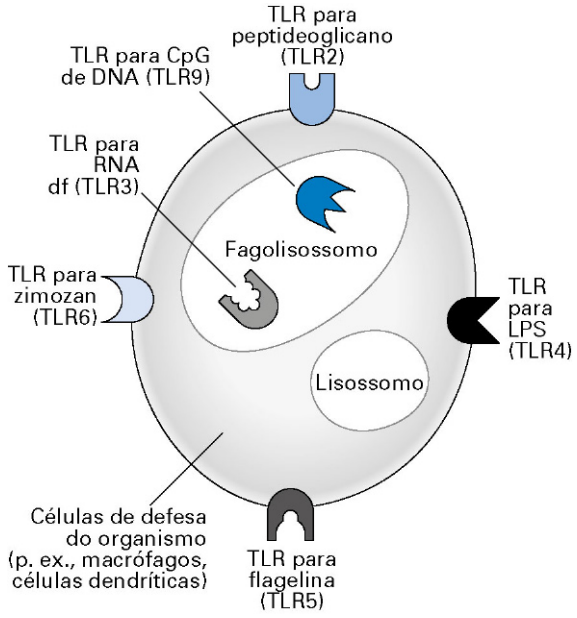


Fig. 8.2 Receptores Toll-*like* (TLRs). LPS, lipopolissacarídeo.

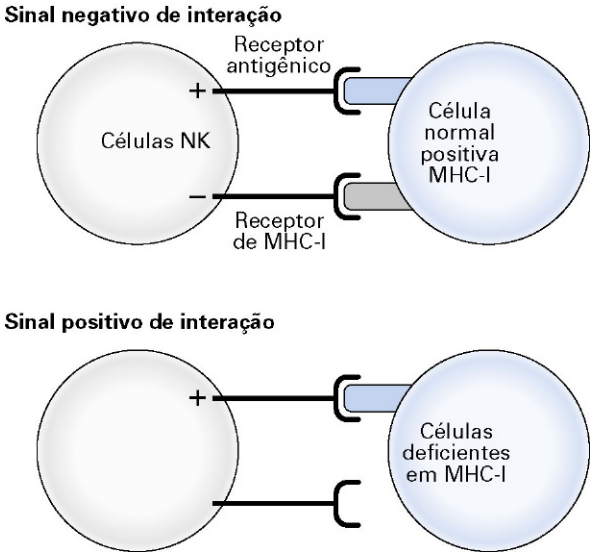


Fig. 8.3 Morte das células deficientes de complexo principal de histocompatibilidade (MHC) I pelas células *natural killer*.

- manose (comum nos glicolipídeos e glicoproteínas microbianas, mas rara em humanos)
- DNA bacteriano
- *N*-formilmetionina encontrada em proteínas bacterianas
- RNA dupla fita de vírus
- glucanos de paredes celulares de fungos.

Esses componentes celulares promovem a ligação dos micro-organismos aos fagócitos e sua subsequente internalização e destruição. A maioria das células de defesa (macrófagos, células dendríticas, células endoteliais, células epiteliais de mucosa, linfócitos) possui na sua superfície uma variedade de receptores chamados **receptores de reconhecimento-padrão** (PRRs) capazes de se ligar especificamente a regiões conservadas de PAMPs para que ocorra resposta imediata contra os micro-organismos invasores. Esses receptores permitem aos fagócitos atacar os micro-organismos, os quais podem ser internalizados e destruídos pelos lisossomos. Existem duas classes funcionalmente diferentes de PRRs:

- PRRs endocíticos (receptores para manose, receptores de remoção (*scavenger*), receptores para opsoninas e receptores *N*-formil Met)
- PRRs de sinalização.

PRRs de sinalização se ligam a várias moléculas microbianas, como flagelina, pilina, glicolipídios, zimozan de fungos e RNA dupla fita viral. A principal classe desses receptores são os **receptores Toll-*like*** (TLR), assim chamados devido à sua semelhança com a proteína codificada pelo gene Toll identificado na *Drosophila melanogaster*.

A ligação de PAMPs aos receptores de sinalização PRRs promove a síntese e a secreção de moléculas regulatórias, as citocinas, que são cruciais para iniciar a imunidade inata. Vários tipos de TLRs se ligam a PAMPs diferentes e iniciam diferentes tipos de respostas imunes inatas (Fig. 8.2). Os PAMPs podem também ser reconhecidos por uma série de PRRs solúveis no sangue que funcionam como opsoninas e iniciam a ação do sistema complemento.

Células *natural killer*

Células *natural killer* (NK) são linfócitos não fagocíticos que contribuem com mais de 15% dos linfócitos sanguíneos e possuem função especial na morte de células infectadas por vírus e malignas (Fig. 8.3). Essas células possuem dois tipos de receptores com ações opostas: receptores antigênicos capazes de reconhecer moléculas específicas nas células-alvo, através dos quais sinais de **ativação** são transmitidos, e receptores que reconhecem antígenos próprios do complexo principal de histocompatibilidade classe I (MHC I) (veja adiante) através dos quais são transmitidos sinais de inativação. A ativação da célula NK só pode ocorrer quando não existe nenhum sinal de **inativação;** assim, células infectadas por vírus e células tumorais, com diminuição dos receptores MHC I, são suscetíveis à citotoxicidade pela NK, mas as células normais positivas para MHC I são protegidas. O mecanismo de destruição é ativado por **citocinas** liberadas pelas células infectadas pelos vírus, células teciduais, linfócitos e as próprias células NK. As células NK também são importantes na resposta imune adaptativa, sendo as células efetoras para a morte de micro-organismos recobertos por anticorpos.

Proteínas de fase aguda

As proteínas de fase aguda são proteínas séricas produzidas pelo fígado em resposta a infecções prejudiciais aos tecidos e outros estímulos inflamatórios como as citocinas (p. ex., interleucinas 1 e 6). Embora a função fisiológica das proteínas da fase aguda não seja totalmente compreendida, foi reconhecido que aumentam a eficácia da imunidade inata. Proteínas de fase aguda positivas aumentam na concentração plasmática durante a resposta de fase aguda para inibir ou matar os micro-organismos através de opsonização, coagulação, atividade antiprotease e/ou ativação do complemento. Proteínas de fase aguda negativas, incluindo a albumina sérica e a transferrina, estão com a concentração reduzida na resposta de fase aguda e atuam para limitar a inflamação. As proteínas de fase aguda fornecem defesa imediata e permitem ao organismo

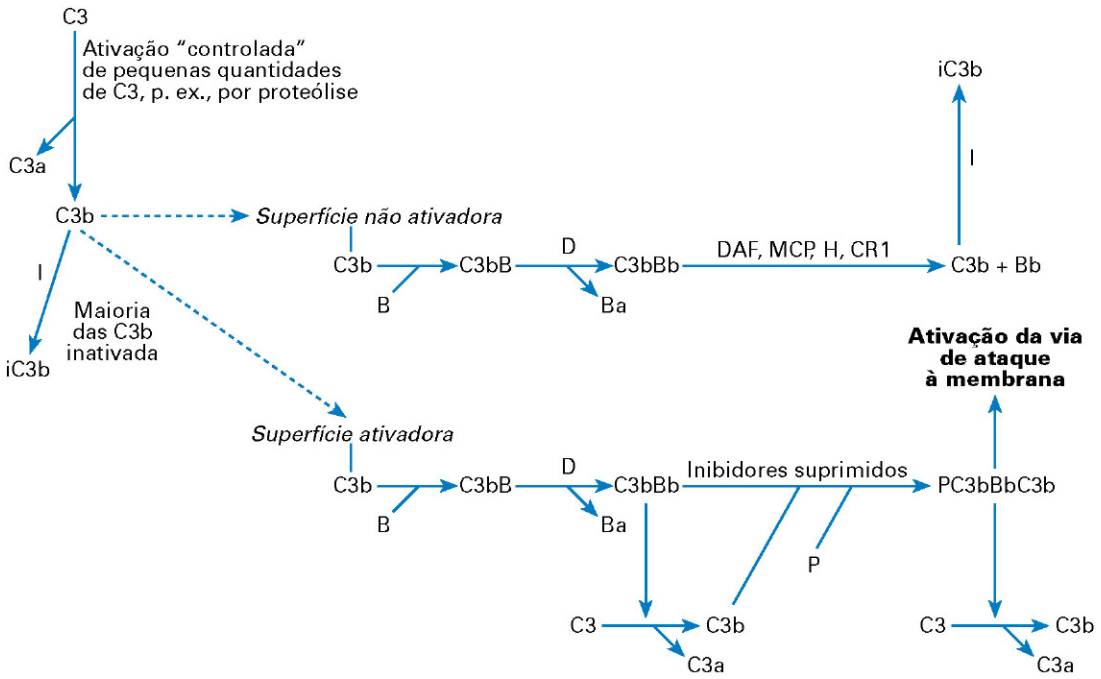


Fig. 8.4 Ativação da via alternativa do complemento. B, fator B; CR, receptor do complemento; D, fator D; DAF, fator de aceleração do decaimento; H, β1H-globulina; I, inativador de C3; MCP, proteína cofator de membrana; P, properdina.

reconhecer e reagir contra substâncias antigênicas antes da ativação mais extensa da resposta imune. A concentração das proteínas de fase aguda em seguida aumenta rapidamente durante a lesão tecidual ou infecção:

- A **proteína C reativa** funciona como um PRR solúvel e pode se ligar a bactérias promovendo a sua remoção pela fagocitose. É a principal proteína de fase aguda e atua pela ligação ao componente polissacarídeo C da parede celular de várias bactérias e fungos. Essa ligação ativa o sistema clássico do complemento, resultando no aumento da remoção do patógeno.
- A **α_1-antitripsina** neutraliza as proteases liberadas pelas bactérias, leucócitos polimorfonucleares ativados ou lesão tecidual para limitar a lesão causada pela excessiva atividade enzimática.
- A **proteína ligadora de manose** funciona como um PRR solúvel e ativa a via da lectina do complemento para promover a inflamação e atrair os fagócitos.

Interferon

O interferon, produzido pelas células infectadas por vírus, compreende um grupo de citocinas que modula a imunidade inata e inclui aquelas que protegem contra a infecção viral e as que iniciam as reações inflamatórias que protegem contra patógenos bacterianos.

Complemento

O sistema complemento está muito envolvido na resposta inflamatória e é um dos mecanismos efetores-chave do sistema imune. Consiste, no mínimo, em 30 componentes —enzimas, reguladores e receptores de membrana — que interagem de forma ordenada e são reguladas de forma rígida para promover opsonização (facilitação da fagocitose) ou lise das células-alvo.

Os componentes do complemento estão normalmente presentes na circulação como forma precursora inativa. A **via alternativa** de ativação do complemento pode ser estimulada diretamente por micro-organismos e é importante nos estágios iniciais da infecção antes da produção dos anticorpos. Faz parte do sistema imune inato. A **via clássica** necessita de anticorpos e pode levar semanas para se desenvolver. Ambas as vias podem levar à lise celular por meio da formação do complexo de ataque à membrana. Durante o curso da ativação do complemento, são produzidos numerosos fragmentos, oriundos dos produtos dos componentes do complemento, com importantes efeitos biológicos.

Ativação da via alternativa do complemento

O fator C3 do complemento é o componente central das vias clássica e alternativa (Fig. 8.4). Produtos da ativação de C3 (C3b e C3 inativado [iC3b]) se ligam aos micro-organismos e são reconhecidos pelos receptores para complemento (CRs) dos fagócitos. Se a molécula C3b se ligar a uma superfície celular do hospedeiro, pode a seguir ocorrer ligação do próximo componente na sequência, fator B. O fator D (o único fator do complemento presente nos fluidos corporais como enzima ativa) quebra um pequeno fragmento, Ba, liberando uma C3 convertase ativa, o C3bBb, na superfície celular. Entretanto, a célula normal é capaz de ativamente dissociar e inativar C3bBb. Isso é alcançado pela ação conjunta das proteínas regulatórias fator de aceleração do decaimento (DAF), proteína cofator de membrana (MCP), β_1H globulina (fator H), CR1 e fator I.

Superfícies ativadoras são aquelas que inibem as proteínas regulatórias, permitindo que C3bBb permaneça intacta. Por exemplo, endotoxinas bacterianas e LPS inibem o fator H. A enzima C3bBb converte C3 em C3a e C3b. O último é incorporado, junto com a properdina (fator P), para formar PC3bBbC3b. Esta é uma enzima estável cujos substratos são C3 e C5. Isso amplifica a produção de C3b e ativa a via de ataque à membrana.

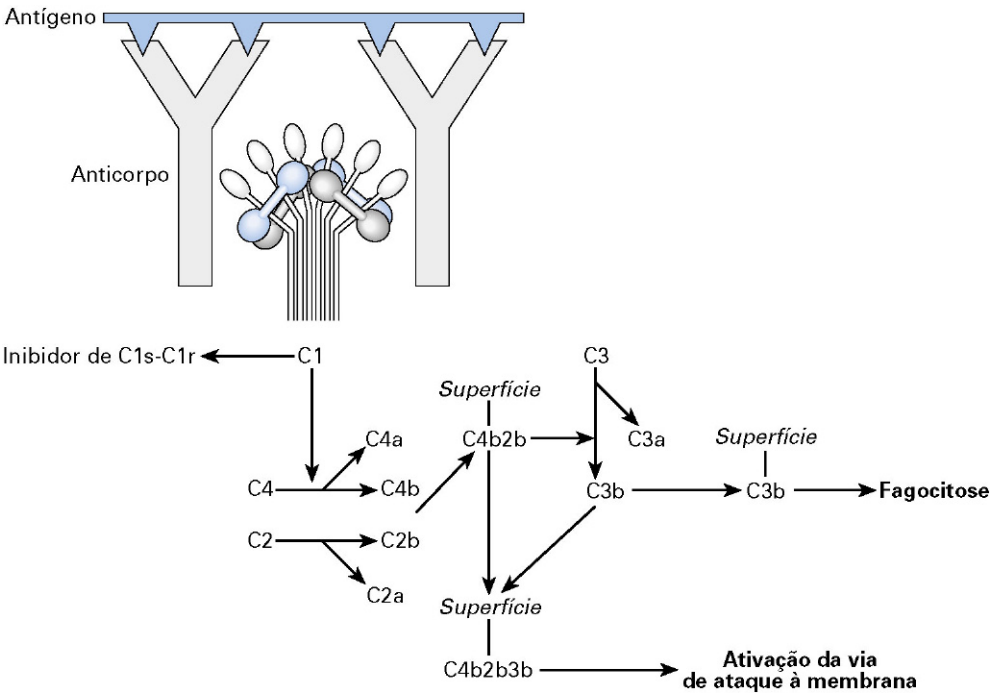


Fig. 8.5 Via clássica de ativação do complemento.

Ativação da via clássica do complemento

A via clássica de ativação do complemento (Fig. 8.5) é iniciada principalmente por complexos antígeno e anticorpo. Anticorpos das classes de imunoglobulina (Ig) IgG1, IgG2, IgG3 e IgM, mas não IgG4, IgA, IgD ou IgE, podem ativar a via clássica.

O primeiro componente da via clássica, C1, é na realidade um complexo de C1q, C1r e C1s. Esse complexo pode se ligar fracamente à IgG monomérica, mas, quando existem complexos de IgG com antígeno em um arranjo que as moléculas de IgG adjacentes estão bem próximas, C1q liga-se firmemente entre duas moléculas. O complexo C1 pode se ligar fortemente a uma única molécula da IgM pentamérica, mas só depois que a sua conformação for alterada pela ligação ao antígeno.

O C1 ativado reage com C4 e C2 na fase fluida, quebrando pequenos peptídeos C4a e C2a. O C4b2b resultante é depositado na superfície celular e apresenta papel semelhante à C3bBb da via alternativa: pode converter C3 em C3a e C3b, e este último tanto pode opsonizar as partículas para a fagocitose como se ligar à C4b2b. C4b2b3b é mais estável que C4b2b, sendo de alguma maneira protegida das proteínas regulatórias DAF e ligadora de C4b. Como PC3bBb3b, ativa a via de ataque à membrana.

Ataque à membrana

Os peptídeos Bb e C2b, ligados a seus respectivos complexos enzimáticos da via alternativa (PC3bBbC3b) e via clássica (C4b2b3b), iniciam o ataque à membrana (Fig. 8.6) pela quebra de C5 em um peptídeo pequeno, C5a, e um maior, C5b. Essa molécula liga-se a C6 e C7. C5b67 é depositado sobre a membrana e atua como molde para a ligação de uma molécula de C8 e mais de 18 moléculas de C9. As células normais no organismo são amplamente protegidas da lise pelo fator de restrição homólogo (HRF), que intercepta C8 e C9 antes de eles se associarem corretamente ao complexo de ataque à membrana (MAC). O MAC, com peso molecular de $1\text{-}2 \times 10^6$, forma canais transmembrana que permitem o influxo osmótico, de forma que as células-alvo aumentam de volume e se rompem.

Ações biológicas da ativação do complemento

Provavelmente, a função mais importante do complemento é a **opsonização** de complexos antígeno-anticorpo (imunes), micro-organismos e debris celulares para a fagocitose (Fig. 8.7). A opzonização é alcançada pela deposição de C3b e iC3b na partícula. Fagócitos se ligam aos fragmentos via CR1, CR3 e CR4. Além disso, CR1 é encontrado nos eritrócitos, que podem se ligar aos complexos imunes recobertos com C3b e transportá-los até o baço ou fígado para a digestão pelos macrófagos.

Os peptídeos C3a, C4a e C5a são **anafilatoxinas** que causam a desgranulação de mastócitos e a contração da musculatura lisa. Eles aumentam a permeabilidade vascular, o que permite às células e fluidos migrarem para os tecidos provenientes da circulação. A regulação desses componentes é dada pelo inativador de anafilatoxinas, que cliva a porção C terminal da arginina, não permitindo que ocorra a ligação aos receptores de membrana.

Outras propriedades importantes de C5a são:

- indução de **aderência** dos fagócitos sanguíneos ao endotélio dos vasos, permitindo que essas células sejam capazes de migrar para os tecidos
- **aumento** de CR1, CR3 e CR4
- atração de fagócitos (**quimiotaxia**) através do sítio de ativação do complemento.

Certos micro-organismos, notavelmente as bactérias Gram-negativas, podem ser lisadas diretamente pelo MAC. As bactérias Gram-positivas, entretanto, são protegidas pela sua espessa parede de peptideoglicano.

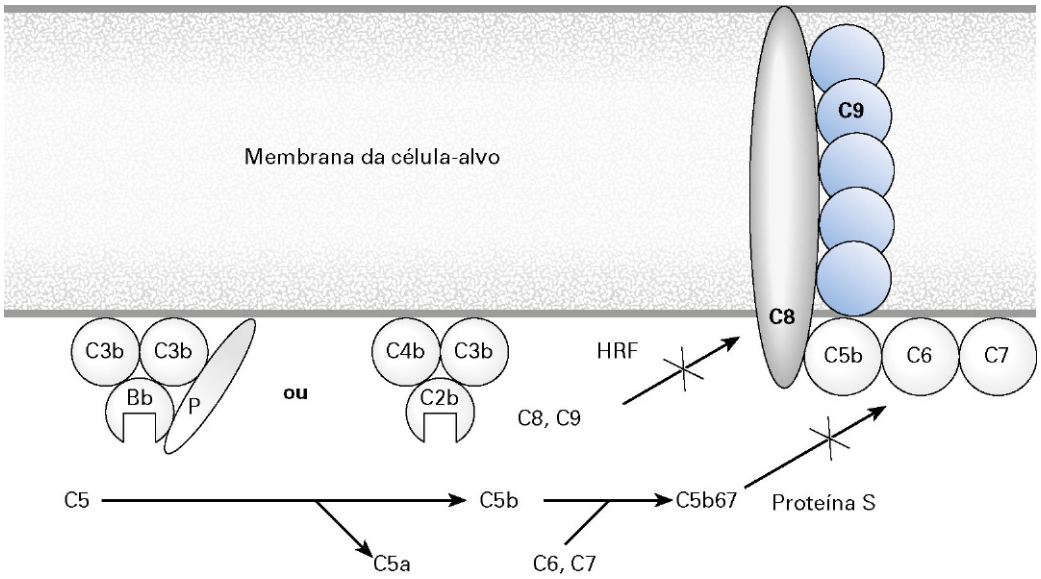


Fig. 8.6 Via de ataque à membrana. HRF, fator de restrição homólogo; P, properdina.

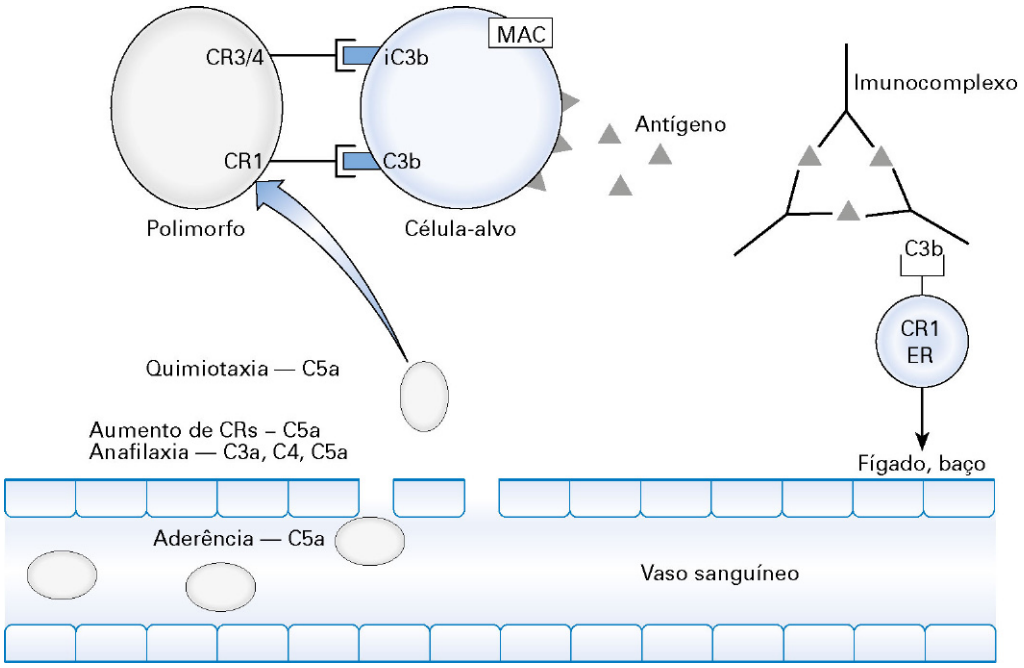


Fig. 8.7 Efeitos biológicos do complemento. CR, receptor do complemento; MAC, complexo de ataque à membrana; ER, eritrócitos.

Inflamação

A resposta inflamatória local é normalmente acompanhada de resposta sistêmica conhecida como **resposta de fase aguda**. A manifestação dessa resposta inclui a indução de febre, o aumento da produção de leucócitos e a produção de fatores solúveis, mais a produção das proteínas de fase aguda pelo fígado. Os tecidos danificados ou infectados tornam-se inflamados por ordem direta dos componentes do sistema imune para onde são necessários. O suprimento sanguíneo dos tecidos aumenta, os capilares tornam-se mais permeáveis a mediadores solúveis e os leucócitos migram em direção ao sítio da infecção como resultado da produção de fatores quimiotáticos.

O sistema imune adaptativo

Os mecanismos de defesa na imunidade adaptativa podem reconhecer especificamente e eliminar seletivamente patógenos e macromoléculas estranhas. Ao contrário da imunidade inata, as respostas imunes adaptativas são reações a desafios antigênicos específicos e dispõem de quatro características principais: **especificidade**, **diversidade**,

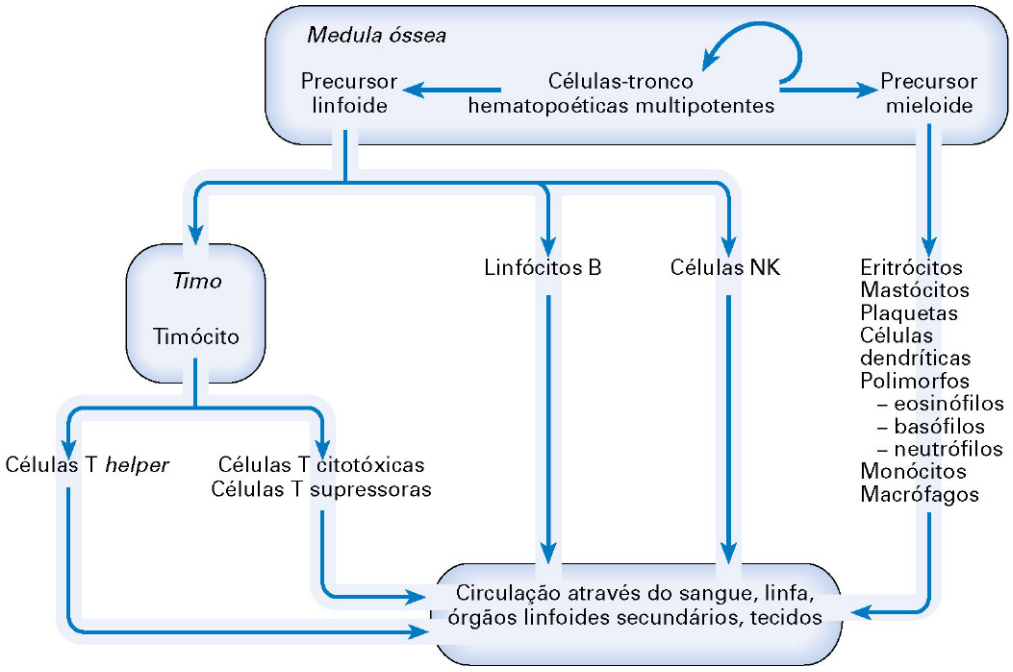


Fig. 8.8 Células e órgãos do sistema imune. NK, *natural killer*.

memória imunológica e **discriminação de próprio e não próprio**.

As respostas imunes adaptativas são específicas para antígenos distintos. Essa especificidade única existe porque os linfócitos B e T expressam receptores de membrana que especificamente reconhecem antígenos diferentes. Importante: a imunidade adaptativa não é dependente da imunidade inata. Através de interações delicadamente moduladas, os dois tipos de mecanismos de defesa atuam sinergicamente para produzir imunidade mais efetiva.

Células do sistema imune

Todas as células do sistema imune (Fig. 8.8) derivam de **células-tronco hematopoéticas,** autorrenováveis, presentes na medula óssea e no fígado fetal. Essas células se diferenciam tanto pela via **mieloide** quanto pela via **linfoide**. As células precursoras mieloides dão origem aos mastócitos, eritrócitos, plaquetas, células dendríticas, polimorfos (eosinófilos, basófilos e neutrófilos) e fagócitos mononucleares (monócitos sanguíneos, macrófagos teciduais). A diferenciação do precursor linfoide dá origem aos linfócitos T (timo-dependentes), linfócitos B (derivados da medula óssea) e células NK.

Durante o período pós-natal, a produção de células B ocorre na medula óssea. Cada célula B recém-formada expressa um único tipo de receptor de célula B (BCR) na sua membrana para a ligação ao antígeno. Embora os linfócitos T também sejam originados na medula óssea, eles migram para o timo para diferenciação. Durante sua diferenciação, o linfócito T expressa uma molécula específica de ligação ao antígeno conhecida como receptor de célula T (TCR) na sua membrana.

Os linfócitos B são responsáveis pela secreção de anticorpos Ig e podem também funcionar como **células apresentadoras de antígeno** altamente eficientes (APCs) para os linfócitos T. Os linfócitos T são divididos em dois subtipos principais: **células *T helper***, que expressam o marcador de superfície CD4, e **células T citotóxicas**, que normalmente possuem CD8. As células *T-helper* são necessárias para a ativação da função efetora da célula B, de outras células T, das células NK e de macrófagos. Elas atuam por meio de sinais de transmissão via contato célula-célula e/ou via fatores solúveis semelhantes a hormônios chamados **linfocinas**. As células T citotóxicas matam as células-alvo como as células hospedeiras infectadas por vírus. Outra propriedade funcional de alguns linfócitos T é a regulação negativa da resposta imune. Essas células **T supressoras** são normalmente CD8-positivas. Células dendríticas e monócitos/macrófagos representam funções-chave no sistema imune como APCs.

Os órgãos linfoides

Os sítios **primários** de produção de linfócitos são a **medula óssea** e o **timo**. Linfócitos imaturos produzidos a partir das células-tronco na medula óssea podem continuar o seu desenvolvimento dentro da medula óssea (linfócitos B, células NK) ou migrar para o timo e se diferenciarem em linfócitos T. A permanência dentro dos órgãos linfoides primários garante que os linfócitos emergentes possam discriminar próprio e não próprio. A seguir, os linfócitos migram através dos sistemas sanguíneo e linfático para os **órgãos linfoides secundários** — baço, linfonodos e tecido linfoide associado à mucosa (MALT) nos tratos digestório, respiratório e urogenital. Geralmente, nos órgãos linfoides secundários, os linfócitos encontram os antígenos e tornam-se células efetoras ativadas do sistema imune.

O baço atua como filtro para o sangue e é o principal sítio de remoção de partículas opsonizadas. É um sítio importante para a produção de anticorpos contra antígenos intravenosos. Os linfonodos formam uma rede de filtros estrategicamente posicionados nos vasos linfáticos, que drenam fluidos dos tecidos e concentram antígenos que entram em contato com as APCs e, subsequentemente, os apresentam aos linfócitos. Baço e linfonodos são órgãos encapsulados, enquanto o MALT é um

agregado disperso e não encapsulado de células linfoides posicionadas para proteger as principais passagens pelas quais os micro-organismos ganham acesso ao organismo. O **tecido linfoide associado ao sistema digestório** (GALT) inclui as placas de Peyer do íleo inferior e acúmulos de tecido linfoide na lâmina própria da parede intestinal e nas tonsilas.

Células linfoides maduras circulam continuamente entre o sangue, linfa, órgãos linfoides e tecidos até encontrarem um antígeno, o que vai causar o estado ativado das mesmas (Cap. 9).

Reconhecimento do antígeno

Os linfócitos T e B são responsáveis pela **especificidade** na resposta imune. Eles possuem receptores de membrana cuja finalidade é reconhecer antígenos. Cada receptor normalmente se associa somente a um único antígeno, apesar da existência de certa **reatividade cruzada** com outros antígenos de estruturas semelhantes. Como todos os receptores antigênicos de um mesmo linfócito são idênticos, cada célula B ou T pode normalmente reconhecer somente um antígeno. Uma única célula, ao encontrar o seu antígeno específico, deve proliferar para formar um clone de células idênticas capazes de lidar com o antígeno agressor (seleção clonal).

O TCR reconhece peptídeos lineares ligados a moléculas MHC na superfície das APCs. O BCR liga-se diretamente aos determinantes antigênicos não lineares (epítopos) e não precisa de apresentação MHC.

Complexo principal de histocompatibilidade (MHC)

Nos seres humanos, o *locus* genético do MHC é altamente polimórfico e se localiza no cromossomo 6. O MHC mais estudado em seres humanos é chamado de antígeno de histocompatibilidade (HLA). Sua função é se ligar aos pequenos peptídeos antigênicos processados pelas APC e apresentá-los na superfície da APC para a célula T. O fenótipo HLA é responsável pela rejeição ao transplante de tecido quando o receptor e o doador não são HLA compatíveis.

Existem duas classes de moléculas HLA:

1. HLA-A, B e C (classe I) encontradas em todas as células nucleadas do corpo.
2. HLA-DQ, DR e DP (classe II) normalmente encontradas somente em monócitos/macrófagos, células B, células dendríticas (isto é, APCs), algumas células epiteliais e células T ativadas.

Cada antígeno HLA-A, B, C, DQ, DR e DP é herdado de cada progenitor (pai e mãe); assim, cada indivíduo expressa até seis classes I e seis classes II de antígenos. Cada molécula HLA pode se ligar a grande número de peptídeos antigênicos diferentes. Entretanto, o conjunto de antígenos HLA controlado por um indivíduo vai determinar a série de peptídeos antigênicos que podem ser apresentados pelas APCs. Os receptores de classe I apresentam peptídeos aos linfócitos T $CD8^+$, enquanto as células T $CD4^+$ são restritas aos receptores de classe II.

TCR e a formação da diversidade das células T

O TCR é uma estrutura de duas cadeias compreendendo polipetídeos derivados dos genes TCR α e TCR β. Um pouco menos frequente, um subtipo de células T usa, em vez desses, o TCR γ e o TCR δ. Cada cadeia consiste em uma região variável (V) e uma região constante (C). As duas regiões V adjacentes fazem contato com os peptídeos antigênicos e a MHC apresentadora. O molde genético para a cadeia α é produzido pela junção de um dos muitos genes Vα com um dos mais de 40 J (junção) genes α e a um único gene C. O molde da cadeia β é produzido de forma semelhante pela junção de grande número de Vβs, um dos dois D (diversidade) β, um dos 2 Jβ e um dos dois genes Cβ. O número de regiões V αβ diferentes que podem ser produzidas é alto, e o repertório é posteriormente aumentado pela adição randômica, molde-independente, de pequeno número de nucleotídeos.

BCR, formação da diversidade da célula B e seleção de isotipos

O BCR é uma imunoglobulina (Ig) ligada à membrana e reconhece a mesma especificidade antigênica como o anticorpo que vai eventualmente ser secretado pela célula B. É uma estrutura de quatro cadeias, compreendendo duas cadeias pesadas idênticas (H), que ancoram o receptor na membrana plasmática, e duas cadeias leves idênticas (L). Toda a molécula se projeta para fora da superfície da célula B na forma de um Y. Como as cadeias TCR, cada cadeia H e L consiste em regiões V e C. O sítio de ligação ao antígeno é formado pela justaposição de regiões V de uma cadeia H e uma cadeia L, e existem dois sítios para cada BCR. A estrutura terciária forma uma fenda com capacidade de acomodar um epítopo, que apresenta configuração complementar ao referido epítopo.

O molde genético da região V_L é formado pelo rearranjo de genes V e J, enquanto a cadeia V_H é originada da recombinação dos genes V, D e J. Diversidade adicional é formada por adições em várias regiões. Além disso, mutações pontuais podem ser introduzidas nos genes V após a estimulação antigênica, que tende a aumentar a força de ligação do anticorpo ou BCR ao seu antígeno.

Existem nove genes C_H no cromossomo 14q32 arranjados na ordem de 5′-μ-δ-γ_3-γ_1-α_1-γ_2-γ_4-ε-α_2-3′. A classe, ou **isotipo**, da Ig depende de qual gene C_H é usado: μ fornece IgM; δ, IgD; γ_3, IgG_3; α_1, IgA_1; ε, IgE. As células B imaturas utilizam somente μ e expressam IgM, enquanto as células B maduras mas não estimuladas expressam IgM e IgD. Após a estimulação pelo antígeno, as células B podem deletar genes 5′, por exemplo, μ δ γ_3, e expressar o gene 5′C_H mais próximo, nesse caso γ_1 (IgG_1). A troca de um gene C_H em particular é amplamente controlada pelas células T regulatórias.

Deleção das reatividades aos antígenos próprios

A utilização randômica de todas as combinações possíveis dos genes V de TCR e BCR resulta em grande fração do repertório direcionado contra o próprio. Essa fração do repertório deve ser refinada no sentido de prevenir lesão imune ao organismo, o que é geralmente alcançado durante o desenvolvimento embrionário tardio e neonatal inicial. Após a sua origem nos órgãos linfoides primários, a partir de precursores linfoides, ocorre a diferenciação entre vias definidas para o desenvolvimento, acompanhada por rápida proliferação celular e consequente depleção de reatividade ao próprio.

Diferenciação das células T

A maioria dos timócitos é $TCR^-CD3^-CD4^-CD8^-$ e se diferencia em $TCR^-CD3^-CD4^+CD8^+$. Então, rearranjam os genes TCR αβ ou TCR γδ e expressam CD3; $TCR^+CD3^+CD4^+CD8^+$ são selecionados

para a sua reatividade ao MHC. Timócitos com TCRs que se ligam **fracamente** aos antígenos MHC nas células corticais epiteliais tímicas ou células estromais devem seguir e sobreviver (**seleção positiva**); aqueles sem reatividade ao MHC são deletados. Timócitos com forte reatividade contra MHC próprio + peptídeos próprios (terá ocorrido pequena exposição a peptídeos estranhos no útero) expressos nas células dendríticas medulares e macrófagos são sinalizados para ser submetidos à **morte celular programada (PCD) por apoptose** (**seleção negativa**).

Se a baixa reatividade ao MHC, que resulta em seleção positiva, for contra a MHC classe I, a célula T, quando totalmente madura, responderá somente a peptídeos apresentados pela classe I. Ela irá interromper a expressão de CD4 mas continuará a expressão de CD8, que possui a habilidade de se ligar ao sítio monomorfico na MHCI e funciona como um importante correceptor para fortalecer a adessão entre a célula T e a APC. A célula T madura será $TCR^+CD3^+CD4^+CD8^+$ e funciona como uma célula T-citotóxica ou T-supressora. De forma alternativa, a seleção na MHC II irá roduzir as células T auxiliares (*helper*) $TCR^+CD3^+CD4^+CD8^+$ restritas à classe II. A CD4 fortalece a adesão entre a célula T e a APC através da ligação a MHC II.

Menos de 10% dos timócitos sobrevivem ao processo de seleção. Aqueles que possuírem a capacidade de se ligar fracamente ao MHC nas APCs e o potencial de se ligar fortemente ao MHC + peptídeos não próprios saem do timo e entram na circulação.

Diferenciação da célula B

O processo de desenvolvimento da célula B na medula óssea ocorre gradualmente pelo rearranjo dos segmentos V, D e J dos *loci* das cadeias Ig H e L. Durante o início da formação da célula B, o rearranjo do gene da cadeia Ig H leva à montagem do receptor pré-B (pré-BCR). O pré-BCR, expresso de forma transitória nas células B precursoras em desenvolvimento, compreende a cadeia Ig γH, cadeias substitutas (SL) V pré-B e δ5, assim como o heterodímero transdutor de sinal Igα/Igβ. A sinalização através da pré-BCR regula a exclusão alélica no *locus* IgH, estimula a proliferação celular e induz as células pré-B para que posteriormente se submetam a rearranjos dos genes das cadeias IgL. Uma vez que as cadeias H e L são produzidas, o BCR completo, consistindo em IgM mais Igα e Igδ, será expresso na superfície de células B imaturas.

Nessa etapa, os genes V do BCR estão na **configuração germinativa**, isto é, eles não incorporaram qualquer mutação pontual. Produtos dos genes V germinativos geralmente possuem baixa afinidade para antígenos e podem se ligar fracamente a vários antígenos diferentes (polirreativos). A ligação fraca do antígeno mais a recepção do sinal da célula T *helper* induz a proliferação das células B de baixa afinidade. As mutações pontuais no gene V introduzidas na divisão celular alteram a força de ligação ao antígeno, com permanência das células B com BCRs de maior afinidade (maturação da afinidade).

A necessidade de deletar auto-BCRs é provavelmente menor do que a necessidade de deletar auto-TCRs, uma vez que as células B precisam da ajuda das células T para produzir anticorpos de alta afinidade, e a deleção de células T *helper* contra o próprio deveria ser suficiente para prevenir a ativação de células B reativas ao antígenos próprios. Além disso, é desejável que se tenha autoanticorpos de baixa afinidade capazes de opsonizar os produtos da decomposição de tecidos para a remoção pelos fagócitos, que poderia garantir a remoção de antígenos teciduais sequestrados antes que eles possam ativar as células T.

Tolerância periférica

A deleção tímica das células T contendo TCRs autorreativos é, sem dúvida, o mecanismo mais importante para garantir a não reatividade ao próprio. Contudo, nem todos os antígenos próprios são apresentados no timo; assim, a indução de tolerância fora do timo também é necessária.

As células T autorreativas são mais prováveis de encontrar peptídeos próprios fora do timo nas células epiteliais e também nas APCs. O sinal de ativação através do TCR, portanto, não será seguido pelos sinais coestimulatórios necessários para a completa ativação. Tal interação pode resultar tanto em apoptose da célula T como pode torná-la anérgica, isto é, sobrevive mas em estado não reativo, sempre com diminuição da expressão de TCR, CD3 e CD4/CD8.

As células T regulatórias podem suprimir as respostas das células T ativadas, as quais são necessárias para regular as reações antipróprio quando ocorre a falência da indução de tolerância tímica ou periférica. Embora o seu mecanismo de ação não seja totalmente entendido, as células T regulatórias parecem operar principalmente através da produção de citocinas imunossupressoras e inibição das células *T-helper*.

Desordens do sistema imune

Hipersensibilidade, que inclui as reações alérgicas, é uma reação exagerada do sistema imune a um antígeno ao qual foi previamente exposto (sensibilizado). São classificadas em quatro tipos:

- reações anafiláticas (tipo I) — ocorrem com participação de anticorpos IgE ligados aos basófilos e mastócitos. Quando os antígenos se ligam a esses anticorpos (IgE) causam a liberação de histamina, prostaglandina e outros mediadores efetores. Esses tipos de reações podem ser localizados, relacionados ao trato respiratório ou gastrointestinal, sistêmicos ou associados a choque
- reações citotóxicas (tipo II) — envolvem ativação do complemento e lise de células, por exemplo, eritrócitos. O principal anticorpo envolvido é a IgM. Essas reações podem envolver drogas (haptenos) ligadas às células e induzem produção de anticorpos contra essas células
- reações de imunocomplexos (tipo III) — envolvem a presença de complexos antígeno-anticorpo, em grande quantidade, fixando complemento (principal Ig: IgA). Os complexos são normalmente fagocitados, entretanto quando são muito pequenos podem se fixar na membrana de vasos sanguíneos e desencadear a inflamação
- reações mediadas por células (tipo IV, hipersensibilidade tardia) — p. ex., alergia de contato na pele. Envolve a hipersensibilidade tardia de células T e a ativação de células de memória.

Reações autoimunes são reações imunológicas prejudiciais contra os tecidos do hospedeiro resultando da quebra dos mecanismos de regulação da tolerância. Os tipos incluem:

- tipo I — mediado por autoanticorpos, frequentemente devido a mimetismo molecular microbiano
- tipo II — reações autoimunes citotóxicas, nas quais o anticorpo reage com antígenos da superfície celular sem destruição da célula (p. ex., doença de Graves, pela qual a glândula tireoide é estimulada a produzir grande quantidade de hormônios resultando em aumento da tireoide, bócio e exoftalmia)

- tipo III — reações autoimunes com imunocomplexos, em que IgG e IgM (e, algumas vezes, o complemento) formam complexos imunes que causam inflamação (p. ex., artrite reumatoide, na qual complexos imunes contendo IgG, IgM e complemento causam doença inflamatória crônica e graves danos à cartilagem e articulações ósseas
- tipo IV — autoimunidade mediada por células, que envolve a destruição de um tipo particular de célula pela célula T (p. ex., diabetes melito insulino-dependente, em que as células secretoras de insulina do pâncreas são destruídas pelas células T).

Imunodeficiência é causada quando existe defeito em uma ou várias etapas ao longo das vias de diferenciação das células imunocompetentes. Considerando as interações celulares complexas envolvidas nas respostas imunes e o papel central da célula T, as imunodeficiências principalmente envolvendo as células T são também associadas à função anormal da célula B. As síndromes de imunodeficiência estão associadas à suscetibilidade incomum a infecções e sempre associadas à doença autoimune e ao câncer. Os tipos de infecções ocorrendo em pacientes com imunodeficiência, muitas vezes, podem fornecer a primeira indicação da natureza do defeito imune. Os tipos incluem:

- imunodeficiência congênita — podem envolver os componentes imunes humorais ou mediados por células e são herdados como traços recessivos
- imunodeficiência adquirida — podem envolver componentes imunes humorais ou mediados por células e são muitas vezes resultado de drogas, câncer, viroses ou outras doenças.

Mecanismos de defesa oral

Mecanismos imunes inatos

Como anteriormente mencionado, a imunidade inata envolve todos os mecanismos de defesa inespecíficos que existem em todos os indivíduos e é a resposta inicial utilizada para eliminar micro-organismos ou prevenir a sua entrada no organismo (Fig. 8.9). Isso inclui:

- barreira anatômica
- remoção mecânica
- mediadores químicos independentes de estimulação antigênica
- antagonismo microbiano
- células de defesa e sua ativação
- fagocitose
- inflamação
- febre
- resposta de fase aguda
- complemento.

Dois principais mecanismos da imunidade inata na cavidade oral são a exclusão imune e a inflamação. **Exclusão imune** refere-se à inativação e remoção de micro-organismos do epitélio da mucosa oral e da superfície do esmalte dentário. **Inflamação** ocorre quando existe a necessidade de remover os agentes infecciosos em locais onde os mesmos penetraram nas mucosas e envolve fagócitos, detecção de PAMPs pelas PRRs e vários mediadores inflamatórios. Os mecanismos imunes adaptativos são

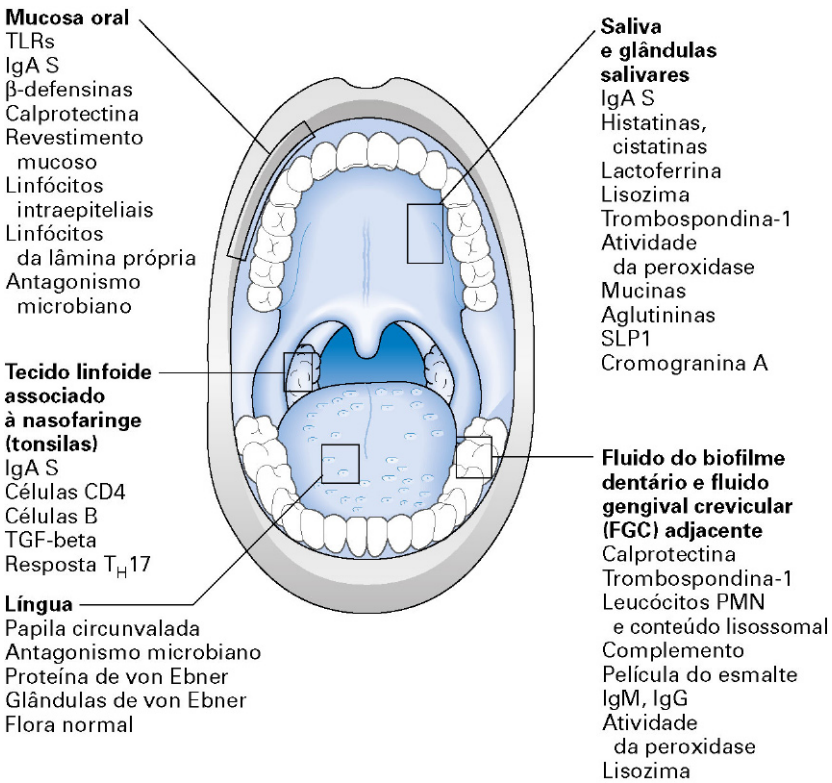


Fig. 8.9 Diagrama representativo dos mecanismos de defesa natural da cavidade oral. TLRs, receptores do tipo Toll; PMN, leucócito polimorfonuclear; Ig, imunoglobulina.

Tabela 8.3 Fatores de defesa inespecíficos presentes na boca do hospedeiro

Fatores de defesa	Principais funções
Descamação do epitélio	Remoção física de micro-organismos
Fluxo salivar	Remoção física de micro-organismos
Mucinas/aglutininas	Remoção física de micro-organismos
Lisozima	Lise celular (bactericida, fungicida)
Lactoferrina	Sequestro de ferro (bactericida, fungicida)
Apolactoferrina	Sequestro de ferro (bactericida, fungicida)
Sistema sialoperoxidase	Produção de hipotiocianato (pH neutro); produção de ácido hipotiocianoso (pH baixo)
Peptídeos ricos em histidina	Atividades antibacteriana e antifúngica
Inibidor salivar de protease secretada por leucócitos (SLPI)	Bloqueio dos receptores de superfície celular necessários para a entrada do HIV
Linfócitos intraepiteliais e células de Langerhans	Barreira celular para a penetração de bactérias e/ou antígenos
IgA secretória	Impede a adesão microbiana e metabolismo
IgG, IgA, IgM	Impedem a adesão microbiana, opsoninas, ativadores do complemento
Complemento	Ativação de neutrófilos
Neutrófilos/macrófagos	Fagocitose

HIV, vírus da imunodeficiência humana; Ig, imunoglobulina.

também importantes na cavidade oral; resumos de ambos são dados na Tabela 8.3.

O epitélio da mucosa oral

A mucosa oral é uma **barreira** anatômica que previne a entrada de micro-organismos potencialmente patogênicos. A saúde oral depende da integridade das barreiras das mucosas, que também oferece hábitat para a microbiota oral residente. A descamação contínua do epitélio da mucosa oral remove micro-organismos que colonizam as células epiteliais e, com isso, reduz a biomassa microbiana na cavidade da boca. A colonização estável depende, portanto, de um processo contínuo de ligação, crescimento e novas ligações a células epiteliais expostas ou do crescimento de micro-organismos na saliva a uma velocidade superior à do fluxo salivar ou da taxa de diluição. Quando a mucosa oral está comprometida (p. ex., durante a quimioterapia), frequentemente ocorrem infecções. Os constituintes da mucosa oral que impedem a penetração de micro-organismos nos tecidos mais profundos incluem a saliva, o epitélio queratinizado em algumas áreas da boca (na genviva livre e aderida, palato duro, áreas do dorso da língua), a camada granular, que descarrega grânulos de revestimento de membrana, e a membrana basal, que oferece função de barreira para a exclusão imune.

Células na mucosa oral também expressam TLRs para a sobrevivência imune. Fagócitos residentes, assim como as células circulantes da vascularização no epitélio da mucosa oral, permitem a defesa inata. Evidências do modo de vida intracelular de alguns patógenos periodontais, incluindo *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*, dentro do epitélio bucal sugerem que as células do hospedeiro podem ser usadas como nicho protetor por alguns micro-organismos a fim de evitar as defesas extracelulares, como anticorpos, fagócitos e componentes antimicrobianos salivares, assim como antibióticos.

Mediadores químicos independentes de estimulação antigênica (Tabela 8.3)

Várias defesas antígeno-inespecíficas promovem a defesa imune inata na cavidade oral. Elas incluem calprotectina, defensinas, saliva (e a película adquirida), fluido gengival crevicular (FGC) e mucinas. Mediadores não celulares de defesa antimicrobianos auxiliam na proteção da mucosa oral através de potentes atividades antibacterianas, antivirais e antifúngicas, que podem afetar os micro-organismos orais de várias formas:

- podem agregar ou aglutinar micro-organismos
- podem promover ou inibir a adesão microbiana
- podem diretamente matar ou inibir o crescimento de micro-organismos e /ou
- podem contribuir para a nutrição microbiana.
- A **calprotectina** é um peptídeo antimicrobiano quelante de cálcio e magnésio, produzido pelas células epiteliais orais não queratinizadas. As atividades quelantes da calprotectina produzem efeitos antimicrobianos porque privam os micro-organismos de íons divalentes essenciais. A calprotectina está presente nos neutrófilos, monócitos, macrófagos e, provalmente, no FCG.
- As **defensinas**, ao contrário, são uma classe de peptídeos catiônicos formadores de poros que se inserem na bicamada fosfolipídica das membranas bacterianas causando instabilidade osmótica e lise celular. As defensinas são divididas em α e β-defensinas, de acordo com o seu padrão de ligações dissulfídicas e espaçamento de cisteína. Defensinas na saliva também são ativas contra fungos e vírus envelopados; causam desgranulação de mastócitos e são quimiotáticos para neutrófilos, células dendríticas e células T de memória. As células eucarióticas resistem à ação lítica das defensinas devido ao menor conteúdo de fosfolipídeos na membrana dessas células. A formação de estruturas em forma de anel atravessando a membrana celular pelos peptídeos catiônicos é comparada à natureza do MAC da cascata do complemento.
- As **catelicidinas** são uma família de polipeptídeos antimicrobianos encontrados nos lisossomos dos macrófagos e neutrófilos, e fornecem imunidade inata contra bactérias. Elas estão resumidas na Tabela 8.1.
- A **saliva** contém secreções das glândulas salivares maiores e menores, células epiteliais descamadas, micro-organismos orais e FGC. São múltiplas as ações antimicrobianas da saliva: o fluxo salivar combinado com a contínua deglutição lava a boca e remove debris e micro-organismos não aderidos; a saliva também recompõe os fluidos da cavidade oral, que diluem e limpam micro-organismos e ácidos formados no biofilme. A saliva contém neutrófilos, assim como várias defesas químicas inespecíficas que matam os

micro-organismos. Elas incluem IgA secretória, IgA, IgG (e, algumas vezes, IgM), lisozima, peroxidases, lactoferrina e cromogranina A (uma proteína antifúngica). Esses compostos são sintetizados pelas glândulas salivares, epitélio oral e leucócitos no sulco gengival ou são derivados do plasma através do FGC. Níveis saturados de cálcio e fóforo na saliva, junto com flúor, auxiliam na remineralização das lesões de mancha branca. As moléculas salivares são carregadas negativamente e possuem alta afinidade pela superfície dentária, podendo inibir a precipitação dos sais de fosfato de cálcio.

- O filme contínuo de saliva que recobre os dentes e o epitélio oral como uma película (película adquirida) de saliva ajuda a manter o equilíbrio entre a desmineralização e a remineralização dos dentes. A película inclui muitas das defesas químicas encontradas na saliva, assim como proteínas ricas em prolina, albumina, histatinas, cistatinas, estaterinas, mucinas, amilase e o componente C3 do complemento. Elas podem servir como receptores para as bactérias que aderem à superficie dos dentes; entretanto, a aderência seletiva da microbiota oral residente proavvelmente restringe a aderência de agentes patogênicos potenciais. Em condições de redução do fluxo salivar, como por exemplo na síndrome de Sjögren, os indivíduos são mais suscetíveis à colonização com agentes patogênicos, Presença de lesões cariosas graves pode ocorrer como resultado frequente da pobre função protetora da saliva.
- A **lisozima** presente na saliva e derivada das glândulas salivares e FGC é semelhante à lisozima encontrada em outros fluidos corpóreos na medida em que é bactericida devido à atividade da muramidase, isto é, cliva a ligação β-1,4 glicosídica entre NAG (N-acetil glicosamina) e peptideoglicano da parede celular causando a lise osmótica. Muitos micro-organismos orais são resistentes à ação da muramidase, mas a lisozima também possui outros efeitos: ativa as enzimas endógenas bacterianas (autolisinas) da parede celular e consegue matar as bactérias, aglutina bactérias orais para facilitar a sua remoção e contém sequências anfipáticas dentro da porção C terminal que possui propriedades antimicrobianas. A lisozima também estabelece sinergia com outras defesas químicas, incluindo a lactoferrina e a peroxidase, produzindo efeitos antimicrobianos.
- A **atividade da peroxidase** na saliva compreende peroxidases das glândulas salivares, assim como mieloperoxidase dos neutrófilos e peroxidase de eosinófilos. Essas enzimas catalisam a peroxidação de tiocianato e haletos pela hidrogênio peroxidase (do metabolismo aeróbio da glicose pela microbiota oral normal), produzindo hipotiocianato. O hipotiocianato oxida as enzimas das vias glicolíticas bacterianas e inibe o crescimento dos micro-organismos orais. O peróxido de hidrogênio é também tóxico para as células eucarióticas, mas a sua redução pela peroxidase salivar provavelmente ajuda a proteger a mucosa oral. As lactoperoxidases salivares produzem radicais superóxidos tóxicos que também matam os micro-organismos.
- **Proteínas ricas em histidina** (histatinas) são proteínas catiônicas encontradas de forma abundante na saliva submandibular/sublingual e parótida. Exibem várias funções, incluindo o início da liberação de histidina dos mastócitos, a inibição do crescimento dos cristais de hidroxiapatita, a neutralização de proteínas, a atividade de protease, as atividades fungicida e bacteriana. As histatinas também previnem a aglutinação de bactérias e atuam como inibidor competitivo de certas proteases, o que pode afetar a patogênese da periodontite, uma vez que envolve excessiva destruição proteolítica dos tecidos do hospedeiro. As **cistatinas**, ao contrário, são uma família de proteínas secretadas principalmente pelas glândulas salivares submandibular e sublingual, e inibem as cisteinaproteases. São consideradas importantes como defesa antimicrobiana devido às funções benéficas das cisteinaproteases em muitos agentes patogênicos orais. As cistatinas também influenciam a inflamação devidos aos seus efeitos proteoilíticos e atuam na atividade das citocinas.
- **Componentes antivirais** secretados pela saliva incluem o **inibidor de protease secretada por leucócitos** (SLPI) e várias outras proteínas que têm demonstrado possuir atividade contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O SLPI é uma proteína pequena, catiônica e ácido-resistente, produzida pelas células serosas acinares e células epiteliais. Ele inibe a penetração de vírus na célula hospedeira ou em seu desnudamento. Exibe também atividade de inibidor de serinaprotease, que poderia proteger a barreira de mucosas das enzimas originadas em neutrófilos e secretadas durante a inflamação. O SLPI também exibe algumas atividades bactericidas e fungicidas. Outra classe de proteínas antivirais salivares é a **proteína rica em prolina**, que inibe a atividade do HIV, provavelmente interferindo na interação entre o vírus e as superfícies das células hospedeiras. Finalmente, a trombospondina 1 é uma glicoproteína da matriz extracelular secretada pelas glândulas salivares submandibular e sublingual que inibem a infecção viral de monócitos e células T. Para o HIV, isso parece ocorrer pela ligação da trombospondina 1 à gp120 viral, que pode inibir a interação do vírus com o receptor CD4 nas células T.
- O **FGC** é um veículo no qual os componentes do sangue, incluindo os leucócitos (estima-se que 95% sejam de neutrófilos, 3% de monócitos e 2% de linfócitos) possam alcançar a cavidade oral através de seu fluxo. Proveniente dos vasos sanguíneos gengivais, atravessa o epitélio juncional da gengiva (margem da gengiva) e atinge a fenda gengival. Normalmente, o fluxo de FGC é baixo, mas aumenta com a inflamação, na tentativa de remover as superfícies orais vulneráveis à penetração pelos micro-organismos. A composição do FGC também varia com a inflamação, de transudato a exsudato inflamatório semelhante ao plasma, que pode ser coletado de pacientes com doença oral. Vários constituintes sanguíneos da imunidade inata e adaptativa alcançam os sítios de acúmulo de biofilme via FGC, incluindo neutrófilos, proteínas plasmáticas (p. ex., albumina e fibrina), monócitos, linfócitos T e B, e Igs (IgG, IgM e IgA). As moléculas de sinalização e os mediadores inflamatórios, incluindo elastase de neutrófilos, colagenase-2, prostaglandina E2 e os componentes da via clássica e alternativa, também são comuns no FGC. Outras enzimas, incluindo lisozima

e proteases (uma mistura de hospedeira e bacteriana), também são detectadas no FGC, mostrando inativar a IgA. O significado funcional do FGC está relacionado às propriedades antimicrobianas de seus constituintes que atuam na colonização microbiana oral e em sua sobrevivência.

- A **camada de muco** nas superfícies intrabucais existe como barreira pegajosa e escorregadia parecida com um gel, composta de glicoproteínas de mucina, que impede a entrada de micro-organismos e os remove da cavidade oral pela deglutição. O muco é também seletivamente permeável para permitir a transição de nutrientes e resíduos de produtos, mas não micro-organismos. Mucinas são produzidas nas glândulas salivares e incluem a mucina ligada à membrana (MUC1 e MUC4), a mucina formadora de gel MUC5B (MG1) e MUC7 (MG2). A consistência gelatinosa de algumas mucinas (p. ex., MUC5B) é devida a uma estrutura parecida com fios, rica em carboidratos (até 80%) e alta massa molecular. Ao contrário, outras mucinas exibem baixa viscosidade devido à pequena massa e à estrutura relativamente simples (p. ex., MUC7); essas diferentes propriedades físico-químicas permitem distinguir as diferentes funções das mucinas. As mucinas são distribuidas de forma desigual na cavidade oral; por exemplo, elas são raras nas secreções da parótida. Portanto, a saliva das áreas vestibulares para os molares superiores (derivada da secreção da parótida) é baixa em mucina. Ao contrário, a saliva nas faces vestibulares dos incisivos superiores é derivada das glândulas submandibular e sublingual e é rica em mucina. De forma semelhante, mais aglutininas da parótida e outras proteínas serosas, como a amilase e proteínas ricas em prolina, são encontradas em películas adquiridas nos pré-molares maxilares, comparadas às películas da mandíbula anterior. Padrões únicos de distribuição de mucina provavelmente influenciam as comunidades microbianas orais. As mucinas podem também agregar bactérias via interações entre sacarídeos, mucina e proteínas bacterianas. Entretanto, açúcares diferentes agregam bactérias orais diferentemente, o que pode remover alguns micro-organismos, mas pode permitir que outras espécies permaneçam. O muco pode formar complexos homotípicos (oligômeros "ponta a ponta") que possuem propriedades de lubrificação e complexos heterotípicos com IgA S, lisozima, cistatinas e β-defensinas, que aumentam as concentrações locais de moléculas antimicrobianas. A baixa produção de mucinas tem sido correlacionada à elevada biomassa microbiana, sugerindo associação entre mucinas e saúde oral.

Funcionalidade dos componentes das defesas salivares

As funções dos componentes individuais da saliva e secreções do FGC são **dinâmicas** e relacionadas à **forma molecular e à atividade enzimática desses componentes**. As funções dos componentes salivares podem variar sob diferentes condições físico-químicas e, algumas vezes, são alteradas após absorção em superfícies, ao contrário de em solução. Por exemplo, superfícies absorvidas com proteínas ricas em prolina promovem a adesão bacteriana; no entanto, essas moléculas não interagem com as bactérias quando estão em solução.

A amilase salivar interage com estreptococos, mas o rompimento de suas ligações dissulfídicas modifica a conformação molecular e diminui a atividade biológica. Mudanças na conformação ou na estrutura dos epítopos induzidas pela ligação às superficies, são as explicações mais prováveis para as funções divergentes desses componentes. Muitas sobreposições de funções são também comuns entre os componentes salivares. Isso permite redundância nas atividades de muitos componentes salivares. **Redundância funcional** pode garantir ação antimicrobiana mais segura para circunstâncias nas quais os componentes do hospedeiro foram neutralizados como resultado da atividade microbiana. Por exemplo, a aglutinação de micro-organismos é uma função compartilhada entre muitos componentes salivares (isto é, mucinas, IgA S, aglutinina da parótida, lisozima etc.), o que permitiria a aglutinação e a remoção de micro-organismos na cavidade oral, mesmo se um dos componentes não estivesse funcionando (p. ex., inativação de IgA S por enzimas microbianas).

A **anfifuncionalidade**, isto é, ambos os efeitos protetores e prejudicias, também é inerente a alguns componentes salivares. Por exemplo, a estaterina promove a remineralização dos dentes pela inibição da formação de sais de cálcio e fosfato; entretanto, quando absorvida a película adquirida, a estaterina pode promover a adesão dentária de micro-organismos potencialmente cariogênicos para o dente. Essas funções aparentemente contraditórias devem ser consideradas no contexto de que muitos componentes salivares e a película adquirida devem agir para promover microbiota residente inofensiva, mas também inibir ativamente a aderência e o crescimento de possíveis agentes patogênicos. As relações funcionais entre os diferentes componentes da saliva, película e FGC podem ser homotípicas (mesma molécula) ou heterotípicas (moléculas diferentes), como no caso das mucinas.

Interações microbianas e a microbiota oral residente

A colonização do epitélio da mucosa oral pela microbiota oral residente é um importante mecanismo inato de defesa para a exclusão imune porque impede os possíveis agentes patogênicos de colonizar a boca. A microbiota residente secreta subprodutos metabólicos como antibióticos compete por nutrientes e receptores, e pode alterar as condições no microambiente (p. ex., pH, oxigênio) para limitar o crescimento de possíveis patógenos. Os componentes da microbiota normal, como o LPS, podem também estimular os mecanismos de defesa inatos inespecíficos (p. ex., ativação de fagócitos, síntese de anticorpos). Quando a microbiota residente oral é desestabilizada (p. ex., durante a terapia antimicrobiana de largo espectro), o equilíbrio entre a mucosa oral e a microbiota residente é perturbado, dando oportunidade para os possíveis agentes patogênicos de poderem causar doença oral. Um exemplo é a infecção pelo fungo patogênico *Candida albicans* quando a maioria das bactérias comensais é morta por antibióticos de largo espectro, como o tetraciclina.

O sulco gengival, os dentes e a língua abrigam a microbiota residente, que inclui várias espécies de estreptococos e outras bactérias. Considera-se atualmente que a microbiota oral deve compreender 700-1.000 espécies. As relações

microbianas resultantes, por exemplo, da coagregação entre espécies diferentes em biofilmes mistos nos dentes podem abranger:

- **antagonismo microbiano** (uma espécie prejudica e pode excluir a outra)
- **sinergismo** (duas espécies cooperam para benefício de ambas), p. ex., cooperação entre estreptococos e patógenos da gengivite durante a doença
- **simbiose** (relação ecológica estreita de pelo menos duas espécies, em que pelo menos uma é beneficiada, enquanto a outra pode não ser afetada ou prejudicada)
- **comensalismo** (uma espécie é beneficiada, a outra não é afetada)
- **mutualismo** (benefício de ambas as espécies)
- **parasitismo** (uma espécie é beneficiada, a outra é prejudicada).

Imunidade adaptativa na saúde oral e doença

Imunidade adquirida ou adaptativa refere-se a todos os mecanismos de defesa antígeno-específicos que levam dias a semanas para se tornarem protetores, e são projetados para reagir e remover antígenos específicos. A imunidade adquirida desenvolve-se ao longo da vida e é dependente dos **linfócitos T e B**. A imunidade adquirida na cavidade oral abrange os mecanismos humorais e celulares que envolvem FGC, Igs (IgM, IgG e IgA) derivadas de plasmócitos na gengiva, linfócitos T efetores e, principalmente, **IgA S**. A microbiota oral residente parece ser importante na indução da autolimitação da resposta imune humoral da mucosa que oferece defesa contra possíveis agentes patogênicos. O MALT, que está localizado abaixo do epitélio da mucosa oral, contém fagócitos para morte de micro-organismos e APCs, que apresentam antígenos na mucosa oral e oferecem a ligação entre as respostas imunes inata e adquirida. As células linfoides em torno da membrana basal também auxiliam na eliminação de qualquer possível patógeno que ultrapasse a exclusão imune inata e atravesse o epitélio da mucosa oral intacta.

Tecidos linfoides orais

Linfonodos extraorais e tecidos linfoides intraorais estão presentes na boca. Quatro tipos de tecidos linfoides intraorais são encontrados: **tonsilas palatina** e **lingual**, **tecido linfoide das glândulas salivares** (que contribuem para a produção de IgA S), **tecido linfoide gengival** e **células linfoides difusas da submucosa**. Redes de capilares e vasos linfáticos interligam a mucosa oral, a gengiva e a polpa a outras estruturas como os tecidos linguais e drenam para linfonodos submandibulares, retrofaríngeos e outros. Micro-organismos que ultrapassam a exclusão imune inata e penetram através da mucosa oral podem alcançar os linfáticos diretamente ou ser transportados até os linfonodos pelos fagócitos. Quando os antígenos microbianos alcançam os linfócitos no MALT, ocorre a resposta imune. Linfócitos ativados que encontraram o antígeno deixam o MALT via linfáticos eferentes e entram na circulação, onde em seguida são realocados na lâmina própria para direcionar a resposta imune. As células T na lâmina própria são predominantemente dos tipos CD4 e CD8, mas outro tipo de célula T denominado "**linfócitos intraepiteliais**" (**IELs**) estão localizados entre as células epiteliais e a membrana basal. Essas células parecem estar envolvidas na sobrevivência imune e na manutenção da integridade da mucosa através da síntese de fatores de crescimento e remoção de células epiteliais que se tornaram infectadas. As células B encontram-se na lâmina própria associadas a ácinos das glândulas salivares maiores e menores, e sintetizam IgA. As tonsilas também podem proteger a entrada dos tratos digestório e respiratório, enquanto o tecido linfoide gengival pode ajudar na resposta imune frente ao biofilme dental.

IgA S na defesa oral

A IgA secretória (IgA S) é a imunoglobulina predominante na saliva. Previne a aderência dos micro-organismos nas células epiteliais da mucosa pela ligação e aglutinação dos micro-organismos, promovendo a remoção dos mesmos da cavidade oral. Ao contrário da IgA presente no plasma, que quase sempre é monomérica (e derivada de plasmócitos na medula óssea), a IgA S é composta por um dímero derivado da polimerização de duas moléculas de IgA (derivadas de plasmócitos nas glândulas salivares) unidas pela **cadeia J**, que é constituída por **glicoproteínas.** Tetrâmeros de IgA S também são comuns. Ao atravessar as células epiteliais dos ácinos das glândulas salivares, é adicionado ao dímero de IgA o **componente secretor**, constituído de fragmento de glicoproteína produzido pelas células acinares, resultando na sua forma completa, IgA S. As células do epitélio oral apresentam **receptores** para o componente secretor, permitindo a ligação da IgA S e a captura e remoção de micro-organismos orais opsonizados, fato que contribui para a exclusão imune. A inibição antígeno-específica da aderência microbiana pela IgA S depende dos clones de células B produzidos contra um único antígeno microbiano oral. A IgA S presente na película adquirida pode promover a aderência de micro-organismos à superfície do dente. A IgA S pode também neutralizar toxinas microbianas, enzimas e vírus. Entretanto, ao contrário de outras imunoglobulinas, a IgA S não ativa o complemento e por isso é considerada imunoglobulina não inflamatória. A impossibilidade de ativação do complemento permite que a IgA S ajude na manutenção da integridade da barreira de mucosa, uma vez que a ativação do complemento produz potentes mediadores da inflamação como C3a e C5a. O componente secretor também faz com que a região da dobradiça do anticorpo, normalmente suscetível, seja resistente às condições proteolíticas e ácidas que existem na boca. A IgA S também ajuda a prevenir a infecção dentro das glândulas salivares. É notável que mais IgA (plasma e secretora) é produzida por dia do que qualquer um dos quatro tipos de Ig combinados. A IgA S também influencia a defesa inata pelo sinergismo com as atividades antimicrobianas da lisozima, potencializando as atividades das mucinas, reduzindo sua carga negativa de superfície e atuando na hidrofobicidade das bactérias orais (permititindo que a bactéria seja recoberta pelas mucinas). Algumas IgA S dispõem de atividade pluriespecífica (são polirreativas, isto é, ligam-se a uma grande variedade de antígenos bacterianos e antígenos do hospedeiro), atuando na proteção da mucosa oral antes da indução de IgA S altamente antígeno-específica.

A IgA S pluriespecífica parece ser originada pela via **T independente** contra micro-organismos orais comensais, antígenos

Tabela 8.4 **Descobertas recentes de morte celular provocada por micro-organismos e substâncias**

Micro-organismo oral ou substâncias	Tipo de célula-alvo e resposta MCP	Molécula reguladora da apoptose
Porphyromonas gingivalis	Células epiteliais, inibem MCP	Gingipaína adesina peptídeo A44
Candida albicans	Células endoteliais vasculares	Desconhecida
Streptococcus salivarius	Células epiteliais, sem atividade de MCP, homeostasia	Não detectada
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	Célula T, induz MCP	Leucotoxina
Fusobacterium nucleatum	Macrófagos derivados de monócitos humanos, perda da atividade de MCP	LPS
Fluoreto	Vários tipos celulares, induzem MCP	Desconhecida
Mastic*	Leucócitos polimorfonucleares orais, inibem MCP, carcinoma de células escamosas bucal, induzem MCP	Desconhecida

MCP, morte celular programada; LPs, lipopolissacarídeo.
*Resina obtida da planta *Pistacia lentiscus*.

do tecido do hospedeiro e de alimentos. Ao contrário, os mecanismos **T dependentes** provavelmente induzem a produção de IgA S extremamente específicas através da hipermutação somática para produzir Igs dirigidas somente contra um único antígeno. É notável que alguns micro-organismos orais produzem proteases que clivam e subvertem a ação da IgA S. Associações heterotípicas entre IgA S e lactoferrina, e IgAS e aglutinina, foram demonstradas, mas a função dessas associações na defesa oral não está clara. A deficiência humana seletiva de IgA, por outro lado, de maneira bastante enigmática, não torna o hospedeiro altamente suscetível a infecções de mucosas, em uma condição assintomática. A redundância funcional das moléculas antimicrobianas na superfície da mucosa oral provavelmente explica essa aparente contradição na resposta imune adquirida aos micro-organismos orais. Em muitas pessoas, a deficiência seletiva de IgA está correlacionada ao aumento do transporte de IgM para as secreções externas, o que poderia compensar essa imunodeficiência nas mucosas superficiais.

Morte celular programada (MCP) em reposta a micro-organismos orais

A **apoptose**, também chamada de "morte celular programada" (MCP), é um mecanismo fisiológico importante através do qual o sistema imune responde a diversas formas de danos celulares. A MCP ocorre normalmente sob muitas condições para remover células indesejáveis, danificadas ou mortas; por exemplo remove linfócitos autorreativos pela seleção negativa e regula a quantidade de células T da memória após a resolução da infecção. A MCP pode promover a remoção de patógenos pela morte de células hospedeiras infectadas. Ela é controlada por proteases citoplasmáticas, cisteína aspartato específicas, chamadas de caspases. As caspases existem em todas as células humanas e direcionam duas vias de MCP: morte por desregulação da função da mitocôndria receptor-independente (**via intrínseca**) e ativação dos receptores de morte celular (**via extrínseca**).

A etapa final da MCP envolve a clivagem de proteínas necessárias para a integridade celular, degradação do DNA, condensação da cromatina, externalização da fosfatidilserina lipídica, diminuição do volume celular e desmontagem da célula em "corpos apoptóticos". Os corpos apoptóticos são ativamente fagocitados pelos macrófagos para prevenir o derrame dos constituintes intracelulares das células mortas, e isso limita a inflamação. A MCP nas células epiteliais da gengiva possui implicações importantes para a função de barreira na mucosa por causa dos efeitos na exclusão imune, inflamação, processamento antigênico e apresentação do antígeno, e as respostas reguladoras adquiridas dos linfócitos T e B. Por exemplo, a MCP facilita a apresentação antigênica para os linfócitos T através de MHC I durante a tuberculose. Um grupo significativo de patógenos orais incluindo *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Candida albicans* e *Treponema denticola* tem demonstrado modular as vias da MCP nas células humanas; mas, como essas respostas MCP são parte da resposta imune contra esses patógenos, esse fenômeno ainda não está claro. Entretanto, a detecção da MCP na gengiva cronicamente inflamada parece ajudar a manter a homeostasia no tecido gengival. Por outro lado, a indução de MCP pelos patógenos subgengivais pode também contribuir para a destruição do tecido local durante a periodontite; por exemplo, até 10% da população celular total nas biópsias gengivais de pacientes com periodontite crônica tem-se mostrado apoptótica. A MCP em células do tecido ósseo ativadas na resposta imune adquirida contra *P. gengivalis* parece também contribuir para a formação deficiente de tecido ósseo na periodontite pela redução do acoplamento da formação e reabsorção óssea. Finalmente, a MCP tardia em neutrófilos durante a periodontite também foi observada, sugerindo um mecanismo de acúmulo de neutrófilos em sítios da doença oral.

Alguns exemplos das atuais descobertas sobre morte celular ativada por micro-organismos orais são dados na Tabela 8.4.

FATOS-CHAVE

- O sistema imune existe para proteger o organismo contra ameaças externas (patógenos) e internas (p. ex., câncer).
- Vários mecanismos de defesa naturais ou inatos iniciam a proteção, mas as respostas **específicas** ou **adaptativas**, com memória, são necessárias para neutralizar totalmente a maioria das ameaças.
- A função imunológica deficiente resulta no aumento da suscetibilidade à infecção.
- O sistema imune deve aprender a não reagir contra os componentes próprios; caso contrário, resultam doenças autoimunes.
- Componentes do sistema imune inato incluem fagócitos, células *natural killer* (NK), via alternativa do complemento e inflamação.
- A resposta imune adaptativa requer as **células apresentadoras de antígenos** (macrófagos, células dendríticas, células B) para processar o antígeno em peptídeos que são a seguir expressos nas moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) na superfície celular.
- Os linfócitos T são de dois tipos: células T ***helper***, que são $CD4^+$ e reconhecem peptídeos apresentados por moléculas MHC classe II, e células **T-citotóxicas/supressoras**, que são $CD8^+$ e reconhecem peptídeos ancorados no complexo MHC de classe I.
- As células B e T reconhecem os antígenos através de receptores específicos. Esses receptores possuem uma região variável que resulta de seleção e recombinação de segmentos de genes germinativos.
- Aquelas células T cujos receptores para antígenos reagem fortemente com moléculas próprias no timo são eliminadas, enquanto aquelas que reconhecem moléculas próprias fora do timo são normalmente não reativas.
- Na cavidade oral, a imunidade inata é mediada principalmente pela **exclusão imune** e **inflamação**.
- O epitélio da mucosa oral fornece uma **barreira física** que, quando rompida, propicia ao indivíduo elevada suscetibilidade à infecção.
- **Defesas químicas antígenos inespecíficas**, importantes na cavidade oral, são calprotectina, defensinas, saliva, lisozima, peroxidases, proteínas ricas em histidina e cistatinas.
- **Componentes antivirais** na saliva incluem inibidor da protease secretória de leucócitos, proteínas da parótida ricas em prolina e trombospondina 1.
- O FGC é um exsudato do sulco gengival, semelhante ao plasma, contendo neutrófilos, proteínas plasmáticas, monócitos, linfócitos e imunoglobulinas (IgG, IgM e IgA), que coletivamente impedem a colonização microbiana, sua persistência e sobrevivência.
- A **redundância funcional** fornece ação antimicrobiana segura na cavidade oral e está relacionada à natureza dinâmica da atividade enzimática e à configuração das moléculas individuais.
- A **anfifuncionalidade**, isto é, os efeitos protetores e prejudiciais, é inerente a alguns componentes salivares.
- **Tecidos linfoides** intraorais são as tonsilas palatina e lingual, o tecido linfoide da glândula salivar, o tecido linfoide gengival e as células linfoides subcutâneas difusas.
- A **IgA S**, a imunoglobulina predominante na saliva, previne os micro-organismos de aderirem às células epiteliais da mucosa e podem dispor de ações pluriespecíficas ou altamente antígeno-específicas.
- A **apoptose** das células epiteliais da gengiva e de leucócitos apresenta importantes implicações para a função de barreira na mucosa, imunidade adquirida e patogênese de doença na cavidade oral.

Leituras sugeridas

Diamond, G., Beckloff, N., Weinberg, A., & Kisich, K. O. (2009). The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. *Current Pharmaceutical Design*, *15*(21), 2377–2392.

Gorr, S. U. (2009). Antimicrobial peptides of the oral cavity. *Periodontology*, *51*, 152–180.

Janeway, C. A. JJr., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001). Immunobiology (5th ed.). New York: Graland Publishing.

Lamster, I. B., & Ahlo, J. K. (2007). Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosed of oral and systemic diseases. *Annals of the New York Academy os Sciences*, *1098*, 216–229.

Macpherson, A. J., McCoy, K. D., Johansen, F. E., & Brandtzaeg, P. (2008). The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunology*, *1*(1), 11–22.

Mestecky, J., Lamm, M. F., McGhee, J. R., Bienenstock, J., Mayer, L. & Strober, W. (2005). *Mucosal Immunology* (3rd ed.). San Diego: Elsevier.

Roitt, I. M. (1997). *Roitt́ s essencial immunology* (9th ed.). Oxford: Blackwell.

Roitt, I., Brostoff, J., & Male, D. (1998). *Immunology* (5 th ed.). London: Mosby.

Staines, N., Brostoff, J., & James, K. (1994). *Introducing immunology* (2 nd ed.). London: Mosby.

Ulett, G. C., & Adderson, E. E. (2006). Regulation of apoptosis by Gram-positive bacteria: Mechanistic diversity and consequences for immunity. *Current immunology Reviews*, *2*, 119–141.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

8.1 As populações de linfócitos não incluem:

A linfócitos B
B fagócitos
C células T $CD4^+$ *helper*
D células *natural killer*
E células T $CD8^+$ citotóxicas

8.2 Mecanismos imunes inatos não incluem:

A barreiras mecânicas
B fagocitose
C proteínas de fase aguda
D neutralização mediada por anticorpo
E ativação do complemento

8.3 Qual a seguir não é um evento molecular que ocorre durante o desenvolvimento celular na medula óssea?

A rearranjos de genes da cadeia pesada de imunoglobulinas
B rearranjos de genes da cadeia leve de imunoglobulinas
C expressão da cadeia pesada μ nas células B precursoras
D expressão de IgE na superfície da célula B
E pareamento da cadeia pesada μ com a cadeia leve para formar a molécula de IgM

8.4 Durante o desenvolvimento da célula T no timo:

A as células $CD4^+CD8^+$ se diferenciam em células $CD4^-CD8^-$
B a seleção positiva ocorre após a seleção negativa
C células $CD4^-CD8^-$ estão localizadas na medula do timo
D as células T maduras, funcionais, são $CD4^+CD8^-$ ou $CD4^-CD8^+$
E timócitos são submetidos a intensos rearranjos de genes de imunoglobulinas

8.5 Dois principais mecanismos da imunidade inata na cavidade oral são:

A fluido gengival crevicular (FGC) e aglutininas salivares
B mucinas e peroxidases
C calprotectina e lisozima
D complemento e IgA S
E exclusão imune e inflamação

8.6 Quais dos componentes da mucosa oral a seguir previnem a penetração microbiana?

A saliva
B ceratina
C camada granular
D membrana basal
E fagócitos residentes profissionais

8.7 As ações antimicrobianas das defesas químicas, antígeno-inespecífica, nas secreções orais incluem mas não são limitadas a:

A agregação de micro-organismos
B aglutinação de micro-organismos
C promoção da adesão microbiana
D inibição do crescimento de micro-organismos
E contribuição à nutrição microbiana

8.8 Defensinas nas secreções orais são:

A peptídeos formadores de poros que causam instabilidade osmótica em micro-organismos
B divididas em tipos α eβ de acordo com o padrão de ligação dissulfeto
C ativa contra bactérias, fungos e alguns vírus envelopados
D quimiotática para eosinófilos e basófilos
E comparável no modo de ação ao complexo de ataque à membrana

8.9 Além das defesas químicas normalmente encontradas na saliva, a película salivar contém quais das defesas químicas a seguir?

A proteínas ricas em prolina
B histatinas e cistatinas
C calprotectina
D componente C3 do complemento
E catelicidinas

8.10 Componentes antivirais na saliva incluem:

A componente C5 do complemento
B peroxidases
C lactoferrina
D inibidor da protease secretória de leucócitos
E proteínas ricas em prolina na parótida

8.11 Componentes sanguíneos da imunidade adquirida que alcançam os sítios de acúmulo de placa através do FGC incluem:

A IgA
B neutrófilos
C linfócitos T e B
D componentes da via alternativa do complemento
E IgG e IgM

8.12 Mucinas:

A são distribuídas uniformemente na cavidade oral
B agregam bactérias via interações entre as proteínas mucina e sacarídeos das bactérias
C formam complexos homotípicos para permitir a lubrificação
D formam complexos heterotípicos para concentrar as moléculas microbianas no local
E (produção) tem sido correlacionada a menor massa microbiana

8.13 Quais das afirmações a seguir em relação aos componentes antimicrobianos salivares e FGC são verdadeiras?

A mudanças na conformação ou estrutura do epítopo induzida pela ligação a superfícies não explicam a função divergente em relação à ação antimicrobiana
B anfifuncionalidade refere-se aos componentes antimicrobianos com efeitos protetores ou danosos para o micro-organismo
C a redundância funcional fornece atividade microbiana mais ampla para o controle de muitas classes de micro-organismos diferentes
D as relações funcionais entre os componentes antimicrobianos do FGC são sempre heterotípicas
E as funções dos componentes antimicrobianos da saliva estão relacionadas à conformação molecular e à atividade enzimática

8.14 A relação microbiana entre estreptococos e fusobactérias levando à formação de placa como um biofilme deve ser considerada como:

A antagonismo microbianao
B sinergismo microbiano
C simbiose microbiana
D comensalismo microbiano
E parasitismo microbiano

8.15 A imunidade adaptativa no ambiente oral:

A engloba mecanismos de defesa inespecíficos que levam vários dias a semanas para se tornarem protetores
B é amplamente mediada pela IgA S
C influencia a defesa inata na cavidade oral pelo sinergismo com lisozima e mucinas
D utiliza imunoglobulinas para neutralizar toxinas bacterianas
E inibe a aderência microbiana utilizando IgA S produzida contra antígenos microbianos orais

8.16 Quais das afirmações a seguir sobre a morte celular programada em resposta a micro-organismos orais são verdadeiras?

A é controlada pelas proteases de cisteína arginino-dependente chamadas caspases
B ocorre normalmente na cavidade oral para remover células hospedeiras indesejáveis, danificadas ou mortas
C duas vias da morte programada por células são as vias intrínseca e extrínseca
D corpos apoptóticos promovem a inflamação em reposta a micro-organismos orais
E morte programada por células pode ser benéfica para a saúde oral mas pode também contribuir para a destruição do tecido local durante a periodontite

8.1	8.2	8.3	8.4	8.5	8.6	8.7	8.8	8.9	8.10	8.11	8.12	8.13	8.14	8.15	8.16
A F	A F	A F	A F	A F	A V	A V	A V	A V	A F	A V	A F	A F	A F	A F	A F
B V	B F	B V	B F	B F	B F	B V	B F	B V	B F	B F	B F	B F	B V	B V	B V
C F	C F	C F	C F	C F	C V	C F	C V	C F	C F	C V	C V	C F	C F	C V	C V
D F	D V	D V	D V	D F	D V	D V	D F	D V	D V	D F	D V	D F	D F	D V	D F
E F	E F	E F	E F	E V	E V	E V	E V	E F	E V	E V	E V	E V	E F	E V	E V

CAPÍTULO **9**

A resposta imune

O Capítulo 8 descreveu o desenvolvimento e os mecanismos de ação das células (linfócitos) B e T. Ao nascimento, o sistema imune está imaturo, consistindo em células B selecionadas para produção de anticorpos de baixa afinidade. Os linfócitos T atuam por meio de receptores de célula T (TCRs), potencialmente capazes para o reconhecimento de peptídeos não próprios, que são apresentados pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) presentes nas células apresentadoras de antígeno (APCs). Estas últimas fornecem também sinais coestimulatórios para a ativação completa da célula T.

Durante os meses vulneráveis, pouco após o nascimento, enquanto continua o amadurecimento do sistema imune o recém-nascido conta com a proteção contra agentes patogênicos que recebeu do sistema imune "experiente" da mãe. Os anticorpos imunoglobulina G (IgG) maternos atravessam a placenta e conferem **imunidade passiva**. Os anticorpos IgA no leite materno protegem o sistema digestório do recém-nascido. Com a idade de nove meses, todos os anticorpos IgG maternos devem ter sido catabolizados e a amamentação pode ter sido encerrada. O recém-nascido deve ser capaz de mobilizar por sua própria conta os mecanismos imunes para eliminar os potenciais agentes patogênicos.

Anticorpos

Anticorpos, ou imunoglobulinas (Igs), são os produtos secretados pelos linfócitos B que tornaram-se ativados pela ligação do antígeno ao seu receptor de membrana (BCRs). A especificidade do anticorpo secretado é a mesma do BCR; portanto, é a mesma do antígeno que estimulou o linfócito B. Dessa forma, o anticorpo se liga ao antígeno que induziu a sua produção, ocorrendo a formação do complexo antígeno-anticorpo, que pode resultar em:

- neutralização do antígeno (p. ex., toxinas solúveis, vírus)
- remoção do complexo pelas células fagocíticas, que se ligam via **receptores Fc** (FcRs) à região constante da Ig
- destruição de células que carregam antígenos pela formação do complexo de ataque à membrana via complemento ou pela ação de células *natural killer*, monócitos/macrófagos ou granulócitos, que se ligam às células recobertos por anticorpos via FcRs.

A forma básica em Y dos anticorpos (monômeros) é formada por quatro cadeias proteicas, como pode ser observado na Figura 9.1. A especificidade da ligação ao antígeno é fornecida pela combinação das regiões variáveis das cadeias pesadas (H) e leves (L). Uma vez que a unidade básica da Ig tem dois pareamentos, a molécula pode ligar dois epítopos idênticos, ou seja, ela é bivalente. A região constante da cadeia pesada da Ig, particularmente os domínios 2 e 3, que compõem a região Fc, determina diversas atividades biológicas da molécula de anticorpo.

Existem cinco classes diferentes de Ig (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), quatro subclasses de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) e duas subclasses de IgA (IgA1, IgA2). As Ig são originadas pela expressão de diferentes genes para cadeias leves e pesadas, como descrito no Capítulo 8. As diferentes estruturas e as propriedades das moléculas Ig são resumidas na Figura 9.2.

Citocinas

Citocinas são glicoproteínas, semelhantes aos hormônios, de baixo peso molecular, secretadas por leucócitos e vários outros tipos celulares em resposta a uma série de estímulos e que estão envolvidas na comunicação entre células, particularmente aquelas do sistema imune. As citocinas derivadas de linfócitos são conhecidas como **linfocinas**, e aquelas produzidas por monócitos/macrófagos são denominadas **monocinas**. Muitas das citocinas são chamadas de **interleucinas** (ILs), são derivadas de alguns leucócitos e atuam sobre outros leucócitos. As interleucinas são necessárias para o início e a regulação de todas as etapas da resposta imune, da diferenciação das células-tronco até a ativação das células efetoras. A sua ação é mediada pela ligação a receptores específicos nas células-alvo. Os receptores celulares podem também ser liberados da célula-alvo na sua forma solúvel, de forma que possam interceptar a ação da citocina e atuar como inibidores. Existem outras formas de inibidores de citocinas responsáveis por manter essas moléculas sob constante regulação. Cada citocina possui várias atividades diferentes (**pleiotropismo**), e a mesma atividade pode ser produzida por várias citocinas diferentes (**redundância**). A resposta de uma célula a determinada citocina depende do contexto no qual a célula recebe o sinal, isto é, seu estado de diferenciação e ativação, e da presença de outras citocinas no microambiente.

Quimiocinas são uma família de citocinas estruturalmente relacionadas, de baixo peso molecular, que promovem a aderência de células ao endotélio, quimiotaxia e ativação de leucócitos. Estão envolvidas no transporte de leucócitos, fornecendo sinais específicos para a entrada de linfócitos no tecido linfoide e em outros tecidos.

A Tabela 9.1 descreve as principais fontes e atividades das citocinas. Essa tabela não é completa, e novas citocinas e suas atividades estão, sem dúvida, à espera de descoberta. O emocionante campo da pesquisa em citocinas levou ao isola-

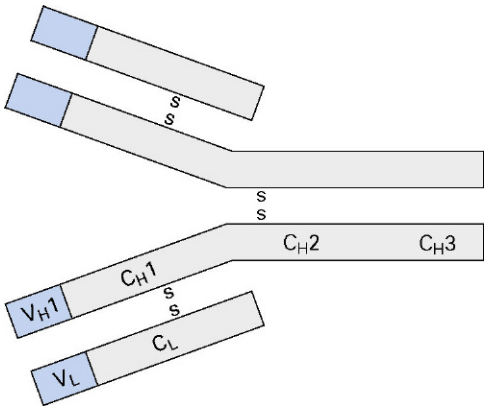


Fig. 9.1 Estrutura da molécula de imunoglobulina. C, região constante; H, cadeia pesada; L, cadeia leve; C_H1, C_H2, C_H3 são domínios globulares com propriedades biológicas diferentes; V, região variável.

mento de genes para citocinas, e seus receptores e inibidores, e à habilidade para sintetizar essas moléculas por meio de tecnologia de DNA recombinante. Existe otimismo para que a utilização terapêutica desses reagentes possa, em futuro próximo, beneficiar pacientes com infecções, autoimunidade, alergia ou outras doenças imunológicas.

Ativação da célula B

As células B também atuam como APCs altamente eficientes. Essas células recebem o primeiro sinal para sua ativação através da ligação ao antígeno, que encontra-se aderido a receptores BCR na superfície de uma célula dendrítica folicular presente no interior dos centros germinativos dos linfonodos. A seguir, ocorre a internalização do processamento do antígeno que será expresso como peptídeo nas moléculas MHC classe II para apresentação para as células T *helper* (Fig. 9.3). As células T *helper* são induzidas a apresentar a molécula coestimulatória B7 e podem, portanto, fornecer o segundo

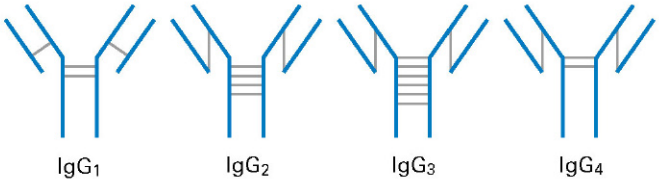
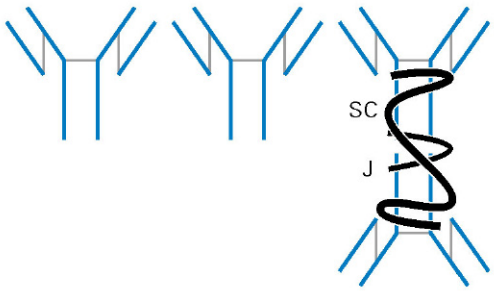
Estrutura e Propriedades					Principais funções
					
	IgG_1	IgG_2	IgG_3	IgG_4	
mg/mL no soro	9	3	1	0,5	Principal anticorpo da resposta secundária (memória)
Peso molecular	146.000	146.000	170.000	146.000	Neutralização de toxinas Ativação do complemento (exceto IgG_4) Opsonização Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpo
(A) Valência	2	2	2	2	Transferência pela placenta — proteção do recém-nascido durante os primeiros 6-9 meses
					
			SC J		
	IgA_1	IgA_2	IgA secretora		
mg/mL no soro	3	0,5	0,05		Proteção de superfícies mucosas Componente secretor: protege contra proteólise IgA secretora presente em: saliva secreções brônquicas colostro leite materno secreções geniturinárias trato gastrointestinal
Peso molecular	160.000	160.000	385.000		
(B) Valência	2	2	4		

Fig. 9.2 Estrutura, propriedades e funções das diferentes classes de imunoglobulinas (Igs). SC, componente secretor; J, cadeia de união dos monômeros; BCR, receptor da célula B.

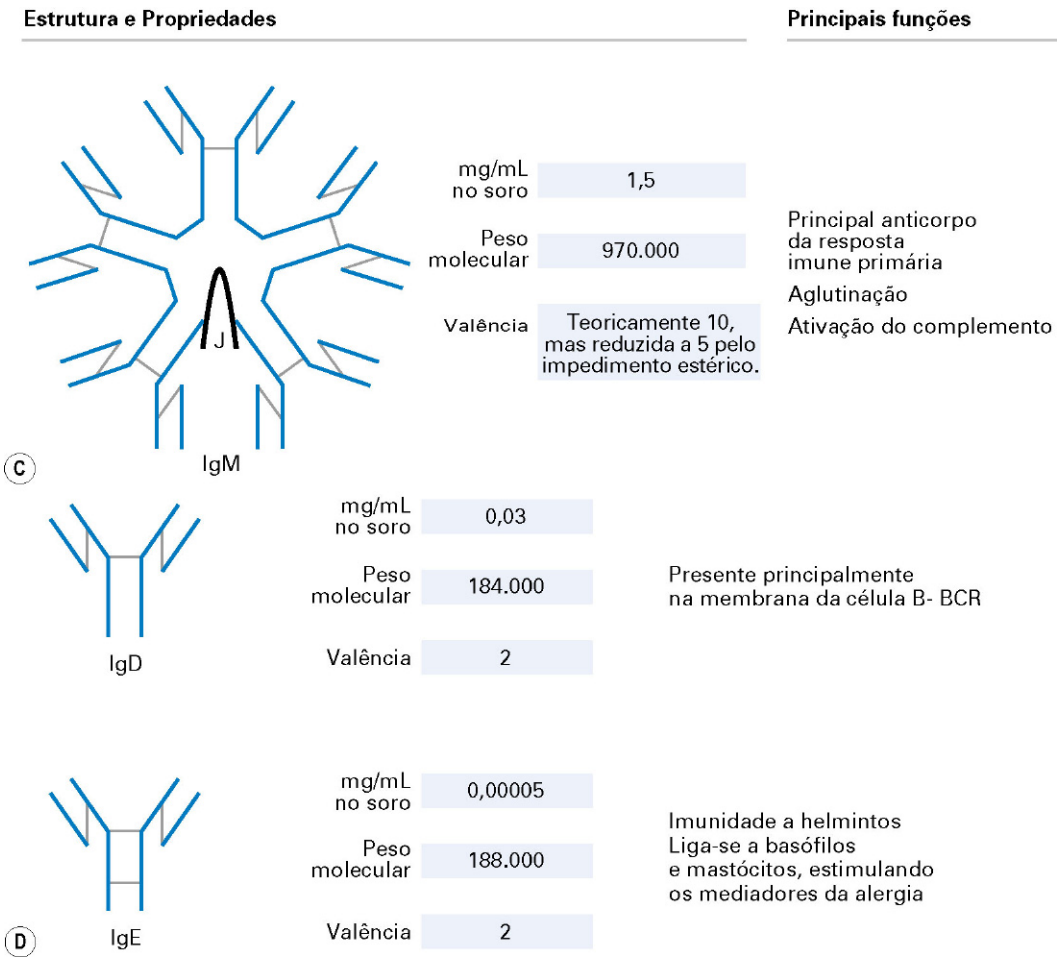


Fig. 9.2 (*cont.*)

sinal para a ativação da célula T *helper* através de CD28. As células T *helper* ativadas são induzidas para expressar CD40L para a ligação a CD40 da célula B. A interação entre essas duas moléculas induz ativação da célula B, produção de Ig e troca de isótipos.

A IL-12 não é, normalmente, a citocina dominante no sítio da interação B-T_H; assim, as células T *helper* induzidas pela B-APC serão normalmente do tipo T_H2, secretoras de IL-4, IL-5 e IL-10. Essas linfocinas posteriormente promovem a proliferação da célula B, ativação e mudança de isótipo.

Processamento e apresentação do antígeno

Os linfócitos T utilizam seus recptores TCRs para o reconhecimento de pequenos peptídeos associados a moléculas de classe I ou II. Isso necessita que os antígenos proteicos sejam processados e direcionados ao sítio da montagem da MHC dentro da célula que a expressa. Enquanto virtualmente qualquer célula pode processar peptídeos junto a moléculas classe I do MHC, as APCs (monócitos/macrófagos, células dendríticas, linfócitos B) são normalmente os únicos tipos celulares que apresentam MHC associado aos peptídeos (Fig. 9.4).

As APCs expressam uma variedade de moléculas de aderência que atuam na associação das células T com os receptores TCR, ocorrendo o contato intercelular necessário para transferência do primeiro sinal de ativação. As moléculas de aderência incluem ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), o antígeno associado à função linfocitária LFA-3 (CD58), presentes nas APCs, e LFA-1 (CD11a/CD18), que liga ICAM-1 ou 2, e LFA-2 (CD2), que liga LFA-3 à célula T.

As APCs também expressam as moléculas coestimulatórias B7.1 (CD80) e B7.2 (CD86), as quais podem interagir com CD28 e com antígenos associados ao linfócito T citotóxico (CTLA-4). Enquanto o receptor CD28 transmite o segundo sinal de ativação para a resposta da célula T, a CTLA-4 parece estar envolvida no término da ativação. A interação entre CD40 na APC e o ligante de CD40 (CD40L, CD154) na resposta da célula T é outro segundo sinal importante para a ativação. Outras células, além das APCs, apesar da expressão MHC I + peptídeo, não podem normalmente estimular as células T devido à perda de B7 e CD40.

O MHC + peptídeo, as moléculas de adesão e as moléculas coestimulatórias nas APCs interagem com aglomerados de TCRs e ligantes nas células T, formando uma interface organizada denominada **sinapse imunológica**. A força dessa interação em pontos múltiplos determina a força do sinal de ativação recebido pelas células T. Sinais fortes levam à ativação completa, enquanto sinais fracos podem induzir a ativação parcial ou a falta de ativação.

Tabela 9.1 Principais produtores e principais ações das citocinas

Citocina	Principal produtor	Principais ações
IL-1	Macrófagos	Mediador da inflamação; aumenta a resposta imune
IL-2	Células T	Ativação e proliferação de células T
IL-3	Células T	Hematopoese (progenitoras iniciais)
IL-4	Células T	Proliferação de células T, células B e mastócitos; produção de IgE
IL-5	Células T	Proliferação de células B; produção de IgA; diferenciação de eosinófilos e basófilos
IL-6	Macrófagos, células T	Mediador da inflamação; diferenciação de células B
IL-7	Células da medula óssea e céluas estromais do timo	Hematopoese (linfócitos)
IL-8	Macrófagos	Quimiotaxia de neutrófilos
IL-9	Células T	Proliferação de células T
IL-10	Macrófagos, células T	Inibidor da produção de citocinas
IL-11	Células estromais da medula óssea	Hematopoese (progenitoras iniciais)
IL-12	Macrófagos	Diferenciação das células T
IL-13	Células T	Semelhante à IL-4
IL-14	Célula T	Proliferação das células B ativadas
IL-15	Células estromais	Semelhante à IL-2
IL-16	Célula T	Quimiotaxia de célula T
IL-17	Célula T	Mediador da inflamação e hematopoese
IL-18	Macrófagos	Semelhante à IL-12
IFN-α	Leucócitos	Ativação de macrófagos, células NK; aumento da expressão de MHC; proteção celular contra infecção viral
IFN-β	Fibroblastos	
IFN-γ	Célula T, célula NK	
LT	Célula T	Mediador da inflamação; destruição de células tumorais; inibição do crescimento tumoral
OSM	Macrófagos, célula T	
TGF-β	Macrófagos, linfócitos, células endoteliais, plaquetas	Cicatrização de feridas; produção de IgA; supressão da produção de citocinas
TNF-α	Macrófagos, células T	Mediador da inflamação; destruição de células tumorais
gCSF	Macrófagos	Hematopoese (granulócitos)
mCSF	Monócitos	Hematopoese (monócitos/ macrófagos)
gmCSF	Células T	Hematopoese (granulócitos, monócitos/macrófagos)

IL, interleucina; IFN, interferon; OSM, oncostatina M; TGF, fator de crescimento transformante; TNF, fator de necrose tumoral; CFS, fator estimulador de colônia; g, granulócito; m, monócito/macrófago; NK, *natural killer*; MHC, complexo principal de histocompatibilidade.

Existem duas diferentes vias para o processamento de antígenos endógenos e exógenos. Antígenos endógenos são normalmente processados junto a moléculas MHC de classe I e apresentados às células citotóxicas T $CD8^+$; antígenos exógenos são processados junto a moléculas MHC de classe II para as células T *helper*.

Processamento de antígenos endógenos

Proteínas citoplasmáticas celulares, incluindo as moléculas de superfície das células que são recicladas para o citoplasma, são submetidas a proteólise, originando pequenos peptídeos no **proteossomo**, e os peptídeos são então capturados para o retículo endoplasmático, que é o sítio de síntese de moléculas classe I, pelo **transportador associado ao processamento antigênico** (TAP). A montagem da molécula de classe I completa, cadeia α + β_2-microglobulina, necessita da entrada de um peptídeo contendo de 8 a 11 aminoácidos no sítio de ligação peptídica. Moléculas MHC "vazias" são altamente instáveis. Uma vez montada, a MHC + peptídeo é transportada para a superfície da célula.

A apresentação de antígenos endógenos leva à expressão de uma estrutura-alvo reconhecida somente pelas células $TCD8^+$, uma vez que o reconhecimento da MHC e a expressão de CD8 são selecionadas no timo (Cap. 8). A molécula CD8 liga a MHC de classe I e auxilia a produzir um sinal intracelular do envolvimento do TCR. O processamento endógeno de agentes patogênicos intracelulares leva, portanto, à ativação de células citotóxicas efetoras capazes de destruir a célula infectada.

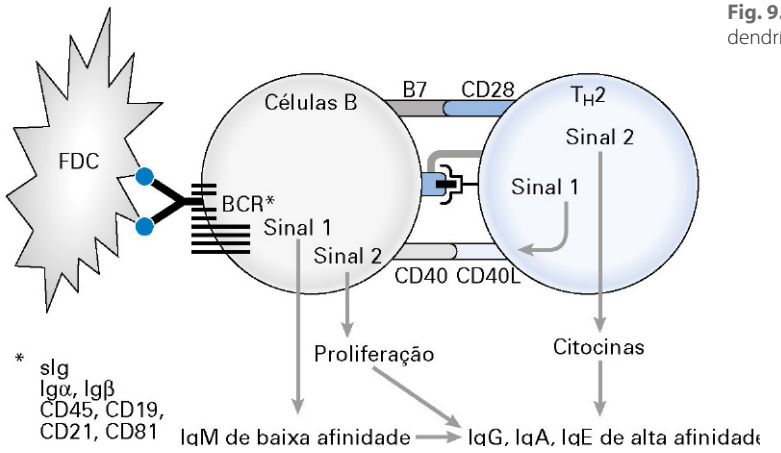


Fig. 9.3 Ativação da célula B. BCR, receptor de célula B; FDC, célula dendrítica folicular; L, ligante; sIg, imunoglobulina de superfície.

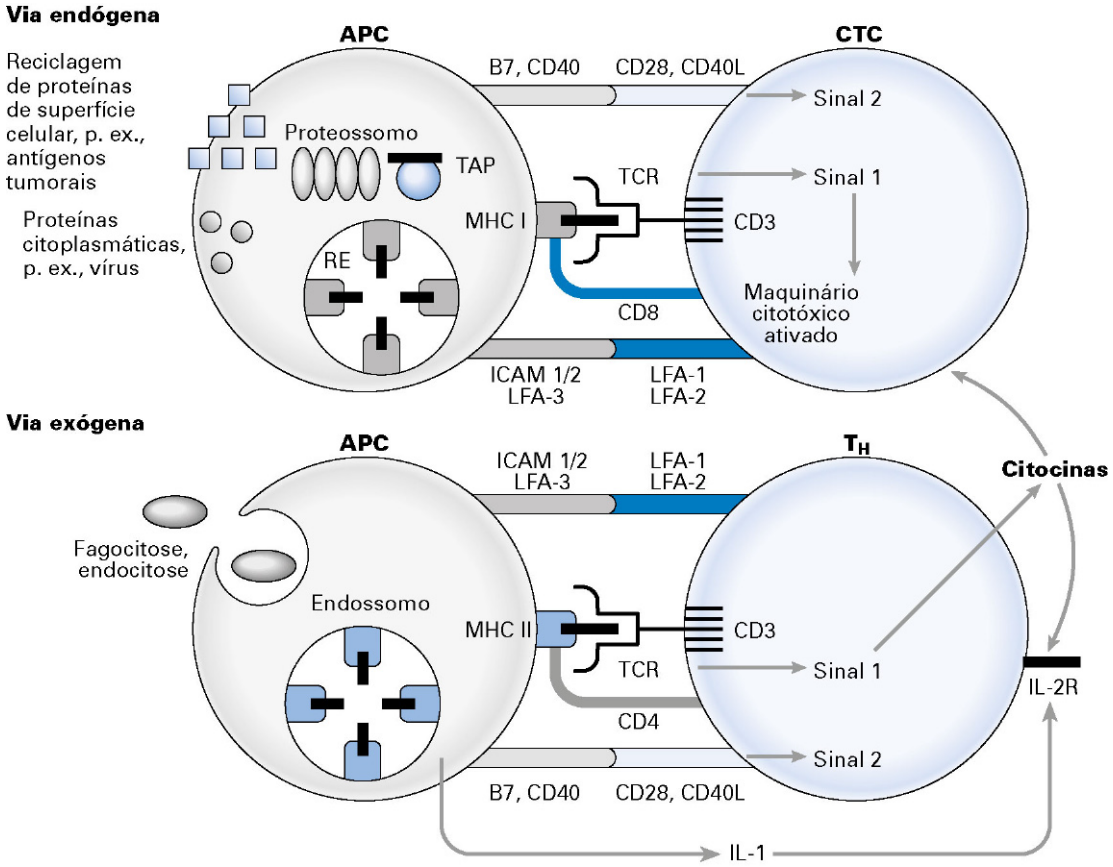


Fig. 9.4 Processamento antigênico e apresentação às células T citotóxicas (CTC) e T *helper* (T_H). APC, célula apresentadora de antígeno; RE, retículo endoplasmático; ICAM, molécula de adesão intercelular; IL, interleucina; LFA, antígeno associado à função linfocitária; TAP, transportador associado ao processamento antigênico; TCR, receptor de célula T; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; R, receptor.

Processamento de antígenos exógenos

A fagocitose ou a endocitose de antígenos exógenos, como os agentes infecciosos extracelulares, resulta em proteólise do antígeno dentro do compartimento endossomal. Os peptídeos se encontram com as moléculas MHC II, que consistem em cadeias α e β mantidas unidas através de uma **cadeia constante**. Peptídeos de 15 a 20 aminoácidos podem substituir a cadeia constante. MHC II + peptídeo é transportado para a superfície celular para ser reconhecido pelo TCR da célula T *helper* $CD4^+$. O envolvimento do TCR induz o primeiro sinal para a ativação da célula T. A interação das moléculas de aderência e da CD4 com o MHC de classe II auxilia na transferência desse sinal para o núcleo, e a interação B7-CD28 e/ou CD40-CD40L produz o segundo sinal. Ocorre a seguir a formação de um clone de células T ativadas, e cada membro pode reconhecer o MHC II + peptídeo original e ser capaz de secretar várias linfocinas para ativação de outros mecanismos imunes efetores.

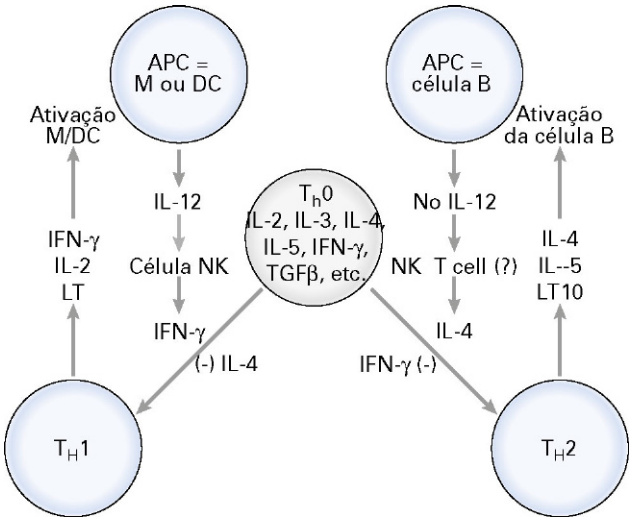


Fig. 9.5 Padrões de secreções das células T_H0, T_H1 e T_H2. APC, célula apresentadora de antígeno; DC, célula dendrítica; IFN, interferon; IL, interleucina; NK, *natural killer*; LT, linfotoxina; M^{ϕ}, macrófago; NKT, células T *natural killer*; TGF, fator de crescimento transformante.

Subtipos de células T *helper*

A natureza da resposta imune efetora é amplamente determinada pela variedade de linfocinas secretadas pelas células T *helper* ativadas. Com a estimulação inicial, as células T *helper* são ativadas e secretarão várias linfocinas (fenótipo T_H0). Dependendo do tipo de APC e do ambiente no qual ocorre a ativação da T *helper*, o padrão de secreção de linfocinas vai normalmente polarizar na direção da produção de IL-2, interferon γ (IFN-γ) e linfotoxina (LT) (T_H1) ou IL-4, IL-5 e IL-10 (T_H2). Enquanto as linfocinas T_H1 estimulam principalmente a ativação de macrófagos e células dendríticas, as linfocinas da T_H2 estimulam a ativação da células B e a produção de anticorpos (Fig. 9.5).

Se a APC é um macrófago ou célula dendrítica, será normalmente estimulada para produzir IL-12 durante a ativação da célula T *helper*. Células NK próximas e, provavelmente, outros tipos celulares, respondem à IL-12 com produção de IFN-γ, que estimula a T_H1 e suprime o padrão de secreção T_H2. Se a célula APC não é produtora de IL-12, como a célula B, ou a ativação de T_H0 ocorre em ambiente contendo células produtoras de IL-4 (provavelmente células NK-T, uma população de linfócitos pouco entendida que contém marcadores para NK e T), a IL-4 será a linfocina inicial dominante. A IL-4 estimula a produção de T_H2 e suprime as linfocinas do tipo T_H1.

Estudos recentes identificaram células T $CD4^+$ produtoras de IL-17 como subpopulação distinta de células T *helper*. Com o seu próprio grupo de genes para o desenvolvimento linhagem-específica, as células Th17 têm sido reconhecidas como as principais células T $CD4^+$ efetoras envolvidas na patogênese autoimune.

Eliminando as células-alvo

Células T citotóxicas (CD8) ativadas via apresentação antigênica endógena são capazes de reconhecer e eliminar as células-alvo como células infectadas por vírus, expressando MHC I + peptídeo não próprio (Fig. 9.6). Ambas, CD8 e várias

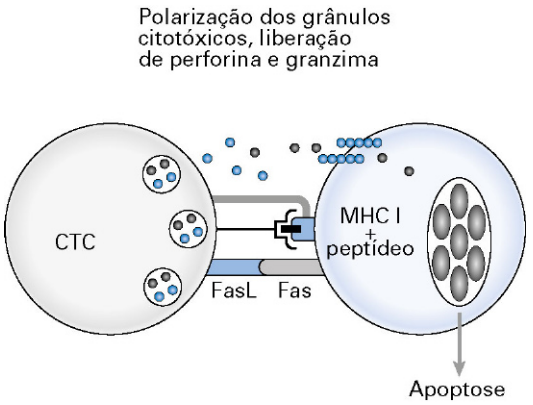


Fig. 9.6 Eliminação da célula-alvo. CTC, célula T citotóxica; L, ligante; MHC, complexo principal de histocompatibilidade.

proteínas de aderência, são importantes para aumentar e manter o contato entre a célula-alvo e a célula efetora.

Quando uma célula T citotóxica faz contato com um alvo específico, grânulos citoplasmáticos polarizam no ponto de contato e são liberados na estreita fenda entre essas células. Os grânulos citoplasmáticos contêm perforinas e granzinas. As **perforinas** são semelhantes ao C9 do complemento, com o qual compartilha a habilidade de polimerizar na superfície da célula-alvo, formando canais transmembrana. As **granzimas** são proteases granulares, que ganham a entrada na célula através dos poros de perforinas. As granzimas ativam a morte celular programada (**apoptose**), que levam à fragmentação nuclear e ao empacotamento dos produtos de desintegração nuclear em corpos apoptóticos, que são eficientemente removidos por fagocitose.

A apoptose da célula-alvo pode também ser induzida pela ligação do ligante Fas (FasL), induzido durante a ativação das células T citotóxicas efetoras, com o receptor de morte celular Fas (CD95) nas células-alvo.

As células NK e T γδ também utilizam as perforinas e granzinas para eliminar as células-alvo. O TCR γδ pode aparentemente receber o sinal 1 de ativação sem a participação das clássicas moléculas classe I ou II, e as células T γδ são $CD8^-$ ou expressam CD8αα, assim como usualmente CD8αβ. As células T γδ são importantes na defesa contra infecções, o que foi demonstrado em animais experimentais depletados de T γδ, que não eliminam os micro-organismos eficientemente.

As células NK são aparentemente responsáveis pela eliminação de células-alvo que expressam moléculas MHC de classe I em quantidade abaixo do normal, como as células malignas ou infectadas por vírus (Fig. 8.3). As células deficientes em MHC de classe I não podem ser atacadas pelas células T citotóxicas; entretanto, a produção de IFN-γ pela célula NK ativada promoverá a expressão de MHC I nas células-alvo permitindo que ocorra citotoxicidade mais eficiente da célula T. A recente caracterização molecular dos receptores de superfície das células NK que medeiam a sua ativação ou inativação deu nova luz sobre como as células NK funcionam. Inibidores específicos para MHC de classe I e receptores de ativação são agora reconhecidos por serem responsáveis pelo reconhecimento inato de células não próprias, anormais ou infectadas por vírus pelas NK.

Certas células que possuem potencial citotóxico expressam receptores de membrana para a região Fc da molécula de anticorpo. Quando um anticorpo se liga especificamente

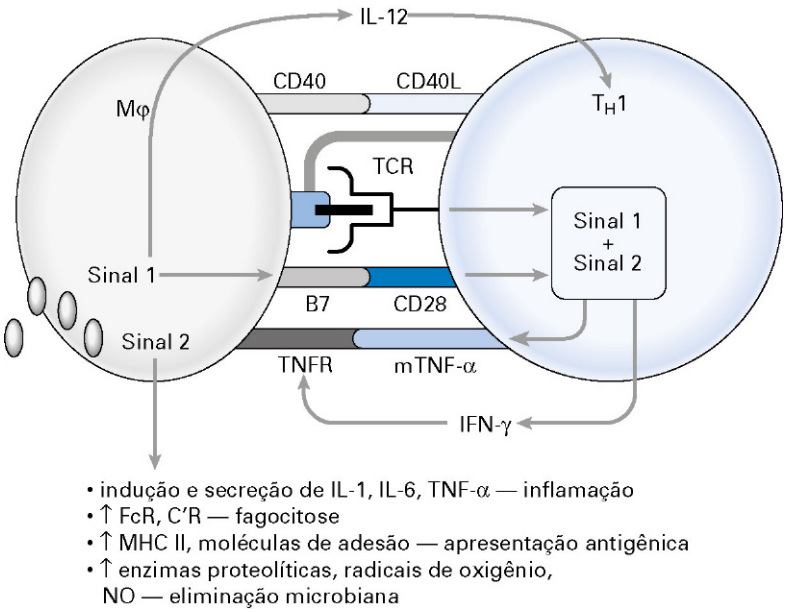


Fig. 9.7 Ativação de macrófagos. CR, receptor de complemento; FcR, receptor Fc; IFN, interferon; IL, interleucina; M^{ϕ}, macrófagos; R, receptor, TNF, fator de necrose tumoral.

a uma célula-alvo, essas células com FcR, como as células NK, macrófagos e neutrófilos, podem se ligar à porção Fc do anticorpo e, assim, às células-alvo. Subsequentemente, essas células citotóxicas causam lise da célula-alvo via um processo denominado **citotoxicidade celular dependente de anticorpo** (ADCC).

Ativação dos macrófagos

Os macrófagos recebem o primeiro sinal de ativação quando se ligam aos patógenos através de receptores de ameaça (Fig. 9.7). Quando apresentam MHC II + peptídeo e fornecem os primeiros e segundos sinais de ativação para as células T *helper*, também recebem um segundo sinal da sua própria ativação. A IL-12 de macrófagos induz o fenótipo T_H1 de célula T *helper*. A IFN-γ liberada pelas células T_H1 induz em macrófagos a expressão de receptores para o fator de necrose tumoral α (TNF-α). Estes podem ligar a TNF-α associada à membrana expressa por TH1, induzindo o estado ativado. Macrófagos ativados secretam TNF-α autócrino para a manutenção desse estado, junto com as citocinas inflamatórias IL-1 e IL-6.

Após a ativação, os macrófagos expressam níveis mais elevados de receptores para Fc e complemento e podem, assim, aumentar a sua capacidade fagocítica. As células ativadas também aumentam a expressão de MHC e moléculas de aderência, aumentando a capacidade de apresentação antigênica. Sua habilidade de eliminar patógenos aumenta como resultado dos elevados níveis de enzimas intracelulares e secretadas. São induzidos mecanismos microbicidas poderosos envolvendo a produção de intermedários reativos do oxigênio (OH, O, O_2^-, H_2O_2) e óxido nítrico (NO).

Regulação da resposta imune

A resposta imune envolvendo a ativação e a expansão clonal de células T e B resulta na ação de vários mecanismos efetores inespecíficos envolvendo complemento, citocinas, granulócitos e mastócitos. Esses mecanismos possuem potencial de destruição dos tecidos normais do hospedeiro; portanto, é crucial que a resposta imune específica seja rapidamente diminuída logo que o agente estranho invasor tenha sido efetivamente neutralizado.

Anticorpo anti-idiotípico

As regiões variáveis, ou **idiotipos** (ids), de anticorpos, BCRs e TCRs representam novas moléculas que não foram até então experimentadas pelo sistema imune. A tolerância não foi induzida contra elas e, se estiverem presentes em quantidade suficiente, como ocorre durante a fase de expansão clonal da resposta imune, elas podem se tornar imunogênicas e induzir **anticorpos anti-idiotípicos** (anti-ids).

Os anticorpos secretados podem ser reconhecidos pelas células B contendo BCRs com reatividade contra anti-id. Isso, normalmente, ocorre na superfície das células dendríticas foliculares e transmitem o primeiro sinal de ativação para a célula B anti-id. Sinais posteriores de ativação são recebidos após o processamento de id e a apresentação dos seus peptídeos à célula T_H2 específica. A células B anti-idiotípicas sofrem ativação e expansão clonal, e secretam anti-id, formando imunocomplexos com a molécula id circulante, que serão removidos por fagocitose.

Anticorpos anti-id podem também se ligar à id (BCR) na superfície da célula B. Isso ocasionará ligação cruzada de BCRs e Fcs, que produz um sinal de inativação.

O receptor TCR nas células T que sofreram expansão clonal podem também levar à produção de anti-id, que pode induzir sinais de tolerância quando se ligam ao TCR na célula, talvez por indução do primeiro sinal de ativação na ausência do segundo sinal.

Células T regulatórias

A ativação dos mecanismos imunes efetores envolvendo células B, células T citotóxicas, macrófagos ou células NK necessitam da participação das células T *helper* e da secreção de suas linfocinas. O término de uma boa resposta imune pode, portanto, ser eficientemente alcançado através do silêncio dessas T *helper* condutoras.

Embora o fenômeno da inativação das células T *helper* pelas **T supressoras** já tenha sido observado, o seu modo de ação ainda não está totalmente esclarecido. Como as células T *helper* reciclam seus TCRs e processam seus peptídeos id de TCR junto à MHC I, as células TCD8$^+$ com anti-id TCRs apropriados poderiam se ligar e inativar a célula T *helper* por um mecanismo citotóxico ou pela transmissão de "sinais de desligamento" através de interações nas membranas.

Um mecanismo importante de supressão imune é a indução de um padrão de citocinas diferente do que estimula a reação em andamento, por exemplo supressão da imunidade celular pelas citocinas do tipo 2 ou supressão da imunidade humoral por citocinas do tipo 1 (**desvio imune**). A célula T reguladora, uma população de células T supressoras, é funcionalmente definida como a célula T que inibe uma resposta imune controlando a atividade de outro tipo celular. As células T reguladoras representam a menor população de células T CD4$^+$ derivadas do timo que coexpressam o antígeno CD25 (IL-2R cadeia α) e constituem 5-10% do repertório de células T CD4$^+$ virgens em camundongos e seres humanos normais. Ao contrário das células T *helper* convencionais, as T reguladoras expressam Foxp3, um fator de transcrição essencial para o desenvolvimento e função das células T. Foram identificados vários tipos de populações de células T reguladoras, incluindo a célula T CD8$^+$ reguladora, cada um com um fenótipo de superfície específico e potencial para a produção de citocinas. Após sua ativação, as células T reguladoras secretam, principalmente, fator de crescimento transformante β e/ou IL-10 e modulam a tolerância periférica através da supressão das reações imunes dependentes de citocinas.

Memória imunológica

O encontro inicial com o antígeno leva a uma resposta imune que evolui lentamente por dias e até semanas, e normalmente elimina o invasor. Embora os mecanismos efetores sejam desligados uma vez que não são mais necessários, a experiência antigênica original não deve ser esquecida. Células T e B de memória e de vida longa são selecionadas para sobreviver e montar uma resposta acelerada e amplificada se encontrarem o antígeno uma segunda vez (Fig. 9.8).

Células B de memória

A resposta primária da célula B leva à produção, principalmente, de anticorpos IgM de baixa afinidade, mas algumas células B sensibilizadas são submetidas à troca de classe da cadeia pesada e à mutação somática da região V para produzir anticorpos IgG, IgA ouIgE de alta afinidade. As células B de memória são selecionadas a partir desta última população porque seus BCRs podem interagir com os complexos antígeno-anticorpo formados durante a resposta primária. Os complexos permanecem por longos períodos na superfície das células dendríticas foliculares dentro dos centros germinativos dos tecidos linfoides secundários. BCRs de alta afinidade competem com sucesso pelo anticorpo de baixa afinidade dentro do complexo e se ligam ao antígeno. A sinalização entre CD40 da célula B e CD40L da célula T ativada também parece ser necessária para a sobrevivência da célula B de memória. Essa interação induz a ativação do oncogene *bcl-2*, um inibidor da morte celular programada.

Quando as células B de memória reencontram o seu antígeno específico, elas rapidamente produzem IgG, IgA ou IgE de alta afinidade. Isso necessita de poucas células T *helper* e níveis de linfocinas menores do que na resposta imune primária. Estudos recentes têm demonstrado que alguns plasmócitos localizados na medula óssea são de vida longa e mantêm alto título de anticorpos por anos após imunizações repetidas com o mesmo antígeno. Portanto, os plasmócitos de vida longa são os responsáveis pela manutenção da memória humoral de formação de anticorpos.

Células T de memória

As células T de memória não podem ser diferenciadas das células virgens com base na troca de isótipos ou maturação da afinidade porque os TCRs não são submetidos a esses processos. As células T de memória e as virgens (*naive*), e, por último, aquelas dos subtipos de células T CD4$^+$, podem ser mais bem diferenciadas pela expressão de diferentes isoformas do antígeno comum leucocitário CD45 e CD45RO nas células B da memória e CD45RA nas células virgens. As duas isoformas de CD45 são também segregadas em subtipos de células CD8$^+$.

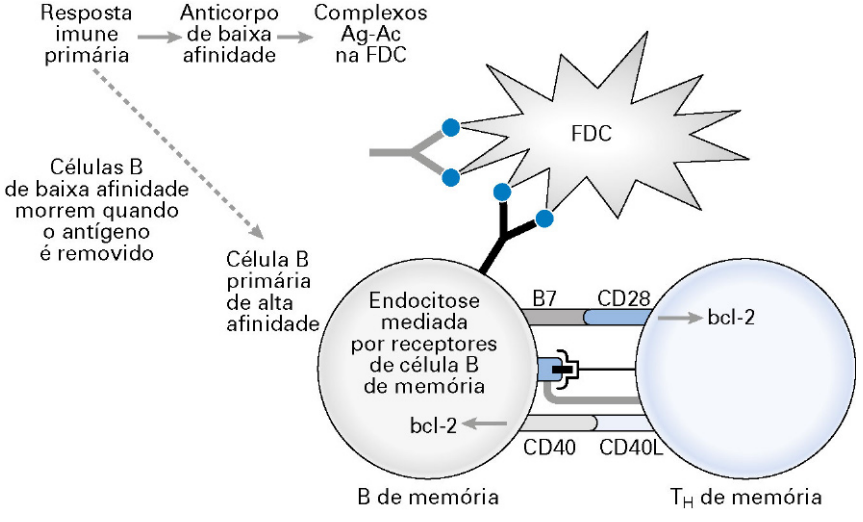


Fig. 9.8 Indução das células de memória. Ag-Ac, antígeno-anticorpo; FDC, célula dendrítica folicular; L, ligante.

Enquanto as células T de memória $CD4^+CD45RO^+$ auxiliam na ativação das células B, as células virgens $CD4^+CD45RA^+$ induzem preferencialmente as células T supressoras. Isso pode estar relacionado a diferentes padrões de linfocinas desses subtipos, com a célula T virgem produzindo, principalmente, IL-2 e a célula T de memória produzindo múltiplas linfocinas.

As células T de memória expressam várias moléculas de aderência e coestimulatórias em níveis maiores do que as células T virgem, e são muito mais eficientes na interação com outros tipos celulares.

Assim como nas células B de memória, a longa sobrevivência da célula T de memória é ativada pela reexposição ao mesmo antígeno. Os antígenos são retidos no organismo por longos períodos, principalmente na forma de imunocomplexos na superfície das células dendríticas foliculares, e estão disponíveis somente para BCRs de alta afinidade das células B de memória. Dessa forma, a seleção da célula T de memória provavelmente necessita do reconhecimento, processamento e apresentação de MHC II + peptídeo pelas células B de memória.

FATOS-CHAVE

- Anticorpos são secretados pelos linfócitos B e neutralizam antígenos, induzem a morte de células-alvo pelo complemento, ativam células *natural killer* e opsonizam partículas para fagocitose.
- As **citocinas** e **quimiocinas** modulam a comunicação intercelular no sistema imune, sendo necessárias para a iniciação e regulação de todos os estágios da resposta imune. Citocinas do tipo 1 induzem principalmente a ativação de macrófagos, enquanto as citocinas do tipo 2 induzem principalmente a secreção de anticorpos.
- As células B são ativadas quando apresentadas aos antígenos. As células T *helper* recebem o primeiro sinal de ativação através do receptor de célula B (BCR) e o segundo sinal pela ligação do CD40L ligando a CD40. As citocinas do tipo 2, incluindo a interleucina 4 (IL-4), estimulam a proliferação clonal, a secreção de anticorpos, a maturação da afinidade e a troca de isótipos de anticorpo.
- As células T e B necessitam de dois sinais para a ativação, o primeiro através do receptor de célula T (TCR)/BCR, e o segundo através da interação B7-CD28 ou CD40-CD40L. A recepção de somente um sinal resulta em anergia ou morte celular.
- As células T citotóxicas tornam-se ativadas quando encontram antígenos endógenos processados no complexo principal de histocompatibilidade classe I (MHC I) e são estimuladas pelo sinal 1, sinal 2 e citocinas do tipo 1. Essas células atuam secretando perforinas e granzinas que atuam na célula-alvo ou pela indução de apoptose em células expressando Fas.
- Macrófagos são ativados quando processam antígenos exógenos no MHC de classe II e apresentam os peptídeos para as células T *helper*, as quais tornam-se ativadas e secretam citocinas do tipo 1, incluindo interferon γ. Macrófagos ativados secretam citocinas inflamatórias e são altamente eficientes na fagocitose, apresentação antigênica e eliminação microbiana.
- O término da resposta imune é essencial para a prevenção de lesões disseminadas aos tecidos saudáveis. **Anticorpos anti-idiotípicos** se ligam aos BCRs e TCRs e desligam as células ativadas. As células T regulatórias podem desligar as respostas das células T *helper* ativadas. A produção de citocinas do tipo 1 pode ser suprimida pela indução das citocinas do tipo 2 e vice-versa.
- Ao final da resposta imune, as células B e T respondedoras de alta afinidade sobrevivem em estado de repouso por longos períodos e respondem rápida e eficientemente no reencontro com o mesmo antígeno (**memória imunológica**).

Leituras sugeridas

Janeway, C. A., Jr., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001). *Immunobiology* (5th ed.). New York: Garland Publishing.

Mims, C., Playfair, J., Roitt, I., Wakelin, D., & Williams, R. (1998). *Vaccination. In Medical microbiology* (2nd ed.). St Louis: Mosby Year Book, Ch. 15.

Roitt, I. M. (1997). *Roitt's essential immunology* (9th ed.). Oxford: Blackwell.

Roitt, I., Brostoff, J., & Male, D. (1998). *Immunology* (5 th ed.). London: Mosby.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

9.1 As características da estrutura da imunoglobulina (Ig) incluem:

A anticorpo com forma típica de Y consistindo em duas cadeias polipeptídicas, uma cadeia pesada e uma cadeia leve
B cadeias pesadas de Ig possuem regiões constante e variável
C cadeias leves de Ig não possuem região constante
D o sítio de ligação ao antígeno está localizado na porção Fc da molécula de Ig
E a região constante forma o sítio de ligação ao antígeno

9.2 As funções dos anticorpos incluem:

A neutralização
B opsonização
C ativação do complemento
D reconhecimento de antígenos específicos somente quando os peptídeos estão ligados à molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC)
E aumento da fagocitose

9.3 Quais das afirmações a seguir sobre a diferenciação e maturação das células B são verdadeiras?

A a primeira molécula de Ig expressa pela célula B é uma IgE
B as células B maduras podem se diferenciar em células de memória após a estimulação antigênica
C plasmócitos diferenciam-se em células B de memória
D o receptor de célula B é expresso nas células *natural killer*
E ativação da célula B normalmente não necessita de um sinal vindo da célula T *helper*

9.4 Qual/quais das seguintes não está/não estão envolvida/as na morte pela célula T citotóxica?

A granzinas
B perforinas
C MHC classe II
D ligante de Fas
E MHC classe I

9.1 A V
9.2 V V
9.3 F F
9.4 F F
A F
B V
C F
D F
E F

CAPÍTULO **10**

Imunidade e infecção

Infecções bacterianas, virais e fúngicas são as principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, especialmente nas sociedades mais pobres e com pouco acesso a medicamentos e vacinas, com maior exposição aos agentes infecciosos e dieta pobre em nutrientes. As doenças infecciosas e parasitárias foram responsáveis por um aumento de 29,6% nas doenças do mundo em 1999, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (Tabela 10.1).

Todos os mecanismos descritos nos dois capítulos anteriores atuam para restringir e eliminar os agentes infecciosos. Entretanto, os patógenos têm desenvolvido uma notável variedade de estratégias para escapar das defesas imunes do hospedeiro, e a própria resposta imune pode danificar os tecidos do hospedeiro.

Imunidade a bactérias

Resumo dos mecanismos de defesa

- O peptideoglicano da parede celular bacteriana pode ser atacado pela lisozima.
- Bactérias liberam peptídeos que são quimiotáticos para polimorfonucleares.
- Polimorfonucleares e macrófagos utilizam receptores para polissacarídeos bacterianos para que possa ocorrer aderência e posterior fagocitose.
- Bactérias induzem os macrófagos a liberarem citocinas inflamatórias como interleucinas 1 e 6, e o fator de necrose tumoral α (TNF-α).
- Lipopolissacarídeos e endotoxinas bacterianas ativam a via alternativa do complemento, produzindo C3b e iC3b opsonizantes na superfície da bactéria. O complexo de ataque à membrana (MAC) pode lisar bactérias Gram-negativas, mas não as Gram-positivas.
- Polissacarídeos bacterianos (p. ex., pneumococos) com múltiplos epítopos repetidos podem ativar as células B independentemente das células T *helper*, pois possuem habilidade para se ligar cruzadamente aos receptores de células B (BCRs). Os principais anticorpos resultantes são imunoglobulinas M (IgM) que aglutinam eficientemente as bactéria e ativam a via clássica do complemento.
- O processamento exógeno da bactéria fagocitada pelos macrófagos resulta na apresentação de epítopos peptídicos no contexto do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II para as células T_H1, as quais induzem a ativação dos macrófagos para a eliminação eficiente de bactérias.
- O processamento dos antígenos bacterianos pelas células induz a resposta T_H2 e a produção de anticorpos de alta afinidade: anticorpos IgG neutralizam produtos bacterianos solúveis como as toxinas; anticorpos IgA protegem as superfícies de mucosas da aderência bacteriana. Imunocomplexos ativam a via clássica do complemento. A captação fagocítica da bactéria recoberta com C3b/iC3b e anticorpo é rápida e eficiente.

Estratégias de evasão bacteriana

Muitas bactérias têm desenvolvido formas para interferir na fagocitose. As bactérias encapsuladas não disponibilizam moléculas antigênicas para reconhecimento pelos receptores dos fagócitos. Bactérias com cápsula são fagocitadas somente quando recobertas por anticorpos, portanto podem proliferar em indivíduos não imunes nos primeiros cinco dias após a infecção. Mesmo quando capturadas pelos fagócitos, muitas bactérias encapsuladas resistem à digestão intracelular (p. ex., *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) ou podem até matar os fagócitos (p. ex., estreptococos, estafilococos, *Bacillus anthracis*). Micobactérias, listérias e *Brucella* spp. são capazes de sobreviver no citoplasma de macrófagos não ativados e só podem ser mortas através de uma resposta imune mediada por células T_H1 dirigidas por linfocinas ativadoras de macrófagos.

Danos causados pela resposta imune contra bactérias

Estreptococos β-hemolíticos do grupo A causam inflamação na garganta e febre escarlatina, que são resolvidas com a indução de anticorpos específicos. Certos componentes de algumas cepas de estreptococos contêm epítopos que reagem cruzadamente com epítopos presentes no tecido cardíaco. Anticorpos que eliminam bactérias infectantes podem se ligar ao tecido cardíaco e causar a lise mediada por complemento e **citotoxicidade celular dependente de anticorpo** (doença cardíaca reumática). Além disso, os imunocomplexos circulantes podem se depositar na sinóvia e glomérulos, causando dor na articulação mediada por complemento e glomerulonefrite, respectivamente. A indução de anticorpos cruzados anticoração pelos estreptococos do grupo A é ilustrada na Fig. 10.1 (veja também Fig. 23.2).

A infecção persistente de macrófagos, por exemplo com *Mycobacterium tuberculosis* ou *Mycobacterium leprae*, provoca resposta imune crônica local mediada por células, devido à

Tabela 10.1 Mortalidade devida a doenças infecciosas no mundo

Doença infecciosa	Causa	Mortes anuais
Infecções respiratórias agudas (maioria pneumonia)	Bacteriana ou viral	4.300.000
Doenças diarreicas	Bacteriana ou viral	3.200.000
Tuberculose	Bacteriana	3.000.000
Hepatite B	Viral	1.000.000-2.000.000
Malária	Protozoário	1.000.000
AIDS	Viral	1.000.000
Sarampo	Viral	900.000
Tétano neonatal	Bacteriana	600.000
Coqueluche (*pertussis*)	Bacteriana	360.000

AIDS, síndrome da imunodeficiência adquirida.
De *The World Health Report* (1999), WHO, Genebra.

liberação constante de antígeno. A produção de linfocinas causa o acúmulo de grande número de macrófagos, muitos dos quais dão origem a células epitelioides ou se fundem para formar células gigantes (sincício). Essas células gigantes liberam alta concentração de enzimas líticas, que destroem o tecido ao redor. A incorporação de fibroblastos também ocorre, e o patógeno persistente torna-se protegido dentro de um **granuloma** necrótico, fibrótico. Como os macrófagos no granuloma são ativados, esse mecanismo também aumenta a ativação das células T *helper*. Os granulomas podem substituir áreas extensas de tecido normal, por exemplo nos pulmões de pacientes tuberculosos.

Imunidade a vírus

Os vírus não podem proliferar fora de células hospedeiras. O vírion infeccioso deve adsorver a célula suscetível via um receptor de membrana específico e entrar no citoplasma da célula. A replicação viral pode destruir ou não a célula hospedeira. Os genes virais podem ser incorporados dentro do genoma da célula hospedeira e permanecer em estado de **latência** por longos períodos. Em alguns casos, os genes virais integrados ativam oncogenes celulares e induzem transformação maligna.

Resumo dos mecanismos de defesa

- A produção viral induz as células infectadas a produzirem interferons (IFN) α e β, que protegem as células vizinhas de infecção. IFNs induzem enzimas que inibem a tradução do RNA mensageiro em proteínas e degradam o RNA mensageiro viral e da célula hospedeira, prevenindo efetivamente a célula hospedeira de dar suporte à replicação do vírus ou à própria replicação.
- Alguns vírus, notavelmente o vírus Epstein-Barr, se ligam a C1 e ativam a via clássica do complemento, resultando na lise induzida por MAC.
- Macrófagos rapidamente capturam os vírus de maneira inespecifica e os destroem. Alguns vírus, no entanto, são capazes de sobreviver e se multiplicar no interior de macrófagos. Os vírus não induzem normalmente os macrófagos para liberar citocinas inflamatórias.
- O processamento dos antígenos virais pelas células B e a sua apresentação às células T_H2 induzem a produção de anticorpos de alta afinidade. Anticorpos são efetivos contra vírus livres, assim como os ligados às células. Os vírus recobertos por anticorpos podem ser destruídos pela via clássica do complemento ou ser capturados pelos fagócitos contendo receptores para Fc ou receptores para complemento.
- Antígenos virais intracelulares são processados pela via endógena, e os peptídeos virais apresentados nas moléculas MHC de classe I podem ser reconhecidos pelas células T $CD8^+$ citotóxicas. Essas células efetoras destroem eficientemente as células infectadas por vírus e fornecem proteção a longo prazo contra infecção subsequente com o mesmo vírus.

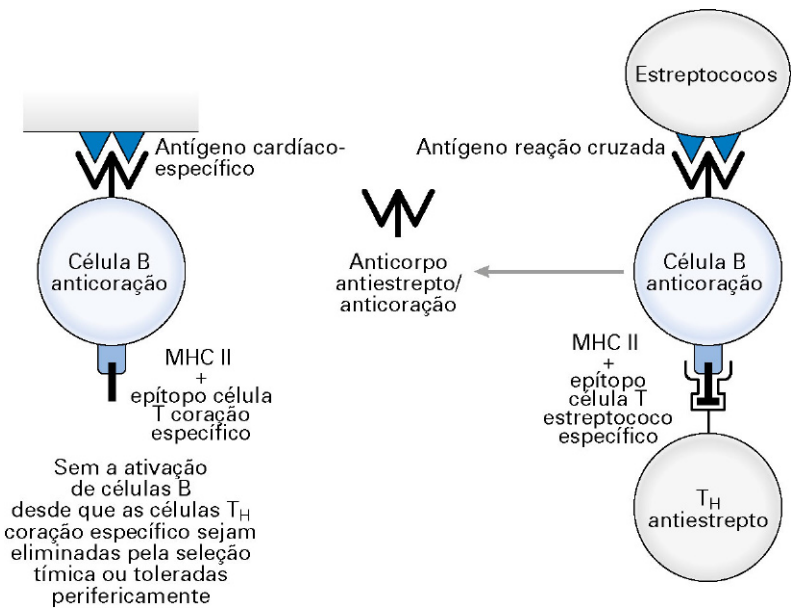


Fig. 10.1 Indução de anticorpos anticoração por estreptococos do grupo A.

- Os vírus livres capturados pelos macrófagos e processados pela via exógena estimulam as células T_H1 específicas a liberar IFN-γ, que, como IFN-α e IFN-β, protegem as células vizinhas de infecção.
- As células infectadas por vírus podem reduzir as moléculas MHC na superfície, e estas se tornam suscetíveis de eliminação pelas células *natural killer* (NK). IFN-γ ativa o mecanismo de destruição das células NK, mas paradoxalmente induz a uma nova expressão dos antígenos MHC nas células-alvo e a supressão da citotoxicidade da NK. No entanto, essas células-alvo podem ser suscetíveis à citotoxicidade pela célula T.

Estratégias de evasão viral

Certos vírus podem modificar a estrutura dos componentes que são alvos da resposta imune (**variação antigênica**). Mutações pontuais nos genes que codificam os antígenos virais causam pequenas alterações estruturais (variação antigênica — mutação ou ***antigenic drift***), enquanto trocas de grandes segmentos do material genético com outros vírus podem alterar toda a estrutura do antígeno (variação antigênica maior [reagrupamento] ou ***antigenic shift***). A mutação na hemaglutinina viral da influenza A ocorre antes dos pequenos surtos de influenza no inverno, enquanto as principais epidemias, como aquelas de 1918, 1957, 1968 e 1977, foram resultado de reagrupamentos da hemaglutinina e/ou neuraminidase.

Vírus que possuem capacidade de integrar seus genes dentro do genoma da célula hospedeira, como os herpesvírus humanos, provocam imunidade pouco eficaz, que falha em remover as células latentes infectadas. Os vírus que infectam as células do sistema imune podem inibir a sua função; por exemplo, vírus Epstein-Barr (células B); dengue, *lassa*, Marburg-Ebola, HIV (macrófagos).

Alguns herpesvírus e poxvírus podem induzir secreção de proteínas pela célula hospedeira, que mimetizam e interferem em reguladores imunes importantes, como as citocinas e os receptores de citocinas.

Danos causados pela resposta imune contra vírus

O vírus Epstein-Barr é um potente ativador policlonal T independente de células B. Induz as células B, incluindo aquelas contendo anti-BCR próprio, que são normalmente inativadas devido à eliminação da anti-T *helper* própria correspondente a secretar anticorpos. Vários vírus, notavelmente o vírus da hepatite B, podem causar doença autoimune crônica devido à liberação de antígenos próprios previamente sequestrados (isto é, não tolerantes) após a destruição tecidual. Deposição de complexos antígeno-anticorpos podem ativar o complemento nos vasos sanguíneos, articulações e glomérulos, causando vasculite, artrite e glomerulonefrite. As células T citotóxicas podem destruir as células hospedeiras essenciais exibindo antígenos virais; por exemplo, coxsackievírus (miocardites), vírus da caxumba (meningoencefalite) e vírus que causa danos à mielina da bainha nervosa (polineurite pós-viral).

HIV e AIDS

No fim de 2008, aproximadamente 40 milhões de pessoas em todo o mundo haviam se infectado com o HIV e aproximadamente 25 milhões morreram de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (Cap. 30). O vírus causa a depleção dos linfócitos T *helper* $CD4^+$ ao longo dos anos. Os pacientes infectados pelo HIV frequentemente sucumbem a infecções oportunistas (*Pneumocystis carinii*, *M. tuberculosis*, micobactérias atípicas, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Crytococcus*, *Cryptosporidium* e *Toxoplasma* spp., herpes simples, citomegalovírus) e podem desenvolver sarcoma de Kaposi, linfomas de células B e outras doenças malignas. Infecção no cérebro pelo HIV pode causar demência e encefalite.

A principal via de transmissão do HIV é por relações sexuais entre homem e mulher, mulher e homem, e homem e homem. Pode também ser transmitida da mãe para o feto através da placenta, durante o parto ou pela amamentação. Injeção direta na circulação sanguínea, por exemplo por múltiplos usuários de agulhas e seringas para injeção de drogas, também transmite HIV.

O ciclo de vida do HIV é mostrado na Figura 10.2. O vírus ganha acesso às células-alvo pela ligação da gp120 da sua superfície (glicoproteína de 120 KDa) ao CD4 na células T *helper* e em subtipos de macrófagos. Estes últimos podem também capturar o HIV opsonizado via Fc ou receptores do complemento. Um correceptor também é necessário para a infecção nas células-alvo: CXCR4, também conhecido como fusina ou *LESTR*, receptor para quimiocina SDF-1 e correceptor para infecção da célula T pelo HIV; CCR5, o receptor para quimiocina RANTES, MIP-1α e MIP-1p, correceptor para infecção de macrófagos. A gp41 viral induz a fusão com a membrana celular e a injeção na célula-alvo das duas fitas de informação genética viral, que é de RNA. Uma fita é destruída pela ribonuclease H viral, e a transcriptase reversa viral converte a fita restante em uma cópia de DNA, formando o molde para a síntese da segunda fita complementar pela DNA polimerase celular. A fita dupla de DNA é então integrada ao DNA da célula hospedeira pela integrase viral.

Pesquisas sobre os mecanismos patogênicos que fundamentam a progressão do estado de portador de HIV para AIDS revelaram uma dinâmica recíproca entre o vírus e o sistema imune. O vírus é normalmente transmitido de pessoa a pessoa dentro de macrófagos (macrófagos infectados são mais numerosos que as células T *helper* nas secreções genitais) ou como vírus livres. Macrófagos infectados contêm vírions HIV dentro de vacúolos citoplasmáticos; provavelmente IL-6 e TNF-a produzidos em resposta à captura fagocítica induziram uma lenta produção de vírion a partir do DNA proviral integrado. Quando macrófagos infectados penetram no novo hospedeiro, eles são destruídos, liberando o HIV. As células dendríticas transportam HIV para os linfonodos regionais, onde eles infectam as células T $CD4^+$.

A proliferação do HIV dentro dos linfonodos ocorre pelo longo período de latência clínica, mesmo que o paciente esteja bem e suas células T *helper* não estejam reduzidas. Às vezes, a estrutura do linfonodo torna-se comprometida. e a liberação generalizada do HIV causa rápida destruição das células T *helper*.

O brotamento do HIV das células T *helper* infectadas destrói a integridade da membrana celular. Além da forma direta de destruição das células infectadas, o HIV pode aparentemente destruir ou inativar as células T *helper* não infectadas através de vários mecanismos indiretos, muitos dos quais permanecem possíveis teoricamente em vez dos mecanismos com relevância clínica comprovada. Esses possíveis mecanismos patogênicos são mostrados nas Figuras 10.3-10.7.

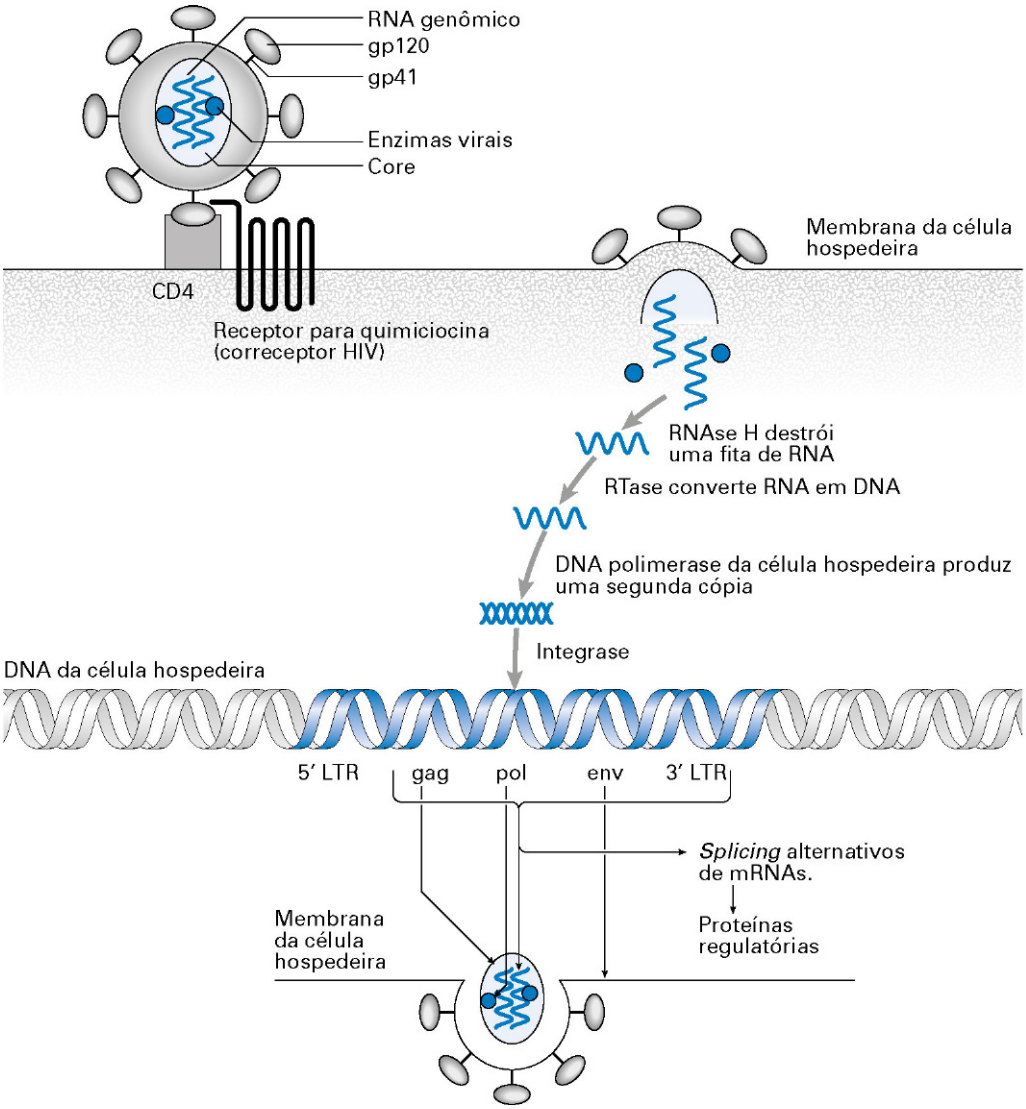


Fig. 10.2 Ciclo de vida do vírus da imunodeficiência humana (HIV). LTR, sequências longas e repetidas; mRNA, RNA mensageiro; RNAse, ribonuclease; RTase, transcriptase reversa.

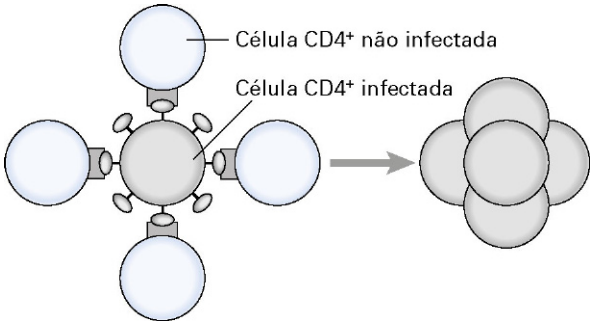


Fig. 10.3 Formação de células gigantes induzida pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A glicoproteína gp120 apresenta na superfície as células infectadas pelo HIV que se ligam à CD4 da célula não infectada; gp41 induz a fusão da célula adjacente e a produção de células gigantes infectadas (sincício) não funcionais. Assim, o HIV pode atravessar de uma célula a outra sem ser processado pela resposta imune do hospedeiro.

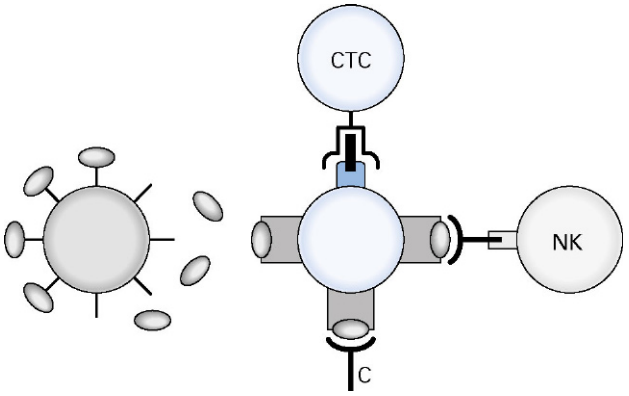


Fig. 10.4 Liberação de gp 120 solúvel. A glicoproteína gp120 liberada pela célula infectada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) pode se ligar à CD4 das células não infectadas, que podem então sofrer a citotoxicidade dependente de anticorpo ou de célula *natural killer* (NK) após a ligação do anticorpo anti-gp120. O processamento da gp120 no complexo principal de histocompatibilidade I (MHC I) forma a estrutura-alvo para a célula T citotóxica (CTC).

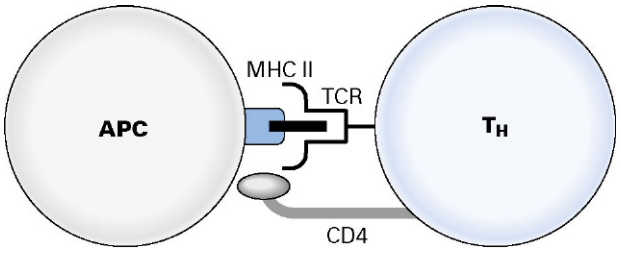


Fig. 10.5 Inibição da ativação da célula T *helper* (T_H): gp120 inibe a interação de CD4 com MHC classe II e TCR-peptídeo MHC classe II. APC, célula apresentadora de antígeno; MHC II, complexo principal de histocompatibilidade II; TCR, receptor da célula T.

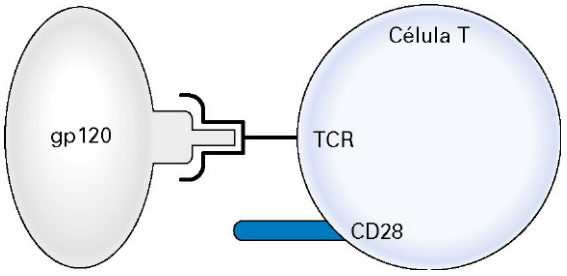


Fig. 10.6 Inativação da célula T: gp120 possui uma sequência homóloga com o complexo de histocompatibilidade II (MHC II) e pode se ligar ao receptores de célula T (TCRs). A transmissão do sinal 1 sem o sinal 2 (B27-CD28) inativa a célula T ou induz a apoptose.

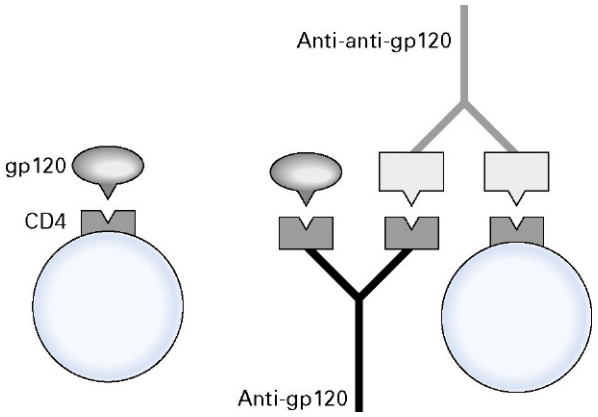


Fig. 10.7 Indução do anticorpo anti-CD4. O anticorpo anti-idiotípico contra gp120 reage cruzadamente com CD4. Células $CD4^+$ recobertas com anticorpos são destruídas pela via clássica do complemento (dependente de anticorpo) ou por citotoxicidade celular.

Durante o período clínico de latência, existe considerável infecção, destruição e substituição de células T CD4 +, com bilhões de novas células sendo infectadas e destruídas todo dia. Finalmente, o processo que leva à substituição de células T *helper* torna-se exaustivo, e o número de células diminui, causando deterioração da função imune. Os vírus podem reduzir a renovação de células T a partir das células-tronco hematopoéticas após a infecção na medula óssea. Além disso, as células T $CD4^+$ destruídas podem ser substituídas por células T $CD4^+$ ou $CD8^+$ em igual número; assim, a representação das células $CD8^+$ aumenta gradualmente, comparadas às células T $CD4^+$, e a atividade imunossupressora começa a dominar sobre a atividade auxiliar. Os macrófagos infectados por vírus são deficientes na produção de IL-12 e, portanto, não podem induzir as respostas do tipo T_H1. Em vez disso, a TH2 dominante leva a uma hipergamaglobulinemia e à produção de autoanticorpos e linfomas de células B.

Recentemente disponível, a combinação de novos antivirais altamente ativos interfere na proliferação viral e a destruição de células T, retardando a progressão da doença. O protótipo do antiviral que interfere na transcriptase reversa é a zidovudina, ou AZT. O atual tratamento para a AIDS é a combinação terapêutica utilizando regimes denominados **terapia antirretroviral altamente eficaz** (HAART) (Cap. 30).

Imunidade a parasitas

Resumo dos mecanismos de defesa

- Protozoários, como *Plasmodium* (malária), *Leishmania* (leishimaniose) e *Trypanosoma* (doença de Chagas, doença do sono), induzem os macrófagos a liberarem IL-1, IL-6 e TNF-α.
- Protozoários que sobrevivem dentro de macrófagos (p. ex., *Trypanosoma cruzi, Leishmania*) podem ser eliminados após a ativação de macrófagos pelas células T_H1.
- Anticorpos IgG e IgM são eficazes contra parasitas que circulam livremente no sangue (p. ex., *Trypanosoma brucei*, estágios esporozoítas e merozoítas de *Plasmodium*) e contra células infectadas por parasitas que expõem antígenos parasitários na superfície. A ativação do complemento leva à lise da célula-alvo e à opsonização para fagocitose.
- Anticorpos IgE são os principais contra helmintos como *Schistosoma*, *Trichinella*, *Strongyloides* e *Wucheria*. As células TH2 produzem IL-4 e IL-5 em resposta aos antígenos de helmintos apresentados pelas células B. A IL-4 estimula a troca para a produção de IgE, enquanto a IL-5 induz a eosinofilia. IgE ligada a receptores para Fc de mastócitos ou basófilos e a ligação cruzada de IgE por antígenos parasitários levam à liberação de fatores quimiotáticos de eosinófilos. Eosinófilos atraídos pelo parasita liberam a proteína catiônica eosinofílica e a proteína básica principal que danificam o tegumento do parasita.

Estratégias de evasão de parasitas

T. brucei possui glicoproteínas de superfícies variantes (VSGs). Existem vários genes para diferentes VSGs, mas somente um é expresso por vez. Após ter ocorrido a produção de anticorpos contra uma VSG, ela se solta da superfície e um novo gene VSG é expresso (**variação antigênica**). *Leishmania* esconde os seus antígenos de superfície quando exposto a anticorpo (**modulação antigênica**). Esquistossomas sintetizam antígenos semelhantes aos próprios do hospedeiro, como α_2-macroglobulina, mascaram a sua condição não própria e também adsorvem as moléculas do hospedeiro na sua superfície, como os antígenos eritrocitários, antígenos MHC, fatores do complemento e imunoglobulinas (**disfarce antigênico**).

Os parasitas possuem várias aptidões para supressão imune: *T. brucei* induz a ativação de células T supressoras. *Plasmodium* e *Leishmania* liberam antígenos solúveis que se ligam aos anticorpos antiparasitários e saturam os fagócitos. *T. cruzi* produz moléculas que inibem ou aceleram o decaimento da C3 convertase. *Leishmania* diminui a expressão de MHC de classe II nos macrófagos parasitados, reduzindo a sua

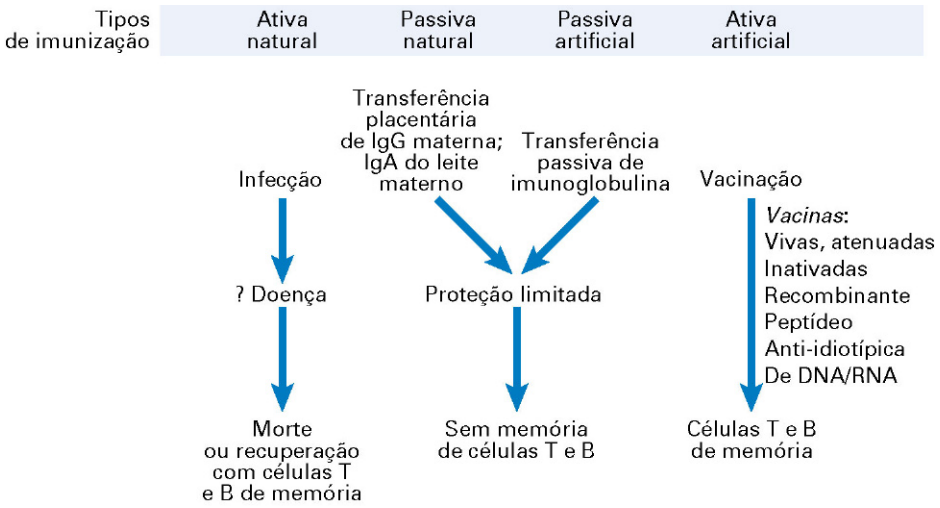


Fig. 10.8 Imunização natural e artificial. IgG, imunoglobulina G.

habilidade de apresentar peptídeos antigênicos para as células T CD4⁺. *Toxoplasma* previne a fusão dos vacúolos fagocíticos com os lisossomos. Esquistossomas liberam peptidades que clivam as imunoglobulinas associadas, e outros fatores que inibem a proliferação da célula T, liberação de IFN-γ e ativação de eosinófilos.

Danos causados pela resposta imune a parasitas

Os helmintos induzem não somente IgE específicas contra parasitas, mas também IgE policlonal, que pode dar origem a manifestações de alergia, como urticária e angioedema. A rápida liberação de grande quantidade de antígeno parasitário pode ativar um choque anafilático fatal.

Antígenos parasitários que reagem cruzadamente com antígenos do hospedeiro (p. ex., antígenos de *T. cruzi* que reagem cruzadamente com antígenos cardíacos) e parasitas recobertos com antígenos próprios podem induzir uma resposta autoimune aos tecidos do hospedeiro (cf. Fig. 10.1).

Complexos imunes circulantes contendo antígenos parasitários podem causar lesão tecidual como visto na malária, tripanossomíase e esquistossomose. A fibrose portal é devida a granulomas mediados por células T em resposta aos ovos de esquistossoma.

Imunidade a fungos

Infecções fúngicas podem ser **superficiais** (p. ex., micose causada por *Trichophyton rubruns*, candidíase oral e vulvovaginite causada por *Candida albicans*), **subcutânea** (p. ex., abscessos e ulceração causada por *Sporothrix schenkii*) ou **sistêmicas** (p. ex., histoplasmose, coccidioidomicoses, candidíase sistêmica, criptococose e aspergilose).

Nos indivíduos saudáveis, e mesmo em pacientes imunodeficientes, com deficiências na produção de anticorpos, as infecções fúngicas geralmente permanecem localizadas e se resolvem rapidamente. Do contrário, pacientes com deficiências nas células T ou neutrófilos podem sofrer de infecções crônicas, indicando que as mesmas são células importantes na imunidade a fungos.

A produção de anticorpos antifungos pode resultar em doença alérgica mediada por IgE (p. ex., aspergiloses alérgicas broncopulmonares) ou doença por imunocomplexos mediada por IgG (p. ex., quando *Aspergillus* crescem para formar aspergiloma em cavidades pulmonares preexistentes. *Histoplasma*, *Coccidioide* e *Cryptococcus* podem induzir a formação de granulomas pulmonares.

Vacinação

A infecção natural geralmente produz proteção para toda a vida, com o desenvolvimento de células T e B de memória capazes de responder rapidamente a desafios subsequentes pelo mesmo agente. Muitas infecções causam sintomas clínicos severos e até morte, podendo ser prevenidas através de células indutoras de memória antes que ocorra a exposição ao patógeno (Fig. 10.8).

Imunização passiva

A transferência passiva de anticorpos maternos durante a gravidez e a amamentação garante proteção limitada para o bebê recém-nascido, mas após o catabolismo desses anticorpos essa proteção é perdida. A vacinação para induzir as células B de memória não é bem-sucedida durante o período neonatal, pois os anticorpos maternos neutralizam os antígenos vacinais, embora a indução de células T de memória possa ser alcançada nesse período.

A proteção de curta duração pode também ser alcançada mais tarde por transferência passiva de imunoglobulinas. A curta imunização passiva utilizando globulinas hiperimunes ou anticorpos monoclonais pode ser útil como profilaxia pós-exposição — por exemplo, após a exposição ao vírus da raiva.

Imunização ativa

As células T e B de memória podem ser induzidas com mais sucesso utilizando **vacinas vivas** contendo micro-organismos que foram atenuados para reduzir a sua virulência. Uma única dose é normalmente suficiente para induzir as imunidades sistêmica e de mucosa. Aos pacientes imunocomprometidos não deve ser fornecida a vacina viva, devido ao perigo de infecção disseminada.

Vacinas inativadas consistem em micro-organismos inteiros mortos, produtos de micro-organismos ou subunidades dos mesmos. Como não existe replicação do micro-organismo nas

vacinas, para fornecer a estimulação imune por vários dias as vacinas inativadas devem ser administradas em várias doses na presença de um **adjuvante**. O adjuvante mais utilizado em vacinas humanas é o alúmen, que forma um precipitado com as proteínas antigênicas e de onde os antígenos são liberados lentamente para o sistema imune.

Toxoides consistem em exotoxinas bacterianas atenuadas que se tornaram inofensivas pelo tratamento com formaldeído. Pode-se aumentar a antigenicidade pela combinação com suspensões de outras bactérias contendo endotoxinas, por exemplo, a vacina tríplice difteria-tétano-coqueluche (Cap. 36). A vacinação com toxoide induz anticorpos antitoxoide que são capazes de se ligar à toxina e neutralizar o seu efeito.

As vacinas atualmente disponíveis para imunização ativa são mostradas na Tabela 10.2, e os esquemas de vacinação recomendados são mostrados na Tabela 10.3.

Novas abordagens para o desenvolvimento de vacinas

Vacinas comprovadamente eficazes ainda não estão atualmente disponíveis contra muitos dos campeões em mortalidade, notavelmente malária, doenças parasitárias e HIV. Mesmo as vacinas de uso regular não são consideradas 100% efetivas. A maioria delas induz efetivamente os anticorpos, mas são pouco eficazes para estimular a imunidade mediada por células. Tem sido sugerido que as vacinas atuais, administradas no início da vida, polarizam a produção de citocinas para a resposta do tipo 2, tanto quanto a do tipo 1, e que o aumento da prevalência de asma e alergias poderia ser, em parte, consequência da imunização com vacinas indutoras de IL-4. Entretanto, novas abordagens para o desenvolvimento de vacinas prometem maior controle das doenças infecciosas em futuro próximo.

Tabela 10.2 Agentes imunizantes atualmente disponíveis

Vacina	Formulação
Antraz	*Bacillus anthracis* inativados
BCG (tuberculose)[a]	*Mycobacterium bovis* vivos, atenuados
Cólera	*Vibrio cholerae* inativados
Difteria[a]	Toxoide
Haemophilus influenzae	Polissacarídeo capsular conjugado a proteínas
Vírus da hepatite B[a]	Proteínas virais recombinantes
Influenza[a]	Vírus inativados
Sarampo[a]	Vírus vivos atenuados
Meningococo	Polissacarídeos capsulares
Caxumba[a]	Vírus vivos atenuados
Pertussis	*Bordetella pertussis* inteira morta
Peste	*Yersinia pestis* inativada
Pneumococos	Polissacarídeo capsular de *Streptococcus pneumoniae*
Poliomielite[a]	Vírus inativados ou vivos atenuados
Raiva	Vírus inativados
Rubéola[a]	Vírus vivos atenuados
Tétano[a]	Toxoide
Tifoide	*Salmonela typhi* inativada ou viva atenuada
Febre amarela	Vírus vivos atenuados

[a]Vacinas disponíveis para trabalhadores no atendimento odontológico.
BCG, bacilo Calmette-Guérin.

Tabela 10.3 Esquemas de imunizações recomendados

Idade	BCG	Pólio	HBV	Haem	DTP	DT	Tet	MMR	Rub	Pneu	Flu
Nasc.	√		√								
1° mês			√								
2-4 meses		√		√	√						
3-5 meses		√	√	√	√						
4-6 meses		√		√	√						
12 meses								√			
18 meses				√	√						
5-6 anos						√		√			
10-14 anos	√[a]					√			√		
15-18 anos		√					√+				
50 anos										√	
65 anos											√

[a]Se der negativo no teste cutâneo de Mantoux. + Repetir a cada 10 anos.
BCG, bacilo Calmette-Guérin; Pólio, poliomielite; HBV, vírus da hepatite B; Haem, *Haemophilus influenzae*; DTP, difteria-tétano-coqueluche; DT, difteria-tétano; Tet, tétano; MMR, sarampo-caxumba-rubéola; Rub, rubéola; Pneu, pneumococo; Flu, influenza.
Nota: Esses esquemas são relativamente padrões, apesar de pequenas variações geográficas no programa ocorrerem devido à prevalência da doença.

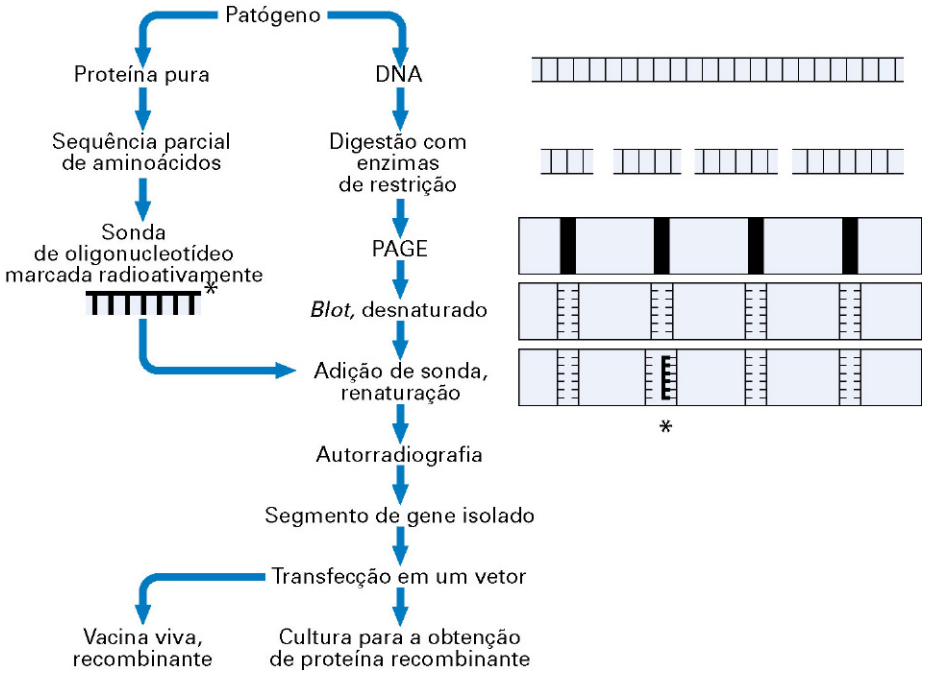


Fig. 10.9 Vacinas recombinantes. PAGE, eletroforese em gel de poliacrilamida.

Uma forma de aumentar a eficácia das vacinas inativadas poderia ser o desenvolvimento de **adjuvantes** mais eficientes. O adjuvante completo de Freund, que contém óleo, detergente e micobactérias, é um potente estimulador da resposta T e B em modelos animais experimentais, mas é muito tóxico para uso em seres humanos. O princípio ativo da micobactéria, o dipeptídeo muramil, aumenta fortemente a atividade de macrófagos, não é tóxico e pode ser útil nas vacinas humanas. Complexos imunes (ISCOMs), preparados a partir de saponina, colesterol e fosfatidilcolina, podem fornecer um veículo para a apresentação de proteínas ao sistema imune e induzir a memória de células T e B.

Vacinas inativadas produzidas com todos os micro-organismos podem conter proteínas que estimulam tanto a resposta imune protetora como a não protetora — até mesmo supressora. As vacinas de subunidades contendo somente proteínas que induzem proteção podem ser muito mais eficazes que as preparações cruas.

As modernas vacinas de subunidades estão agora sendo produzidas pela **tecnologia de DNA recombinante** (Fig. 10.9). Os antígenos proteicos candidatos devem ser primeiro identificados e purificados de modo que uma sequência parcial de aminoácido possa ser determinada. Uma sonda de oligonucleotídeo consistindo na sequência de nucleotídeos correspondente é então construída e marcada com radioisótopos.

Em seguida, o DNA é extraído do patógeno, digerido com enzimas de restrição e os fragmentos de DNA são separados por eletroforese em gel de poliacrilamida (PAGE). Após *West-blotting* em nitrocelulose, o DNA é desnaturado pelo calor. A sonda é adicionada e se liga à sequência complementar quando a temperatura é reduzida, identificando, portanto, o segmento de gene pertinente. A autorradiografia revela sua posição no *blot* e o gel de poliacrilamida original pode ser cortado para obter o gene. Este é então transfectado no DNA da célula hospedeira apropriada (bactéria, levedura, inseto ou humana). Quando a célula hospedeira é cultivada, as proteínas recombinantes, assim como as da célula hospedeira, são sintetizadas.

Essa tecnologia é particularmente útil para a produção de proteínas antigênicas de vírus que são difíceis de cultivar, e uma vacina altamente eficiente de hepatite B recombinante já está em uso na rotina. As vacinas de DNA oferecem vantagens sobre muitas das vacinas existentes porque a proteína codificada é expressa na sua forma natural no hospedeiro. As vacinas de DNA causam a expressão prolongada do antígeno que as produz gerando memória imunológica significativa.

Vacinas de peptídeos sintéticos contendo somente epítopos relevantes da proteína antigênica também estão sendo produzidas e mostraram-se eficazes em modelos experimentais animais. Em teoria, poderia ser possível a construção de vacinas contendo os epítopos de células T e B na molécula carreadora como a poli-L-lisina. Para patógenos submetidos a variações antigênicas, notavelmente o HIV, isso pode ser possível na construção de vacinas de peptídeos contendo arranjos suficientemente grandes de peptídeos para proteger contra a maioria das variantes do patógeno. Como os peptídeos não são imunogênicos como as proteínas, têm sido utilizados adjuvantes e conjugados para auxiliar no aumento da imunidade protetora aos peptídeos sintéticos.

Vacinas vivas recombinantes também oferecem uma promessa considerável. Segmentos de genes codificando para proteínas de patógenos podem ser inseridos em vetores atenuados como vaccínia, bacilo Calmette-Guérin (BCG) ou adenovírus. As proteínas imunizantes são liberadas durante o período em que o vetor replica no hospedeiro. Micro-organismos vivos e incompetentes na sua replicação podem ser construídos para a utilização como vacinas através da remoção de alguns dos genes envolvidos na replicação, apesar de que uma posterior reversão para o seu estado patogênico poderia ser difícil eliminar.

Anticorpos anti-idiotípicos podem ser usados como vacinas em vez de proteínas dos patógenos. O antígeno da proteína (X) é usado para formar anticorpos monoclonais em camundongos; a região V do anti-X é então utilizada para imunizar um segundo camundongo. O monoclonal anti-anti-X resultante possui propriedades antigênicas semelhantes ao

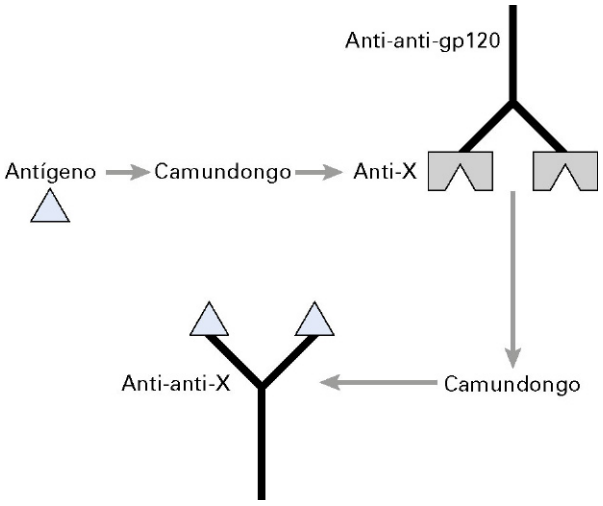


Fig. 10.10 Vacinas anti-idiotípicas.

próprio X (Fig. 10.10). Isolando-se os genes V do hibridroma produzindo anti-anti-X, vacinas anti-idiotípicas podem ser produzidas utilizando a tecnologia do DNA recombinante.

Os recentes progressos na produção de vacinas genéticas, utilizando RNA ou DNA codificando para as proteínas específicas de patógenos, têm sido encorajadores. Quando injetado por via intramuscular, a informação permanece não integrada na célula muscular, mas garante a expressão a longo prazo da proteína imunogênica enovelada e glicosilada apropriadamente e de forte resposta imune celular, assim como humoral. Em camundongos, as vacinas de DNA têm sido usadas para induzir imunidade protetora mediada por células contra leishmaniose, tuberculose e malária. Um teste da vacina de DNA contra malária em seres humanos mostrou a indução de células T citotóxicas específicas para malária. A tecnologia do DNA recombinante, acoplada com a identificação de epítopos virais e bacterianos para a resposta de T e B levará a vacinas mais seguras no futuro, fáceis de administrar e acessíveis para a maioria das populações no mundo, especialmente para os países em desenvolvimento.

FATOS-CHAVE

- As doenças infecciosas são responsáveis por 30% das doenças ameaçadoras no mundo.
- Todos os mecanismos imunológicos descritos nos dois capítulos anteriores são envolvidos na defesa contra patógenos.
- Os micro-organismos desenvolveram várias estratégias para evitar as defesas imunes.
- A resposta imune contra patógenos pode causar secundariamente lesões ao tecido do hospedeiro.
- A infecção natural pode produzir proteção prolongada contra a reinfecção com o mesmo patógeno, com indução de linfócitos T e B de memória.
- Algumas mas não todas as doenças infecciosas podem ser prevenidas pela vacinação na infância utilizando patógenos vivos atenuados ou inativados ou seus produtos.
- As vacinas atualmente disponíveis são melhores indutoras de citocinas tipo 2 em vez do tipo 1 e, portanto, induzem imunidade humoral,mas sempre pouca imunidade mediada por células.
- Novas abordagens são necessárias para produzir uma vacina adequada contra as atuais infecções campeãs de mortalidade. As vacinas genéticas parecem oferecer uma promessa a esse respeito, induzindo fortemente tanto a resposta mediada por células como a humoral em estudos com animais e humanos.

Leituras sugeridas

Janeway, C. A., Jr., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001). *Immunobiology* (5th ed.). New York: Garland Publishing.

Mims, C., Playfair, J., Roitt, I., Wakedin, D., & Williams, R. (1998). Vaccination. In *Medical microbiology* (2nd ed.), Ch. 15. St Louis: Mosby Year Book.

Powell M. F., & Newman H. J. (Eds). (1995). *Vaccine design*. New York: Plenum.

Roitt, I. M. (2006). *Roitt's essential immnunology* (11th ed.). Oxford: Blackwell.

Roitt, I., Brostoff, J. & Male, D. (2006). Vacination. In *Immunology* (7th ed), Ch. 19. London: Mosby.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

10.1 Quais das afirmações a seguir são verdadeiras?

A polimorfonucleares e macrófagos ligam as moléculas de carboidratos na parede celular bacteriana antes de fagocitá-las
B alguns anticorpos que eliminam bactérias infectantes podem causar citotoxicidade celular dependente de anticorpos
C interferons induzem enzimas que inibem a tradução do RNA mensageiro em proteínas
D os vírus normalmente induzem os macrófagos a liberar citocinas inflamatórias
E variação antigênica maior (reagrupamento, *antigenic shift*) no vírus influenza pode resultar em doença pandêmica

10.2 Quais das afirmações a seguir são verdadeiras?

A o peptídeoglicano da parede celular bacteriana pode ser destruído pela lisozima presente na saliva
B *Streptococcus pneumoniae* resistem à digestão fagocítica devido à sua cápsula
C herpesvírus humanos possuem a habilidade de integrar os seus genes no genoma da célula hospedeira e escapar das defesas imunes
D a terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART) pode prevenir a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana
E nas infecções fúngicas, a produção de anticorpos antifungos pode levar a doenças alérgicas mediadas por imunoglobulina E (IgE)

10.3 Quais das afirmações a seguir sobre vacinas são verdadeiras?

A as células T e B de memória podem ser induzidas com sucesso utilizando vacinas vivas (assim como inativadas)
B vacinas de toxoides contêm anticorpos para a toxina específica
C aos pacientes imunocomprometidos não devem ser dadas vacinas vivas
D a vacina da influenza deve ser fornecida a todos os trabalhadores do atendimento odontológico
E a vacina BCG é eficaz para a prevenção da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*

10.1	10.2	10.3
A V	A V	E V
B F	B V	C V
C V	C V	D F
D F	D F	D V
E V	E V	E V

PARTE **TRÊS**

Micro-organismos relevantes em odontologia

Esta seção descreve as características de micro-organismos importantes que são particularmente relevantes para a odontologia. As informações aqui apresentadas estão intimamente relacionadas ao restante do livro: os capítulos desta seção devem ser revistos em conjunto com aquelas sobre doenças sistêmicas e da cavidade oral apresentadas nas Partes 4 e 5.

- Estreptococos, estafilococos e micrococos
- Lactobacilos, corinebactérias e propionibactérias
- Actinomicetos, clostrídios e espécies de *Bacillus*
- *Neisseriaceae, Veillonella*, parvobactérias e *Capnocytophaga*
- Enterobactérias
- *Vibrio Campylobacter* e *Wolinella*
- *Bacteroides*, *Tannerella*, *Porphyromonas* e *Prevotella*
- Fusobactérias *Leptotrichia* e espiroquetas
- Micobactérias e legionelas
- Clamídias, riquétsias e micoplasmas
- Vírus de relevância para odontologia
- Fungos de relevância para odontologia

CAPÍTULO **11**

Estreptococos, estafilococos e micrococos

Os estreptococos compreendem um grupo diverso de cocos Gram-positivos, que tem sido continuamente submetido a revisões taxonômicas. Encontram-se amplamente distribuídos nos seres humanos e animais, principalmente como integrantes da microbiota normal. Poucas espécies causam significativa morbidade em seres humanos. Os **estreptococos orais**, que incluem o grupo *mutans*, são membros importantes do gênero. Outro grupo frequente de cocos Gram-positivos, os **estafilococos**, são habitantes da pele, incomumente isolados da cavidade oral, mas são agentes significativos de muitas infecções humanas piogênicas (com presença de pus).

Estreptococos

Propriedades gerais

Características

São cocos Gram-positivos, catalase-negativos, esféricos ou ovais, em pares e cadeias; têm 0,7-0,9 μm de diâmetro. A formação em cadeias é mais bem visualizada a partir de culturas em meio líquido ou pus.

Cultura

Esses cocos crescem bem em ágar sangue; entretanto, pode ser necessário o enriquecimento do meio com glicose e soro. Reações hemolíticas típicas são produzidas em ágar sangue (Fig. 11.1):

- **α-hemólise**: zona estreita de hemólise parcial e descoloração esverdeada (viridans) ao redor da colônia; por exemplo, estreptococos viridans
- **β-hemólise**: zona larga, clara e translúcida de hemólise completa ao redor da colônia; por exemplo, *Streptococcus pyogenes*
- **sem hemólise** (γ-hemólise); por exemplo, estreptococos não hemolíticos.

Sorologia

Carboidratos antigênicos estão presentes na parede celular desses micro-organismos e são relacionados à virulência. Assim, por meio da sorotipagem, são classificados em **grupos de Lancefield**, procedimento útil na identificação das espécies β-hemolíticas mais virulentas. Atualmente, 20 grupos de Lancefield (A-H e K-V) são reconhecidos, mas nem todos são igualmente importantes como patógenos humanos. Os que merecem destaque são os seguintes:

- **grupo A**: inclui o importante patógeno humano *Streptococcus pyogenes*
- **grupo B**: contém uma espécie, *Streptococcus agalactiae*, que habita o trato genital feminino; causa infecções em recém-nascidos
- **grupo C**: causa principalmente doenças em animais
- **grupo D**: inclui os enterococos (*Enterococcus faecalis* etc.) e está ranqueado próximo ao grupo A como causador de infecções em seres humanos.

Streptococcus pyogenes (grupo A)

Hábitat e transmissão

O hábitat normal dessa espécie é o trato respiratório superior humano e a pele; pode sobreviver na poeira por algum tempo. A disseminação é por gotículas dispersas no ar e pelo contato.

Características

É encontrado como comensal na orofaringe de uma minoria de adultos saudáveis, sendo mais comum em crianças (cerca de 10%). Cresce bem em ágar sangue, com halo característico de β-hemólise. Algumas cepas formam colônias mucosas como resultado da presença de cápsula de ácido hialurônico. A presença de cápsula pode contribuir para a virulência, por conferir resistência à fagocitose.

Exotoxinas e enzimas

Produz grande número de substâncias biologicamente ativas, tais como:

- **estreptoquinase**: enzima proteolítica que lisa a fibrina
- **hialuronidase**: atua no material que liga o tecido conjuntivo, causando aumento da invasibilidade (por isso chamada de fator de disseminação)
- **DNAses** (estreptodornases): atua em DNA extracelular
- **hemolisinas** (estreptolisinas, leucocidinas): mediadas por fagos, são responsáveis pela característica eritematosa na escarlatina.

(*Nota*: nem todos esses produtos são produzidos por todas as cepas; a ação combinada de enzimas e toxinas contribui para a patogenicidade.)

Cultura e identificação

O cultivo em ágar sangue produz colônias β-hemolíticas características (lise do sangue devida às estreptolisinas O e S). Um esfregaço corado pelo Gram pode mostrar cocos em

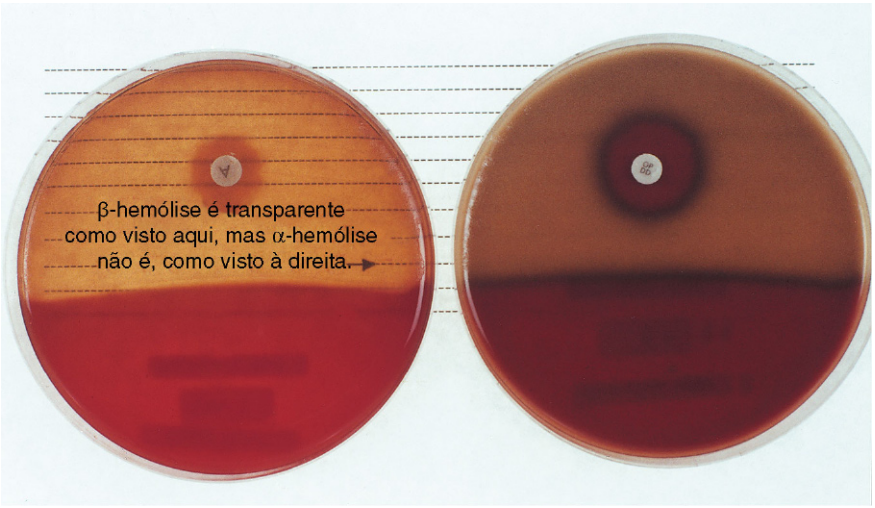


Fig. 11.1 α e β-hemólise: colônias β-hemolíticas (p. ex., *Streptococcus pyogenes*) produzem transparência completa do ágar sangue, enquanto colônias α-hemolíticas (p. ex., *Streptococcus pneumoniae*) não o fazem. Observe também a suscetibilidade de *S. pneumoniae* a um disco impregnado com optoquina.

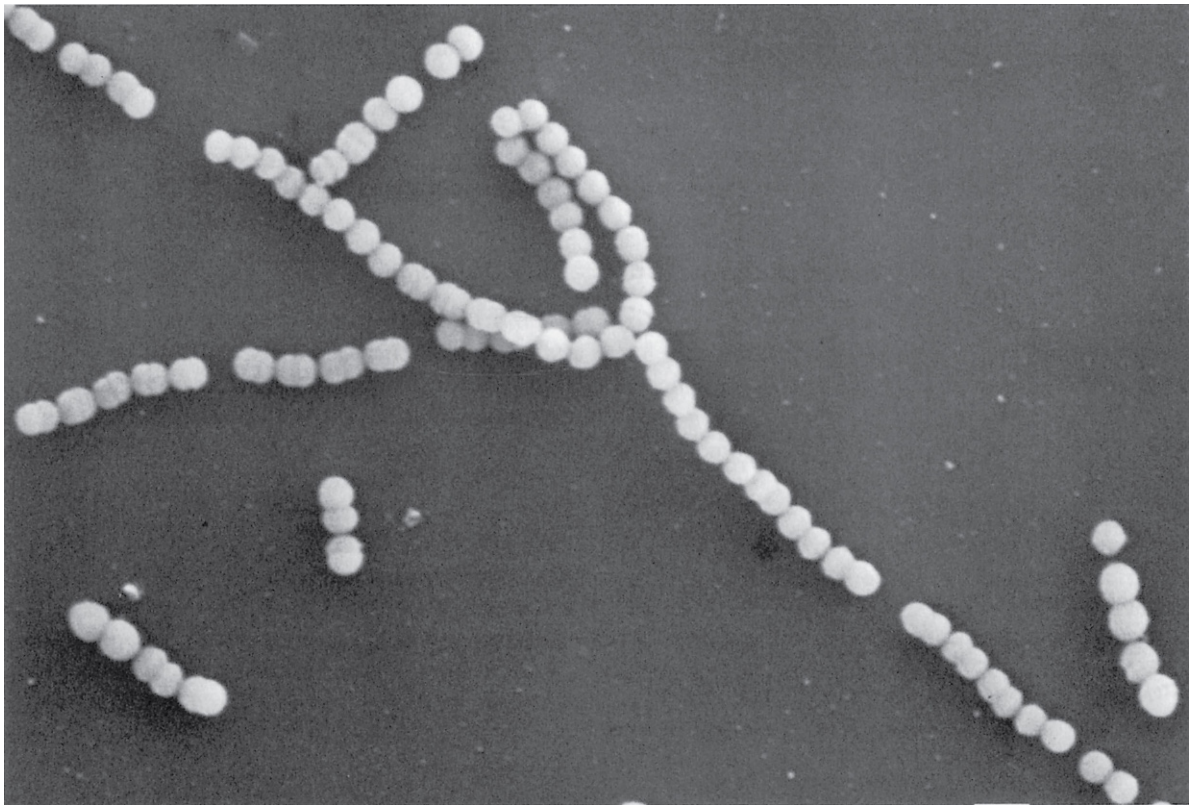


Fig. 11.2 Microscopia eletrônica de varredura de uma cadeia de estreptococos.

cadeia característicos (Fig. 11.2) que se desenvolvem melhor em meio líquido do que em meio sólido. A cepa pode ser identificada presuntivamente como *Streptococcus pyogenes* se for sensível à bacitracina.

Caso haja suspeita de febre reumática, devem ser titulados os anticorpos antiestreptolisina O (ASO) do paciente, que vão mostrar a exposição prévia a *Streptococcus pyogenes*.

Patogenicidade

Streptococcus pyogenes causa diversas infecções; sendo as mais importantes:

- amigdalite e faringite
- abscesso peritonsilar (agora raro)
- escarlatina
- mastoidite e sinusite
- otite média (infecção no ouvido médio)
- infecções de feridas levando à celulite e linfangite (erisipela)
- impetigo (infecção na pele).

Complicações

Após um episódio de infecção, alguns pacientes desenvolvem complicações, como febre reumática, glomerulonefrite

e eritema nodoso, que podem ter efeitos duradouros. Note que:

- na celulite, a hialuronidase ("fator de disseminação") atua na disseminação subcutânea da infecção
- a toxina eritrogênica causa a erupção cutânea na escarlatina
- a manifestação da febre reumática, após a infecção estreptocócica, é causada por reação imunológica cruzada entre o antígeno bacteriano e o tecido cardíaco humano, e a glomerulonefrite aguda é causada por ligação de complexos imunes aos glomérulos (Cap. 23).

Tratamento e prevenção

A penicilina é o antimicrobiano de escolha; a eritromicina é adequada para pacientes hipersensíveis à penicilina. Nenhuma vacina está disponível.

Streptococcus agalactiae (grupo B)

Essa espécie tem sido reconhecida de forma crescente como patógeno humano, especialmente como causa de meningite e sepse em recém-nascidos.

Hábitat e transmissão

É encontrado na vagina humana; podem ocorrer indivíduos portadores na região anorretal. Os recém-nascidos adquirem a infecção da mãe colonizada por ocasião do parto ou durante a amamentação.

Características

Cocos Gram-positivos em cadeias.

Cultivo e identificação

Esfregaços corados pelo Gram e culturas apresentando colônias β-hemolíticas em ágar sangue; colônias em ágar sangue são geralmente maiores do que as de *Streptococcus pyogenes*. O grupo de Lancefield é determinado pela utilização de antissoro específico para polissacarídeo da parede celular.

Patogenicidade

Toxinas e fatores de virulência não foram identificados. Essa espécie causa meningite e septicemia neonatal; também está associada a aborto séptico e sepse ginecológica.

Tratamento e prevenção

Penicilina é o antimicrobiano de escolha; eritromicina é adequada para pacientes hipersensíveis à penicilina. Antibióticos profiláticos podem ser dados ao recém-nascido se a mãe apresentar cultura positiva.

Estreptococos orais

Estreptococos orais, que habitam principalmente a orofaringe, são um grupo misto de micro-organismos com características variáveis. Novas técnicas de tipagem, particularmente aquelas baseadas em biologia molecular, têm revelado a natureza complexa da origem e a taxonomia desse grupo. Por isso, a nomenclatura dos estreptococos orais sofre mudanças de forma contínua. Apresentam tipicamente α-hemólise em ágar sangue, mas isso não é uma característica constante porque algumas cepas são não hemolíticas e outras são β-hemolíticas. Os estreptococos orais podem ser divididos em quatro **grupos principais**:

1. grupo *mutans*
2. grupo *salivarius*
3. grupo *anginosus*
4. grupo *mitis*.

Cada um desses grupos é composto por determinado número de espécies (Tabela 11.1).

Tabela 11.1 Algumas espécies reconhecidas de estreptococos orais

Grupo	Espécies
Grupo *mutans*	*S. mutans*, sorotipos *c, e, f*
	S. sobrinus, sorotipos *d, g*
	S. cricetus, sorotipo *a*
	S. rattus sorotipo *b* e outros
Grupo *salivarius*	*S. salivarius*
	S. vestibularis
Grupo *anginosus*	*S. constellatus*
	S. intermedius
	S. anginosus
Grupo *mitis*	*S. sanguinis*
	S. gordonii
	S. parasanguinis
	S. oralis e outros

Hábitat e transmissão

Os estreptococos compõem uma grande proporção da microbiota oral residente. Sabe-se que cerca de um quarto do total da microbiota cultivável do biofilme supra e subgengival e metade das cepas isoladas da língua e saliva são estreptococos. São transmitidos verticalmente da mãe para a criança. A endocardite infecciosa causada por esses micro-organismos (amplamente referidos como estreptococos *viridans*) é geralmente o resultado da sua entrada na corrente sanguínea durante procedimentos cirúrgicos na cavidade oral e, às vezes, até mesmo devido à escovação dos dentes.

Cultivo e identificação

Cocos Gram-positivos em cadeias; α-hemolíticos; catalase-negativos. O crescimento não é inibido pela bile ou optoquina (cloridrato de etil-hidrocupreína), diferentemente dos pneumococos. Conjuntos de provas disponíveis comercialmente (*kits* comerciais) são úteis na identificação laboratorial desses micro-organismos.

Patogenicidade

Os estreptococos do grupo *mutans* são os principais micro-organismos correlacionados à cárie dentária (mas, na ausência de fatores predisponentes, como sacarose, não são capazes de causar cárie). Apresentam capacidade característica de produzir quantidades volumosas de substância viscosa extracelular

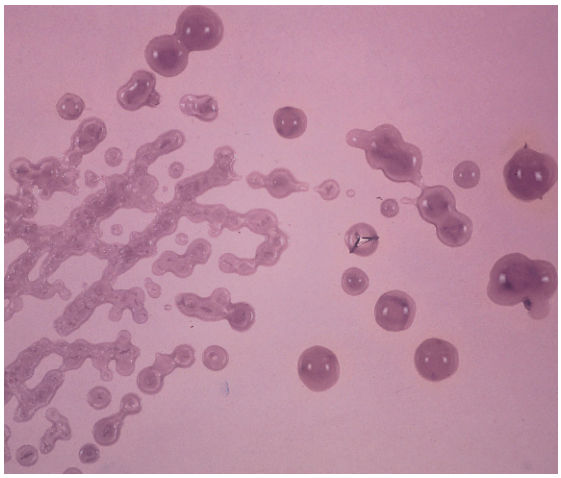


Fig. 11.3 Colônias mucoides de *Streptococcus mutans* decorrente, principalmente, da formação de polissacarídeos extracelulares.

na presença de dieta contendo carboidratos (Fig. 11.3), o que auxilia a adesão ao esmalte dentário e a ligação de uma célula bacteriana a outra.

Também são importantes agentes de endocardite infecciosa, contribuindo com cerca de 60% dos casos. Normalmente, os micro-organismos liberados durante os procedimentos odontológicos atingem válvulas cardíacas danificadas e causam a endocardite infecciosa (Cap. 24).

Tratamento e prevenção

Profilaxia antimicrobiana deve ser sempre administrada antes de procedimentos dentários (Cap. 24) em pacientes que apresentem risco para endocardite infecciosa (p. ex., aqueles que apresentem lesões em válvulas cardíacas ou próteses).

Veja o Capítulo 32 para cáries.

Streptococcus mutans

Streptococcus mutans ganhou notoriedade nos anos 1960, quando foi demonstrado que a cárie poderia ser induzida e transmitida experimentalmente em animais pela inoculação oral do micro-organismo. O nome *mutans* resulta da frequente transição entre uma fase cocoide e outra cocobacilar. Atualmente, sete espécies de estreptococos do grupo *mutans* e oito sorotipos (*a-h*), baseados no antígeno carboidrato específico presente na parede celular, são reconhecidos em seres humanos e animais. A espécie *Streptococcus mutans* limita-se aos isolados de seres humanos, pertencentes a três sorotipos (*c*, *e* e *f*).

Outros estreptococos orais

Um grupo de micro-organismos orais classificados anteriormente como **estreptococos nutricionalmente variantes** (*Streptococcus adjacens*, *Streptococcus defectivus*), que são isolados em condições ambientais apropriadas, foi atribuído a um novo gênero chamado *Abiotrophia*. Ainda não está bem caracterizado o papel desses micro-organismos nas doenças orais.

Streptococcus pneumoniae (pneumococos)

Esse micro-organismo causa diversas doenças, como pneumonia e meningite em adultos, e otite média e sinusite em crianças.

Hábitat e transmissão

É um comensal do trato respiratório superior; até 4% da população é portadora de pequenas quantidades dessa bactéria. A transmissão ocorre através de gotículas respiratórias.

Características

Cocos Gram-positivos em forma de lança, aos pares (diplococos) ou em cadeias curtas; as células são geralmente capsuladas; α-hemolíticos em ágar sangue; catalase-negativos; anaeróbios facultativos (ou seja, crescem tanto em condições aeróbias quanto anaeróbias).

Cultivo e identificação

Forma colônias α-hemolíticas. Após dois dias de incubação, as colônias aparecem tipicamente como "peças de jogo de damas", devido a uma depressão central (resultado de autólise espontânea das células no centro da colônia). A espécie é diferenciada dos outros estreptococos α-hemolíticos pela sua sensibilidade à optoquina e solubilidade em bile (Fig. 11.1). A observação do intumescimento capsular com antissoro tipo-específico (reação de *quellung*) confirma a identificação e é o método-padrão de referência. O teste de aglutinação pelo látex (Fig. 6.7 Fig. 6.7) para detecção do antígeno capsular no líquido cefalorraquidiano pode ser útil no diagnóstico.

Patogenicidade

Apesar de não ser conhecida a produção de exotoxinas, esse micro-organismo induz a resposta inflamatória. A cápsula polissacarídica retarda a fagocitose. O emprego da vacina antipolissacarídica auxilia o desenvolvimento de imunidade tipo-específica. As infecções virais respiratórias predispõem à pneumonia pneumocócica, devido ao dano no epitélio mucociliar do trato respiratório superior (*escada rolante mucociliar*). Outras doenças frequentemente causadas por pneumococos incluem pneumonia lobar, exacerbação aguda da bronquite crônica, otite média, sinusite, conjuntivite, meningite e, em pacientes esplenectomizados, septicemia.

Tratamento e prevenção

Penicilina ou eritromicina são muito eficientes. Entretanto, a resistência à penicilina está emergindo muito rápido, determinando uma preocupação global.

Cocos Gram-positivos anaeróbios

Até recentemente, todos os cocos Gram-positivos anaeróbios (CGPA) pertenciam ao gênero *Peptostreptococcus*. Entretanto, atualmente compreendem três gêneros denominados *Peptostreptococcus*, *Micromonas* e *Finegoldia*. As espécies representantes são *Peptostreptococcus anaerobius*, *Finegoldia magnus* (anteriormente *Peptostreptococcus magnus*) e *Micromonas micros* (anteriormente *Peptostreptococcus micros*).

Esses CGPA podem ser isolados frequentemente do biofilme dental e do trato genital feminino. Eles também são encontrados em dentina cariada, biofilme subgengival, abscesso dentoalveolar e doença periodontal avançada, geralmente em cultura mista. O papel patogênico desses micro-organismos ainda não está esclarecido.

Estafilococos

Estafilococos são cocos Gram-positivos, mas, diferentemente das cadeias dos estreptococos, eles se encontram arranjados em aglomerados característicos como cachos de uva. O gênero *Staphylococcus* contém mais de 15 diferentes espécies, das quais as seguintes destacam-se em importância médica: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus saprophyticus*.

Os estafilococos causam diversas infecções, tanto comuns quanto raras, como abscessos em muitos órgãos, endocardites, gastroenterites (toxinfecção alimentar) e síndrome do choque tóxico. São isolados frequentemente da cavidade oral. *Staphylococcus aureus* é encontrado em proporções mais elevadas na saliva de indivíduos saudáveis com idade superior a 70 anos.

Staphylococcus aureus

Hábitat e transmissão

O hábitat é a pele humana, especialmente narinas e períneo. Animais domésticos também carreiam estafilococos. As maiores taxas de portadores estão entre pacientes hospitalizados e profissionais da saúde. Essas bactérias são transmitidas por via aérea e poeira, e estão sempre presentes no ambiente hospitalar. A rota usual de transmissão é através das mãos e pontas dos dedos.

Características

Cocos Gram-positivos dispostos em aglomerados (os aglomerados se formam devido à sua habilidade em se dividir em muitos planos); não esporulados; imóveis; algumas cepas são capsuladas.

Cultivo e identificação

Crescem em aerobiose e em ágar sangue como colônias amarelas ou douradas Fig. 11.4); catalase-positivos (essa característica os diferencia dos estreptococos que são catalase-negativos).

Outros testes utilizados para diferenciar a espécie mais virulenta, *Staphylococcus aureus*, da menos patogênica, *Staphylococcus epidermidis*, incluem os seguintes:

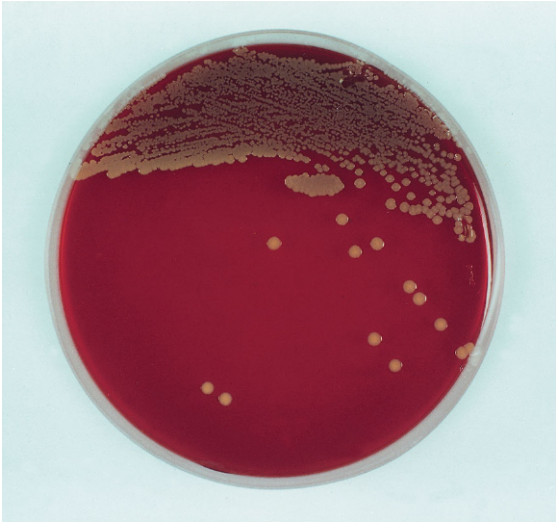


Fig. 11.4 Colônias amarelo-douradas de *Staphylococcus aureus*.

Teste da coagulase

Staphylococcus aureus coagula o soro humano diluído ou o plasma de coelho (ou seja, é coagulase-positivo), enquanto o *Staphylococcus epidermidis* não coagula (ou seja, é coagulase-negativo). Esse teste pode ser realizado tanto em tubo (teste em tubo), necessitando de incubação por uma noite (Fig. 11.5), como sobre uma lâmina de microscopia (teste em lâmina), que é um teste rápido.

Proteína A — teste de aglutinação pelo látex

A proteína A, sintetizada pela maioria das cepas de *Staphylococcus aureus*, tem uma afinidade especial pelo fragmento Fc da imunoglobulina G (IgG). Consequentemente, quando partículas de látex recobertas com IgG (e fibrinogênio) são misturadas com uma suspensão de *Staphylococcus aureus* sobre uma lâmina de vidro, ocorre aglutinação visível; não ocorre reação desse tipo com *Staphylococcus epidermidis* (Fig. 11.6).

Outros testes

Incluem os testes da fosfatase, DNAse e fermentação do manitol (enquanto a maioria das cepas de *Staphylococcus aureus* produz ácido a partir do manitol, apenas poucas cepas de *Staphylococcus epidermidis* o faz).

Tipagem de *Staphylococcus aureus*

A tipagem é importante para determinar a origem de um surto de infecção. Isso era comumente realizado pelo padrão de suscetibilidade a um conjunto de mais de 20 bacteriófagos — **fagotipagem** e por **sorotipagem**. Esses métodos atualmente foram suplantados por técnicas de tipagem molecular. Padrões de suscetibilidade aos antimicrobianos também são úteis para traçar a origem de surtos.

Patogenicidade

Uma variedade de enzimas e de toxinas é produzida por *Staphylococcus aureus*; entretanto, nenhuma cepa produz todos os fatores listados na Tabela 11.2. Os mais importantes são **coagulase** e **enterotoxina**. Coagulase é a mais correlacionada à patogenicidade. Algumas das doenças causadas por *Staphylococcus aureus* são:

- **infecções superficiais**: agente comum em furúnculo, carbúnculo, pústulas, abscessos, conjuntivite e infecções de feridas; raramente causa infecções da cavidade oral, mas, pode causar queilite (em associação com o fungo *Candida*) nas comissuras labiais (ângulos da boca).

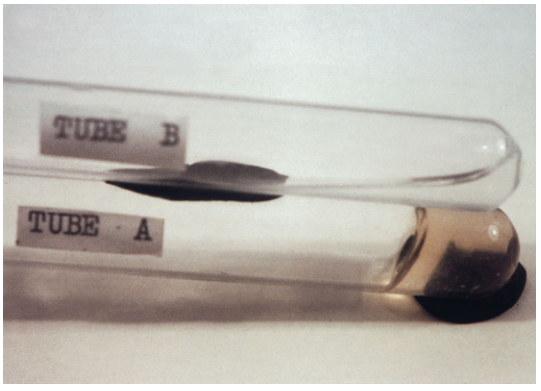


Fig. 11.5 Teste coagulase-positivo para *Staphylococcus aureus* (tubo A) (tubo B: controle livre de bactérias com plasma não coagulado).

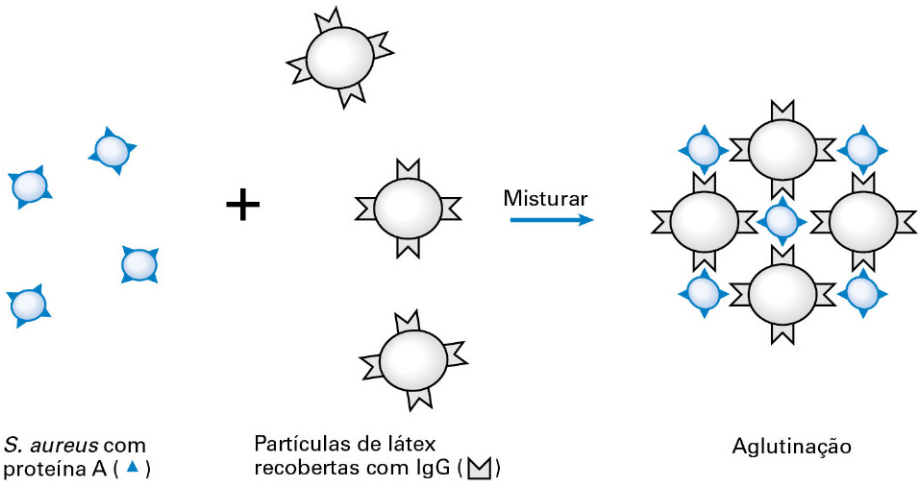


Fig. 11.6 Identificação de *Staphylococcus aureus*. A proteína A de *S. aureus* tem afinidade especial pela imunoglobulina G (IgG); quando partículas de látex recobertas com IgG são misturadas com uma suspensão do micro-organismo, ocorre aglutinação visível das partículas de látex.

Tabela 11.2 Toxinas e enzimas produzidas por *Staphylococcus aureus*

Toxina/enzima	Atividade
Toxinas	
Citotoxinas (α, β, γ, δ)	Lisa células
Leucocidina	Mata leucócitos
Toxina epidermolítica (esfoliatina)	Esfoliação e descolamento da pele
Toxina da síndrome do choque tóxico	Choque, erupção, descamação
Enterotoxina (A-E)	Induz vômito e diarreia
Enzimas	
Coagulase	Coagula o plasma
Catalase	Afeta a atividade bactericida de células polimorfonucleares
Hialuronidase	Atua no tecido conjuntivo
DNAse (nuclease)	Hidrolisa DNA
Lipase	Lisa lipídios das membranas celulares
Penicilinase	Atua em antimicrobinos que possuem anel β-lactâmico
Proteína A	Ação antifagocítica

- **intoxicação alimentar** (vômitos e diarreia) causada pelas enterotoxinas
- **síndrome do choque tóxico**, também causada por enterotoxina
- **infecções de tecidos profundos**: osteomielite, endocardite, septicemia, pneumonia.

Fatores predisponentes para as infecções são quebra da solução de continuidade da pele, corpos estranhos como suturas, níveis baixos de neutrófilos e uso de drogas injetáveis.

Tratamento e prevenção

A grande maioria (>80%) das cepas é resistente aos β-lactâmicos, e muitas a diversos antimicrobianos. Estes últimos (**multirresistência**) representam um fenômeno comum, particularmente em cepas isoladas em hospitais e que causam infecções hospitalares (**nosocomiais**). A resistência à penicilina é devida à produção de β-lactamase codificada por plasmídeos. A enzima atua no anel β-lactâmico inibindo a eficácia dos antibióticos (grupo da penicilina).

Antimicrobianos ativos contra *Staphylococcus aureus* incluem a penicilina para as cepas sensíveis, flucloxacilina (estável contra β-lactamase), eritromicina, ácido fusídico (utilizado nas infecções da pele), cefalosporinas e vancomicina.

Limpeza, lavagem das mãos e manejo asséptico de lesões reduzem a disseminação de estafilococos.

Resistência aos antimicrobianos em estafilococos

Esse é um problema global e tem sido motivo de muita preocupação.

- resistência aos β-lactâmicos (veja anteriormente)
- resistência à meticilina (e à naficilina e oxacilina) independentemente de β-lactamases. A disseminação mundial de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) tem sido considerada um problema tanto na comunidade quanto no ambiente hospitalar
- resistência à vancomicina, uma das últimas linhas de defesa contra os estafilococos à emergência de *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina (VRSA). Nesse caso, o mecanismo de resistência é decorrente de alterações na parede celular
- "tolerância" é quando o micro-organismo é inibido mas não é morto pelo antimicrobiano (ou seja, existe grande diferença entre concentração mínima inibitória e concentração mínima bactericida), prolongando o curso da infecção (p. ex., endocardite infecciosa por estafilococos).

Staphylococcus epidermidis

Hábitat e transmissão

Essa espécie é encontrada na superfície da pele e se dissemina pelo contato.

Cultivo e identificação

Cresce como colônias brancas em ágar sangue, daí a denominação anterior de *Staphylococcus albus*; catalase-positiva; coagulase-negativa; caracterizada por testes bioquímicos disponíveis em *kits* comerciais (p. ex., APIStaph).

Patogenicidade

Como comensal pertencente à microbiota normal da pele, esse micro-organismo causa infecções apenas quando surge oportunidade (é um patógeno oportunista). Exemplos comuns são sepse relacionada à presença de cateter, infecções em próteses de articulações e infecções do trato urinário.

Tratamento

Staphylococcus epidermidis exibe resistência a diversos antimicrobianos (multirresistância), incluindo penicilina e meticilina. É sensível à vancomicina.

Staphylococcus saprophyticus

Esse micro-organismo causa infecções do trato urinário em mulheres, normalmente associadas a relações sexuais. Coloniza a pele na região periuretral e a mucosa. Pode ser diferenciado de *Staphylococcus epidermidis* (ambos crescem como colônias brancas em ágar sangue) pela reação de fermentação do manitol e outros testes bioquímicos.

Micrococos

Micrococos são micro-organismos catalase-positivos, semelhantes aos estafilococos. Eles são coagulase-negativos e normalmente crescem como colônias brancas em ágar sangue; entretanto, algumas espécies apresentam pigmento brilhante — rosa, laranja ou amarelo.

O *Stomatococcus mucilagenosus*, anteriormente classificado no gênero *Micrococcus*, é encontrado em grande número na superfície da língua. Essa espécie tem a capacidade de produzir cápsula extracelular, que se correlaciona a sua predileção pela superfície da língua. O seu papel em doença, se houver, ainda não é conhecido.

FATOS-CHAVE

- Os **estreptococos** são **Gram-positivos** e apresentam-se como cocos **esféricos** ou ovais em **cadeias** e aos **pares**.
- Os estreptococos podem ser **classificados** de acordo com (1) o **grau de hemólise** em ágar sangue (α, parcial; β, completo; γ, não hemolítico) e (2) em **grupos de Lancefield** (20) de acordo com o antígeno carboidrato presente na parede celular.
- *O grupo A de Lancefield contém um importante patógeno humano, o Streptococcus pyogenes; a infecção leva ao desenvolvimento de febre reumática e cardite reumática, que torna o endocárdio suscetível a episódios futuros de infecção.*
- **Estreptococos orais** correspondem a um grupo misto que tipicamente apresenta **α-hemólise** em ágar sangue.
- *Os estreptococos orais podem ser divididos em quatro grupos e, entre eles, o grupo* mutans *corresponde aos principais agentes da cárie dentária.*
- Os **estafilococos** se assemelham aos estreptococos quanto à forma, mas são arranjados em **aglomerados semelhantes a cachos de uva** e são **catalase-positivos** (todos os estreptococos são catalase-negativos).
- ***Staphylococcus aureus*** é um patógeno comumente relacionado a infecções cutâneas localizadas e a infecções sistêmicas graves; produz várias toxinas e enzimas como fatores de virulência.
- A resistência aos antimicrobianos em estafilococos, um problema de preocupação mundial, levou à emergência de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina (VRSA) e cepas "tolerantes" aos antimicrobianos.

Leituras sugeridas

Beighton, D., Hardie, J., & Whiley, R. A. (1991). A scheme for the identification of viridans streptococci. *Journal of Medical Microbiology*, *35*, 367–372.

Greenwood D., Slack R., & Peutherer J., (Eds.). (2003). *Medical microbiology*. (16th ed.), Chs 15-17. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Jone, D., Board, R. G., & Sussman, M. (1990). *Staphylococci* Society for Applied Microbiology Symposium *Series No 19*. Oxford: Blackwell Scientific.

Murdoch, D. A. (1993). Gram-positive anaerobic cocci. *Clinical Microbiology Reviews*, *11*, 81–120.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais questões são verdadeiras e quais são falsas.

11.1 Quais das seguintes afirmativas sobre estreptococos são verdadeiras?

A alguns são Gram-positivos e anaeróbios
B podem ser inicialmente diferenciados pela atividade hemolítica em ágar sangue
C podem causar cárie na ausência de sacarose
D o grupo *mutans* de estreptococos causa cárie
E estreptococos orais tipicamente mostram β-hemólise em ágar sangue

11.2 O *Staphylococcus aureus* pode ser diferenciado do *Staphylococcus epidermidis* por:

A teste da coagulase

B teste de aglutinação pelo látex para proteína A
C teste da fermentação do manitol
D coloração de Gram
E teste da oxidase

11.3 Paciente do sexo masculino, 18 anos, apresentou abscesso facial de onde foi cultivada uma cepa de *S. aureus* produtora de β-lactamase. Esse micro-organismo:

A é resistente à penicilina
B é coagulase-positivo
C é β-hemolítico
D pode apresentar a capacidade de causar diarreia
E pode causar endocardite reumática

11.4 Infecções estafilocócicas incluem:

A infecções supurativas da pele
B intoxicação alimentar
C síndrome do choque tóxico
D osteomielite
E faringite

11.1	11.2	11.3	11.4
A V	A V	A V	A V
B V	B V	B V	B V
C F	C V	C F	C V
D V	D F	D V	D V
E F	E F	E F	E F

CAPÍTULO **12**

Lactobacilos, corinebactérias e propionibactérias

Lactobacilos

Lactobacilos são saprófitos em vegetais e materiais humanos (p. ex., leite). Algumas espécies são comensais de humanos e de animais, e habitantes comuns da cavidade oral e outras partes do organismo. Os lactobacilos apresentam a capacidade de tolerar ambientes ácidos e, por isso, acredita-se que estejam associados ao processo de cárie.

A taxonomia de lactobacilos é complexa. São classificados em dois grupos principais: **homofermentadores**, que produzem principalmente ácido lático (65%) a partir da fermentação de glicose (p. ex., *Lactobacillus casei*), e **heterofermentadores**, que produzem tanto ácido lático como acetato, etanol e dióxido de carbono (p. ex., *Lactobacillus fermentum*). *L. casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* e a espécie recém-descrita, *Lactobacillus oris*, são comuns na cavidade oral. A taxonomia dos lactobacilos está sob constante revisão.

Hábitat e transmissão

Os lactobacilos são encontrados na cavidade oral, no trato gastrointestinal e no trato genital feminino. Na cavidade oral, eles constituem menos de 1% da microbiota total. As vias de transmissão são desconhecidas.

Características

São cocobacilos Gram-positivos (a maioria são bacilos), α ou não hemolíticos, anaeróbios facultativos. Esses micro-organismos fermentam carboidratos com formação de ácidos (isto é são **acidogênicos**) e podem sobreviver bem em meios ácidos (são **acidúricos**). Podem ser **homofermentadores** ou **heterofermentadores.** Questiona-se se os lactobacilos estão presentes na lesão de cárie porque preferem o meio ácido ou se eles geram um meio ácido e desmineralizam o esmalte dentário (o clássico argumento "primeiro o ovo ou a galinha").

Os lactobacilos são também os principais constituintes da microbiota vaginal e ajudam a manter equilibrado o seu baixo pH. Recentemente, o papel benéfico dos lactobacilos na manutenção da homeostase da microbiota intestinal tem sido reconhecido, e os itens alimentares ligados aos lactobacilos ganharam popularidade entre as pessoas preocupadas com a saúde.

Cultura e identificação

Os lactobacilos crescem em condições microaerófilas, na presença de dióxido de carbono e pH ácido (6,0). Meios enriquecidos com glicose ou sangue estimulam o crescimento. Um meio seletivo especial, o ágar suco de tomate (pH 5,0), estimula o crescimento de lactobacilos enquanto suprime as outras bactérias. A identificação é realizada por meio de reações bioquímicas.

Patogenicidade

Os lactobacilos são frequentemente isolados de lesões de cárie profundas onde o pH tende a ser ácido. De fato, inicialmente, os pesquisadores acreditavam que os lactobacilos fossem os principais micro-organismos cariogênicos (uma teoria que tem sido refutada), tanto que o número de lactobacilos na saliva (**a contagem de lactobacilos**) foi considerada como indicador da atividade de cárie de um indivíduo. Embora esse teste não seja muito confiável, é útil para monitorar o perfil da dieta do paciente, pois o nível de lactobacilos correlaciona-se bem com o consumo de carboidratos na dieta.

Corinebactérias

O gênero *Corynebacterium* contém muitas espécies que são amplamente distribuídas na natureza. Apresentam-se como bacilos Gram-positivos pleomórficos (ou seja, aparência cocobacilar) e são imóveis, não esporulados, sem cápsula. Em comum com *Mycobacterium* e *Nocardia* spp., eles têm uma estrutura de parede celular contendo ácidos micólicos. Várias espécies são importantes patógenos e comensais humanos. A **difteria** é uma infecção do trato respiratório superior de crianças, algumas vezes fatal, causada por *Corynebacterium diphtheriae*. É importante distinguir esse e outros patógenos dentro do gênero das corinebactérias comensais.

Corynebacterium diphtheriae

Hábitat e transmissão

Garganta e nariz de seres humanos e, ocasionalmente, a pele; os pacientes podem ser portadores de micro-organismos toxigênicos por até três meses após a infecção. A transmissão é através de gotículas respiratórias.

Características

Bacilos Gram-positivos, pleomórficos, claviformes (extremidades afiladas), com 2-5 μm de comprimento, com arranjo em paliçada. Dividem-se por fissão em diferentes planos (*snapping fission*) e, por isso, se arranjam formando ângulos

uns com os outros, lembrando caracteres chineses. Os bacilos têm aparência granulosa, com os grânulos compreendendo uma reserva intracelular de polímeros de fosfato. Os grânulos coram **metacromaticamente** com corantes especiais, como o azul de metileno de Neisser (ou seja, as células são coradas em azul e os grânulos em vermelho).

Cultura e identificação

Anaeróbio facultativo, não fastidioso, cresce bem a 37°C. Cresce em ágar sangue, mas meios seletivos são úteis para o isolamento a partir de espécimes clínicos. Em ágar sangue telurito, comumente usado para esse propósito, as corinebactérias produzem colônias negro-acinzentadas características após 48 horas de incubação a 35°C. A identificação preliminar é facilitada pela forma e tamanho das colônias em ágar telurito. A identificação específica é realizada por meio de reações bioquímicas e demonstração da produção de toxina.

O teste para produção de toxina é importante, pois algumas corinebactérias são não toxigênicas (e por isso não virulentas), e comensais normais na pele ou garganta.

Produção de toxina

A exotoxina responsável pela virulência tem sido demonstrada pelo teste de precipitação em gel, conhecido como **reação de Elek**. Nesse teste, um pedaço de papel de filtro é embebido em antitoxina diftérica e incorporado ao ágar soro antes que ele solidifique; a cepa de teste de *C. diphtheriae* sob investigação é então estriada na superfície do ágar em ângulo reto em relação à tira de papel de filtro e incubada a 37°C. Após 24 horas, linhas brancas de precipitação serão visíveis como resultado da combinação entre a antitoxina e o antígeno (ou seja, a toxina), se a cepa for toxigênica (Fig. 12.1). Embora esse seja o método tradicional para detecção da toxina, ensaios de imunoabsorção enzimática (**ELISA**) e tiras imunocromatográficas estão disponíveis atualmente para detecção rápida de exotoxina nas cepas cultivadas.

Um teste diagnóstico rápido baseado na reação em cadeia da polimerase para o gene da toxina (*tox*) é outro ensaio recente, realizado diretamente dos espécimes coletados do paciente, *antes da cultura e isolamento do micro-organismo*.

Toxina diftérica

A toxina diftérica é produzida por cepas carreadoras de bacteriófagos com o **gene *tox*** – inibe a biossíntese de proteínas em todas as células eucarióticas. A toxina tem dois componentes: subunidade A, com atividade adenosina difosfato ribosilase, e subunidade B, a qual liga a toxina aos receptores de superfície celular. Essencialmente, a toxina bloqueia a síntese proteica das células do hospedeiro pela inativação do fator de elongação.

Macroscopicamente, sua ação sobre a mucosa respiratória resulta na produção de uma pseudomembrana aderente, cinza, contendo bactérias, fibrina, células fagocíticas e epiteliais. Essa pseudomembrana pode obstruir as vias aéreas, e o paciente pode morrer por asfixia. Quando a toxina penetra na circulação sanguínea, age sistemicamente, afetando nervos motores do miocárdio e o sistema nervoso.

A toxina pode ser convertida em **toxoide** (ou seja, sem toxicidade mas ainda antigênica) pelo tratamento com formaldeído; o toxoide pode então ser usado para imunização profilática – é o primeiro componente da vacina difteria-tétano-*pertussis* (DTP).

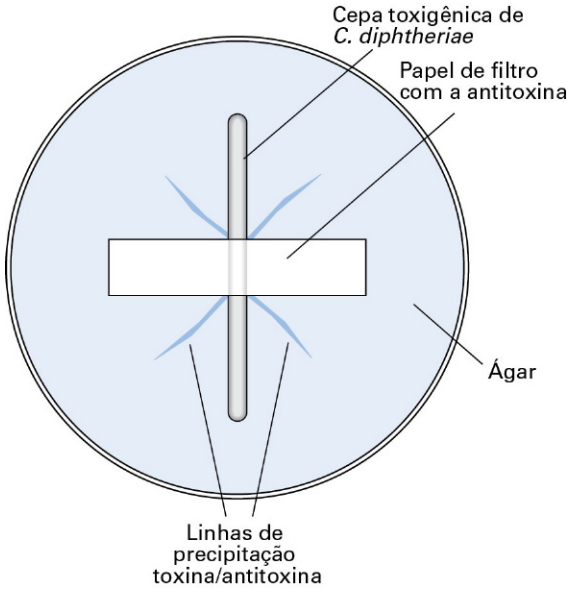


Fig. 12.1 Teste de Elek para *Corynebacterium diphtheriae* toxigênico. Um papel de filtro impregnado com antitoxina diftérica é incorporado ao ágar e *C. diphtheriae* conhecido (controle) e o desconhecido (teste) são estriados em ângulos retos; após 24 horas de incubação, linhas brancas de precipitação são produzidas devido à combinação do antígeno (toxina) e do anticorpo (somente o inóculo de teste é mostrado).

A **antitoxina**, produzida pela injeção da toxina em cavalos, neutraliza a toxina (veja adiante).

Patogenicidade

C. diphtheriae é o agente etiológico da **difteria**. A doença afeta a mucosa do trato respiratório superior e, algumas vezes, a pele. Infecções cutâneas podem ocorrer, principalmente nos trópicos, e são usualmente infecções mistas com *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus pyogenes*. Manifestações sistêmicas sérias ocorrem como resultado da absorção da exotoxina.

Tratamento e prevenção

Na fase aguda, a terapia de suporte para a manutenção da passagem de ar é crítica. Antitoxina é administrada para neutralizar a toxina, e a penicilina, para matar os micro-organismos. Antibióticos têm pouco efeito desde que a toxina tenha se espalhado, mas pode eliminar o foco toxigênico de bactéria. Em surtos epidêmicos, penicilina e eritromicina são administrados aos portadores.

A imunização é altamente efetiva na prevenção de difteria. Um teste especial (**teste de Schick**) é usado para demonstrar a imunidade. Assim, o nível de anticorpos circulantes após a imunização (ou infecção clínica/subclínica) é avaliado pela inoculação de doses padronizadas de toxina.

Outras corinebactérias

Corynebacterium ulcerans é responsável por lesões de garganta semelhantes à difteria, mas não causa toxemia.

Corynebacterium (inicialmente *Bacterionema*) *matruchotti* é o único organismo corineforme verdadeiro na cavidade oral.

Assemelha-se a um chicote ("célula em forma de chicote"), com corpo pequeno e largo, e um filamento longo em uma extremidade.

Difteroides

Bacilos que morfologicamente lembram o bacilo diftérico são chamados de difteroides (p. ex., *Corynebacterium hofmannii*, *Corynebacterium xerosis*). Eles são habitantes normais da pele e conjuntiva, e, ocasionalmente, patógenos oportunistas em pacientes debilitados (p. ex., endocardite em próteses valvulares).

Propionibactérias

Propionibactérias são bacilos Gram-positivos, anaeróbios obrigatórios, às vezes chamado "**difteroides**" pelas razões descritas anteriormente. *Propionibacterium acnes* é parte da microbiota normal da pele e pode ser também isolado do biofilme dentário. A patogênese da acne facial é estreitamente relacionada às lipases produzidas por *P. acnes*, por isso o nome.

Um novo membro desse gênero é *Propionibacterium propionica* (inicialmente *Arachnia propionica*), fenotipicamente similar ao *Actinomyces israelii* (exceto pela produção de ácido propiônico a partir de glicose pelo primeiro).

FATOS-CHAVE

- Lactobacilos são acidogênicos e acidúricos.
- Lactobacilos são constituintes comuns da microbiota oral e frequentemente isolados de lesões de cárie em dentina.
- *O número de lactobacilos na saliva correlaciona-se positivamente com a atividade de cárie.*
- *Cepas toxigênicas de* Corynebacterium diphtheriae *são responsáveis pela difteria, uma infecção às vezes fatal do trato respiratório na infância.*
- *A toxina diftérica é transformável em toxoide e é um componente da vacina tríplice (difteria-tétano-*pertussis *ou DTP).*
- O *Propionibacterium acnes* (equivocadamente chamado "difteroide") é um componente significativo da microbiota normal da pele.

Leituras sugeridas

Christie, A. N. (1987). In *Infectious diseases* (4th ed.) (Vol.2). . Churchill Livingstone: Edinburgh.

Greenwood, D., Slack, R., & Peutherer, J. (Eds.). (2003). *Medical microbiology* (16th ed.), Ch. 18. Churchill Livingstone: Edinburgh.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

12.1 Lactobacilos:

A são saprófitas
B são predominantemente homofermentadores
C são acidúricos e acidogênicos
D crescem melhor em condições anaeróbias estritas
E a contagem em amostra de saliva é sem dúvida o melhor indicador de atividade cariogênica

12.2 *Corynebacterium diphtheriae*:

A são bacilos Gram-positivos em forma de raquete
B contêm grânulos metacromáticos
C produzem toxina que é similar à endotoxina
D causam infecções na pele e faringe
E são transmitidos por gotículas

12.3 Toxina produzida por *C. diphtheriae*:

A é mediada por um fago lisogênico
B é similar à endotoxina
C é um polipeptídeo
D inibe a síntese proteica
E causa sintomas neurológicos

12.4 Propionibactérias:

A são cocobacilos Gram-negativos
B são membros dos "difteroides"
C são anaeróbios facultativos
D são exclusivos da cavidade oral
E são frequentemente associados à cárie dentária

12.1	12.2	12.3	12.4
A V	A F	A V	A F
B V	B V	B F	B V
C V	C F	C V	C F
D F	D V	D V	D F
E F	E V	E V	E F

CAPÍTULO **13**

Actinomicetos, clostrídios e espécies de *Bacillus*

Actinomicetos

Os actinomicetos, anteriormente classificados como fungos, são bactérias verdadeiras, apresentando filamentos ramificados e longos, análogos às hifas dos fungos. Os dois gêneros de importância desse grupo são *Actinomyces* e *Nocardia*. A estrutura química da parede celular desses organismos é semelhante à das corinebactérias e micobactérias, e algumas são acidorresistentes. *Actinomyces* spp. são microaerofílicos ou anaeróbios; *Nocardia* spp. são micro-organismos aeróbios.

Actinomyces spp.

Apesar de a maioria dos *Actinomyces* ser micro-organismos do solo, as espécies potencialmente patogênicas são comensais da boca de seres humanos e animais. Representam um dos principais componentes do biofilme dentário, particularmente nos sítios proximos dos dentes, e sabe-se que aumentam em número durante a gengivite. Já foi descrita uma associação entre cárie de superfície radicular dos dentes e *Actinomyces*. Outros sítios colonizados são o trato genital feminino e as criptas tonsilares.

Grande número de espécies de *Actinomyces* é isolado da cavidade oral. Eles incluem *Actinomyces israelii*, *Actinomyces gerencseriae*, *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces naeslundii* (genoespécies 1 e 2), *Actinomyces myeri* e *Actinomyces georgiae*. Já foi relatada relação estreita entre *Actinomyces odontolyticus*, os estágios iniciais de desmineralização do esmalte e a progressão de pequenas lesões cariosas. O patógeno humano mais importante é *A. israelii*.

Actinomyces israelii

Hábitat e transmissão

Esse organismo é comensal da boca e possivelmente do trato genital feminino. É um importante agente da **actinomicose** humana.

Características

Bastonetes filamentosos ramificados Gram-positivos. Não apresentam motilidade, não formam esporos e não são acidorresistentes. Agrupamentos do organismo podem ser vistos como **"grânulos de enxofre"** amarelados no pus que drena dos tratos sinusais ou em material de drenagem de lesões. (Cepas pertencentes ao sorotipo II de *A. israelii* foram agrupadas atualmente em uma espécie separada, *A. gerencseriae*, um componente comum, porém pequeno, da microbiota gengival saudável.)

Cultura e identificação

Cresce lentamente sob condições anaeróbias, em ágar sangue ou soro glicosado a 37 °C. Após cerca de uma semana aparecem no ágar sangue como colônias aderentes pequenas, branco-creme. As colônias se assemelham a migalhas de pão ou à superfície oclusal dos dentes molares humanos (Fig. 13.1). Devido às necessidades específicas de crescimento e ao crescimento relativamente lento, o isolamento desse micro-organismo a partir de espécimes clínicas é difícil, particularmente porque outras bactérias de crescimento mais rápido, presentes nas amostras de pus, tendem a sobrepor os actinomicetos de crescimento lento. Os "grânulos de enxofre" nas lesões são uma pista de sua presença. Quando possível, esses grânulos devem ser esmagados, corados pelo Gram e observados, buscando-se filamentos ramificados Gram-positivos, além de serem cultivados, devendo-se dar preferência à observação em lâminas em relação ao pus.

Patogenicidade

A maioria (70-80%) das infecções por actinomicetos são infecções endógenas crônicas, granulomatosas, da região orofacial (Fig. 13.2). Tipicamente, essas lesões se apresentam como abscessos crônicos, comumente no ângulo da parte inferior da mandíbula, com múltiplas fístulas externas. Normalmente existe história de traumatismo, como, por exemplo, extração de dente ou soco na mandíbula. Actinomicetos também são isolados de infecções associadas a dispositivos intrauterinos, mas seu papel patogênico não está claro.

Enquanto a maioria das lesões (60-65%) está localizada na região **cervicofacial**, cerca de 10-20% são **abdominais** (normalmente ileocecais) e outras se localizam nos pulmões (**torácica**) ou pele. Apesar de a maioria das infecções ser de natureza **monomicrobiana** (isto é, com apenas *Actinomyces* causando a doença), uma proporção significativa das infecções pode ser **polimicrobiana**, com outras bactérias como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Haemophilus* spp. e micro-organismos anaeróbios atuando como agentes de coinfecção.

Tratamento e prevenção

Sensíveis à penicilina, mas tratamentos prolongados de até seis semanas são necessários para infecções crônicas. Penicilinas

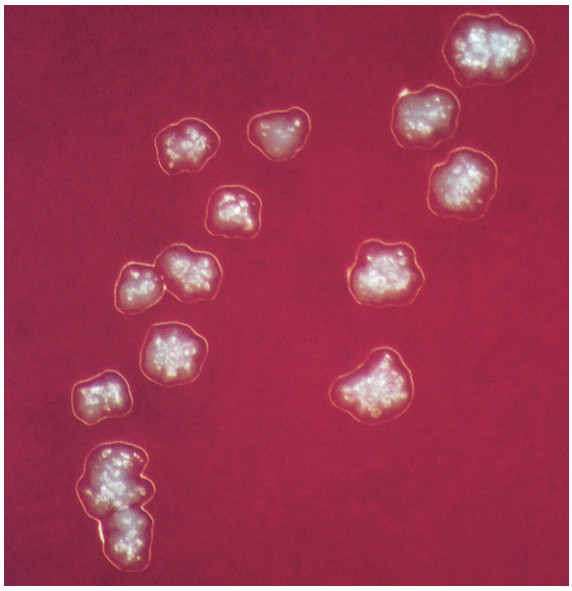


Fig. 13.1 Colônias em forma de face oclusal de dente molar de *Actinomyces israelii* em ágar sangue.

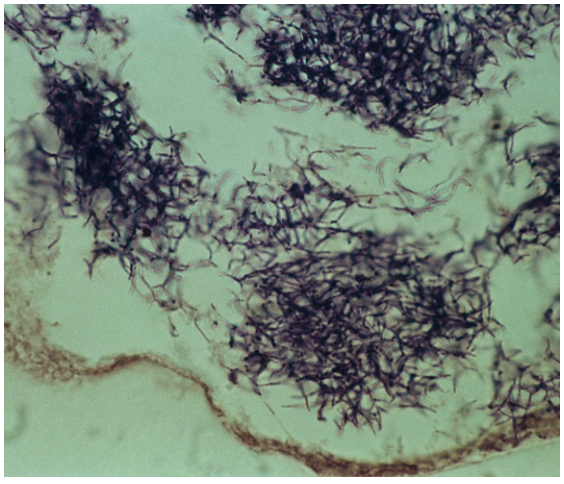


Fig. 13.2 Corte histopatológico de uma lesão de actinomicose da mandíbula demonstrando massa filamentosa ramificada de *Actinomyces* spp. infiltrando o córtex ósseo.

orais, como amoxicilina, são bastante utilizadas atualmente. Lesões recalcitrantes respondem bem à tetraciclina devido à sua boa penetração óssea. A intervenção cirúrgica pode ser necessária em lesões crônicas da mandíbula.

A prevenção dessas infecções é difícil devido à sua natureza endógena.

Nocardia

Espécies de *Nocardia* são saprófitas do solo e causam nocardiose em humanos, especialmente em pacientes imunocomprometidos. Esses organismos são bastonetes Gram-positivos, aeróbios, os quais formam filamentos ramificados finos. *Nocardia asteroides* causa a forma mais comum de nocardiose humana, a qual é essencialmente uma infecção pulmonar que progride para formar abscessos e tratos sinusais.

Tabela 13.1 Espécies comuns de *Clostridium* associadas a doenças humanas

Clostridium spp.	Doença
C. welchii	Gangrena gasosa, intoxicação alimentar, bacteriemia, infecções de tecidos moles
C. tetani	Tétano
C. botulinum	Botulismo (via alimentar, em crianças, contaminação de feridas)
C. difficile	Colite pseudomembranosa, diarreia associada a antibiótico
Outras espécies (p. ex., *C. septicum*, *C. ramosum*, *C. novyi*, *C. bifermentans*)	Bacteriemia, gangrena gasosa, infecções de tecidos moles

Clostrídios

Os clostrídios compreendem muitas espécies de bacilos anaeróbios, Gram-positivos, formadores de esporos (mas os esporos geralmente não são encontrados nos tecidos infectados); poucos são aerotolerantes. Eles são um importante grupo de patógenos largamente distribuído no solo e no intestino de humanos e animais. Existem quatro espécies de importância médica (*Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium welchii* e *Clostridium difficile*), que causam significativa morbidade e mortalidade, especialmente em países em desenvolvimento. As principais doenças causadas por esses organismos são listadas na Tabela 13.1.

Clostridium spp.

Hábitat

Solo, água, matéria vegetal em decomposição e intestinos de animais e seres humanos.

Características

Os bastonetes são Gram-positivos, mas culturas antigas podem se corar irregularmente. Todas as espécies formam endosporos característicos, os quais criam uma protuberância no corpo bacteriano; por exemplo, a forma de baqueta de tambor do *C. tetani* (esse formato é útil na identificação laboratorial dos organismos). Algumas espécies são móveis, possuindo flagelos peritríquios (p. ex., *C. tetani*), enquanto outras (p. ex., *C. welchii*) possuem cápsula.

Cultura e identificação

Crescem anaerobicamente em ágar sangue ou meio de Robertson (cultura líquida contendo carne cozida). Apesar de *C. tetani* e *Clostridium novyi* serem anaeróbios estritos, *Clostridium histolyticum* e *C. welchii* podem crescer na presença de quantidades limitadas de oxigênio (aerotolerantes). Os potenciais sacarolítico, proteolítico e toxigênico dos organismos são úteis na identificação.

Clostridium welchii

Hábitat e transmissão

Esporos são encontrados no solo, e células vegetativas fazem parte da microbiota normal do colo e vagina. Essa bactéria causa duas doenças que podem ser de origem endógena ou exógena:

- **gangrena gasosa** (mionecrose) resultante da infecção de feridas isquêmicas apresentando sujidades (p. ex., lesões de guerra)
- **intoxicação alimentar** devido à ingestão de alimento contaminado com cepas produtoras de enterotoxina.

Características

Bacilo pequeno e volumoso. Os esporos não são normalmente encontrados, pois eles são formados em condições de deficiência de nutrientes. Mais tolerante ao oxigênio do que outros clostrídios.

Toxinas

Produzem uma variedade de toxinas (pelo menos 12), incluindo colagenase, proteinase e hialuronidase, das quais a mais notável é a α-toxina, a qual lisa os fosfolipídeos de membranas celulares eucarióticas (isto é, uma fosfolipase). *C. welchii* é dividido em cinco tipos (A-E), tendo como base as toxinas formadas; o tipo A é o patógeno humano.

Cultura e identificação

Cresce bem em ágar sangue sob condições anaeróbias, produzindo colônias β-hemolíticas; entretano, algumas cepas são não hemolíticas. A característica sacarolítica é utilizada para propósitos de identificação, pois fermenta leite, produzindo ácidos e gases responsáveis pela reação de aglutinação.

Reação de Nagler

A neutralização da α-toxina do micro-organismo crescendo em placa de ágar, por meio de uma antitoxina específica, é útil para identificação. Nesse teste, o micro-organismo é semeado em uma placa de ágar contendo gema de ovo (a qual contém altas concentrações de fosfolipase), tendo sido adiconado antitoxina em metade da placa; uma reação opaca se desenvolve, circundando o crescimento de *C. welchii* na metade não tratada da placa, enquanto na outra metade essa reação não ocorre, já que a toxina é neutralizada pela antitoxina (Fig. 13.3).

Patogenicidade

Causa gangrena gasosa e intoxicação alimentar.

Gangrena gasosa (mionecrose)

Feridas associadas a tecido traumatizado (especialmente músculo) podem se tornar infectadas por *C. welchii* e outros clostrídios, com severa dispersão da infecção, sendo ameaçadora à vida. A atividade do bacilo em tecidos lesionados resulta em produção de toxina e enzima, permitindo que o organismo se estabeleça e se multiplique nos ferimentos. Sinais e sintomas característicos incluem dor, edema e crepitação produzida pela produção de gás nos tecidos.

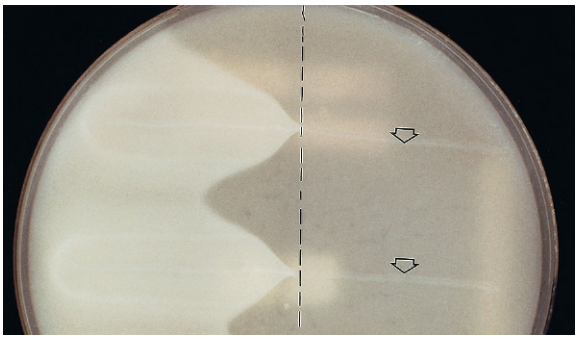


Fig. 13.3 Reação de Nagler: quando o *Clostridium welchii* é cultivado em um meio contendo gema de ovo (lecitina), a atividade da enzima (lecitinase) pode ser detectada como opacidade ao redor da linha de crescimento. No lado direito da placa, não há desenvolvimento de opacidade, uma vez que a antitoxina foi aplicada previamente na metade da placa e neutralizou a toxina. São mostrados um controle positivo (seta de cima) e uma amostra de teste, a qual também é positiva (embaixo).

Intoxicação alimentar

Algumas cepas de *C. welchii* produzem enterotoxina que induz à intoxicação alimentar. Isso se deve à ingestão de grande quantidade de células vegetativas a partir de alimentos contaminados, as quais então esporulam no intestino e liberam enterotoxina. A doença é caracterizada por diarreia aquosa com pouco vômito.

Tratamento e prevenção

Gangrena gasosa

Intervenção rápida com:

1. **debridamento extenso da ferida**
2. **antibióticos (penicilina ou metronidazol)**
3. **administração de anti-α-toxina.**

Intoxicação alimentar

Terapia sintomática apenas; sem tratamento específico.

Clostridium tetani

Hábitat e transmissão

C. tetani está presente no trato intestinal de herbívoros, e os esporos estão dispersos no solo. A germinação dos esporos nos tecidos é promovida por suprimento sanguíneo pobre, tecido necrótico e debris em feridas.

Características

Bacilos longos e finos com esporos terminais dando o aspecto característico de "baqueta de tambor". Produz uma neurotoxina extremamente potente, **tetanospasmina**, pelas células vegetativas no local da ferida. Outra toxina produzida, de menor importância, é a **tetanolisina**, de natureza hemolítica.

Cultura e identificação

Cresce em ágar sangue, anaerobicamente, na forma de colônia espalhada. A identificação *in vitro* é feita através de um teste de neutralização de toxina em ágar sangue ou *in vivo* através da inoculação de filtrados da cultura em camundongos. O "modelo dois camundongos" é utilizado: um animal é

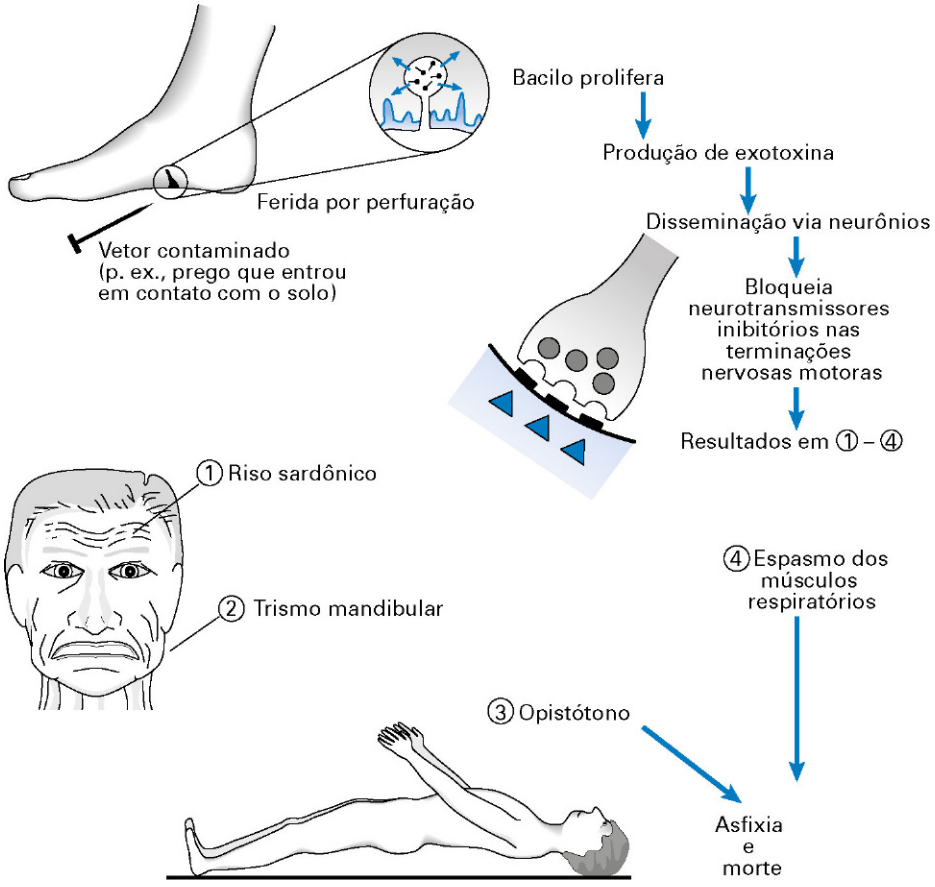


Fig. 13.4 Patogênese do tétano e suas sequelas.

protegido com antitoxina, e o outro, não; o último morre com espasmos tetânicos típicos.

Patogenicidade

O **tétano** (trismo mandibular) é uma típica doença mediada por toxina. A potente neurotoxina termolábil (tetanospasmina) é produzida no local da ferida e liberada durante a lise celular (Fig. 13.4). A toxina é carreada retrogradamente via nervos periféricos (intra-axonalmente) para o sistema nervoso central, onde bloqueia mediadores inibitórios nas sinapses espinhais, causando espasmos musculares continuados e os sinais característicos de espasmos nos músculos da mandíbula (**trismo mandibular**) e músculos faciais (**riso sardônico**), e arqueamento do corpo (**opistótono**). Os genes para toxina são codificados por plasmídeos. *C. tetani* também produz uma hemolisina oxigênio-lábil (tetanolisina); a significância clínica dessa enzima não é conhecida.

Tratamento e prevenção

Antitoxina (soro antitetânico contendo α-globulina humana hiperimune) administrada com ou sem dose de reforço da vacina (toxoide), dependendo da história de imunização do paciente. A prevenção é feita através de toxoide tetânico (componente da vacina difteria-tétano-*pertussis* [DTP]) com reforços a cada 10 anos (Cap. 37). O correto debridamento da ferida e a administração de penicilina (para inibir o crescimento dos clostrídios e infecção secundária) são outras condutas importantes.

Clostridium difficile

Encontrado nas fezes de 3-6% dos adultos e em quase todas as crianças saudáveis, o *C. difficile* é o agente da **colite associada a antibióticos**, que se apresenta como **colite pseudomembranosa,** algumas vezes letal. O micro-organismo se multiplica no intestino sob pressão seletiva de antibióticos. Apesar de a clindamicina ter sido inicialmente destacada como a principal causa de colite, atualmente sabe-se que fármacos comuns como a ampicilina podem ocasionalmente precipitar a doença. O tratamento é feito suspendendo-se o uso do antibiótico e administrando vancomicina ou metronidazol oral.

Cerca de 25% das **diarreias comuns associadas a antibiótico** são consideradas como sendo causadas por *C. difficile*.

Uma observação sobre *Clostridium botulinum*

O agente do **botulismo**, uma forma de intoxicação alimentar, produz toxinas potentes que podem ser utilizadas no bioterrorismo e guerra biológica. Em contraste, mínimas doses de toxina botulínica, injetadas periodicamente, são populares em terapias de beleza na forma de relaxantes musculares para minimizar rugas e se obter aparência mais jovem, o denominado tratamento **botox**, utilizado em odontologia estética em algumas partes do mundo.

Espécies de *Bacillus*

O gênero *Bacillus* compreende cerca de 50 espécies de bacilos Gram-positivos, formadores de cadeia e capazes de formar

esporos. A grande maioria é saprófita do solo. Duas espécies, *Bacillus anthracis* e *Bacillus cereus*, causam morbidade significativa em seres humanos.

Bacillus anthracis

Esporos de *B. anthracis* podem sobreviver no solo por anos. Os seres humanos são hospedeiros acidentais, e a infecção (antraz) é adquirida quando esporos entram em abrasões na pele ou são inalados. A infecção causa septicemia e morte; antraz pulmonar (doença dos manipuladores de lã) é uma pneumonia ameaçadora à vida causada pela inalação de esporos. A cápsula de ácido poliglutâmico do organismo é antifagocítica. Recentemente, o organismo tem recebido bastante atenção devido à probabilidade do uso de esporos de antraz em guerra biológica e bioterrorismo.

Bacillus cereus

B. cereus causa intoxicação alimentar, especialmente quando é ingerido arroz contaminado reaquecido (particularmente em restaurantes que servem pratos baseados em arroz).

Bacillus stearothermophilus e *Bacillus subtilis*

São utilizados como indicadores biológicos para testar a eficácia de esterilização de autoclaves, óxido de etileno e radiação ionizante (Cap. 37).

FATOS-CHAVE

- ***Actinomyces*** spp. são **comensais potencialmente patogênicos** e frequentemente isolados de biofilme dentário.
- ***Actinomyces*** *causam* ***actinomicose cervicofacial*** *(mais comum),* ***ileocecal*** *e* ***torácica****, as quais são essencialmente* ***infecções crônicas granulomatosas****.*
- Produção de **"grânulo de enxofre"** (massa emaranhada de micro-organismos filamentosos e debris) é característica da actinomicose.
- ***Tratamento prolongado com antibióticos*** *(por até seis semanas) pode ser necessário* ***para tratar a actinomicose crônica****.*
- Os **clostrídios** são bacilos formadores de esporos, Gram-positivos, anaeróbios, e produzem esporos que usuualmente não são encontrados em tecidos infectados.
- ***Clostrídios patogênicos*** *produzem* ***exotoxinas*** *potentes que são responsáveis pela maioria dos sintomas da doença.*
- Células de ***Clostridium tetani*** contendo esporos em seu interior são caracterizadas por seu **formato em baqueta de tambor.**
- ***Tetanoespasmina e tetanolisina*** *são toxinas produzidas por C. tetani,* ***o agente do tétano.***
- **Tétano** causa **espasmo muscular contínuo** (incluindo os músculos mastigatórios), resultando em **trismo mandibular**, **riso sardônico** e arqueamento do corpo (**opistótono**).
- A toxina tetânica (**tetanospasmina**) pode ser **atenuada transformando-se em toxoide**. O último é um **componente da vacina difteria-tétano-*pertussis* (DTP).**
- Os **esporos** de *Bacillus stearothermophilus* e *Bacillus subtilis* são utilizados como **indicadores biológicos** para testar a eficácia de esterilização de autoclaves, óxido de etileno e radiação ionizante.

Leituras sugeridas

Drobniewski, F. A. (1993). *Bacillus cereus* and related species. *Clinical Microbiology Reviews*, *6*, 324–338.

Greenwood D., Slack R., & Peutherer J. (Eds.). (2003). *Medical microbiology*. (16th ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone, Chs 21-23.

Hatheway, C. L. (1990). Toxigenic clostridia. *Clinical Microbiology Reviews*, *3*, 66–98.

Schaal, K. P., & Lee, H. J. (1995). Actinomycete infections in humans – A review. *Gene*, *115*, 201–211.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

13.1 Quais das seguintes afirmativas sobre clostrídios são verdadeiras?

A são bastonetes Gram-positivos não formadores de esporos
B são comumente encontrados no solo
C são anaeróbios estritos
D produzem endotoxinas poderosas que causam dano nervoso
E são comensais nos intestinos de mamíferos

13.2 No que diz respeito à gangrena gasosa:

A *Clostridium welchii* é o organismo causador primário
B é comum em lesões de agricultura e guerra
C altas doses de penicilina e metronidazol sozinhos são suficientes para o tratamento
D bastonetes Gram-positivos albergando esporos são frequentemente isolados a partir de locais infectados
E dano vascular facilita a infecção

13.3 Quais das seguintes afirmativas sobre *Bacillus anthracis* são verdadeiras?

A possui uma cápsula de ácido poliglutâmico que é antifagocítica
B é anaeróbio
C pode ser usado em guerra biológica
D causa infecções pulmonar e cutânea e intoxicação alimentar
E os seres humanos são os únicos hospedeiros conhecidos

13.4 Quais das seguintes afirmativas sobre actinomicetos são verdadeiras?

A são eucariotos
B causam infecções crônicas granulomatosas
C causam actinomicose da mandíbula após extração dentária de forma infrequente
D infecções são frequentemente sensíveis a penicilinas
E infecções são difíceis de ser erradicadas devido à sua natureza endógena

13.5 Quais das seguintes afirmativas sobre toxina/toxoide tetânico são verdadeiras?

A toxina tetânica é uma endotoxina
B toxoide tetânico é derivado da gamaglobulina humana hiperimune
C um reforço com toxoide tetânico deve ser dado uma vez a cada 10 anos
D toxoide tetânico é um componente da vacina difteria-tétano-*pertussis* (DTP)
E toxina tetânica causa trismo

13.1	13.2	13.3	13.4	13.5
A F	A V	A V	A F	A F
B V	B V	B F	B V	B F
C F	C F	C V	C V	C V
D F	D F	D V	D V	D V
E V	E V	E F	E V	E V

CAPÍTULO **14**

Neisseriaceae, Veillonella, parvobactéria e *Capnocytophaga*

Neisseriaceae

Neisseriaceae inclui os gêneros *Neisseria* e *Moraxella*. Duas espécies de *Neisseria* são patógenos humanos:

- *Neisseria gonorrhoeae* (gonococos)
- *Neisseria meningitidis* (meningococos)

Existem outras espécies não patogênicas, como *Neisseria sicca*, *Neisseria mucosa e Neisseria lactamica*, que fazem parte da microbiota anfibiôntica, incluindo a mucosa oral. Assim, é importante diferenciá-las das espécies patogênicas nas amostras orais.

N. gonorrhoeae é o agente da **gonorreia**, a doença venérea mais frequentemente diagnosticada na Europa ocidental e Estados Unidos. Gonococos frequentemente causam **doença inflamatória pélvica** (DIP) e **esterilidade** em mulheres, em adição à artrite e, muitas vezes, septicemia. *N. meningitidis* é o agente etiológico de meningite meningocócica, uma doença altamente contagiosa, com taxa de mortalidade de aproximadamente 80% quando não tratada.

Características gerais

São cocos Gram-negativos, imóveis, com diâmetro variando de 0,6-1,0 μm. Na microscopia, os cocos aparecem aos pares com os lados adjacentes côncavos (em forma de feijão); tétrades, pequenas cadeias e agrupamentos são ocasionalmente encontrados, mas todos mostram o pareamento característico.

Espécies patogênicas de *Neisseria* são nutricionalmente exigentes, especialmente no isolamento primário a partir de espécimes clínicos; as espécies não patogênicas são menos exigentes. Apesar de aeróbias, a maioria das cepas de *N. gonorrhoeae* são **capnofílicas** (requerem concentração aumentada de dióxido de carbono para crescimento); sangue hemolisado e amido solúvel estimulam o crescimento.

Membros desse gênero crescem melhor em 36-39 °C, embora as espécies não patogênicas possam crescer a temperaturas abaixo de 24 °C.

Neisseria gonorrhoeae

Hábitat e transmissão

O trato urogenital humano é o hábitat usual de *N. gonorrhoeae*; o estado de portador oral, nasofaringiano e retal em indivíduos sadios não é incomum. A disseminação ocorre por relação homossexual e heterossexual ou por contato íntimo.

Características

Diplococos Gram-negativos, não capsulados e imóveis.

Cultura e identificação

Os espécimes são usualmente inoculados em meio enriquecido (normalmente ágar chocolate ou sangue lisado) e incubados em 5-10% de dióxido de carbono (pois as espécies são capnofílicas). Colônias que inicialmente são pequenas, cinza e oxidase-positivas tornam-se maiores e opacas após incubação prolongada. Coloração subsequente por técnicas utilizando anticorpos fluorescentes e a produção de ácido a partir de glicose, mas não de maltose ou sacarose, confirmam a identificação. Esfregaços corados pelo Gram (de exsudato uretral em homens e cervical em mulheres) revelam comumente cocos Gram-negativos, intracelulares, aos pares, em forma de rim.

Patogenicidade

Os gonococos possuem uma série de fatores de virulência:

- ***pili* (pelos)** permitem aos gonococos aderir e colonizar superfícies epiteliais e, assim, causar infecção
- **imunoglobulina A (IgA) proteases** produzidas por alguns gonococos quebram a cadeia pesada de IgA, inativando-a (IgA é o maior fator de defesa presente universalmente nas superfícies mucosas)
- algumas cepas de *N. gonorrhoeae* produzem **β-lactamase**, que é mediada por plasmídios
- uma **citotoxina traqueal** danifica as células ciliadas da tuba uterina, levando à cicatrização e esterilidade.

Tratamento e prevenção

A maioria dos gonococos é resistente aos antimicrobianos β-lactâmicos e, por isso, cefalosporinas estáveis à β-lactamase são o fármaco de escolha. A prevenção da gonorreia requer a prática de sexo seguro, educação para a saúde e rastreamento de contatos.

Neisseria meningitidis

Hábitat e transmissão

O principal reservatório em indivíduos sadios é a nasofaringe (10-25%). O espalhamento de gotículas é o modo de transmissão mais comum.

Características

Esse micro-organismo apresenta características semelhantes ao gonococo, mas as células de *N. meningitidis* são capsuladas.

Cultura e identificação

Como descrito para *N. gonorrhoeae*. A identificação presuntiva é realizada pela observação de cocos Gram-negativos aos pares em esfregaços de corrimento nasofaringiano, líquido cefalorraquidiano ou sangue. Meios seletivos não são exigidos, pois o micro-organismo é encontrado em cultura pura no líquido cefalorraquidiano. Identificado pelo teste de utilização de carboidratos: produz ácido pela oxidação de glicose e maltose. Sorologia é útil.

Patogenicidade

Em indivíduos suscetíveis, os meningococos se disseminam da nasofaringe para a corrente sanguínea (septicemia) e daí para as meninges. Septicemia é acompanhada por erupções na pele. Eventualmente, pode ocorrer morte devido à meningite ou por hemorragia nas glândulas adrenais (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). As propriedades antifagocitárias da cápsula ajudam na disseminação, enquanto os efeitos tóxicos são devidos, principalmente, à endotoxina meningocócica.

Tratamento e prevenção

Penicilina ou cefotaxima (ou uma cefalosporina equivalente).

Espécies comensais de *Neisseria*

Espécies comensais de *Neisseria* são comuns na cavidade oral, nariz e faringe, e algumas vezes no trato genital feminino. A taxonomia do grupo é confusa. As três principais espécies são *Neisseria subflava*, *N. mucosa* e *N. sicca*. A principal diferença entre as espécies patogênicas de *Neisseria* é a capacidade das espécies comensais de crescer em ágar simples à temperatura ambiente na ausência de dióxido de carbono suplementar.

Esses micro-organismos são essencialmente não patogênicos e quase sempre encontrados em espécimes orais contaminados com saliva ou mucosa. Espécies de *Neisseria* estão entre os colonizadores iniciais das superfícies dentárias. Consomem oxigênio durante a formação inicial da biofilme e facilitam o crescimento subsequente dos colonizadores tardios anaeróbios obrigatórios e facultativos.

Moraxella

Moraxella (inicialmente denominada *Branhamella*) são cocos Gram-negativos estreitamente relacionados às espécies não patogênicas de *Neisseria*, mas são assacarolíticos e não pigmentados. São comensais do trato respiratório humano e patógenos oportunistas reconhecidos causando meningite, endocardite, otite média, sinusite maxilar e doença obstrutiva pulmonar crônica. Como a maioria das cepas produz β-lactamase, podem indiretamente "proteger" outros patógenos e, assim, complicar a terapia antibiótica.

Veillonella

Espécies de *Veillonella* são cocos Gram-negativos, anaeróbios obrigatórios frequentemente isolados de amostras orais. Três espécies orais são reconhecidas: *Veillonella parvula* (a espécie-tipo), *Veillonella dispar* e *Veillonella atypica*.

Veillonella parvula

É um coco Gram-negativo, pequeno, anaeróbio. Está presente na cavidade oral humana, predominantemente no biofilme dentário. É considerada "micro-organismo benfeitor" em relação à cárie dentária, pois metaboliza o ácido lático produzido por bactérias cariogênicas em ácidos fracos (acético e propiônico) com capacidade reduzida para solubilizar o esmalte. Nenhum potencial patogênico é conhecido.

Parvobactérias

As parvobactérias são assim denominadas devido ao seu tamanho (do latim *parvus*: pequeno). Elas são um grupo diverso, heterogêneo, de pequenos bacilos Gram-negativos que causam uma série de doenças. Incluem os seguintes gêneros:

- *Haemophilus*
- *Brucella*
- *Bordetella*
- *Pasteurella* (inclui as espécies de *Aggregatibacter*)
- *Francisella*
- *Gardnerella*
- *Eikenella.*

Dessas, *Haemophilus* e *Bordetella* spp. são de particular interesse, pois o primeiro causa significativa morbidade na população em geral e o último é o agente da **coqueluche**. Em adição, *Haemophilus* spp. e *Aggregatibacter* spp. são habitantes comuns da cavidade oral, sendo este último um importante patógeno periondontal.

Haemophilus spp.

O gênero *Haemophilus* é composto por cocobacilos Gram-negativos, aeróbios, delgados e imóveis; alguns são capsulados. Uma de suas características mais distintas é a exigência de dois fatores de crescimento:

- **fator X** — hematina presente no sangue
- **fator V** — nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) ou NAD fosfato (NADP), uma vitamina obtida de leveduras e extratos vegetais ou como produto metabólico de muitas bactérias, incluindo *Staphylococcus aureus.*

Espécies de *Haemophilus* causam uma variedade de doenças, como mostrado na Tabela 14.1.

Haemophilus influenzae

Hábitat e transmissão

Um comensal do trato respiratório superior de seres humanos e animais associados, *Haemophlus influenzae* é um importante

Tabela 14.1 Algumas características de *Haemophilus* spp.[a]

Espécie	Fator exigido	Doenças causadas
H. influenzae	X e V	Exacerbação aguda de bronquite crônica, epiglotite, meningite, sinusite, otite média, osteomielite, artrite
H. parainfluenzae	V	Comensais da cavidade oral e trato respiratório superior; raramente causam doença
H. parahaemolyticus	V	
H. haemolyticus	X e V	
H. aegyptius	X e V	Conjuntivite
H. ducreyi	X	Cancroide (doença sexualmente transmitida — lesão macia)

[a]*H. aphrophilus* foi recentemente renomeada como *Aggregatibacter aphrophilus*, por isso não foi incluída na tabela, embora seja um comensal oral frequente.

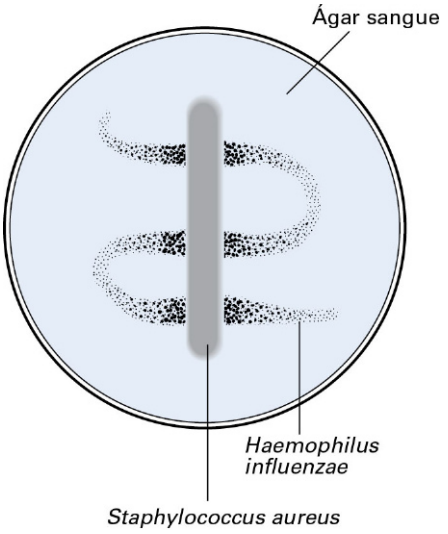


Fig. 14.1 Satelitismo de *Haemophilus influenzae* (estria em zigue-zague); crescimento estimulado adjacente ao *Staphylococcus aureus* (estria vertical), que fornece o fator V.

agente etiológico de infecções do trato respiratório superior e exacerbações agudas de bronquites crônicas. Apesar de não ser a causa, *H. influenzae* é um colonizador secundário comum do trato respiratório após um surto de influenza (cujo agente é o vírus influenza).

Características

Pequenos bacilos Gram-negativos, imóveis, não esporulados; predominantemente cocobacilares na natureza, com alguns bacilos longos e formas filamentosas. Cepas virulentas (p. ex., isoladas do líquido cefalorraquidiano em meningites) são capsuladas.

Cultura e identificação

Exige fator V (NAD) e fator X (hematina) para crescimento em ágar nutriente, mas cresce em meios enriquecidos com sangue, o qual contém esses fatores. Tipicamente, forma colônias grandes ao redor de colônias de outros organismos que secretam o fator V —fenômeno chamado **satelitismo.** Por exemplo, se uma placa de ágar sangue (contendo o fator X) inoculada com *H. influenzae* é estriada com *S. aureus* (o qual secreta o fator V) e incubada durante a noite a 37 °C, o primeiro crescerá como colônias grandes, adjacentes para a estria de *S. aureus* (Fig. 14.1).

Patogenicidade

H. influenzae causa quatro infecções principais, frequentemente acompanhadas por septicemia, especialmente em crianças e idosos:

1. meningite
2. epiglotite aguda
3. osteomielite
4. artrite.

O fator de virulência mais importante de *H. influenzae* é a **cápsula polissacarídica**. Produz **IgA protease** e um fator que causa diminuição e desarranjo dos movimentos ciliares (trato respiratório). A membrana externa e a endotoxina podem contribuir para a patogênese; não há exotoxinas conhecidas. Cepas não capsuladas causam exacerbação de bronquite crônica.

Tratamento e prevenção

Ampicilina é utilizada para cepas β-lactamases negativas. Há muitos outros antibióticos alternativos. Prevenção por vacinação (Hib) contra infecção invasiva por *H. influenzae* tipo b foi introduzida em alguns países. Para contatos próximos de casos de meningite, rifampicina pode ser administrada como medida profilática.

Bordetella

Há três espécies do gênero *Bordetella*, das quais a *Bordetella pertussis*, o agente da coqueluche, é a mais importante.

Bordetella pertussis

Hábitat e transmissão

Encontrado no trato respiratório em indivíduos doentes; portadores não são conhecidos. A disseminação é através da via aérea.

Características

Bacilos Gram-negativos, curtos, às vezes ovais; isolados recentes podem ser capsulados. Fastidiosos quanto às necessidades para crescimento.

Cultura e identificação

Exige um meio enriquecido especial para crescimento, ou seja, meio Bordet-Gengou ou ágar sangue-carvão suplementado com antibióticos. Na incubação por 3-5 dias a 35 °C, sob alta umidade, produz colônias iridescentes lembrando gotas de mercúrio no meio Bordet-Gengou. A identificação é confirmada por sorologia.

Patogenicidade

Causa coqueluche, especialmente em crianças pré-escolares (severa naquelas com menos de 12 meses). O sintoma característico é a **tosse paroxística** seguida pelo "guincho" de inalação rápida após a tosse. Fatores de virulência identificados são uma citotoxina traqueal, um antígeno fimbrial e a endotoxina.

Tratamento e prevenção

Eritromicina é o antimicrobiano de escolha para pacientes e contatos próximos, mas os antibióticos apresentam pouco efeito sobre o curso da infecção, embora possam reduzir a disseminação e minimizar uma superinfecção.

A prevenção é pela imunização com vacina de células totais inativadas, um componente da vacina difteria-tétano-*pertussis* (DTP) de crianças. Novas vacinas constituídas de subunidades acelulares parecem ser eficazes.

Aggregatibacter actinomycetemcomitans

Esse gênero relativamente novo (inicialmente chamado *Actinobacillus*) inclui espécies isoladas de humanos e mamíferos (do latim *aggregare*: ficar junto, agregado; bacter: bacilo bacteriano; *Aggregatibacter*: bactéria em forma de bacilo que se agrega com outras).

A única espécie desse gênero rotineiramente isolada da cavidade oral é *A actinomycetemcomitans*, assim chamada porque foi isolada inicialmente junto com *Actinomyces* spp. em lesões de actinomicose. A razão para essa associação é desconhecida. Múltiplos subtipos e até seis sorotipos (*a* – *e*) foram descritos. Essa espécie é um importante agente infeccioso em formas particularmente agressivas de doença periodontal em adolescentes (periodontite agressiva localizada) e doença periodontal destrutiva rápida em adultos.

Hábitat e transmissão

O hábitat primário é desconhecido, mas acredita-se que sejam sítios subgengivais de humanos e mamíferos. A infecção é endógena.

Características

Bacilos pequenos (0,4-1 μm), curtos, retos ou curvos, com extremidades arredondadas. Estudos por microscopia eletrônica revelaram estruturas semelhantes a vesículas na superfície celular, as quais parecem ser liberadas da célula. Cepas recentes possuem fímbrias (perdidas em subculturas).

Cultura e identificação

Em ágar sangue formam colônias brancas, translúcidas, lisas e não hemolíticas; crescem melhor aerobicamente com 5-10% de dióxido de carbono. Meios seletivos estão disponíveis para identificação; o crescimento em ágar triptona-soja-soro-bacitracina-vancomicina resulta na formação de colônias brancas, translúcidas, com estrutura interna em forma de estrela ou de charutos cruzados em isolamento primário, mas essa característica não produz diagnóstico consistente (Fig. 14.2). Dois fenótipos são encontrados: liso e rugoso. O último fenótipo está relacionado à formação da fímbria e com a produção de um exopolissacarídio contendo hexosamina. As células de colônias rugosas crescem, em caldo, como células autoagregadas, granulares, que aderem ao vidro e deixam o caldo límpido. É identificada por reações de fermentação e assimilação de açúcares e através de produção de ácidos pelo metabolismo de carboidratos.

Fig. 14.2 Colônia de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* em forma de estrela ou de charutos cruzados.

Patogenicidade

Vários fatores de virulência, incluindo lipopolissacarídio **(endotoxina)**, **leucotoxina**, **colagenase**, **citoxina (cdt — *cytolethal distending toxin*)**, **epiteliotoxina indutora do fator de reabsorção óssea e uma IgG protease** têm sido isolados de *A. actinomycetemcomitans*. Acredita-se que a leucotoxina, em particular, desempenhe um papel significativo na subversão da resposta imune no sulco gengival. O micro-organismo tem também potencial para invadir células epiteliais e endoteliais vasculares *in vitro* e células epiteliais bucais *in vivo*. Juntamente com outros agentes, *A. actinomycetemcomitans* está envolvido em periodontite localizada agressiva e doença periodontal destrutiva em adultos. Também isolado de casos de endocardite infecciosa e de abscessos subcutâneos e cerebrais.

Tratamento

Essa espécie é sensível à tetraciclina.

Eikenella

Membros do gênero *Eikenella* são semelhantes ao *Haemophilus* spp. e comensais da cavidade oral e intestino humano. Embora no passado sua presença tenha sido correlacionada a doenças periodontais, atualmente esse fato é contestado. A espécie-tipo é *Eikenella corrodens.* Esses micro-organismos são cocobacilos Gram-negativos, pequenos, capnofílicos e assacarolíticos. Quando crescidos em meios não seletivos, eles corroem a superfície do ágar (por isso o nome *corrodens*). A infecção humana usualmente resulta de fatores predisponentes, como traumatismo da superfície mucosa, a qual permite ao micro-organismo acesso aos tecidos circundantes; assim, os mesmos podem causar infecções extraorais, incluindo abscessos abdominais e cerebrais, peritonite, endocardite, osteomielite e meningite. Também associado com lesões devido a mordidas humanas.

Capnocytophaga

O gênero *Capnocytophaga* foi criado para espécies fusiformes isoladas de bolsas periodontais, as quais, ao contrário de *Fusobacterium* e *Bacteroides* spp., crescem sob condições capnofílicas. Apresentam capacidade característica de deslizar sobre a superfície do ágar sangue (semelhante ao crescimento de *Proteus* spp.). Espécies reconhecidas incluem *Capnocytophaga ochracea* (espécie-tipo), *Capnocytophaga sputigena*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga granulosa* e *Capnocytophaga haemolytica.*

Hábitat

O nicho ecológico primário é a área subgengival.

Características

Micro-organismos fusiformes finos, longos, que demonstram mobilidade deslizante sob microscopia de campo claro.

Cultura e identificação

São anaeróbios facultativos, mas a maioria das cepas exige dióxido de carbono para o crescimento. Colônias se espalham sobre a superfície do meio com bordas irregulares e podem ser rosa, amarelas ou brancas. A identificação é pelo espalhamento característico, morfologia celular, reações bioquímicas e produtos ácidos finais.

Patogenicidade

Patógenos oportunistas, algumas vezes associados à gengivite e a outras infecções sistêmicas em pacientes imunocomprometidos; algumas cepas produzem IgA1 protease.

FATOS-CHAVE

- **Todas as espécies de *Neisseria*** são **cocos Gram-negativos**, em forma de rim, com arranjo usualmente aos pares, e **oxidase-negativos**.
- *Neisseria* patogênica tem exigências fastidiosas para crescimento, ao contrário de espécies não patogênicas, as quais são membros frequentes da microbiota anfibiôntica.
- ***Neisseria gonorrhoeae*** (gonococo) é o agente etiológico da **gonorreia**, doença sexualmente transmissível comum.
- ***Neisseria meningitidis*** (meningococo) é causa importante de **meningite** em crianças e adultos jovens.
- ***Veilonella*** spp. presente no biofilme são considerados "**organismos benfeitores**" **em relação à carie dentária,** pois metabolizam o ácido lático produzido pelas bactérias cariogênicas em ácidos fracos.
- O nome genérico *Haemophilus* é derivado de sua exigência de sangue ou produtos de sangue para suportar o crescimento.
- ***Haemophilus influenzae*** causa **meningite**, **epiglotite aguda**, **osteomielite e artrite**, frequentemente acompanhadas por septicemia, especialmente em crianças e idosos.
- *Bordetella pertussis* é o agente de **coqueluche** (***pertussis***), evitável pela vacina de células totais incorporada no programa de vacinação infantil contra difteria-tétano-*pertussis* (DTP).
- ***Aggregatibacter actinomycetemcomitans*** é um coagente de **periodontite agressiva localizada** (inicialmente periodontite juvenil localizada) e **doença periodontal destrutiva** em adultos (também agente de endocadite infecciosa e abscessos subcutâneos e cerebrais).
- Espécies de ***Eikenella*** e ***Capnocytophaga*** são **comensais orais** e seu papel em doença oral não é clara.

Leituras sugeridas

Duerden B. I., & Drasar B. S. (Eds.). (1991). *Anaerobes in human disease*. London: Edward Arnold.

Greenwood D., Slack R., & Peutherer J. (Eds.). (2003). *Medical microbiology*. (16th ed). Edinburgh: Churchill Livingstone, Chs 24 and 37..

Haffajee, A. D., & Sockransky, S. S. (1994). Microbial aetiological agents of destructive periodontal diseases. In S. S. Sockransky, & A. D. Haffajee (Eds.), *Periodontology 2000* (Vol.5). London: Blackwell.

Nørskov-Lauritsen, N., & Kilian, M. (2006). Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Haemophilus aphrophilus, Haemophilus paraphrophilus* and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov. and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, *56*, 2135–2146.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

14.1 Quais das seguintes afirmações sobre Neisseriaceae são verdadeiras?

A possuem cápsula
B são comensais da cavidade oral
C demonstram mobilidade
D *Neisseria gonorrhoeae* causa sífilis
E a maioria dos gonococos são resistentes à penicilina

14.2 Quais das seguintes afirmações sobre *Haemophilus* são verdadeiras?

A necessita dos fatores de coagulação X e V para o crescimento
B é um agente causador de doença periodontal
C alguns são capsulados
D causa doenças sexualmente transmissíveis
E forma esporos sob condições ambientais severas

14.3 Fatores de virulência de *Haemophilus influenzae* incluem:

A cápsula polissacarídica
B imunoglobulina A (IgA) protease
C exotoxina
D endotoxina
E fator pirogênico causando gripe

14.4 Quais das seguintes afirmações sobre *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* são verdadeiras?

A é um patógeno-chave em periodontite agressiva localizada
B produz IgG protease
C causa abscesso profundo
D pode ser identificado presuntivamente pelas colônias em forma de estrela em meios seletivos
E é sensível à tetraciclina

14.5 Espécies de *Eikenella*:

A são cocobacilos Gram-positivos
B são comensais da cavidade oral
C são implicados em injúrias devido a mordidas humanas ou traumas
D são conhecidas por causar endocardite
E são estreitamente associadas à periodontite severa

14.6 *Capnocytophaga* spp.:

A são isolados de bolsas periodontais
B são bacilos fusiformes
C frequentemente causam coinfecções com *Actinomyces* spp.
D exigem dióxido de carbono para crescimento em ágar sangue
E demonstram mobilidade deslizante em meio de ágar

14.1	14.2	14.3	14.4	14.5	14.6
A V	A F	A V	A V	A F	A V
B V	B F	B V	B V	B V	B V
C F	C V	C F	C V	C V	C F
D F	D V	D V	D V	D V	D V
E V	E F	E F	E V	E F	E V

CAPÍTULO **15**

Enterobactérias

A maioria dos bacilos Gram-negativos comensais que normalmente habitam o trato gastrointestinal e que eventualmente causam doença pertencem à família Enterobacteriaceae. Todas as espécies pertencentes a essa família são bacilos **Gram-negativos anaeróbios facultativos que fermentam glicose**. As principais espécies de importância médica estão listadas na Tabela 15.1.

Características gerais de enterobactérias

Hábitat

São encontradas no intestino humano em densidade de aproximadamente 10^9 células por grama de fezes, apesar de os *Bacteroides* spp. serem os micro-organismos predominantes no local. Cerca de 15% da população pode albergar enterobactérias na cavidade oral, principalmente como comensais transitórios. Sua taxa de transporte oral pode aumentar na idade avançada e nos estados que levam à redução do fluxo salivar (xerostomia).

Características

São células de crescimento rápido com $2 \times 0{,}4\ \mu m$ em tamanho e podem aparecer na forma de cocobacilos. Muitas espécies são móveis e possuem cápsula, especialmente no isolamento primário. Todas as espécies são endotoxigênicas pela presença de lipopolissacarídeo da membrana externa. Apresentam ***pili*** e **flagelos**, que promovem a adesão e a locomoção, respectivamente (Fig. 15.1).

Cultura e identificação

Crescem bem nos meios comuns (p. ex., ágar sangue, ágar MacConkey), produzindo colônias circulares, convexas, brilhantes/mucoides características. Algumas espécies móveis formam o padrão de crescimento em nuvem (*swarming*) em culturas de ágar. A maioria das espécies é não pigmentada; entretanto, algumas espécies produzem pigmento vermelho, rosa, amarelo ou azul.

As Enterobacteriaceae fermentam grande número de carboidratos. Essa propriedade, juntamente com outros testes bioquímicos, é utilizada para identificar e diferenciar espécies.

Fermentação da lactose

Crescimento em meio contendo indicador de pH é utilizado para a categorização inicial da bactéria em dois grupos: **fermentadores de lactose** e **não fermentadores de lactose**. Vários meios seletivos, como o MacConkey e o ágar cistina lactose deficiente em eletrólitos (CLED), estão disponíveis para esse propósito. No ágar MacConkey, os fermentadores de lactose aparecem como colônias cor de rosa, enquanto no meio CLED a cor das colônias fermentadoras da lactose é amarela.

Outros testes bioquímicos

Sistemas de *kits* disponíveis comercialmente são rotineiramente utilizados para identificar espécies de enterobactérias. Os sistemas de testes geralmente disponíveis são baseados em 10 (API10E) ou 20 (API20E, Rapid E) testes bioquímicos (Fig. 15.2).

Testes sorológicos

São baseados nos antígenos dos micro-organismos. Todas as espécies apresentam o antígeno **somático** (O), e a maioria tem o antígeno **flagelar** (H). O antígeno **capsular** (K) é visto em algumas espécies. Os antígenos são úteis na classificação das espécies e inestimáveis para a investigação epidemiológica de surtos de doenças. A identificação das cepas pode também ser feita por fagotipagem, tipagem de bacteriocinas, análise de plasmídeos e análise polipeptídica.

Patogenicidade

Todas as Enterobacteriaceae são potencialmente patogênicas. Pacientes que estão imunossuprimidos, submetidos à manipulação médica ou mecânica e têm doença subjacente são mais suscetíveis à infecção.

Choque endotóxico

Pode ocorrer em seres humanos pela liberação de lipopolissacarídeo, que todas as Enterobacteriaceae liberam quando são destruídas. O lipopolissacarídeo tóxico inclui o lipídio A, o cerne polissacarídeo e o antígeno O; o lipídio A é responsável pela maioria dos sintomas associados ao choque endotóxico. Os efeitos tóxicos do lipopolissacarídeo são muitos e incluem febre, hipotensão, coagulação intravascular e efeitos no sistema imune. Doses grandes de endotoxina podem causar a morte.

Tratamento

Os perfis de sensibilidade aos antibióticos das enterobactérias são complexos, pois essas bactérias facilmente adquirem plasmídeos que codificam resistência. Um espectro de

Tabela 15.1 Enterobactérias comumente causando doença humana

Gênero	Espécie representativa (no. de espécies)	Doença
Escherichia	*E. coli* (5)	Gastroenterite, infecção de feridas e do trato urinário
Shigella	*S. dysenteriae*	Disenteria
	S. flexnery	
	S. boydii	
	S. sonnei	
Salmonella	*S. typhi*	Febre entérica (tifoide)
	S. typhimurium (7 subgrupos)	Intoxicação alimentar
Klebsiella	*K. pneumoniae* (7)	
Morganella	*M. morganii* (2)	Infecção do trato urinário e outros tipos de sepse
Proteus	*P. mirabilis* (4)	
Providencia	*P. stuartti* (5)	
Yersinia	*Y. pesti* (11)	Peste, septicemia, enterite etc.
Citrobacter	*C. freundii* (4)	Baixa patogenicidade, infecção oportunista
Enterobacter	*E. cloacae* (13)	
Serratia	*S. marcescens* (10)	

antibióticos é utilizado, incluindo ampicilina/amoxicilina, cefalosporina, aminoglicosídeos, trimetoprim, cloranfenicol e ciprofloxacina.

Escherichieae

A tribo Escherichieae inclui cinco gêneros: *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Edwardsiella* e *Citrobacter*. Os patógenos humanos mais importantes nesse grupo, *Escherichia coli* e as espécies *Salmonella* e *Shigella*, são descritas aqui.

Escherichia coli

Hábitat e transmissão

Comensais nativos do trato intestinal humano; a transmissão é endógena ou exógena.

Características

Bacilos Gram-negativos, móveis, algumas vezes capsulados, anaeróbios facultativos, bile-tolerantes.

Cultura e identificação

Crescem bem em ágar sangue; fermentam lactose (produzem colônias cor de rosa em ágar MacConkey e amarelas em ágar CLED). Sistemas comerciais, como o API20E, são usados na identificação (Fig. 15.2). Os sistemas de biotipagem são úteis para o delineamento da espécie.

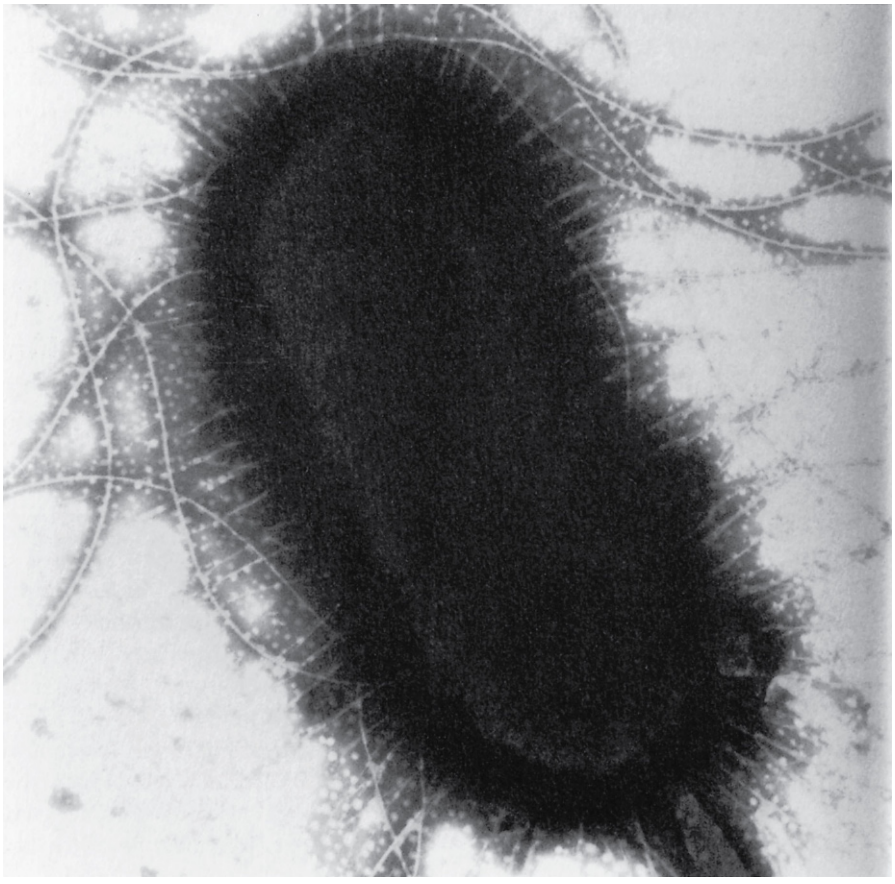


Fig. 15.1 Micrografia eletrônica de varredura de *Escherichia coli* mostrando fímbria e flagelo (10.000 ×).

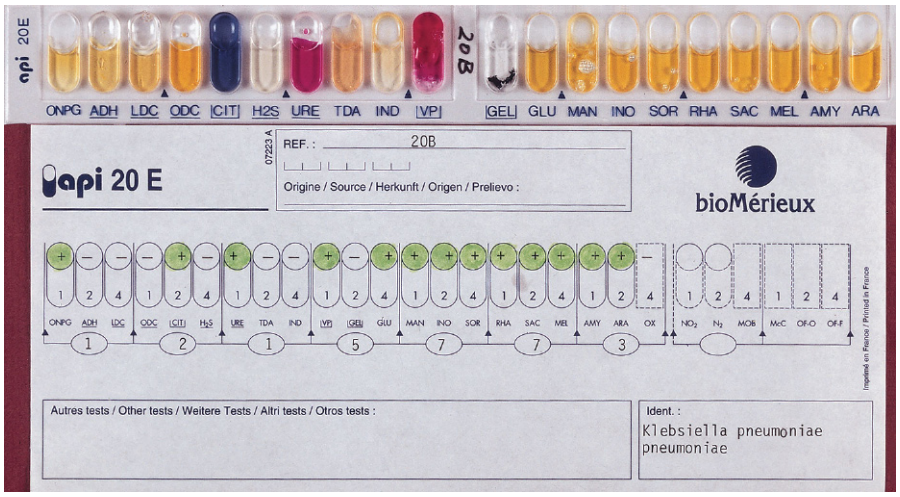


Fig. 15.2 *Kit* de identificação comercial para Enterobacteriaceae. Essa foto ilustra o perfil de reação colorida obtida após incubação por 12 horas do micro-organismo. O organismo identificado é *Klebsiella pneumoniae*.

Patogenicidade

E. coli é considerado o principal agente de sepse. Causa as seguintes doenças.

Infecção do trato urinário

Mulheres jovens e adultos idosos são mais suscetíveis. A doença varia de simples uretrite a pielonefrite séria.

Doenças diarreicas

Variam de simples diarreia a uma doença severa levando à perda de fluidos excessiva e desidratação, a qual pode ser fatal em crianças desnutridas e adultos idosos debilitados. Muitas cepas de *E. coli* enteropatogênicas têm toxinas potentes e outros mecanismos pelos quais causam diarreia.

- **Enterotoxinas**: principalmente dois tipos, ambos codificados por plasmídeos; uma é a **termolábil (LT)**, similar em ação à toxina colérica, e a outra é **termoestável (ST)**.
- **Enteroinvasividade**: algumas cepas têm a habilidade de invadir células epiteliais intestinais e causar inflamação.
- **Fatores de aderência** são produzidos por algumas cepas, permitindo a aderência à mucosa. Denominados "fatores de colonização antigênicos", são mediados por *pili* e codificados por plasmídeos.
- **Verotoxina**: produzida por cepas que têm a habilidade de induzir efeitos citopáticos em células Vero (crescidas em cultura de tecidos). Produtores de verotoxina (VT) podem causar diarreia com sintomas hemorrágicos (p. ex., *E. coli* O157).

Com base nessas descrições, as *E. coli* produtoras de diarreia podem ser divididas em cinco grupos:

1. *E. coli* enteropatogênica (EPEC)
2. *E. coli* enteroinvasiva (EIEC)
3. *E. coli* enterotoxigênica (ETEC)
4. *E. coli* entero-hemorrágica (EHEC)
5. *E. coli* enteroagregativa (EAEC).

Meningite neonatal e septicemia

Outras infecções que *E. coli* podem causar incluem meningite neonatal, septicemia e infecção de ferimentos, particularmente após cirurgia do trato intestinal inferior.

Salmonelas

O gênero *Samonella* tem um espectro desconcertante de mais de 2.000 espécies vivendo no trato intestinal de seres humanos, animais domésticos e aves. *Salmonella typhi* e *Salmonella paratyphi* diferem de outras, e os seres humanos são os únicos hospedeiros naturais conhecidos.

Salmonella spp.

Hábitat e transmissão

A principal fonte da infecção por salmonelas são produtos de aves (isto é, carne e ovos) e tartarugas (nos Estados Unidos). A **salmonelose ocupacional** afeta veterinários e trabalhadores de abatedouros. A infecção é por ingestão de comida contaminada ou pessoa a pessoa pela rota fecal-oral. O estado de portador, que se desenvolve alguns dias após a infecção, é uma fonte importante de micro-organismos..

Características

Bacilos Gram-negativos, móveis, não esporulados. Nenhum, exceto *S. typhi*, apresenta cápsula; são anaeróbios facultativos.

Cultura e identificação

Cultura em meio ágar MacConkey ou ágar desoxicolato-citrato produz colônias não fermentadoras de lactose. Uma combinação de testes bioquímicos e sorotipagem é necessária para a identificação completa. Esta última é complexa, pois as salmonelas apresentam grande variedade de antígenos; notáveis são os antígenos **O (somático)** e **H (flagelar)**; cepas virulentas, especialmente *S. typhi*, apresentam antígeno polissacarídeo capsular designado antígeno **Vi (virulência)**. Existem mais de 1.700 sorotipos de *Salmonella enteritidis.*

Patogenicidade

Os principais tipos de salmoneloses (doenças causadas por salmonela) são febre entérica, gastroenterite e septicemia.

Febre entérica (febre tifoide)

Causada por *S. typhi* ou *S. paratyphi* A, B ou C (Cap. 26).

Gastroenterite

Forma mais comum de salmonelose, pode ser devida a qualquer dos sorotipos de *S. enteritidis*. Os sintomas aparecem 10-24 horas após a ingestão de comida ou bebida altamente contaminada. Náuseas, vômito, câimbras abdominais, dor de cabeça e diarreia são comuns.

Septicemia

Frequentemente causada por *Salmonella dublin* ou *Salmonella cholerasuis*; doença fulminante, algumas vezes fatal, independentemente dos sintomas intestinais. Pneumonia, meningite e oesteomielite podem resultar de bacteriemia.

Tratamento e prevenção

Cozimento apropriado de alimentos derivados de fonte animal. Vacina tifoide, uma suspensão morta de *S. typhi*, está disponível para viajantes ou moradores de áreas onde a febre tifoide é endêmica.

Shigella

Espécies de *Shigella* causam a disenteria bacilar. O gênero é dividido em quatro espécies (*Shigella dysenteriae, Shigella sonnei, Shigella flexneri* e *Shigella boydii*) e uma variedade de sorotipos.

Shigella spp.

Hábitat e transmissão

O único reservatório é o intestino humano. A infecção é disseminada por rota orofecal, principalmente em locais muito populosos. Pequena quantidade desses micro-organismos é adequada para causar doença.

Características

Bacilos imóveis Gram-negativos (comparar a salmonelas), não capsulados.

Cultura e identificação

Todas as espécies crescem bem em meios comuns e não fermentam lactose (exceto *S. sonnei*, fermentador lento de lactose). *Kits* comerciais são usados na identificação.

Patogenicidade

Embora a *Shigella* não invada sistemicamente como a salmonela, invade localizadamente o epitélio intestinal (íleo e colo). A resposta inflamatória intensa resultante é caracterizada por diarreia mucopurulenta, sanguinolenta (disenteria). Embora não produza enterotoxina, a exotoxina da *Shigella* é neurotóxica.

Tratamento e prevenção

Disenteria severa é conduzida por reposição de fluidos e eletrólitos. Antibióticos deverão ser evitados, pois muitas espécies são resistentes a múltiplos antibióticos. A disseminação pode ser controlada pela melhoria de saneamento e higiene pessoal para interromper a transmissão orofecal. A higiene das mãos é crítica.

Klebsiellae

Três gêneros principais pertencem a essa tribo: *Klebsiella, Enterobacter* e *Serratia*. São nativos do trato intestinal e respiratório humano, podendo ser isolados ocasionalmente da cavidade oral, onde são considerados comensais transitórios. Causam sérias doenças em pacientes imunossuprimidos, especialmente no ambiente hospitalar (**infecção nosocomial**).

Klebsiella pneumoniae

Como o nome indica, *Klebsiella pneumoniae* pode causar pneumonia destrutiva severa. Também causa infecção do trato urinário nosocomial. A virulência do organismo é devida principalmente à sua grande cápsula antifagocítica. Essa espécie é isolada da orofaringe ou trato intestinal de cerca de 5% das pessoas sadias, e a taxa de isolamento é maior nos hospitalizados.

Enterobacter spp.

Espécies de *Enterobacter* são nativas do trato intestinal, mas podem ser encontradas em plantas e como saprófitas de vida livre. Podem causar infecção do trato urinário e, muito raramente, infecção primária. *Enterobacter cloacae* e *Enterobacter aerogenes* são os mais frequentes isolados como transitórios na cavidade oral.

Serratia spp.

Serratia marcescens cresce como colônias pigmentadas de cor magenta. Ocasionalmente pode causar doença fatal em recém-nascidos e em indivíduos imunossuprimidos e debilitados.

Pseudomonas

Espécies de *Pseudomonas* não são enterobactérias, mas estão incluídas neste capítulo por conveniência, uma vez que são bacilos Gram-negativos com algumas propriedades similares às das enterobactérias. O gênero contém grande número de espécies, mas somente poucas são patógenos humanos. Estão distribuídas amplamente no ambiente e podem causar doenças, especialmente em ambientes hospitalares. *Pseudomonas aeruginosa* é a espécie que causa frequentemente infeções hospitalares, em especial em **pacientes com queimaduras**.

Pseudomonas aeruginosa

Hábitat e transmissão

Coloniza o intestino humano em indivíduos saudáveis e em grande proporção de pacientes hospitalizados. Coloniza superfícies do ambiente, especialmente sob condições de umidade. Dessa forma, são encontrados em sistemas de água,

em equipamentos odontológicos, como saprófitas inofensivos.

Características

Bacilos Gram-negativos, aeróbios, móveis por meio de flagelo polar. Crescem sob ampla variedade de temperatura, incluindo a temperatura ambiente.

Cultura e identificação

Crescem facilmente em meios de rotina, produzindo colônias irregulares, úmidas, iridescentes, com aroma característico de "peixe". São geralmente identificadas usando *kits* comerciais.

Patogenicidade

Fatores de virulência identificados incluem endotoxina lipopolissacarídica, uma exotoxina, elastases e proteases extracelulares, e *slime* extracelular que previne a fagocitose.

Tratamento e prevenção

Embora está espécie apresente resistência à maioria dos antimicrobianos, é sensível aos aminoglicosídeos e a certos β-lactâmicos (p. ex., acilureidopenicilinas), cefalosporinas e polimixina. A prevenção se dá por uma boa assepsia em hospitais e pelo uso de antibioticoterapia racional (para prevenir o surgimento de cepas resistentes).

FATOS-CHAVE

- **Enterobactérias** são **Gram-negativos**, **anaeróbios facultativos** que fermentam glicose e normalmente vivem no trato intestinal.
- Esse grupo extenso de bactérias é classificado de acordo com seu **antígeno somático** (**O**), **antígeno flagelar** (**H**) e **antígeno capsular** (**K**).
- A maioria, senão todas, possui ***pili***; **cápsulas** e **flagelos** podem estar presentes.
- **Todas** produzem **endotoxinas** e **algumas** produzem potentes **exotoxinas**.
- *Escherichia coli é o habitante facultativo predominante do trato intestinal humano.*
- ***E. coli produtora de diarreia** pode ser dividida nos tipos E. coli enteropatogênica (**EPEC**), enteroinvasiva (**EIEC**), enterotoxigênica (**ETEC**), entero-hemorrágica (**EHEC**) e enteroagregativa (**EAEC**).*
- **Salmonelas** e **Shigellae** são responsáveis por uma variedade de **desordens gastrointestinais**.
- *Shigella* é a causa da maioria das **disenterias** no Ocidente.
- Milhares de espécies de ***salmonela*** têm sido identificadas; elas são os **agentes da febre tifoide**, **gastroenterite** e septicemia.
- ***Klebsiella***, ***Enterobacter*** e ***Serratia***, juntamente com *E. coli*, são naturais do intestino humano e trato respiratório, mas ocasionalmente isoladas da cavidade oral; dessa forma, elas são consideradas **comensais orais transitórios**.
- *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Serratia* podem causar sérias doenças em pacientes imunocomprometidos, especialmente no ambiente hospitalar (**infecção nosocomial**).

Leituras sugeridas

Greenwood D., Slack R., & Peutherer J. (Eds.). (2003). *Medical microbiology*. (16th ed.), Chs 25-28. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Sedgley, C., & Samaranayake, L. P. (1994). Oropharyngeal prevalence of Enterobacteriaceae in humans: A review. *Journal of Oral Medicine and Oral Pathology*, *23*, 104–113.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

15.1 Enterobactérias

A são frequentemente implicadas nas infecções periodontais
B são Gram-variáveis
C são uma importante causa de infecções adquiridas nos hospitais
D são encontradas na cavidade oral em cerca de 25% da população
E estão associadas à pneumonia associada à ventilação

15.2 *Escherichia coli*

A produz as enterotoxinas termolábil e termoestável
B causa meningite neonatal
C é o principal patógeno causador de infecção nosocomial
D cepa O157 causa doença diarreica similar à cólera
E pode causar intoxicação gastrointestinal

15.3 Quais dos seguintes organismos têm cápsula polissacarídica?

A *Shigella sonnei*
B *Klebsiella pneumoniae*
C *Escherichia coli*
D *Salmonella paratyphi*
E *Bacillus anthracis*

15.4 15.4 *Pseudomonas aeruginosa:*

A é um agente importante de infecção hospitalar
B é resistente a muitos agentes antimicrobianos
C colônias produzem cheiro "frutado"
D em sistemas de água de equipamentos odontológicos causa morbidade significativa
E produzem *slime* extracelular que resiste à fagocitose

15.1	15.2	15.3	15.4
A F	A V	A F	A V
B F	B V	B V	B V
C V	C V	C V	C F
D F	D V	D V	D F
E V	E V	E F	E V

CAPÍTULO **16**

Vibrio, *Campylobacter* e *Wolinella*

Bactérias pertencentes a esses três gêneros (juntamente com outras, como as do gênero *Helicobacter*) são morfologicamente similares, sendo bacilos curvos Gram-negativos. São patógenos entéricos de seres humanos e fazem parte da microbiota normal. Por causa dos seus requerimentos de crescimento incomuns (necessidade de formato e fumarato), são cultivadas em meios especiais.

Vibrio

O gênero *Vibrio* inclui dois patógenos humanos importantes, mas seu hábitat natural é a água. *Vibrio cholerae* causa cólera, enquanto *Vibrio parahaemolyticus* causa uma diarreia menos severa. O principal sintoma da cólera é a diarreia aquosa, que pode ser fatal como resultado de severa desidratação, perda de água e eletrólitos.

Vibrio cholerae

Hábitat e transmissão

O hábitat é a água contaminada com fezes de pacientes ou portadores sadios; não há reservatório animal. A diarreia aquosa (fezes em "água de arroz") com risco de vida é a doença característica.

Características

Bacilos delgados Gram-negativos, em forma de vírgula com terminais afilados. Altamente móveis por meio de um flagelo polar único. Podem ser observados diretamente nas amostras de fezes por microscopia de campo escuro.

Cultura e identificação

Cresce em condições alcalinas (pH 8,5-9,2 aproximadamente); meios seletivos para cultura, como ágar de tiossulfato, citrato, bile e sacarose (TCBS), são utilizados. Testes bioquímicos e sorológicos auxiliam na identificação. A sorotipagem é baseada no antígeno somático (O). Todas as cepas produtoras de diarreia de *V. cholerae* são designadas O1 e subdivididas em três principais sorotipos: as cepas Ogawa, Inaba e El Tor.

Patogenicidade

V. cholerae tem a habilidade de colonizar o trato intestinal em número elevado (cerca de 10^8 células por mililitro), detectado nas fezes dos pacientes. As células aderem à mucosa intestinal mas não a invadem. A patogenicidade é devida à secreção de **enterotoxina**, a qual se liga a receptores gangliosídeos nas células da mucosa. Após um período de latência de 15-45 min, a adenilato ciclase é ativada e a concentração de adenosina monofosfato cíclica dentro da célula intestinal aumenta. Isso leva à secreção de eletrólitos e água, e subsequente diarreia, causando severa desidratação.

Tratamento e prevenção

A administração intravenosa de fluidos e eletrólitos é essencial para a recuperação. A administração de solução oral contendo glicose e eletrólitos (terapia de reidratação oral) é bem-sucedida, mas o paciente deve ser capaz de consumir líquido pela boca. Pacientes severamente doentes geralmente estão muito fracos para ingerir líquidos. Antibióticos (normalmente tetraciclina) não afetam a evolução da doença após aderência da toxina nas células intestinais, mas previnem ataques subsequentes por reduzir o número de *V. cholerae* produtores de toxina no intestino.

A imunização com vacina composta de células bacterianas inteiras é de uso limitado. Novas vacinas estão em desenvolvimento.

Vibrio parahaemolyticus

Requer relativamente alta concentração de sal para crescer, e está distribuído amplamente no ambiente marinho, por exemplo, no sudeste da Ásia. Agente comum de enterite aguda associado ao consumo de frutos do mar cozidos impropriamente, é responsável por cerca de metade de todos os casos de intoxicação alimentar no Japão.

Não há tratamento específico para a diarreia. A melhor medida de controle é o consumo de frutos do mar completamente cozidos.

Campylobacter

O gênero *Campylobacter* contém espécies clinicamente importantes, que são patógenos humanos. Inicialmente classificada como *Vibri. Campylobacter jejuni* é a principal espécie patogênica para o homem. *Campylobacter rectus* tem sido isolado de sítios de doença periodontal ativa e implicado como periodontopatógeno.

Campylobacter spp.

Hábitat e transmissão

O reservatório natural são os animais. São adquiridos a partir de alimentos contaminados e leite.

Características

Bacilos Gram-negativos, curvados, em forma de vírgula; móveis, com um único flagelo polar.

Cultura e identificação

C. jejuni cresce melhor sob condições de **microaerofilia** (ambiente com 10% de oxigênio e 10% de dióxido de carbono) e **termofilia** (temperatura de 43ºC) em meio enriquecido. A identificação adicional é por meio de testes bioquímicos e perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos.

Patogenicidade

Gastroenterite, especialmente em crianças, é a infecção mais comum causada por espécies de *Campylobacter*. De forma semelhante à disenteria, é autolimitada, mas pode durar vários dias. A enterotoxina de *Campylobacter fetus* está implicada. *Campylobacter* podem ocasionar bacteriemia, meningite, endocardite, artrite e infecção do trato urinário. *C. jejuni* tem sido implicado como agente etiológico da síndrome Guillain-Barré. Algumas cepas de *C. retus* isoladas de sítios de doença periodontal produzem citotoxina similar à do *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e estimulam fibroblastos gengivais humanos a produzir interleucinas 6 e 8.

Tratamento e prevenção

Nenhuma terapia específica é necessária para a diarreia branda. Boa alimentação e higiene das mãos são importantes.

Helicobacter pylori

Esse organismo (previamente classificado como *Campylobacter*) causa uma proporção significativa de gastrite e úlcera duodenal em seres humanos; pode ter um papel no câncer gástrico. A terapia antimicrobiana erradica a bactéria do estômago e resolve muitas das úlceras inicialmente pensadas como devidas à acidez gástrica. Poucos estudos têm demonstrado a presença desses micro-organismos, embora em pequeno número, no biofilme supragengival humano.

Wolinella

Membros do gênero *Wolinella* são bacilos móveis Gram-negativos curvados ou helicoidais. Sua mobilidade é devida a um flagelo polar. São anaeróbios e requerem formato e fumarato para o crescimento. Sua principal espécie é *Wolinella succinogenes.*

Hábitat

Esses micro-organismos são frequentemente isolados da cavidade oral, especialmente do sulco gengival.

Cultura e identificação

Um meio seletivo está disponível para cultivar o micro-organismo a partir de amostras de biofilme. A identificação é por sua característica colonial (colônias secas, espalhadas, de aspecto corroído), perfil de proteínas totais e sorologia.

Patogenicidade

Embora alguns estudos tenham demostrado alta correlação entre doença periodontal ativa e isolamento de *Wolinella* spp., o papel patogênico na doença não está claro. O micro-organismo pode induzir perda de osso alveolar em ratos gnotobióticos. É considerado possível patógeno periodontal.

FATOS-CHAVE

- ***Vibrio*** são bactérias pequenas, **em formato de vírgula, Gram-negativas, oxidase-positivas** que preferem ambiente de crescimento alcalino.
- ***Vibrio cholerae*** é o principal patógeno do gênero e é ***responsável por epidemias de cólera***, especialmente no mundo em desenvolvimento.
- ***Campylobacter jejuni*** é um *Vibrio* termofílico, microaerofílico, que causa doença diarreica humana.
- ***Helycobacter pylori*** causa proporção significativa de **gastrite e úlcera duodenal** em seres humanos e pode ter um papel no câncer gástrico.

Leituras sugeridas

Barr, C., Eppinger, M., Raddatz, G., et al. (2003). Complete genome sequence and analysis of *Wolinella succinogenes*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100*, 11690–11695.

Greenwood D., Slack R., & Peutherer J. (Eds.). (2003). *Medical microbiology*. (16th ed.), Chs 30 and 31. Edinburgh: Churchill Livingstone.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

16.1 *Vibrio cholerae:*

A são bacilos Gram-negativos levemente curvos, altamente móveis
B crescem bem em meio alcalino
C a patogenicidade é por meio da invasão da mucosa intestinal
D causa disenteria
E vacina com célula inteira é eficaz na prevenção da doença

16.2 *Wolinella* spp.:

A são frequentemente isolados de biofilmes dentários
B são os principais patógenos periodontais
C estão implicados em gastrite
D requerem folato e fumarato para o crescimento
E formam colônias espalhadas e secas

16.3 *Campylobacter* spp.:

A estão implicados em intoxicação alimentar
B são isolados de sítios ativos de infecção periodontal
C crescem melhor sob condições anaeróbias estritas
D são termofílicos
E são bacilos Gram-negativos curvos

16.1	16.2	16.3
A V	A V	A V
B V	B F	B V
C F	C F	C F
D F	D V	D V
E F	E V	E V

CAPÍTULO **17**

Bacteroides, *Tannerella*, *Porphyromonas* e *Prevotella*

Os gêneros descritos neste capítulo são anaeróbios obrigatórios, bacilos Gram-negativos curtos ou cocobacilos. Historicamente, somente o gênero *Bacteroides* foi conhecido, mas a aplicação de novas técnicas taxonômicas resultou na definição de três generos adicionais: *Tannerella*, *Porphyromonas* e *Prevotella*. Juntos, eles compreendem uma proporção da microbiota do biofilme dentário, intestino e trato genital feminino (Tabela 17.1).

- *Bacteroides* spp. são restritos principalmente a espécies encontradas **predominantemente no intestino**, e são os agentes mais comuns de infecções anaeróbias sérias; o *Bacteroides fragilis* é o principal patógeno.
- *Tannerella* spp. são bactérias produtoras de pigmentos negros, bacilos anaeróbios fortemente implicados como um dos principais patógenos da doença periodontal. A *Tannerella forsythia* é frequentemente isolada com *Porphyromonas gingivalis*, indicando uma relação ecológica entre elas.
- *Porphyromonas* spp. são espécies produtoras de pigmentos assacarolíticos e formam parte da microbiota oral normal. São agentes da doença periodontal e, por isso, consideradas organismos periodontopatogênicos.
- *Prevotella* spp. inclui espécies orais sacarolíticas e geniturinárias; algumas espécies são periodontopatogênicas.

Coletivamente, as espécies de *Tannerella*, *Porphyromonas* e *Prevotella* são referidas como **anaeróbias produtoras de pigmento negro**, pelo fato de alguns organismos de gêneros formarem um pigmento característico marrom ou preto em ágar sangue (Fig. 17.1).

Bacteroides

Bacteroides fragilis

Hábitat e transmissão

Bacteroides representam a microbiota mais predominante no intestino (10^{11} células por grama de fezes), superando *Escherichia coli*. Causam infecções anaeróbias sérias, como sepse intra-abdominal, peritonite, abscessos de fígado e cerebral, e infecção de ferimentos.

Características

Bacilos anaeróbios estritos, Gram-negativos, não móveis, não formadores de esporos, podendo apresentar formas pleomórficas. A cápsula polissacarídica é um importante fator de virulência.

Cultura e identificação

Esses micro-organismos têm requerimentos de crescimento rigorosos; apresentam crescimento lento em ágar sangue e crescem como colônias translúcidas cinza e opacas. Crescem bem em meio de Robertson suplementado com extrato de levedura.

A identificação é realizada por testes bioquímicos, inibição do crescimento por sais biliares, testes de resistência a antibióticos e cromatografia líquida-gasosa para análise de ácidos graxos produzidos a partir do metabolismo da glicose.

Patogenicidade

Resulta, principalmente, da sua **endotoxina** e **proteases**. Não há relatos de exotoxinas. Estão comumente associados à sepse. Os micro-organismos anaeróbios facultativos presentes no intestino utilizam oxigênio no local, facilitando o crescimento das cepas de *Bacteroides* anaeróbias. Consequentemente, muitas infecções por *Bacteroides* são **polimicrobianas** em sua natureza.

Tratamento e prevenção

Sensíveis ao metronidazol e clindamicina. Resistentes a penicilinas, cefalosporinas de primeira geração e aminoglicosídeos. A resistência à penicilina é devida à produção de β-lactamase. Como *Bacteroides* spp. são comensais residentes do intestino, as infecções são **endógenas** e as doenças são virtualmente impossíveis de prevenir.

Tannerella

Tannerella forsythia (anteriormente denominada *Bacteroides forsythus* e *Tannerella forsythensis*)

Hábitat e transmissão

Presente nos sítios supragengival e subgengival, mais comumente no último. Grau de isolamento fortemente relacionado ao aumento de profundidade da bolsa periodontal. É mais frequente nos sítios com doença periodontal avançada, sendo considerado um **patógeno periodontal consensual**. De fato, *T. forsythia*, *Treponema denticola* e *P. gingivalis* são considerados os três agentes do "complexo vermelho" quase sempre associado à doença periodontal (Cap. 33).

Tabela 17.1 Bacilos Gram-negativos anaeróbios de interesse clínico

Organismo	Principal sítio de colonização
Bacteroides	
Grupo *B. fragilis*	Cólon
B. fragilis	
B. ovatus	
B. vulgatus	
B. distasonis	
B. capillosus	Cólon, orofaringe
B. ureolyticus	Orofaringe, intestino, trato geniturinário
Tannerella	
T. forsythia	Orofaringe
Porphyromonas	
P. gingivalis	Orofaringe
P. endodontalis	Orofaringe
Prevotella	
P. intermedia	Orofaringe
P. nigrescens	Orofaringe
P. melaninogenica	Orofaringe
P. loescheii	Orofaringe
P. pallens	Vagina, orofaringe
P. corporis	Vagina, orofaringe

Fig. 17.1 Colônias pigmentadas de negro formadas pelo periodontopatógeno *Porphyromonas gingivalis* em ágar sangue. O pigmento é formado, possivelmente, pelo metabolismo de produtos do sangue.

Características

Bacilo Gram-negativo, não móvel, pleomórfico, assacarolítico.

Cultura e identificação

Cresce anaerobicamente, mas algumas vezes requer mais de 14 dias para crescimento visível. O crescimento é aumentado por cocultivo com *Fusobacterium nucleatum*. Meio suplementado com *N*-acetil murâmico aumenta o crescimento.

Patogenicidade

Patógeno periodontal em seres humanos e animais; induz morte celular por apoptose; invade células epiteliais *in vitro* e *in vivo*. Sua endotoxina, ácido graxo e produção de metilglioxal são considerados fatores de virulência. Apresenta níveis aumentados em periodontite experimentais induzidas por ligadura e peri-implantes em cães.

Porphyromonas

Porphyromonas gingivalis

Hábitat e transmissão

Micro-organismo encontrado somente no sítio subgengival, particularmente na doença periodontal avançada. É considerado **patógeno periodontal consensual**. Como mencionado antes, *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *Treponema denticola* são considerados os três agentes do "complexo vermelho" quase sempre associado à doença periodontal (Cap. 33). O *P. gingivalis* pode ser recuperado eventualmente da língua e amídalas.

Características

Cocobacilos Gram-negativos, não móveis, assacarolíticos, curtos, pleomórficos.

Cultura e identificação

Crescem anaerobicamente, com produção de pigmentação negra, em meio contendo sangue lisado (Fig. 17.1). É identificado por características bioquímicas usando *kits* disponíveis comercialmente (p. ex., AnIdent); sondas moleculares de DNA são usadas para identificar esses organismos diretamente da amostra de biofilme.

Patogenicidade

Considerado patógeno periodontal agressivo em humanos e animais (p. ex., cobaias, macacos e cães Beagle); apresenta fímbria que promove aderência e cápsula que protege da fagocitose. Produz vários fatores de virulência, incluindo colagenase, endotoxina, fibrinolisina, fosfolipase A, muitas proteases que destroem imunoglobulinas, gingipaína, um fator inibidor de fibroblasto, proteínas sequestradoras de hemoglobina e complemento e uma hemolisina.

Prevotella

Esse gênero inclui espécies produtoras e não produtoras de pigmentos negros. São moderadamente sacarolíticas; todas produzem ácido acético e succínico a partir da glicose. A *Prevotella melaninogenica* é a espécie-tipo (Tabela 17.1).

Prevotella spp.

Hábitat e transmissão

O nicho ecológico predominante das espécies de *Prevotella* parece ser a cavidade oral humana. Cepas de *Prevotella intermedia* estão mais associadas à doença periodontal, enquanto a *Prevotella nigrescens* é isolada mais frequentemente de sítios gengivais saudáveis.

Cultura e identificação

Bacilos Gram-negativos, não móveis, curtos, arredondados; apresentam colônias marrom-escuras em ágar sangue (espécies pigmentadas). Técnicas moleculares são requeridas para diferenciar algumas espécies.

Patogenicidade

P. intermedia está intimamente associada à doença periodontal e compartilha de fatores de virulência exibidas por *P. gingivalis*. Esses micro-organismos são classificados a pertencentes ao "complexo laranja" associado a estágios de desenvolvimento da doença periodontal e que precede a chegada do grupo de bactérias do "complexo vermelho" (Cap. 33). A patogenicidade de outras espécies de *Prevotella* merece esclarecimento. Espécies não pigmentadas orais como *Prevotella buccae, Prevotella oralis* e *Prevotella dentalis* são isoladas de biofilme subgengival saudável. Algumas das últimas estão associadas a doenças e aumentam em número e proporção durante a doença periodontal.

FATOS-CHAVE

- ***Tannerella, Porphyromonas*** e ***Prevotella*** são uma proporção substancial da microbiota do **biofilme dentário, cólon** e **trato** genital feminino.
- *Bacteroides* spp. representam a microbiota **predominante do intestino**.
- Coletivamente, espécies de *Tannerella, Porphyromonas* e *Prevotella* são referidas como **anaeróbios produtores de pigmentos negros**.
- *Tannerella forsythia* é um patógeno periodontal chave e induz a morte celular por apoptose.
- *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Porphyromonas gingivalis* são considerados os três agentes do "complexo vermelho" quase sempre associados à doença periodontal.
- *P. gingivalis* é encontrado **apenas no sítio subgengival** e é um organismo **periodontopatogênico**.
- A **virulência** de *P. gingivalis* é parcialmente devida a suas muitas **proteases** (que destroem imunoglobulinas, complemento e proteínas sequestradoras de hemoglobina), uma **hemolisina** e uma **colagenase**.
- Cepas de *Prevotella intermedia* estão mais associadas à doença periodontal, enquanto *Prevotella nigrescens* é isolada mais frequentemente de **sítios gengivais saudáveis**.

Leituras sugeridas

Greenwood D., Slack R., & Peutherer J. (Eds.). (2003). *Medical microbiology*. (16th ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone, Chs 15-17.

Holt, S. C., & Ebersole, J. L. (2005). Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola and Tannerella forsythia: The 'red complex', a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontology 2000, 38*, 72–122.

Shah H. N., Mayrand D., & Genco R. J. (Eds.). (1993). *Biology of the species Porphyromonas gingivalis*. Boca Raton: CRC Press.

Tanner, A. C. R., & Izard, J. (2006). Tannerella forsythia, a periodontal pathogen entering the genomic era. *Periodontology 2000, 42*, 88–103.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

17.1 *Bacteroides* spp. são:

A anaeróbios facultativos
B excedidos por *Escherichia* spp. no intestino
C formadores de esporos
D capsulados
E capazes de crescer em meio rico em sais de bile

17.2 *Porphyromonas gingivalis*:

A são bacilos pleomórficos Gram-negativos
B são não capsulados
C formam colônias negras em ágar sangue lisado
D são patógenos periodontais agressivos
E são isolados de muitos sítios extraorais

17.3 Quais dos seguintes organismos são facilmente isolados de amostras de biofilme subgengival cultivados anaerobicamente?

A *Fusobacterium nucleatum*
B *Escherichia coli*
C *Pseudomonas aeruginosa*
D *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
E *Haemophilus influenzae*

17.1 A F
B F
C F
D V
E F

17.2 A V
B F
C V
D V
E F

17.3 A V
B F
C F
D V
E F

CAPÍTULO **18**

Fusobactérias, *Leptotrichia* e espiroquetas

As fusobactérias são bacilos anaeróbios, imóveis, não esporulados, não fermentadores ou pouco fermentadores e fusiformes (apresentam extremidades afiladas, que originaram o nome). São habitantes comuns da cavidade oral, do colo e do aparelho genital feminino e, às vezes, isoladas de abscessos pulmonares e pélvicos. As **infecções** mistas, **fusoespiralares**, são causadas pela associação de fusobactérias e espiroquetas, e são de importância. As espécies *Fusobacterium nucleatum* (a espécie-tipo), *Fusobacterium periodontium* e *Fusobacterium simiae* são isoladas principalmente de sítios com doença periodontal. As espécies *Fusobacterium alocis* e *Fusobacterium sulci* podem ser encontradas no sulco gengival saudável. As espécies não orais incluem *Fusobacterium gonidiaformans*, *Fusobacterium russii* e *Fusobacterium ulcerans*.

Fusobactérias

Fusobacterium nucleatum

Hábitat e transmissão

Várias subespécies de *F. nucleatum* foram identificadas em diferentes hábitats e incluem: *F. nucleatum* subsp. *polymorphum*, encontrada no sulco gengival saudável, *F. nucleatum* subsp. *nucleatum*, recuperada principalmente de bolsas periodontais, e *F. nucleatum* subsp. *vincentii*. As infecções são quase invariavelmente **endógenas**.

Características

São bacilos Gram-negativos com extremidades afiladas, anaeróbios estritos (Fig. 18.1). As células geralmente apresentam tumefação central. O esfregaço preparado com material coletado de sulco gengival profundo de lesão da gengivite ulcerativa aguda e corado pelo método de Gram é uma maneira simples de comprovar a presença de fusobactérias características, espiroquetas e leucócitos polimorfonucleares (Fig. 18.2). Esses elementos, juntamente com o quadro clínico, confirmam o diagnóstico clínico de gengivite ulcerativa aguda.

Cultura e identificação

Crescem em ágar sangue como colônias granulosas, foscas, com borda irregular erizoide. Reações bioquímicas de metabolismo dos carboidratos com produção de ácidos auxiliam na identificação. Pelo fato de as fusobactérias conseguirem remover enxofre da cisteína e da metionina para produzir sulfeto de hidrogênio e metilmercaptana — duas substâncias de odor desagradável —, acredita-se que elas estejam associadas à **halitose**.

Patogenicidade

A endotoxina de *F. nucleatum* parece estar envolvida na patogênese da doença periodontal, pois apresenta propriedades notáveis de aderência. O micro-organismo apresenta também importante adesina (FadA) que foi isolada recentemente. *F. nucleatum* normalmente é isolada de infecções polimicrobianas; raramente causa infecção como agente etiológico único. Em associação a espiroquetas orais (*Treponema vincentii* e outras), *F. nucleatum* causa as clássicas **infecções fusoespiralares**:

- **gengivite ulcerativa aguda (necrosante)** (Cap. 33)
- **angina de Vincent**, uma tonsilite ulcerativa que leva à necrose tecidual, frequentemente por causa da propagação da gengivite ulcerativa aguda
- **cancro oral ou noma:** sequela da gengivite ulcerativa aguda caracterizada por grande perda de tecido da região facial.

Como as fusobactérias se coagregam à maioria das demais bactérias orais, acredita-se que sejam micro-organismos importantes no estabelecimento de ligações entre colonizadores recentes e antigos durante a formação do biofilme dentário (Fig. 31.3).

Sensibilidade aos antibióticos e prevenção

As fusobactérias são invariavelmente sensíveis à penicilina e, por serem anaeróbias estritas, são sensíveis ao metronidazol. A higiene oral frequente e o uso regular de líquidos antissépticos bucais são a chave para a prevenção das infecções orais por fusobactérias nos indivíduos suscetíveis.

Leptotrichia

Leptotrichia spp. são comensais orais que, no passado, eram consideradas pertencentes ao gênero *Fusobacterium*. São bacilos Gram-negativos, anaeróbios estritos, filamentosos e delgados, geralmente com as extremidades afiladas. *Leptotrichia buccalis*, presente em pequena quantidade no biofilme dentário, é a única representante desse gênero.

Fig. 18.1 Fotomicrografia de fusobactérias que mostra células Gram-negativas, com formato de bacilo e extremidades afiladas características.

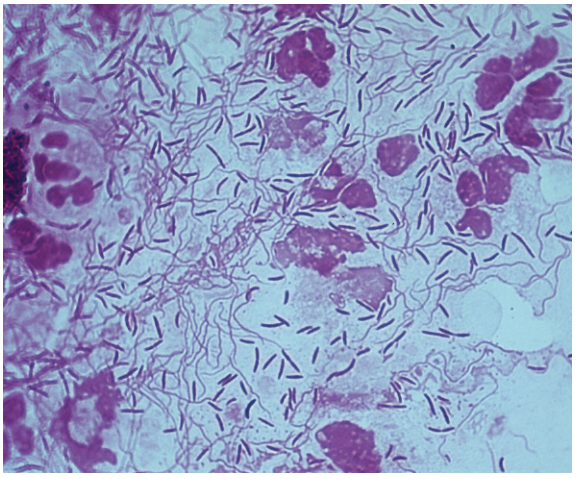


Fig. 18.2 Esfregaço de biofilme subgengival profundo corado pelo Gram. O material foi obtido de paciente com gengivite ulcerativa aguda (veja também a Fig. 33.6), que mostra o complexo fusoespiralar. *Nota*: as células grandes são polimorfonucleares.

Espiroquetas

As espiroquetas são um grupo heterogêneo de organismos móveis e espiralados que englobam cinco gêneros. Deles, três gêneros são compostos por patógenos humanos:

- *Treponema* causa sífilis, bejel, bouba, pinta e, na cavidade oral, gengivite ulcerativa necrosante aguda (associado a fusobactérias)
- *Borrelia* causa a febre recorrente e a doença de Lyme
- *Leptospira* causa a leptospirose.

As espiroquetas são organismos helicoidais compostos por um cilindro protoplasmático central circundado por membrana citoplasmática (Fig. 18.3). A parede celular é similar à das bactérias Gram-negativas, mas cora-se fracamente com a coloração de Gram. Abaixo da parede celular, três a cinco **filamentos axiais** percorrem todo o organismo e

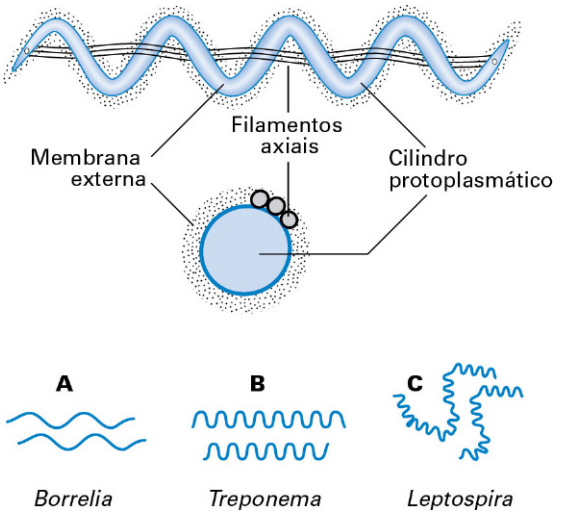


Fig. 18.3 Estrutura da espiroqueta (no alto) e morfologia dos três principais gêneros de espiroquetas.

prendem-se às suas extremidades. As contrações desses filamentos torcem o corpo celular da bactéria dando-lhe a forma helicoidal. Move-se por rotação ao longo do eixo longitudinal ou por flexão. Em razão de sua natureza pouco refringente, utiliza-se microscopia de campo escuro para visualizar esses organismos no laboratório, apesar de a imunofluorescência ser mais útil quando o objetivo é a identificação. Todas as espiroquetas são anaeróbias estritas ou microaerófilas.

Treponema

As espiras do *Treponema* são regulares e apresentam comprimento mais longo que o das espiras de *Leptospira* (Fig. 18.3). Já foram identificadas várias espécies e subespécies de treponemas, algumas das quais agem como patógenos sistêmicos importantes, enquanto outras habitam a boca e estão implicadas na doença periodontal.

Treponema pallidum

Hábitat e transmissão

Lesões da sífilis primária e secundária

A transmissão ocorre por contato direto com lesões, secreções corporais, sangue, sêmen e saliva, geralmente durante o contato sexual, e da mãe para o feto por transferência placentária. O hábitat de *T. pallidum* é o ser humano.

Características

São células delgadas com forma de saca-rolhas, tendo 6-12 espiras espaçadas de maneira uniforme. Apresentam comprimento de 6-14 μm e largura de 0,2 μm; são, portanto, finas demais para ser visualizadas na microscopia de luz, mas podem ser vistas após impregnação pela prata ou com técnicas de imunofluorescência; são anaeróbias estritas e extremamente sensíveis ao dessecamento e ao calor; como consequência, morrem rapidamente fora do organismo.

Cultura e identificação

Treponema pallidum não pode ser cultivado *in vitro*, mas pode ser mantido em testículos de coelho. Os micro-organismos assim obtidos podem ser utilizados como antígenos para a detecção de anticorpos específicos no soro de pacientes.

A microscopia de campo escuro do líquido tecidual obtido das lesões clínicas primárias e secundárias auxilia na identificação, mas os testes sorológicos são fundamentais para o diagnóstico.

Patogenicidade

Causa sífilis, uma doença sexualmente transmissível com manifestações variadas (Cap. 27). Os fatores de virulência de *T. pallidum* não estão bem definidos. A imunopatologia desempenha um papel significativo nas manifestações da sífilis, sobretudo nos estádios tardios (terciário e quaternário) da doença.

Sensibilidade aos antibióticos e controle

A penicilina é o fármaco de escolha; a tetraciclina é uma alternativa para os pacientes alérgicos. A prevenção da sífilis está baseada na detecção precoce, no rastreamento dos contatos e na aplicação de testes sorológicos em gestantes.

Treponema pallidum subsp. *pertenue*

É o agente etiológico da bouba, que se caracteriza por lesões granulomatosas ulcerativas e crônicas da pele, mucosas e ossos. Amplamente disseminada nos trópicos, essa doença é transmitida pelo contato direto.

Treponema carateum

É o agente da **pinta**, uma infecção cutânea não venérea caracterizada por pele despigmentada e hiperceratótica. Afeta, principalmente, os nativos de pele escura da América Central, América do Sul e Caribe.

Treponemas orais

Todas as espiroquetas orais pertencem ao gênero *Treponema*. Embora muitas espécies tenham sido descritas, apenas quatro foram cultivadas e preservadas com segurança: *Treponema denticola*, *Treponema vincentii*, *Treponema pectinovarum* e *Treponema socranskii*. Em outra classificação, elas estão separadas de acordo com o tamanho celular: espiroquetas pequenas, médias e grandes.

Hábitat e transmissão

Predominam na cavidade oral dos humanos e primatas, principalmente na margem e no sulco gengival. As vias de transmissão são desconhecidas. As infecções são endógenas.

Características

São bastonetes helicoidais e móveis, têm 5-15 μm × 0,5 μm e espiras (três a oito) irregulares e menos unidas que, por exemplo, as espiras do *T. pallidum* (Figs. 18.3 e 18.4). A parede celular é Gram-negativa, mas cora-se fracamente pelo Gram. O tamanho é variável e pode ser utilizado como base para a classificação (grande, médio e pequeno).

Cultura e identificação

Ao contrário de *T. pallidum*, as espiroquetas orais podem ser cultivadas *in vitro*. Elas são anaeróbias estritas e crescem lentamente no meio para isolamento de treponemas orais. As subespécies podem ser diferenciadas por meio das reações de fermentação de carboidratos e pela sorologia (aglutinação).

Para analisar as lesões suspeitas de gengivite ulcerativa necrosante aguda ou periodontite avançada, faz-se um esfregaço de biofilme dentário subgengival profundo corado com Gram, no qual o **complexo fusoespiralar** característico pode ser identificado sob a microscopia de luz (Fig. 18.2); como alternativa, pode-se usar a microscopia de campo escuro.

Patogenicidade

Os treponemas orais são um dos componentes do complexo fusoespiralar da gengivite ulcerativa necrosante aguda e da angina de Vincent, e atuam como coagentes na doença periodontal avançada. A capacidade de movimentação em ambientes viscosos possibilita que as espiroquetas orais migrem dentro do líquido do sulco gengival e penetrem nos revestimentos epiteliais do sulco, bem como no tecido conjuntivo da gengiva. Os fatores de virulência são pouco conhecidos; a endotoxina possivelmente contribui para a doença. *T. denticola* é mais proteolítico que as outras espécies e degrada colágeno e dentina.

Sensibilidade aos antibióticos e controle

São sensíveis à penicilina e ao metronidazol. A prevenção das infecções é feita realizando-se boa higiene oral.

Borrelia

Borrelia burgdorferi

Hábitat e transmissão

É encontrada em carrapatos e pequenos mamíferos, especialmente em cervídeos. A transmissão é feita por um carrapato (vetor).

Características

A espécie *Borrelia burgdorferi* é uma espiroqueta helicoidal com 0,18-0,25 μm × 4,3 μm. É um micro-organismo Gram-negativo que cresce sob condições de microaerofilia a 34 °C. A identificação é feita por sorologia e pela imunofluorescência ou teste ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*).

Patogenicidade

É o agente etiológico da **doença de Lyme**, infecção generalizada com manifestações neurológicas, cardíacas e artrite. A manifestação neurológica mais precoce e mais comum é a **paralisia facial** unilateral.

Sensibilidade aos antibióticos

É sensível à tetraciclina e à amoxicilina.

Outras espécies de *Borrelia*

As outras espécies incluem a *Borrelia recurrentis*, agente da febre recorrente transmitida por piolhos, e a *Borrelia duttonii*, agente

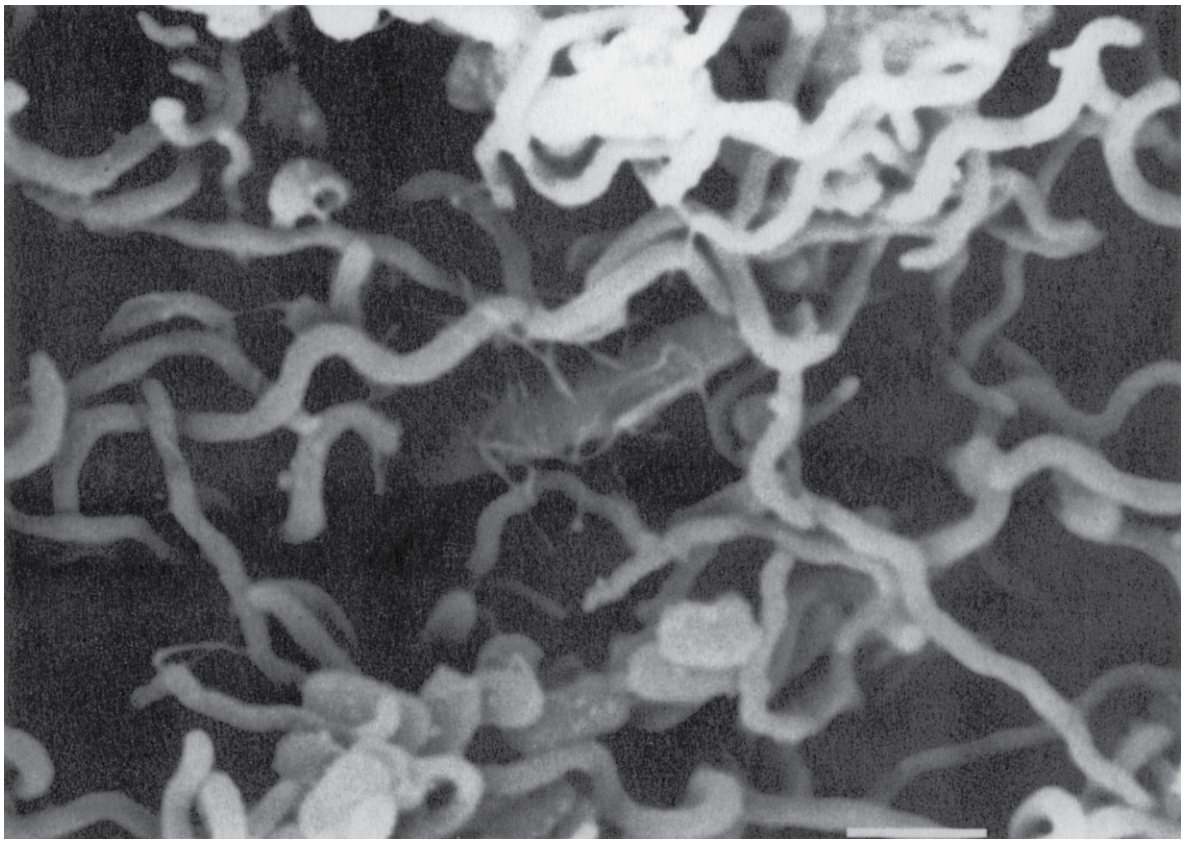


Fig. 18.4 Micrografia eletrônica de varredura da superfície radicular de dente afetado pela doença periodontal avançada que mostra as espiroquetas na superfície radicular.

da febre recorrente transmitida por carrapatos; essas doenças ocorrem em partes da África, na Ásia e na América do Sul.

Leptospira

Leptospira biflexa e *Leptospira interrogans* são as espécies conhecidas, e cada uma engloba vários sorotipos.

Esses micro-organismos são encontrados em ambientes úmidos, como água estagnada e solo molhado. Os rins de alguns roedores e de animais domésticos atuam como reservatórios de *L. interrogans*. A urina desses animais serve de veículo de transmissão da leptospirose humana, cujos sintomas variam de febre baixa a crises fatais de icterícia e insuficiência renal.

FATOS-CHAVE

- As **fusobactérias** são **bacilos anaeróbios não esporulados** e **fusiformes** que habitam a **cavidade oral**, o **colo** e o **aparelho genital feminino**.
- ***Fusobacterium nucleatum*** (a espécie-tipo) e ***Fusobacterium periodonticum*** são isolados principalmente de sítios com doença periodontal e, por isso, considerados **bactérias periodontopatogênicas**.
- *As **infecções fusoespiralares** causadas por fusobactérias combinadas a espiroquetas são a **gengivite ulcerativa aguda**, a **angina de Vincent** e o **cancro oral** (ou noma).*
- As **espiroquetas** são bactérias **longas**, **delgadas**, **enroladas** e altamente **móveis** que não se coram pelo método de Gram.
- As **espiroquetas** englobam três gêneros: ***Treponema***, ***Borrelia*** e ***Leptospira***.
- ***Treponema pallidum*** é o agente da sífilis e é invariavelmente **sensível à penicilina**. Não se consegue cultivar esse micro-organismo *in vitro*.
- Todas as espiroquetas orais pertencem ao gênero *Treponema* (espécie-tipo: ***Treponema denticola***).
- **T. denticola** *é coagente de **infecções fusoespiralares** e da doença **periodontal avançada**.*
- *T. denticola*, *Tannerella forsythia* e *Porphyromonas gingivalis* são considerados os três agentes do complexo vermelho microbiano quase sempre associado à doença periodontal.

Leituras sugeridas

Bolstad, A. I., Jensen, H. B., & Bakken, V. (1996). Taxonomy, biology and periodontal aspects of *Fusobacterium nucleatum*. *Clinical Microbiology Reviews*, *9*, 55–71.

Duerden B. I., & Drasar B. S. (Eds.). (1991). *Anaerobes in human disease*. London: Edward Arnold.

Greenwood D., Slack R., & Peutherer J. (Eds.). (2003). *Medical microbiology*. (16th ed.), Chs 37 and 38. Edinburgh: Churchill Livingstone.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

18.1 Qual das seguintes afirmações sobre a gengivite ulcerativa (necrosante) aguda (GUN) é verdadeira?

A a GUN é uma infecção polimicrobiana
B a GUN é uma complicação da doença periodontal avançada
C a perda extensa de tecido facial pode ser uma sequela da GUN
D o metronidazol é o antimicrobiano de escolha para a GUN
E a GUN geralmente pode ser evitada com boa higiene bucal

18.2 Espiroquetas:

A têm parede celular similar à das micobactérias
B são mais bem visualizadas utilizando-se a microscopia de campo escuro ou de fluorescência
C estão implicadas na angina de Vincent
D são encontradas na cavidade oral e podem ser cultivadas *in vitro*
E geralmente são sensíveis à penicilina

18.3 As infecções por espiroquetas:

A são causa de doença de Lyme humana
B quando sistêmicas, tradicionalmente são diagnosticadas utilizando-se testes sorológicos
C podem causar insuficiência hepática e renal
D podem causar paralisia facial
E induzem a imunidade permanente

18.1 A V
18.2 A F
18.3 A V
B F
B V
B V
C V
C V
D V
D V
E V
E V

CAPÍTULO **19**

Micobactérias e legionelas

Micobactérias

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), quase dois bilhões de pessoas, **um terço da população mundial**, apresentam doenças causadas por micobactérias, particularmente tuberculose. As micobactérias estão dispersas tanto no ambiente quanto nos animais e causam duas importantes doenças humanas: tuberculose e hanseníase. São bacilos aeróbios acidorresistentes (não se coram pela coloração de Gram, devido à grande quantidade de componentes lipídicos na parede celular). Os principais patógenos de importância médica são:

- *Mycobacterium tuberculosis*, o agente da **tuberculose,** uma das três principais doenças infecciosas que afetam os seres humanos globalmente
- *Mycobacterium bovis* causa a tuberculose em humanos, assim como em bovinos
- *Mycobacterium africanum*, o qual também causa a tuberculose humana
- *Mycobacterium leprae*, o agente da **hanseníase** — uma doença que afeta milhões de indivíduos na Ásia e África
- *Outras micobactérias, além das causadoras de tuberculose* (**MOTT**), como o complexo *Mycobacterium avium-intracellulare* e *Mycobacterium kansasii*, causam doença frequente em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Mycobacterium tuberculosis

Hábitat e transmissão

Encontrado em seres humanos infectados, principalmente nos pulmões; no organismo, essas bactérias habitam primariamente as células do sistema reticuloendotelial; a transmissão ocorre através da tosse (dispersão de perdigotos).

Características

Bacilos finos e encurvados, álcool-acidorresistentes; não formadores de esporos. Como os micro-organismos não absorvem o corante de Gram devido aos ácidos graxos de cadeia longa (**ácido micólico**) na parede celular, uma coloração especial (**coloração de Ziehl-Neelsen**) é necessária para a sua visualização. Entretanto, atualmente a microscopia de fluorescência, com coloração de auramina, é utilizada rotineiramente para esse propósito.

Cultura e identificação

M. tuberculosis não cresce em meios comuns e requer o **meio Löwenstein-Jensen** para crescimento (constituintes: ovo inteiro, asparagina, glicerol e verde de malaquita). Apresenta crescimento lento (2-3 semanas, algumas vezes até seis semanas) a 37 °C, demonstrando colônias "**ásperas, firmes e lustrosas**" (áspera devido ao crescimento irregular, seco; firme devido à dificuldade de se levantar a colônia da superfície; e lustrosa devido à cor amarelo-clara) (Fig. 19.1).

Em geral, a identificação das micobactérias é baseada em sua taxa de crescimento, necessidades ideais de temperatura e produção de pigmentos na presença ou ausência de luz; os testes bioquímicos também são úteis. Esses procedimentos lentos estão sendo suplantados por técnicas mais eficientes utilizando sondas de ácidos nucleicos.

Patogenicidade

É o agente etiológico da tuberculose, uma infecção de progressão lenta, crônica, granulomatosa, usualmente dos pulmões; eventualmente, muitos outros órgãos e tecidos podem ser afetados. A tuberculose, uma doença pandêmica, é muito comum em países em desenvolvimento devido à infecção pelo HIV (15-20% dos indivíduos com doença pelo HIV desenvolvem tuberculose). A cavidade oral é afetada secundariamente à doença primária em outro local (Cap. 35). A característica marcante da doença é a formação dos **granulomas**, seguida de necrose caseosa mediada pela imunidade celular. Não há exotoxinas ou endotoxinas.

Sensibilidade a antibióticos e controle

Terapia de longo prazo (6-9 meses) com associação de fármacos é realizada contra a tuberculose (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol). Uma vez que a resistência aos fármacos vem crescendo e é considerado um problema persistente, a **terapia combinada** deve sempre ser administrada. Os bacilos da tuberculose resistentes a grande número de fármacos contra a tuberculose (**tuberculose multirresistente a fármacos** (MDR-TB)) são um problema crescente. Além disso, a regulamentação da administração dos fármacos é a base do tratamento da doença, o qual é alcançado através de um programa global denominado **terapia de observação direta** (**DOT**).

A prevenção é feita durante a infância através de **vacinação com o bacilo Calmette-Guérin** (**BCG**) contendo micro-organismos vivos atenuados. A pasteurização do leite e uma melhora geral dos padrões de vida desempenharam papel valioso na prevenção.

Fig. 19.1 Crescimento do *Mycobacterium tuberculosis* no meio Löwenstein-Jensen: a garrafa da esquerda não está inoculada; a garrafa da direita apresenta colônias "ásperas, firmes e lustrosas" do micro-organismo.

Mycobacterium bovis

Esse micro-organismo infecta bovinos. Os seres humanos se tornam infectados através da ingestão de leite contaminado por *M. bovis*. A infecção é raramente vista no Ocidente devido à erradicação da doença nos bovinos. O organismo especificamente causa a doença da infância denominada **escrofuloderma**, caracterizada por linfonodos cervicais aumentados e caseosos. *M. bovis* é semelhante ao *M. tuberculosis* em muitos aspectos; no laboratório, pode ser distinguido deste último por seu crescimento pobre no meio Löwenstein-Jensen e pronta infecção de coelhos.

Mycobacterium leprae

Hábitat e transmissão

Os seres humanos são os únicos hospedeiros conhecidos de *M. leprae*, o qual reside principalmente na pele e nos nervos. Acredita-se que o contato prolongado seja o meio de transmissão.

Características

Bacilos acidorresistentes (não são álcool-resistentes, isto é, descoloridos por álcool), aeróbios; sem toxinas conhecidas.

Cultura e identificação

Não pode ser cultivado *in vitro*, mas cresce nos coxins plantares de **camundongos e tatus**, produzindo granulomas crônicos no local de inoculação.

Patogenicidade

O bacilo da hanseníase causa uma doença crônica, lenta e progressiva, que afeta principalmente a pele e os nervos; as lesões são predominantemente vistas nas partes mais frias do corpo. Duas formas de hanseníase são reconhecidas (Tabela 19.1).

Hanseníase lepromatosa

A resposta imune mediada por células é reduzida ou ausente; os bacilos de *M. leprae* são usualmente vistos em grande quantidade nas lesões e no sangue; comumente envolvem as mucosas, especialmente do nariz (Fig. 19.2), levando a grande desfiguração.

Tabela 19.1 Comparação dos diferentes tipos de hanseníase

	Tuberculoide	Lepromatosa
Imunidade mediada por célula	++	− ou ±
Resposta de anticorpos	−	++
Lesões disseminadas	−	+
Número de *Mycobacterium leprae* nas lesões	±	++

++, predominante; +, comum; ±, incomum; −, ausente.

Fig. 19.2 Paciente com hanseníase lepromatosa. Note o nariz em sela, a desfiguração geral associada e a cegueira.

Hanseníase tuberculoide

Associada à intensa resposta imune mediada por células contra esses organismos; acomete principalmente os nervos, com resultante anestesia e parestesia. Dessa forma, são causados danos nas extremidades, com resultantes deformações (dedos das mãos e dos pés) (consultar o Cap. 35 para manifestações orais).

Sensibilidade a antibióticos e controle

Os fármacos utilizados no tratamento da hanseníase são dapsona, rifampicina e clofazimina. Devido ao fato de a resistência aos fármacos estar se tornando um problema crescente, a **terapia combinada**, assim como na tuberculose, é sempre a administrada. Não há vacina disponível. Os contatos familiares devem receber dapsona.

Outras micobactérias além das causadoras de tuberculose (MOTT)

MOTT é o nome coletivo dado a um grupo de micobactérias de baixa patogenicidade para seres humanos. Essas espécies

incluem *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. fortuitum*, entre outras.

Hábitat e transmissão

Isolados a partir do solo, água, aves e animais.

Cultura e identificação

Crescem em meio Löwenstein-Jensen, mas diferem das micobactérias "patogênicas" na cor do pigmento produzido e nas necessidades de temperatura. Algumas espécies produzem pigmentos no escuro (**escotocromógenas**), outras após exposição à luz (**fotocromógenas**) e existem ainda outras que não são cromogênicas.

Patogenicidade e sensibilidade a antibióticos

Em geral, MOTT causa infecção pulmonar, frequentemente em conjunto com *M. tuberculosis*. As infecções geralmente ocorrem em indivíduos imunocomprometidos (p. ex., na doença pelo HIV). Acredita-se que essas micobactérias sejam passageiras no processo da doença. Elas são usualmente sensíveis aos fármacos usuais para o tratamento de tuberculose.

M. marinum, associado à criação de peixes tropicais, causa úlceras cutâneas em seres humanos.

Legionela

Existem atualmente 39 espécies reconhecidas pertencentes ao gênero *Legionella*, mas *Legionella pneumophila*, a espécie primeiramente descrita, é o mais importante patógeno humano. Elas causam **pneumonia atípica**, tanto em moradores de comunidades quanto em pacientes hospitalizados.

Legionella pneumophila

Hábitat e transmissão

Organismo ubíquo encontrado no solo e na água, incluindo unidades de ar condicionado, abastecimentos de água domésticos e hospitalares, e, algumas vezes, sistemas de água de equipamentos odontológicos. Acredita-se que a dispersão ocorra através de aerossóis contaminados.

Características

Bastonetes finos Gram-negativos, os quais se coram fracamente pela coloração-padrão de Gram.

Cultura e identificação

Não cresce em meios comuns; cresce lentamente (três semanas) em meio especial (ágar de extrato de levedura-carvão-cisteína) sob 5% de dióxido de carbono. A identificação é feita através de imunofluorescência direta.

Patogenicidade

A porta de entrada é o trato respiratório, e a infecção resulta na **doença do legionário**, uma forma severa de pneumonia. Homens mais velhos tabagistas e que consomem álcool em excesso são tipicamente afetados. Outros fatores de risco são câncer e imunossupressão. O quadro clínico é variável, podendo ocorrer doença branda semelhante à influenza até pneumonia severa com confusão mental, diarreia, hematúria e proteinúria. Uma forma menos severa de pneumonia (**febre de Pontiac**) pode ser produzida por algumas legionelas. Apesar de haver certo grau de preocupação com a presença de legionela em tubulações de água de equipamentos odontológicos, não existem evidências concretas para especulações sobre a possibilidade de transmissão de legionelas em pacientes dentários através da água.

Sensibilidade a antibiótico e controle

A eritromicina é o fármaco de escolha e pode ser combinada com rifampicina ou ciprofloxacina.

Como esse micro-organismo é ubíquo, torna-se impossível erradicá-lo das fontes de abastecimento de água; no entanto, medidas de proteção incluem o aumento da concentração de cloro e da temperatura dos reservatórios de água hospitalares; a aerossolização da água deve ser minimizada.

FATOS-CHAVE

- Micobactérias são bacilos encurvados, **acidorresistentes**, que resistem à descoloração por ácidos fortes (após utilização de corante mordente). Assim, uma coloração especial, a **coloração de Ziehl-Neelsen**, é utilizada para sua visualização.
- A propriedade anterior se deve ao **alto conteúdo lipídico** (40-60%) da parede celular (ácido micólico), o qual também é um mecanismo de defesa eficaz na resistência à fagocitose.
- *Infecções por micobactérias são **crônicas, granulomatosas** (levam à formação de granuloma) e insidiosas.*
- *Mycobacterium tuberculosis*, o agente da tuberculose, é um bacilo longo, fino e encurvado, que não forma esporo.
- *Mycobacterium tuberculosis* cresce lentamente (até seis semanas) no **meio Löwenstein-Jensen** na forma de colônias "ásperas, firmes e lustrosas".
- A tuberculose multirresistente a fármacos (**MDR-TB**) está se tornando um problema cada vez mais comum, especialmente nos países em desenvolvimento.
- A **hanseníase**, uma doença crônica e desfigurante, é causada por *Mycobacterium leprae*.
- Cerca de 39 espécies pertencentes ao gênero *Legionella* são reconhecidas; *Legionella pneumophila* é o patógeno humano mais importante.
- Legionelas são bastonetes finos Gram-negativos, mas se coram fracamente pela coloração de Gram.
- *L. pneumophila causa a **doença dos legionários**, uma condição que pode variar de doença branda semelhante à influenza até pneumonia severa com confusão mental, especialmente em idosos.*

Leituras sugeridas

Bagg, J. (1996). Tuberculosis: A re-emerging problem for health care workers. *British Dental Journal*, *180*, 376–381.

Fallen, R. J. (1996). Legionellaceae. In J. G. Collee, A. G. Fraser, B. P. Marmion, & A. Simmons (Eds.), *Mackie and McCartney's practical medical microbiology*. (14th ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone.

Greenwood D., Slack R., & Peutherer J. (Eds.). (2003). *Medical microbiology*. (16th ed.), Chs 19 and 34. Edinburgh: Churchill Livingstone.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

19.1 Quais das seguintes afirmações sobre tuberculose são verdadeiras?

A *Mycobacterium tuberculosis* é o único organismo responsável pela doença humana
B a patogênese é caracterizada pela formação de granuloma e envolvimento de múltiplos órgãos
C a tuberculose ocorre comumente em pacientes com doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
D a tuberculose da cavidade oral é frequentemente a lesão primária
E a tuberculose necessita de múltiplos fármacos para tratamento eficaz

19.2 A tuberculose pode ser diagnosticada:

A através de cultura do organismo em meio Löwenstein-Jensen
B através do teste de Mantoux
C através da utilização de testes baseados na reação em cadeia da polimerase
D através da demonstração de bacilos álcool-acidorresistentes em amostra de escarro
E através do isolamento do organismo a partir de culturas de sangue

19.3 Hanseníase:

A pode causar desfiguração facial
B é causada pelo *Mycobacterium marinum*
C está associada à doença pelo HIV
D pode levar à deformidade de extremidades
E os bacilos podem ser cultivados em coxins plantares de camundongos

19.4 *Legionella pneumophila*:

A é um bastonete fino Gram-positivo
B causa pneumonia debilitante em idosos e alcoólatras
C é frequentemente associada a falhas nos sistemas de ar-condicionado
D é facilmente isolada em meios de cultura de rotina
E é frequentemente suscetível à eritromicina

19.1	19.2	19.3	19.4
A F	A V	A V	A F
B V	B F	B F	B V
C V	C V	C F	C V
D F	D V	D V	D F
E V	E F	E V	E V

CAPÍTULO **20**

Clamídias, riquétsias e micoplasmas

Clamídias, riquétsias e micoplasmas são um grupo heterogêneo de micro-organismos com propriedades comuns de bactérias e vírus. Apesar de serem categorizados em conjunto neste capítulo, apenas por conveniência, eles diferem marcadamente entre si e causam doenças humanas diferentes. Uma comparação entre bactérias, clamídias, riquétsias, micoplasmas e vírus é apresentada no Capítulo 2, Tabela 2.1.

Clamídias

As clamídias são um grupo de micro-organismos relacionados às bactérias Gram-negativas. Entretanto, diferentemente das bactérias, elas não são capazes de crescer em meios de cultura, pois são **parasitas intracelulares obrigatórios**. Suas características principais incluem:

- maiores que a maioria dos vírus e, portanto, visíveis à microscopia de luz
- tanto DNA como RNA estão presentes
- parasitas intracelulares obrigatórios com ciclo de crescimento complexo
- sensíveis à tetraciclina, eritromicina, sulfonamidas.

Existem três espécies no gênero *Chlamydia*:

1. *Chlamydia trachomatis* é um agente de diversas doenças (veja adiante).
2. *Chlamydia pneumoniae* causa infecção aguda do trato respiratório, incluindo dor de garganta, pneumonia branda e febre em seres humanos.
3. *Chlamydia psittaci* primariamente causa doença (**psitacose**) em aves, por exemplo, papagaios e periquitos de estimação, dos quais os seres humanos contraem a infecção. A infecção humana, também conhecida como psitacose, apresenta-se como **pneumonia atípica primária**.

Chlamydia trachomatis

Causa um espectro de doenças:

- **infecções oculares** — conjuntivite neonatal (blenorreia), ceratoconjuntivite, cegueira (tracoma). O tracoma é causa importante de cegueira em países em desenvolvimento
- **infecções genitais** — uretrite não específica, a doença sexualmente transmissível mais comum no Reino Unido. Nos trópicos, causa linfogranuloma venéreo
- **pneumonia** — em recém-nascidos.

Cultura e diagnóstico

Identificada através de **cultura de células** (p. ex., células HeLa), **sorologia** (teste de fixação do complemento) e **marcação por anticorpos fluorescentes** em esfregaços confeccionados a partir da lesão.

Sensibilidade a antibiótico

A tetraciclina é eficaz para todas as infecções por *Chlamydia*.

Riquétsias

Riquétsias são organismos pleomórficos, menores do que as bactérias, mas que se assemelham a elas estrutural e metabolicamente, incluindo a formação da parede celular. Riquétsias, assim como clamídias e vírus, são **parasitas intracelulares obrigatórios**. A doença humana mais conhecida causada por riquétsia é o **tifo**, o qual se dispersa descontroladamente em condições de desnutrição e pobreza. As riquétsias são:

- cocobacilos, com a parede celular externa formada por multicamadas, assemelhando-se à das bactérias Gram-negativas
- parasitas intracelulares obrigatórios que se replicam por fissão binária
- visíveis por microscopia de luz quando colorações especiais são utilizadas (p. ex., Giemsa)
- aptas a infectar muitas espécies, incluindo artrópodes, aves e mamíferos; membros do gênero são transmitidos para os seres humanos através de picadas de artrópodes infectados
- sensíveis à tetraciclina e ao cloranfenicol.

Existem dois gêneros dentro das riquétsias: *Rickettsia* e *Coxiella*.

Rickettsia

As doenças causadas pelo gênero *Rickettsia* incluem:

- **tifo**, uma doença febril aguda, rara na atualidade, com exantema maculopapular, transmitido pela pulga do rato; a taxa de mortalidade é frequentemente alta como resultado de complicações hemorrágicas
- **febres maculosas** — febre maculosa das Montanhas Rochosas e outras febres transmitidas por carrapatos.

Coxiella

A *Coxiella burnetii*, um organismo bastante semelhante às riquétsias, causa a **febre Q**, uma doença semelhante ao tifo. Usualmente, a febre Q se apresenta como pneumonia "não bacteriana", mas as lesões podem ser vistas no cérebro e em outros órgãos, incluindo o coração, com resultante endocardite infecciosa.

Cultura e diagnóstico

- Inoculação em preás
- Sorologia: títulos de anticorpos em ascensão em soros pareados.

Sensibilidade a antibiótico

Tetraciclina ou cloranfenicol.

Micoplasmas

Os micoplasmas são os menores procariotos capazes de fissão binária, e crescem, apesar de lentamente, em meios de cultura. Os micoplasmas são verdadeiramente bactérias sem parede celular de peptideoglicanos. São delimitados por uma membrana plasmática consistindo em lipídios e esteróis (incluindo o colesterol). Portanto, são altamente **pleomórficos**. A espécie mais importante do gênero é *Mycoplasma pneumoniae*, a qual causa:

- pneumonia comum ou pneumonia atípica
- erupções mucocutâneas, incluindo a mucosa oral
- anemia hemolítica.

Mycoplasma pneumoniae

Pneumonia atípica primária

A pneumonia atípica primária produz febre, tosse não produtiva, severa cefaleia, fraqueza e cansaço. A doença aguda dura cerca de duas semanas, mas na maioria dos casos os sintomas duram mais tempo.

Erupções mucocutâneas

M. pneumoniae pode causar exantemas e ulcerações cutâneas, tanto da mucosa oral como da vaginal. Apresentam-se na forma de erupções maculopapulares, vesiculares ou eritematosas. As lesões cutâneas, as quais frequentemente afetam as extremidades, possuem aparência de alvo ou íris (**lesões em alvo**). Na mucosa oral, placas eritematosas podem aparecer de início, rapidamente se tornando bolhosas e erosivas, levando a incrustações sanguinolentas extensas, especialmente nas lesões labiais. Quando a ulceração oral está associada a exantema cutâneo e conjuntivite, é denominada **síndrome Stevens-Johnson**.

Cultura e diagnóstico

Mycoplasma pode ser cultivado em meios especiais, mas apresenta crescimento lento (cerca de 10 dias); as colônias possuem aparência característica de "ovo frito". A imunofluorescência de colônias transferidas para lâminas de vidro é útil (uma vez que elas não se coram muito bem pelo método de Gram).

A sorologia é útil, uma vez que os resultados da cultura demoram. Teste de fixação do complemento para anticorpos contra *M. pneumoniae* é utilizado no diagnóstico.

Sensibilidade a antibiótico

Tetraciclina para adultos e eritromicina para crianças.

Micoplasmas orais

Micoplasmas já foram isolados a partir de saliva, mucosa oral e biofilme dentário, mas sua importância na cavidade bucal não está clara. As espécies orais são pobremente caracterizadas e incluem *Mycoplasma buccale*, *Mycoplasma orale* e *Mycoplasma salivarium*. As últimas duas espécies foram isoladas de glândulas salivares e acredita-se que desempenhem papel na hipofunção da glândula salivar. Estimativas do númerto de portadores orais de micoplasmas variam de 6-32%.

FATOS-CHAVE

- **Clamídias** são **parasitas intracelulares** obrigatórios relacionados às bactérias Gram-negativas.
- ***Chlamydia trachomatis*** *causa infecções* ***oculares*** *(conjuntivite neonatal, ceratoconjuntivite, cegueira — tracoma),* ***genitais*** *(uretrite não específica, linfogranuloma venéreo) e do trato* ***respiratório*** *(pneumonia).*
- **Riquétsias** são **cocobacilos** pequenos que **se assemelham às bactérias Gram-negativas** e, assim como as clamídias, são **parasitas intracelulares obrigatórios**.
- Todos os membros do gênero ***Rickettsia*** **são transmitidos** para os seres humanos **através de picadas** de **artrópodes** infectados.
- ***Doenças causadas por riquétsias*** *incluem o* ***tifo****, doença febril aguda (frequentemente fatal) com exantema maculopapular.*
- **Micoplasmas** são os **menores procariotos** capazes de fissão binária e existem como formas morfológicas **pleomórficas** (devido à falta de parede celular de peptideoglicano).
- ***Mycoplasma pneumoniae*** *é um importante patógeno humano e causa* ***pneumonia atípica, anemia hemolítica e erupções mucocutâneas****.*
- Erupções mucocutâneas produzidas por ***Mycoplasma pneumoniae*** frequentemente afetam as extremidades e possuem aparência de alvo ou íris (lesões em alvo).
- As **lesões da mucosa oral** de ***M. pneumoniae*** aparecem inicialmente como eritematosas e rapidamente se tornam **bolhosas** e **erosivas**, levando a **incrustações sanguinolentas** extensas.
- **Micoplasmas orais** (*Mycoplasma buccale*, *Mycoplasma orale*, *Mycoplasma salivarium*) foram **isolados a partir da saliva, mucosa oral** e **biofilme dentário**, mas seu significado, tanto na saúde como na doença, é desconhecido.

Leituras sugeridas

Greenwood D., Slack R., & Peutherer J. (Eds.). (2003). *Medical microbiology*. (16th ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

20.1 Infecções por clamídias:

A podem causar pneumonia atípica primária
B podem levar à cegueira
C são a causa mais comum de uretrite não gonocócica
D são diagnosticadas através de cultura do organismo em meio ágar seletivo
E são tratadas com tetraciclina

20.2 Riquétsias:

A são parasitas intracelulares obrigatórios
B comumente possuem um vetor artrópode
C causam febres maculosas
D infecções são frequentemente diagnosticadas por testes sorológicos
E infecções são mais bem tratadas com cefalosporinas

20.3 *Mycoplasma*:

A são parasitas intracelulares obrigatórios altamente pleomórficos
B causam ulcerações na mucosa oral
C lesões cutâneas possuem aparência em alvo característica
D não podem ser cultivados *in vitro*
E infecções em crianças são tratadas com eritromicina

20.1	20.2	20.3
A V	A V	A V
B V	B V	B V
C V	C V	C V
D F	D V	D F
E V	E F	E V

CAPÍTULO **21**

Vírus de relevância para odontologia

Este capítulo apresenta um resumo dos vírus que são de especial relevância para a odontologia. Os vírus DNA são descritos inicialmente e, a seguir, os vírus RNA (Tabela 4.1).

Vírus DNA

Papovavírus

Os vírus DNA infectam tanto seres humanos como animais. No entanto, doenças em seres humanos são menos frequentes.

Papilomavírus humano

O papilomavírus humano (HPV) causa principalmente verrugas na pele e está associado a inúmeras lesões, incluindo papilomas orais, carcinoma verrucoso oral e hiperplasia epitelial focal. Existem mais de 70 sorotipos de HPV, alguns deles mais intimamente associados a essas lesões (tanto benignas quanto malignas) do que outros.

Verrugas cutâneas (pele)

- **Características clínicas**: as verrugas são essencialmente tumores epiteliais benignos. Tipos sorológicos específicos de HPV estão associados a verrugas anogenitais (condiloma acuminado) e são observados em todas as biópsias de colo uterino que exibem alterações pré-cancerosas.
- **Epidemiologia**: as verrugas, em geral, são mais comuns em crianças do que em adultos. Os vírus são provavelmente transmitidos por contato direto ou autoinoculação.

Infecções orais pelo HPV

Mais de 40% dos indivíduos saudáveis possuem HPV na mucosa oral normal, o que sugere que ela seja um reservatório para o vírus.

Papiloma escamoso oral e verrugas

- **Características clínicas**: são lesões exofíticas, pedunculadas, geralmente unitárias e pequenas (1 cm) (Fig. 21.1). Raramente progridem para carcinoma, se é que o fazem.
- **Epidemiologia**: ocorrem, sobretudo, entre a terceira e a quinta década da vida, com prevalência no sexo masculino.

Carcinoma verrucoso

Há evidências que indicam que o HPV está associado a carcinomas humanos, baseando-se em:

- alterações malignas frequentes induzidas por vírus em verrugas na **epidermodisplasia verruciforme**
- frequente associação do HPV-16, 18 e 33 ao câncer invasivo de colo uterino
- desenvolvimento de câncer em verrugas vulvares em mulheres com linfoma.

Adenovírus

São vírus DNA que induzem **infecções latentes** nas tonsilas, adenoides e outros tecidos linfoides de seres humanos. No entanto, a maioria das infecções causadas pelos adenovírus é aguda e autolimitada.

Doenças adenovirais

A doença respiratória aguda é a infecção por adenovírus mais comum. É uma doença semelhante à gripe (influenza) observada comumente em campos de treinamento militar. Clinicamente, os principais sintomas são faringite e conjuntivite. Embora autolimitada, a doença respiratória aguda pode ser complicada por pneumonia em alguns casos. Outras infecções causadas por esses vírus incluem febre faringoconjuntival (uma doença de infantes e crianças), ceratoconjuntivite epidêmica, pneumonia e gastroenterites.

Epidemiologia

Os adenovírus são ubíquos, e os seres humanos são os únicos reservatórios conhecidos para as cepas humanas. As infecções são transmitidas de pessoa para pessoa por meio de secreções respiratórias e oculares. A cloração adequada de piscinas pode ajudar a diminuir a propagação da febre faringoconjuntival.

Herpesvírus

Existe uma série de diferentes herpesvírus humanos, atualmente numerados de 1 a 8 (Tabela 4.3). Todos eles são estruturalmente semelhantes (envelopados, icosaédricos com DNA de fita dupla) e infectam tanto seres humanos como animais. Representam a causa mais comum de infecções virais humanas. Todos apresentam a importante propriedade de permanecer **latentes**, com capacidade de reinfectar o hospedeiro várias vezes após a infecção primária. Patógenos humanos importantes incluem o vírus herpes simples tipos 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2), o vírus varicela-zóster (VZV), o citomegalovírus

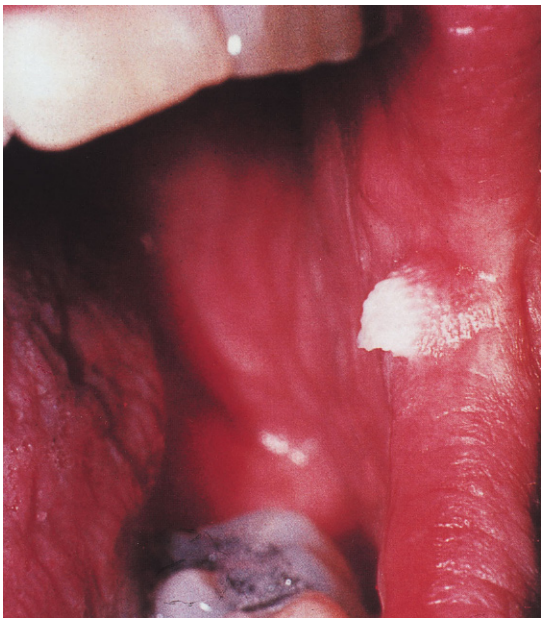


Fig. 21.1 Papiloma no ângulo da boca.

(CMV) e o vírus Epstein-Barr (EBV) (Cap. 4). Os estudantes de odontologia devem estar informados sobre os grupos dos herpesvírus, pois a maioria deles causa infecção oral ou está intimamente associada aos tecidos orofaciais e à saliva.

Estrutura

Veja o Capítulo 4.

HSV (herpesvírus humano 1 e 2)

Existem dois tipos de HSV: HSV-1 e HSV-2. Eles podem ser diferenciados por sorotipagem, por homologia de DNA e, de certa forma, pelo padrão da doença clínica.

Doença clínica

A doença causada pelo HSV pode ser uma **infecção primária**, devida ao primeiro contato com o vírus, ou uma **reativação** ou **infecção recorrente**, que acontece em função da ativação do vírus latente.

Infecção primária

Há um período de incubação de 2-20 dias, dependendo do local infectado e da cepa viral infectante. As lesões incluem:

- **gengivoestomatite herpética primária**: com lesões nos lábios e na boca; muito comum (Cap. 35)
- **herpes genital**: erupção vesicular na genitália, devendo-se principalmente ao HSV-2 (mas até um terço dos casos pode ocorrer devido ao HSV-1)
- **panarício herpético**: infecção dos dedos, adquirida por cirurgiões-dentistas e enfermeiras como resultado da contaminação das mãos por vírus presente na saliva ou outras secreções (Fig. 21.2)
- **conjuntivite e ceratite**: de forma menos comum, a infecção pelo HSV envolve os olhos e, algumas vezes, pode levar à cegueira

Fig. 21.2 Panarício herpético em dentista causado pelo herpes simples.

- **encefalite**: pode ser resultado da infecção primária ou recorrente; pode levar a sequelas permanentes ou morte.

Infecções recorrentes

A recorrência ou reativação do HSV implica a ativação da forma não infecciosa do vírus latente que reside nos neurônios, tanto do gânglio trigêmeo (Fig. 21.3) quanto do gânglio sacral. A reativação pode ser provocada por menstruação, estresse, luz solar (possivelmente raios ultravioleta), trauma local etc.; as lesões tendem a recorrer no local da lesão primária. O HSV tem sido associado à paralisia de Bell.

Epidemiologia

Os seres humanos constituem o único reservatório conhecido para HSV-1 e HSV-2; a infecção experimental pode ser induzida em animais e culturas de células. Como o vírus é altamente lábil, a maioria das infecções primárias é adquirida por meio de contato direto com a lesão ou secreções contaminadas. De forma geral, o HSV-1 causa lesões orofaciais ou lesões "acima da cintura", enquanto o HSV-2 causas lesões "abaixo da cintura", p. ex., herpes genital (Fig. 21.4). No entanto, em função da promiscuidade sexual ou por outras razões, isso pode não ser sempre verdadeiro. O HSV-1 é adquirido precocemente na vida, enquanto o HSV-2 aparece após o início da atividade sexual.

Como a infecção recorrente é comum na presença de altos títulos de anticorpos, os anticorpos circulantes parecem não atuar no controle da infecção pelo HSV. Uma das razões para isso é a disseminação contígua do vírus célula a célula, que não pode ser evitada pelos anticorpos. A reativação não é acompanhada por aumento nos títulos de anticorpos para herpes.

Diagnóstico

O diagnóstico, em geral, é realizado clinicamente. O diagnóstico laboratorial é útil para confirmar a infecção, especialmente em pacientes imunocomprometidos. Isso implica:

- demonstração direta de **antígenos virais** no fluido vesicular ou em esfregaços por microscopia eletrônica ou imunofluorescência (Fig. 21.5)

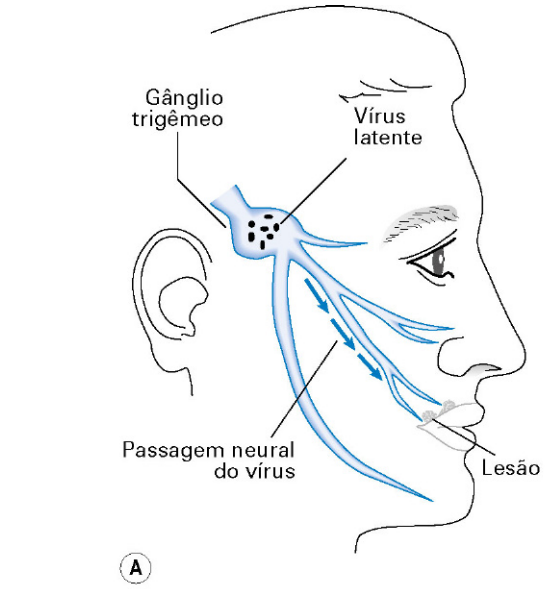


Fig. 21.3 Herpes labial: (**A**) infecção herpética facial recorrente devida à reativação do vírus latente no gânglio trigêmeo; (**B**) apresentação clínica do herpes labial na junção mucocutânea do lábio superior.

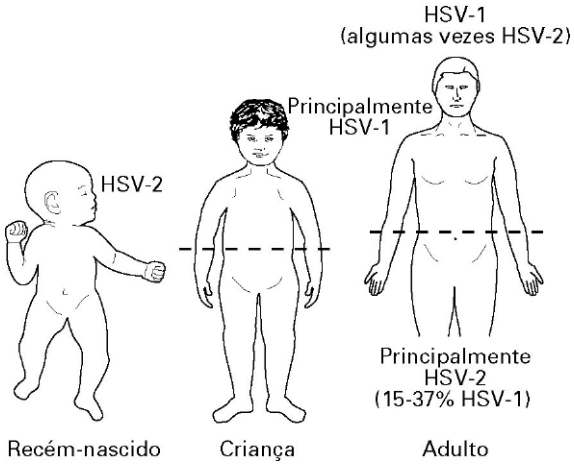


Fig. 21.4 Distribuição predominante da infecção pelo vírus herpes simples tipos 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2), em diferentes grupos de idade.

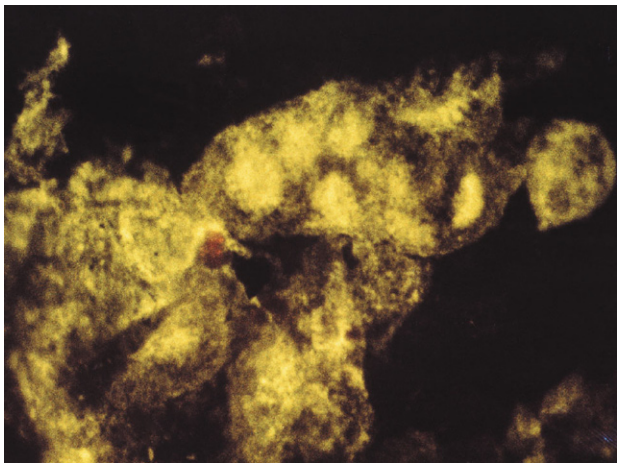


Fig. 21.5 Imunofluorescência positiva de esfregaço realizado a partir da lesão labial exibida na Figura 21.3B (corada com anticorpos anti-herpes marcados com substância química fluorescente), indicando que o paciente apresenta herpes labial.

- demonstração de **células gigantes multinucleadas** características em esfregaços das lesões — mais simples, mas nem sempre com sucesso
- **replicação** do vírus em cultura de células.

Contudo, as técnicas tradicionais estão sendo suplantadas atualmente por métodos de diagnóstico rápido, como a reação em cadeia da polimerase (PCR).

Prevenção

O controle é difícil por causa da alta frequência de infecção assintomática. É importante evitar o contato com lesões herpéticas agudas e fluido corporal contaminado (p. ex., saliva), estabelecendo a rotina de usar luvas. Não há vacina disponível.

Tratamento

O curso da infecção primária pode ser alterado significativamente com fármacos que interferem na síntese do DNA viral, como o **aciclovir** e a **vidarabina**. Melhores resultados são obtidos quando o fármaco é administrado no início da fase prodrômica da doença (Cap. 35).

Vírus varicela-zóster (herpesvírus humano 3)

Esses organismos causam **varicela** (catapora) e **herpes zóster**, duas doenças diferentes causadas pelo mesmo micro-organismo. A catapora é a infecção primária e o herpes zóster é a reativação da doença.

Doença clínica

Varicela (catapora)

Como febre comum da infância, a varicela é leve e autolimitada. A doença é mais grave se contraída na idade adulta. Após período de incubação de duas semanas desenvolve-se febre seguida por erupções papulares na pele e nas membranas mucosas, incluindo a mucosa oral. As pápulas rapidamente

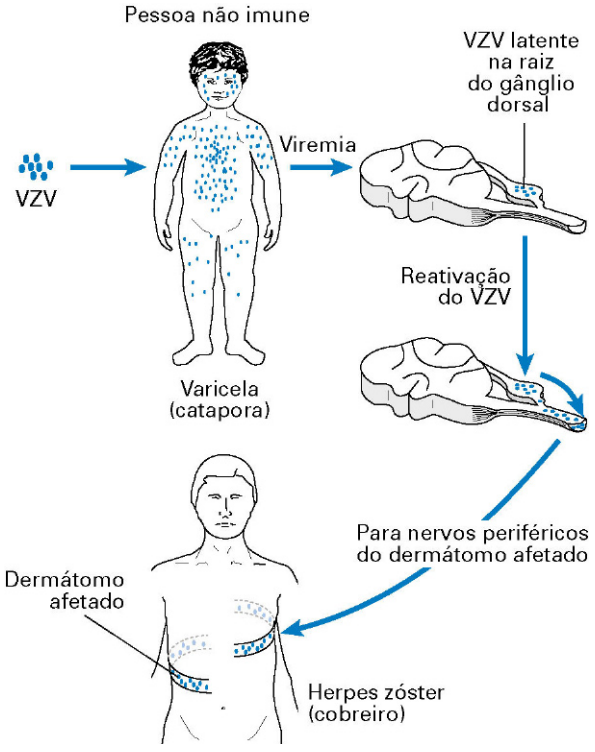


Fig. 21.6 Patogênese e sequelas da infecção pelo vírus varicela-zóster (VZV).

se tornam vesiculares e há coceira, mas são indolores (ao contrário das erupções do zóster).

Zóster (cobreiro/zona)

Ocorre principalmente como reativação do vírus em gânglio de nervo craniano (geralmente o trigêmeo) ou da raiz dorsal (Fig. 21.6). A doença, em geral, afeta adultos e o vírus é reativado apesar dos anticorpos circulantes. O zóster é desencadeado por trauma, drogas, doença neoplásica ou imunossupressão.

O vírus permanece latente nas células nervosas ganglionares e, após a reativação, retorna ao longo das fibras nervosas até a pele. Os nervos torácicos são os mais frequentemente afetados, e as lesões apresentam-se como erupções unilaterais, vesiculares, dolorosas, que se estendem em uma faixa horizontal a partir do meio das costas e ao redor da lateral da parede torácica ("cinto de rosas do inferno"). Febre e mal-estar acompanham a lesão. As erupções podem permanecer por 2-4 semanas, e a dor (**neuralgia pós-herpética**) pode persistir por semanas ou meses.

O **nervo trigêmeo** é afetado em cerca de 15% dos casos, com envolvimento das divisões oftálmica, maxilar e mandibular (em ordem de precedência). Dor oral localizada grave precede as erupções e pode ser facilmente confundida com odontalgia (Cap. 35). O envolvimento do nervo oftálmico pode levar a lesões oculares e, algumas vezes, à cegueira.

A **síndrome** de **Ramsay Hunt** é uma rara manifestação do zóster, que exibe erupções vesiculares na membrana e canal auditivo externo, juntamente com paralisia facial.

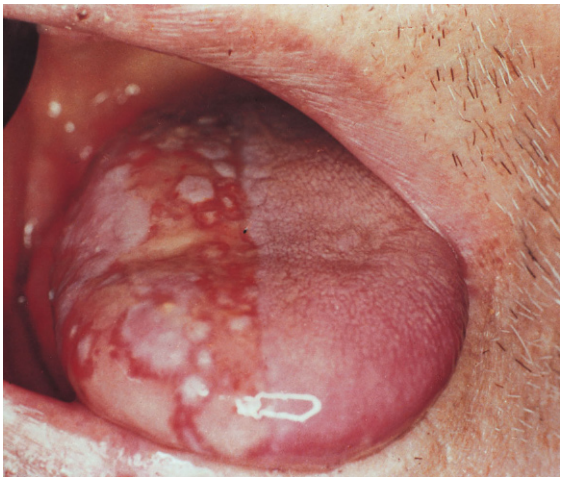


Fig. 21.7 Infecção pelo herpes-zóster na língua: observe a linha média demarcada da lesão (devido à reativação do vírus que percorre o ramo lingual do nervo trigêmeo direito).

Epidemiologia

O zóster é uma doença essencialmente de adultos idosos e pessoas imunocomprometidas, sendo rara em crianças. A incidência aumenta conforme a idade avança e o grau de imunocompetência diminui. É infecção altamente contagiosa para um hospedeiro que não foi previamente exposto ao vírus. A transmissão ocorre por meio de contato direto com lesões cutâneas ou gotículas de saliva infecciosa.

Diagnóstico

O quadro clínico é patognomônico, pois a distribuição da lesão sobrepõe-se e mapeia com precisão a distribuição do nervo sensitivo (Fig. 21.7). A sorologia, se necessária, implica a detecção de aumento de quatro vezes o título de anticorpos na sorologia pareada (compare a reativação do herpes simples, na qual o aumento de anticorpos não é significativo).

Tratamento

A catapora é autolimitada e requer tratamento sintomático, se houver necessidade. O zóster disseminado em pacientes imunocomprometidos requer fármacos antivirais (p. ex., aciclovir, vidarabina), que interferem na replicação do DNA do herpesvírus. O vírus varicela-zóster é menos sensível ao aciclovir do que o HSV, então uma dosagem mais alta é necessária; o tratamento deve ser iniciado dentro de 72 horas a partir do início. O aciclovir sistêmico pode reduzir a duração da fase infecciosa e a dor associada a ela. Além disso, pode reduzir a prevalência da nevralgia pós-herpética.

Prevenção

A imunização passiva com imunoglobulinas de varicela-zóster (VZIG) pode ser indicada para pessoas com alto risco de infecção grave. A vacina para catapora está disponível atualmente.

EBV (herpesvírus humano 4)

O EBV é comum entre os seres humanos, e a maioria apresenta anticorpos para o vírus. O vírus persiste de forma latente em linfócitos após a infecção primária (linfotrópico, ao contrário do HSV e do vírus varicela-zóster, que são neurotróficos). O genoma encontra-se sob forma latente nas células B; a infecção latente pelo EBV é comum na população. O EBV é agente etiológico de uma série de doenças:

- mononucleose infecciosa (febre glandular)
- linfoma de Burkitt e outros linfomas de células B
- carcinoma nasofaríngeo (especialmente em populações do sul da China)
- leucoplasia pilosa oral
- doenças linfoproliferativas pós-transplante.

Mononucleose infecciosa

A mononucleose é uma infecção aguda que afeta tecidos linfoides por todo o organismo e é mais comumente observada em adolescentes, com pico de incidência entre 15-20 anos de idade. O vírus está presente na saliva e postula-se que seja transmitido durante o beijo — por isso, a denominação "doença do beijo".

Período de incubação

O período de incubação é de 4-7 semanas, possivelmente mais curto (10-40 dias) em crianças pequenas.

Sinais e sintomas

Febre de baixo grau com linfadenopatia generalizada e linfócitos anormais no sangue (observe que uma doença similar, a síndrome da febre glandular-*like*, se desenvolve durante a primeira quinzena após a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]). Febre, tonsilite e fadiga são comuns, e muitos pacientes apresentam esplenomegalia. A linfocitose é característica, por isso o termo "mononucleose"; cerca de 10% dos linfócitos são atípicos, apresentando núcleo anormalmente alargado e citoplasma aumentado (Fig. 21.8).

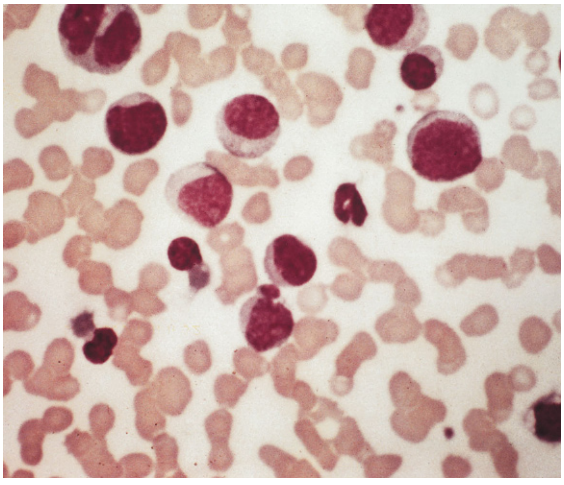


Fig. 21.8 Mononucleose infecciosa: esfregaço sanguíneo característico com muitas células mononucleares.

Infecção pelo EBV crônica, persistente ou reativada

Pode assumir muitas formas clínicas e menos comuns do que a mononucleose aguda, descrita anteriormente. A síndrome é caracterizada por fadiga persistente, com ou sem achados laboratoriais e físicos.

Epidemiologia

O vírus é ubíquo, e o ser humano constitui o único hospedeiro conhecido. A disseminação do EBV acontece por meio de secreções respiratórias, principalmente pelo contato oral. As pessoas que pertencem a classes socioeconômicas menos favorecidas são expostas ao EBV em idade muito precoce e, normalmente, desenvolvem infecções assintomáticas. Já em pessoas de classes socioeconômicas mais altas, sobretudo em países desenvolvidos, a infecção primária geralmente é tardia, na adolescência ou no início da idade adulta.

Diagnóstico

Como o EBV não pode ser facilmente replicado em meios de cultura, o diagnóstico sorológico é comum:

- **Imunofluorescência indireta** é utilizada para detectar imunoglobulina M específica para o EBV (IgM); o anticorpo direciona-se tanto contra o antígeno do capsídeo como contra o antígeno precoce não capsídico.
- **Hematologia**: um esfregaço de sangue é utilizado para demonstrar a **linfocitose atípica** na mononucleose infecciosa.
- **Anticorpos heterófilos** (inespecíficos): a mononucleose infecciosa caracteriza-se pelo aparecimento de anticorpos heterófilos (*hetero*: outro, *filo*: ligação) no soro do paciente, que aglutinam hemácias de carneiro ou cavalo. Essa propriedade é utilizada na realização do **teste diagnóstico de Paul-Bunnell**.

Tratamento

A mononucleose infecciosa geralmente é leve e autolimitada; quando necessário, o tratamento é normalmente sintomático.

Linfoma de Burkitt

O linfoma de Burkitt é um tumor maligno que se dissemina rapidamente, produzindo metástases; é particularmente comum em crianças africanas. A doença é bastante comum em áreas da África onde a malária é endêmica. Dessa forma, suspeita-se que o efeito do parasita da malária no sistema reticuloendotelial possa causar resposta anormal à infecção pelo EBV. Nessas condições, o EBV pode se tornar **oncogênico**, produzindo transformação maligna no tecido linfoide (linfoma), em vez da proliferação benigna da mononucleose infecciosa.

Carcinoma nasofaríngeo

Tumor com singular distribuição geográfica e provavelmente racial, sendo muito comum entre os chineses do sul. O DNA do EBV é encontrado com regularidade nas células epiteliais malignas do tumor.

Leucoplasia pilosa

A expressão "leucoplasia pilosa" deve-se à aparência de áreas esbranquiçadas, elevadas e espessadas, sobretudo na borda lateral da língua (Fig. 30.3). Embora essa entidade clínica tenha sido inicialmente descrita em pacientes infectados pelo HIV, outros pacientes imunossuprimidos podem desenvolver a lesão, que está intimamente associada ao EBV. O DNA do EBV está presente nas células epiteliais da leucoplasia pilosa. A lesão não é maligna, mas cerca de um terço dos indivíduos infectados pelo HIV que apresentam leucoplasia pilosa pode desenvolver a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) dentro de 3-5 anos. A demonstração do EBV em tecidos de biópsia de leucoplasia pilosa é essencial para o diagnóstico definitivo.

CMV (herpesvírus humano 5)

O CMV raramente causa doença, a menos que outros fatores predisponentes, como estado de imunossupressão, estejam presentes. No entanto, ele pode infectar o feto durante a gravidez.

Doença clínica

Infecção assintomática

A maioria dos infantes não exibe sinais da infecção, e o diagnóstico é realizado por sorologia. Embora grande proporção de recém-nascidos esteja ilesa, número significativo de neonatos com infecção congênita apresenta sequelas neurológicas mais tarde na vida, como surdez e retardo mental. Uma minoria desenvolve doença grave, muitas vezes fatal, associada à infecção de glândulas salivares, cérebro, rins e pulmões.

Infecção pós-natal

Mais tarde na vida, o vírus pode ser reativado por gravidez, múltiplas transfusões sanguíneas ou imunossupressão. A infecção em pacientes imunocomprometidos pode ser grave e envolver vários órgãos, como pulmões, fígado, trato gastrointestinal e olhos.

Epidemiologia

A infecção parece aumentar durante o período perinatal e o início da idade adulta; pacientes com doença neoplásica ou AIDS e receptores de transplante muitas vezes apresentam doença por CMV local ou disseminada. A via de transmissão do CMV não foi esclarecida.

Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico é por meio de isolamento viral em culturas de tecidos de fibroblastos embrionários humanos; sua confirmação é realizada por imunofluorescência e hibridização do DNA.

Não existem esquemas de tratamento e prevenção de infecções por CMV.

Herpesvírus humano 6

Vírus de DNA intimamente relacionado ao CMV, o herpesvírus humano 6 (HHV-6) foi originalmente isolado a partir de células de sangue periférico de pacientes imunocomprometidos, como aqueles com AIDS. O vírus apresenta afinidade por células B e T em particular. A infecção pelo HHV-6 é comum na infância, e a maioria das infecções primárias é assintomática seguida por latência. A patogenicidade do HHV-6 ainda é incerta. Recentemente, o vírus tem sido encontrado em placas ativas de pacientes com esclerose múltipla.

Exantema súbito (roséola infantil)

Desordem comum da infância caracterizada por febre leve e *rash* facial, que parece estar associada à infecção pelo HHV-6.

Mononucleose com linfadenopatia cervical

É uma doença febril em adultos com linfadenopatia cervical bilateral, de certa forma como a febre glandular; acredita-se que seja a infecção primária pelo HHV-6.

HHV-6 e a cavidade oral

O vírus está presente na saliva da maioria dos adultos saudáveis e também pode ser demonstrado no epitélio alveolar e ductos das glândulas salivares maiores. Não existem lesões orais específicas relacionadas ao HHV-6, embora pápulas eritematosas observadas no palato mole e úvula (**manchas de Nagayama**) e na faringe pareçam estar relacionadas a esse vírus. Nenhum risco ocupacional associado ao HHV-6 foi comprovado na odontologia, mas o vírus pode ser transmitido pela saliva.

Herpesvírus humano 7 e 8

Esses vírus foram recentemente identificados: o herpesvírus humano 7 (HHV-7) é um vírus linfotrópico T e está relacionado a eritemas (*rashes*); o herpesvírus humano 8 (HHV-8) é o agente responsável pelo **sarcoma de Kaposi**, um tumor endotelial vascular comumente observado na doença pelo HIV (Cap. 30); também está associado à sarcodiose.

A descoberta relativamente recente desses novos herpesvírus em indivíduos com HIV sugere a existência de mais herpesvírus a serem descobertos. Esses vírus parecem estar evoluindo em humanos e primatas. O HHV-6 e o HHV-7, em particular, são encontrados em 70-90% da população e por isso são considerados herpesvírus universais.

Vírus RNA

Ortomixoviridae

Esses vírus RNA causam epidemias mundiais de **influenza**. São subdivididos nos tipos A, B e C com base em propriedades antigênicas da principal **proteína do nucleocapsídeo** (NP) e da **proteína da matriz** do envelope viral (proteína M). Além dessas diferenças antigênicas, eles são caracterizados por um mecanismo único de variações imunológicas frequentes dentro dos subtipos. Essas variações se devem a alterações estruturais nas espículas de glicoproteína de superfície: **hemaglutinina (antígeno H)** e **neuraminidase (antígeno N)**. A nomenclatura dos vírus influenza baseia-se nos antígenos H e N. Por exemplo, o primeiro vírus influenza pandêmico foi chamado de H1N1 e o atual vírus da gripe aviária é H5N1. As epidemias de influenza (gripe) ocorrem em função da emergência de uma nova cepa viral contendo hemaglutinina (e, algumas vezes, uma neuraminidase) que difere do vírus previamente circulante, de modo que a população não

apresenta imunidade para a nova hemaglutinina. A variação antigênica pode ocorrer devido a:

- ***drift* antigênico**, resultado de alterações menores na sequência de aminoácidos da hemaglutinina. Esses vírus sobrevivem porque são menos suscetíveis aos anticorpos mais comuns na população no momento
- ***shift* antigênico**, que constitui o aparecimento de um novo tipo antigênico não relacionado ou apenas remotamente relacionado aos tipos mais iniciais devido ao **rearranjo genético** (*genetic reassortment*). Esse rearranjo ocorre com pouca frequência e foi identificado como influenza A (quatro *shifts* antigênicos principais ocorreram desde 1933).

Os *shifts* antigênicos são extremamente importantes na produção de vacinas para influenza: a vacina usada em anos anteriores pode ter pouco ou nenhum efeito por causa desse fenômeno.

Influenza

Características clínicas

Os sintomas são súbitos e aparecem 1-2 dias após a exposição. Os principais sintomas são febre alta, acompanhada de mialgia, dor de garganta, cefaleia, tosse e congestão nasal. A pneumonia é a complicação grave mais comum da gripe; ela é causada por infecção bacteriana secundária do trato respiratório que está com as defesas enfraquecidas.

Epidemiologia

A doença epidêmica é comum em populações não imunes ou parcialmente imunes. A transmissão ocorre por aerossóis e subsequente inalação de secreções respiratórias contendo vírus durante espirros ou tosse (disseminação por gotículas). A disseminação rápida da doença pode ocorrer em populações confinadas (p. ex., asilos, salas de aula).

Tratamento e prevenção

Somente o tratamento sintomático é indicado. A **amantadina** é útil para o alívio dos sintomas e para melhorar a eficiência da imunização. A baixa taxa de sucesso (cerca de 70%) da vacinação deve-se principalmente à dificuldade de predizer um perfil antigênico adequado da cepa de influenza; isso, infelizmente, não pode ser determinado até o início do ciclo da doença.

Influenza aviário ou gripe aviária (vírus H5N1)

Os primeiros casos conhecidos de gripe aviária causados pelo H5N1 foram descobertos em Hong Kong em 1997 e, desde então, existem surtos esporádicos, principalmente no sudeste da Ásia. Em geral, tais infecções são precedidas por surtos letais de influenza H5N1 em aves aquáticas, que são os hospedeiros naturais desses vírus e, portanto, normalmente apresentam infecção assintomática. A aquisição pelos vírus de características que aumentam a virulência em humanos e seu potencial de ampla distribuição por aves migratórias infectadas tem renovado a preocupação em relação a uma pandemia. Os fatores relevantes para os sintomas graves de uma gripe viral ainda não são bem conhecidos. No entanto, acredita-se que os efeitos citopáticos do próprio vírus e das citocinas produzidas pela infecção contribuam para os efeitos locais e sistêmicos que levam ao risco de morte.

Características clínicas

A infecção pelo H5N1 e sua replicação no trato respiratório mostrou lesar diretamente o epitélio nasal e traqueobrônquico, possivelmente devido à apoptose celular induzida pelo vírus, o que resulta na perda de células epiteliais respiratórias. Isso pode contribuir para os sintomas como tosse, limpeza traqueobrônquica diminuída e função pulmonar alterada.

O período de incubação é de 7-12 dias após a exposição. Os principais sintomas são febre, dor de garganta, cefaleia, dor torácica e tosse, sangramentos nasal e gengival e diarreia. A virose pode levar à pneumonia, encefalite e insuficiência de órgãos. A taxa de mortalidade prevista para a gripe aviária varia de 60-90%.

Epidemiologia

Até o momento, foram relatados casos esporádicos (até 70), principalmente no sudeste da Ásia, sendo 14 casos fatais.

Tratamento e prevenção

As medidas preventivas incluem boa higiene pessoal, através da adesão a uma rotina de lavar as mãos, uso de precauções respiratórias como máscaras e evitar lugares de aglomerações durante um surto. A vacina de rotina para gripe é ineficaz para a gripe aviária. Fármacos como o Tamiflu® reduzem a gravidade da infecção se ingeridos dentro de dois dias a partir do início dos sintomas. Os pacientes podem necessitar de doses maiores e mais frequentes. Em odontologia, precauções adicionais ou precauções baseadas na transmissão devem ser implementadas durante um surto (Cap. 36).

Paramyxoviridae

Os paramixovírus são vírus RNA, envelopados, com genoma não segmentado, que causam doenças principalmente na infância. Existem quatro grupos de paramixovírus:

1. vírus parainfluenza
2. vírus da caxumba
3. vírus do sarampo
4. vírus sincicial respiratório (RSV).

Os vírus parainfluenza e da caxumba são antigenicamente relacionados.

Vírus parainfluenza

O vírus parainfluenza causa infecções respiratórias em seres humanos, especialmente no outono e no inverno.

Características clínicas

As principais doenças causadas pelo vírus parainfluenza, particularmente em crianças pequenas e infantes, são a laringotraqueobronquite (crupe[1]), bronquiolite e pneumonia. Quando adultos são infectados por qualquer tipo de parainfluenza, o resultado é um **resfriado comum**.

[1] **Nota da Revisão Científica**: No Brasil este termo foi usado como nome popular da doença bacteriana difteria.

Epidemiologia

Espalha-se por meio de secreções respiratórias/fômites. Populações fechadas, incluindo crianças pequenas, são especialmente de risco.

Vírus da caxumba

Caxumba, sarampo, rubéola e varicela (catapora) são as **febres da infância** mais comuns. O vírus da caxumba geralmente causa **parotidite** (caxumba) de início agudo que pode envolver uma ou as duas glândulas parótidas. A forma atenuada do vírus da caxumba incorporado à vacina combinada **sarampo–caxumba–rubéola** (**MMR**) desencadeia o desenvolvimento de anticorpos em 95% dos vacinados (Cap. 35).

Vírus do sarampo

Outro agente causador de febre comum da infância, o vírus do sarampo causa uma das doenças mais altamente infecciosas de que se tem conhecimento. A infecção resulta em imunidade permanente.

Características clínicas

O sarampo é uma doença febril aguda com **erupções exantemáticas** características. O vírus entra através do trato respiratório e se multiplica no epitélio respiratório e tecido linfoide regional por até 12 dias. Nessa fase (virêmica), o vírus se espalha por todo o tecido linfoide e pele. Esse estágio é acompanhado por sintomas prodrômicos: conjuntivite, corrimento nasal, cefaleia, febre baixa, **dor de garganta** e **manchas de Koplick**. Estas são máculas branco-azuladas pontilhadas circundadas por um halo vermelho-escuro, que aparecem na mucosa bucal oposta ao terceiro molar e, algumas vezes, próximas ao orifício do ducto da parótida. O exantema do sarampo parece resultar da interação entre as células infectadas pelo vírus, anticorpos ou linfócitos sensibilizados e a fixação do sistema complemento. As erupções (*rash*) se apresentam em máculas discretas, esparsas e finas. À medida que o *rash* se desenvolve, as manchas de Koplik desaparecem.

Complicações

As complicações da infecção pelo vírus do sarampo são sérias e podem ser:

- Complicações **respiratórias** (broncopneumonia): a mais grave; observada em 4% dos pacientes, com ou sem infecção bacteriana secundária. **Otite média** ocorre em porcentagem menor.
- Complicações **neurológicas**: incluem **encefalomielite** (com taxa de mortalidade de cerca de 10%) e **panencefalite esclerosante aguda**. A última é uma doença neurológica degenerativa rara, progressiva em crianças e adolescentes, que causa deterioração mental e motora, e morte em torno de um ano.
- **Estomatite gangrenosa** e **noma**: observadas em certos países da África subsaariana. Uma série de cofatores, como desnutrição, ulceração oral e gengivite ulcerativa necrosante aguda, juntamente com a infecção pelo sarampo leva à destruição gangrenosa ampla dos tecidos orofaciais e, consequentemente, à desfiguração (Fig. 33.7).

Epidemiologia

O sarampo é geralmente transmitido por secreções respiratórias e urina, sobretudo durante a fase prodrômica e quando aparecem as erupções (*rash*).

Prevenção

O componente do sarampo na vacina **MMR** é um vírus vivo que induz imunidade por até 10 anos. No entanto, em países em desenvolvimento, como a África ocidental, onde a vacinação universal na infância não é viável, o sarampo permanece uma doença grave e uma das principais causas de morte na infância.

Vírus sincicial respiratório

Principal agente de doença do trato respiratório inferior, o **RSV** causa epidemias de infecção do trato respiratório inferior pelo mundo inteiro em crianças e infantes. Adultos, embora infectados, desenvolvem somente sintomas inaparentes ou leves. O vírus pode causar resfriado, bronquiolite e pneumonia, especialmente durante os primeiros seis meses de vida. Aproximadamente um terço dos infantes desenvolve anticorpos no primeiro ano de vida.

Picornaviridae

Picornaviridae são vírus **RNA** não envelopados com genoma não segmentado. Quatro membros dessa família causam doença significativa em seres humanos: poliovírus, coxsackievírus, ecovírus e rinovírus. Os três primeiros são comumente chamados de **enterovírus**.

Poliovírus

Os poliovírus são agentes da **poliomielite paralítica**.

Características clínicas

A infecção por poliovírus inicia-se pela ingestão de vírions infecciosos; em seguida, a replicação primária ocorre na mucosa da orofaringe e do intestino. Os vírus são drenados para os linfonodos cervicais e mesentéricos, e a seguir entram na circulação. A replicação subsequente continua em inúmeros órgãos não neurais, levando a uma viremia persistente e à disseminação no sistema nervoso central.

A poliomielite paralítica é incomum e depende de fatores do hospedeiro que podem predispor à infecção neural. A incidência e a gravidade da doença aumentam conforme a idade (p. ex., adolescentes são mais suscetíveis a desenvolver a doença incapacitante do que crianças mais novas).

Epidemiologia

Os poliovírus apresentam ampla distribuição geográfica e se espalham rapidamente, em especial em áreas densamente povoadas com pouco controle de saneamento, como em países em desenvolvimento. A infecção ocorre principalmente em estações quentes e é propagada pelas fezes. A transmissão acontece primariamente por meio do contato de pessoa a pessoa através de secreções faríngeas, embora a doença possa ser também veiculada pela água infectada.

Prevenção

A disseminação da doença por poliovírus foi prevenida com sucesso através da ampla imunização com vírus **morto** (vacina Salk) ou com vírus **vivo atenuado** (vacina Sabin). No entanto, a pouca prática da imunização levou ao ressurgimento recente da doença em alguns países em desenvolvimento.

Coxsackievírus

Os coxsackievírus são subdivididos em dois grandes grupos, **A** e **B**, tendo como base as lesões que induzem em camundongos lactentes. Cada grupo apresenta também vários subgrupos distinguidos sorologicamente. A maioria das infecções por coxsackievírus em seres humanos apresenta-se leve e frequentemente assintomática. Infecção séria, embora rara, resulta em doença grave. Duas doenças causadas por coxsackievírus do grupo A são de particular interesse na odontologia: herpangina e a doença dos pés, mãos e boca.

Herpangina

A herpangina é causada por coxsackievírus do grupo A e é comum em crianças, mas pode afetar grupos de qualquer idade.

Características clínicas

A doença é caracterizada por febre, cefaleia, dor de garganta, disfagia, anorexia e, ocasionalmente, rigidez na nuca. Esses sintomas são acompanhados por orofaringite semelhante à do herpes, havendo ulcerações predominantemente nas tonsilas, palato mole e úvula. As lesões são papulovesiculares pequenas, medindo cerca de 1-2 mm de diâmetro, com superfície branco-acinzentada circundada por halo vermelho. A doença é autolimitada e dura 3-4 dias (Cap. 35).

Doença dos pés, mãos e boca

A doença dos pés, mãos e boca também é causada por coxsackievírus do grupo A e é uma infecção relativamente comum em crianças. É facilmente diagnosticada devido à sua distribuição clássica nas mãos, nos pés e na boca. O período de incubação é de cerca de 3- 5 dias e a resolução ocorre no período de uma semana.

Características clínicas

A doença pode iniciar-se com dor facial, sensibilidade ao longo do ducto da parótida e algumas poucas vesículas ao redor do orifício do ducto. O início das erupções orais e cutâneas é acompanhado por cefaleia, mal-estar e dor de garganta, mas, em muitos casos, há pouca perturbação sistêmica. As lesões orais em geral apresentam-se como máculas vermelho-vivo, que mais tarde se tornam ovais, ou vesículas acinzentadas com auréola vermelha (Cap. 35). A superfície plantar dos pés e das palmas das mãos, e às vezes as nádegas, podem ser afetadas. Essas lesões cutâneas apresentam-se como máculas vermelho-vivo com centro pálido, que se transformam em bolhas de paredes finas ou pequenas úlceras com eritema circundante. As lesões na boca, nos pés e nas mãos estão sempre presentes.

Todos os sorotipos de coxsackievírus apresentam distribuição mundial. Eles são altamente infecciosos dentro das famílias e comunidades fechadas, e a propagação epidêmica ocorre mais no verão e no outono. A transmissão viral acontece pela via orofecal e por secreções faríngeas e nasais. Os vírus entram pela boca e nariz, multiplicam-se localmente e se espalham viremicamente (compare ao poliovírus).

Rinovírus

Agentes etiológicos do "resfriado comum" e um grupo de doenças respiratórias agudas e sem febre, os rinovírus são rapidamente inativados em condições de pH baixo e necessitam de temperatura de incubação de 33 °C para replicação máxima; por isso, eles se multiplicam bem no trato respiratório superior, onde o ar que entra propicia condições adequadas de temperatura para vírus.

Antigenicidade

Existe vasta gama (mais de 100) de grupos imunologicamente distintos de rinovírus com base em um único antígeno tipo-específico. Essa é a razão para a ocorrência de resfriados recorrentes, uma vez que o vírus infeccioso seguinte é, provavelmente, antigenicamente diferente do vírus que causou o episódio anterior (p. ex., a imunidade somente é eficiente contra **desafio homólogo**).

Epidemiologia

Em uma unidade familiar, a transmissão do rinovírus é em geral iniciada quando uma criança se contamina com o vírus, que se espalha rapidamente via secreções nasais. A doença é mais comum no outono, inverno e início da primavera. Observe, no entanto, que os rinovírus não são os únicos agentes do resfriado, embora sejam os principais envolvidos.

Togaviridae

Rubéola

O agente da rubéola (sarampo alemão) é um togavírus. A rubéola é uma doença febril que se assemelha ao sarampo, exceto por apresentar curso clínico mais leve e menor duração. Se a rubéola for contraída no início da gravidez, o vírus pode causar anormalidades congênitas graves e causar a morte do feto.

Epidemiologia

A rubéola é uma doença altamente contagiosa que se espalha por secreções nasais. Como os seus sintomas clínicos são leves, a infecção muitas vezes não está aparente e a disseminação viral pode ser difundida antes do seu reconhecimento. A doença pode se espalhar no ambiente da clínica odontológica. As mulheres (especialmente aquelas em idade fértil) devem ser imunizadas contra o vírus: o componente da rubéola na vacina combinada **MMR** contém um **vírus vivo atenuado**, o que confere proteção adequada.

Outros vírus RNA

Outras famílias de vírus RNA que não são discutidas aqui incluem Arenaviridae, Bunyaviridae, Coronaviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae e Retroviridae. O HIV, que está na última família, é discutido em detalhes no Capítulo 30 por causa da sua maior relevância na odontologia.

Vírus e câncer

Os vírus que apresentam capacidade de causar câncer são chamados de vírus **oncogênicos**. Vários vírus DNA são oncogênicos, mas se conhece somente um vírus RNA com esse potencial. Os grupos de vírus e os cânceres que causam são resumidos a seguir.

Papovavírus

Os **HPVs** causam verrugas benignas, carcinomas e cânceres de colo uterino.

Os **poliomavírus** e o **vírus símio 40 (SV40)** são oncogênicos em animais de laboratório.

Adenovírus

Os adenovírus são conhecidamente oncogênicos em *hamsters* recém-natos, mas não em humanos.

Herpesvírus

Estão associados a cânceres em seres humanos (veja também anteriormente):

- **HSV-2** é o coagente mais provável de certas variantes de **câncer de colo uterino**
- **EBV** está associado ao **linfoma de Burkitt** e ao **carcinoma nasofaríngeo**
- **HHV-8** está intimamente associado à etiologia do *sarcoma* de *Kaposi* (um tumor endotelial), que é uma manifestação bem conhecida da infecção pelo HIV.

Hepadnavírus

O vírus da hepatite B é um agente bem conhecido de **carcinoma hepatocelular** humano (Cap. 29).

Retrovírus

Os retrovírus incluem os vírus da leucemia de células T humana (HTLVs):

- **HTLV-I** é o agente da **leucemia de células T do adulto**, que é endêmica nas regiões do sudoeste do Japão e Caribe
- **HTLV-II** está associado a **linfomas** humanos.

FATOS-CHAVE

Vírus DNA

- Os ***papilomavírus humanos (HPVs)*** estão associados a ***tumores epiteliais benignos***.
- ***Adenovírus*** *causam* ***doença respiratória aguda*** *e são ubíquos, e os seres humanos são os únicos reservatórios conhecidos.*
- Até **oito tipos diferentes** de **herpesvírus humano** são descritos; eles são **neurotróficos** e **epiteliotróficos**.
- *Os vírus* ***herpes simples*** *e zóster causam infecção* ***primária*** *e* ***reativação*** *(infecção pós-primária).*
- *Em geral, os* ***vírus herpes simples (HSV) tipos 1 e 2*** *causam infecções "acima" e "abaixo da cintura", respectivamente (p. ex., infecções oral e genital).*
- *A* ***gengivoestomatite herpética*** *é a* ***infecção primária*** *e o* ***herpes labial*** *é a* ***reativação da infecção*** *causada pelo HSV-1.*
- *Varicela-zóster (HSV-3) causa catapora (primária) e zóster (reativação), que afetam dermátomos bem definidos ("cinto de rosas do inferno").*
- *O* ***vírus Epstein-Barr*** *(herpesvírus humano 4) causa* ***mononucleose infecciosa*** *ou* ***febre glandular, leucoplasia pilosa oral, carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt e doenças linfoproliferativas pós-transplante***.
- *O* ***citomegalovírus*** *(herpesvírus humano 5) causa* ***infecção sintomática*** *em adultos; se a infecção ocorrer durante a gestação, a passagem transplacentária do vírus pode causar* ***defeitos congênitos*** *graves ou aborto.*
- *O* ***herpesvírus humano 6*** *causa a "sexta doença" (ou roséola infantil, exantema súbito), um* rash *observado em crianças pequenas.*
- O **herpesvírus humano 7** é isolado em linfócitos CD4, **ainda não associado a doença**.
- *O* ***herpesvírus humano 8*** *é o agente do* ***sarcoma de Kaposi,*** *um tumor endotelial comum na doença pelo HIV.*

Vírus RNA

- O **ortomixovírus** causa **pandemias de influenza (gripe)**.
- Seu sucesso se deve à capacidade de sofrer alterações antigênicas rápidas (**shifts antigênicos** e **drifts antigênicos**) do componente da hemaglutinina das espículas da superfície externa do vírus.
- Os **paramixovírus** incluem o vírus **parainfluenza**, o vírus da caxumba, o vírus do **sarampo** e o vírus **sincicial respiratório**.
- O vírus da **caxumba** é o principal agente da **parotidite** (caxumba).
- O **sarampo** é uma infecção febril aguda com rash exantemático; os sintomas prodrômicos do sarampo incluem manchas de Koplik na mucosa bucal.
- As **complicações do sarampo** incluem **broncopneumonia**, complicações **neurológicas** e **estomatite gangrenosa ou noma**.
- A vacina **MMR** previne **o sarampo, a caxumba e a rubéola**.
- **Coxsackievírus do grupo A** causam **doença dos pés, mãos e boca** em crianças e **herpangina**; as lesões orais apresentam-se branco-acinzentadas, papulovesiculares e pequenas.
- Os **rinovírus** são os agentes do **resfriado comum**.
- **Vírus oncogênicos ou causadores de câncer** incluem papilomavírus, poliomavírus, vírus símio, vírus Epstein-Barr e herpesvírus humano 8, vírus da leucemia de células T humana (retrovírus) e hepadnavírus (causadores de hepatite B).

Leituras sugeridas

Bagg, J. (1994). Virology and the mouth. *Reviews in Medical Microbiology, 5*, 209–216.

Cleator, G. M., & Klapper, P. E. (1994). The Herpesviridae. In A. J. Zuckerman, J. E. Banatvala, & J. R. Pattison (Eds.), *Principles and practice of clinical virology*. (3rd ed.). Chichester: John Wiley, Ch. 2A..

Greenberg, M. D. (1996). Herpesvirus infections. *Dental Clinics of North America, 40*, 359–368.

Scully, C., & Samaranayake, L. P. (1992). *Clinical virology in oral medicine and dentistry*. Cambridge: Cambridge University Press.

QUESTÕES DE REVISÃO

Por favor, indique quais questões são verdadeiras e quais são falsas.

21.1 Adenovírus:

A são vírus DNA
B causam infecções respiratórias superiores agudas
C causam principalmente doenças zoonóticas, e os seres humanos são hospedeiros acidentais
D infecções com incidência sazonal
E as infecções são frequentemente tratadas com agentes antivirais

21.2 Herpesvírus humano inclui:

A vírus da rubéola
B citomegalovírus (CMV)
C vírus Epstein-Barr (EBV)
D vírus varicela-zóster
E vírus do sarampo

21.3 A infecção primária por herpesvírus pode causar:

A gengivoestomatite
B herpes labial
C panarício herpético
D catapora
E herpes-zóster

21.4 Qual das seguintes afirmações sobre herpes-zóster na região orofacial é verdadeira?

A é desencadeado pela reativação do herpesvírus humano 3 no gânglio trigêmeo
B pode provocar cegueira
C dor que parece odontalgia
D seu diagnóstico é difícil sem testes laboratoriais
E os pacientes necessitam ser mantidos em isolamento para evitar a propagação da doença

21.5 EBV:

A é um herpesvírus humano
B permanece em latência em gânglios sensoriais
C as infecções produzem esfregaço sanguíneo com linfocitose atípica
D os seres humanos constituem o único hospedeiro conhecido
E o diagnóstico deve ser confirmado por métodos sorológicos

21.6 Em relação à infecção pelo EBV, qual das seguintes é verdadeira?

A o linfoma de Burkitt é altamente prevalente na África
B o carcinoma nasofaríngeo é comum entre caucasianos
C o DNA do EBV normalmente é isolado a partir de carcinomas nasofaríngeos
D a leucoplasia pilosa oral é uma doença maligna da cavidade oral
E o EBV está associado a desordens linfoproliferativas pós-transplante

21.7 Qual das seguintes sentenças é verdadeira em relação às infecções dos herpesvírus em seres humanos?

A CMV pode provocar danos fetais em mulheres gestantes
B infecções disseminadas de CMV são observadas em pacientes imunocomprometidos
C a infecção pelo herpesvírus humano 6 é um risco ocupacional para o dentista
D o herpesvírus humano 8 é responsável pelo sarcoma de Kaposi
E o herpesvírus humano 6 causa erupções faciais em crianças

21.8 Cancro oral (*cancrum oris*):

A é uma complicação da caxumba
B é mais comum em populações da África
C a desnutrição é um fator de contribuição
D pode levar à desfiguração grosseira
E é uma sequela da infecção por fusoespiroquetas

21.9 Lesões orais papulovesiculares são observadas em:

A sarampo
B herpangina
C doença dos pés, mãos e boca
D rubéola
E caxumba

21.1	21.2	21.3	21.4	21.5	21.6	21.7	21.8	21.9
A V	A F	A V	A V	A V	A V	A V	A F	A V
B V	B V	B F	B V	B F	B F	B V	B V	B V
C F	C V	C V	C V	C V	C V	C F	C V	C V
D V	D V	D V	D F	D V	D F	D V	D V	D F
E F	E F	E F	E V	E V	E V	E V	E V	E F

CAPÍTULO **22**

Fungos de relevância para odontologia

O estudo de fungos é chamado de **micologia**. Os fungos são micro-organismos **eucariontes**, em oposição às bactérias e às Archaeas, que são **procariontes** (Cap. 2). De longe, o fungo mais importante de relevância para a odontologia é uma levedura pertencente ao gênero *Candida*. Na cavidade oral, é um comensal presente em cerca de metade da população. Neste capítulo, as características gerais de alguns fungos medicamente importantes serão abordadas, mas a ênfase será sobre as infecções fúngicas da cavidade oral — as **micoses orais**, especialmente aquelas causadas pelas espécies de *Candida*.

Morfologia

Os fungos apresentam duas formas estruturais básicas: a forma de **levedura** (Fig. 22.1) e a forma de **bolor** (hifas). Enquanto alguns fungos são capazes de existir em ambas as formas (**dimórficos**) em diferentes momentos, outros existem em uma única forma. Essa mudança morfológica depende de fatores como o meio ambiente e o fornecimento de nutrientes. Em geral, os fungos dimórficos existem como bolores no ambiente natural (e em cultura laboratorial) e como leveduras nos tecidos:

- As **leveduras** são unicelulares, com corpos esféricos ou ovoides. Todas as leveduras são semelhantes morfologicamente ao exame microscópico de luz.
- Os **bolores** são multicelulares com uma variedade de estruturas especializadas que desempenham funções específicas. O tamanho e a natureza dessas estruturas variam de acordo com os diferentes gêneros. As **hifas** são tubos semelhantes a filamentos que contêm o citoplasma do fungo e suas organelas. Elas podem ser consideradas unidades estruturais dos bolores. As hifas são divididas em unidades celulares de paredes transversais chamadas de **septos**. Esses septos apresentam poros que permitem o movimento entre as células, do citoplasma e até mesmo de suas organelas. O termo **micélio** é dado à massa de hifas que formam uma colônia de fungos.

Reprodução

Ambos os modos de reprodução, assexuada e sexuada, são observados nos fungos. Acredita-se que as formas sexuadas dos fungos não sejam encontradas no material clínico.

Classificação

A taxonomia dos fungos é assunto complexo e não abordado neste capítulo. A maioria dos fungos medicamente importantes é classificada como **fungos imperfeitos**, com sua forma de reprodução não identificada. Os fungos de importância médica são classificados em:

- leveduras
- fungos filamentosos
- fungos dimórficos.

Os seguintes métodos são utilizados na classificação dos fungos:

1. As leveduras são identificadas por reações bioquímicas com base na sua fermentação e assimilação de carboidratos, utilizando o substrato de enzimas metabólicas e outras atividades.
2. Os bolores são identificados pela sua cor, textura e morfologia microscópica e das colônias. As estruturas especializadas de reprodução assexuada dos fungos são úteis na diferenciação das várias espécies dos bolores.

Requisitos para cultura

Os fungos medicamente importantes requerem diferentes meios de cultura e condições de crescimento em comparação às bactérias:

1. A grande maioria dos fungos medicamente importantes cresce de forma anaeróbia.
2. O meio de **ágar Sabouraud** e variações, como o Sabouraud adicionado de agentes antimicrobianos e o **Sabouraud batata dextrose** (PDA), são comumente utilizados para cultura laboratorial de fungos patogênicos.

Esses meios micológicos diferem dos meios bacteriológicos convencionais por terem alto teor de carboidratos (na maioria das vezes, o Sabouraud contém 3% de dextrose ou de sacarose) e pH ácido (aproximadamente 4,0). Essas condições são inibidoras da maior parte das bactérias. O meio de Sabouraud pode também ser suplementado com antibióticos para suprimir o crescimento bacteriano.

Patogenicidade

Em geral, os fungos medicamente importantes não possuem os atributos de virulência das bactérias, como as exotoxinas e endotoxinas (exceção é uma exotoxina, a **aflatoxina**,

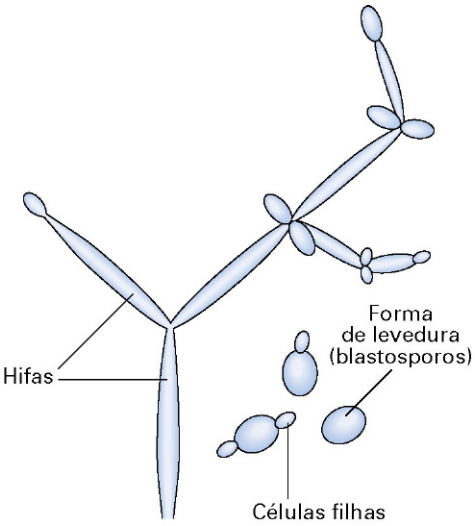


Fig. 22.1 Levedura (blastosporos) e as formas de hifas da *Candida albicans*.

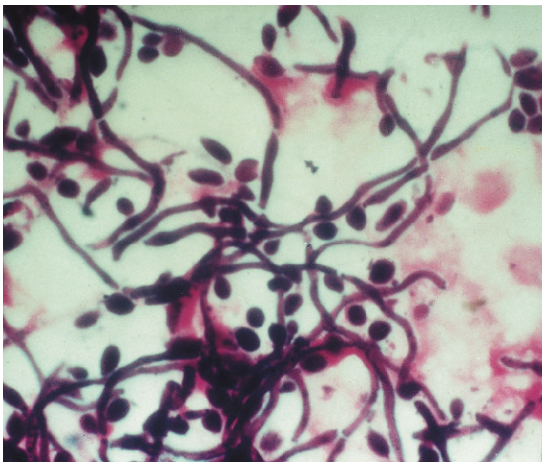


Fig. 22.2 Biofilme corado pelo método de Gram de esfregaço na superfície de uma prótese total em paciente com *Candida* associada a estomatite, evidenciando as formas de leveduras e as hifas do micro-organismo..

produzida por espécies de *Aspergillus*); portanto, causam **infecções crônicas lentamente progressivas**, em vez da doença aguda comumente observada nas doenças bacterianas ou virais. No entanto, podem causar infecções agudas que ameaçam a vida em pacientes imunocomprometidos (p. ex., aqueles com a síndrome da imunodeficiência adquirida — AIDS). Na boca, fungos do gênero *Candida* apresentam vários fatores de virulência, incluindo:

- capacidade de **aderência** ao tecido hospedeiro e às próteses (p. ex., dentaduras), formando **biofilmes**
- potencial de **alternância** (p. ex., formação de colônias — de leve para severa) e de modificação dos antígenos de superfície
- capacidade para formar **hifas**, que auxiliam na invasão tecidual
- produção de **fosfolipase** e **proteinase** extracelular e de **hemolisina**, que quebram as barreiras físicas de defesa do hospedeiro.

Micoses humanas

As infecções humanas causadas por fungos podem ser divididas em:

- micoses superficiais
- micoses subcutâneas
- micoses sistêmicas.

Micoses superficiais

As micoses superficiais envolvem as superfícies das mucosas e as estruturas queratinizadas do organismo (pele, unhas e cabelos). Essas infecções, relativamente comuns nos países ocidentais, são geralmente problemas cosméticos e não ameaçam a vida. As micoses superficiais incluem:

- Infecções fúngicas da mucosa, que levam à **candidíase** e manifestações semelhantes (Cap. 35)
- Infecções por **dermatófitos** da pele, cabelo, entre outros, levando à micose ou doenças semelhantes.

Micoses subcutâneas

As micoses subcutâneas envolvem os tecidos subcutâneos e raramente se disseminam. São o resultado da implantação traumática de fungos do meio ambiente levando à doença crônica progressiva, destruição tecidual e formação de micetomas. Exemplos incluem esporotricose e micetoma (pé de Madura), que são comuns nos trópicos e raros no Ocidente.

Micoses sistêmicas (micoses profundas)

De longe, as micoses sistêmicas são as mais graves, frequentemente fatais, e envolvem os órgãos internos do corpo. Os micro-organismos são geralmente adquiridos através do trato respiratório e por disseminação hematogênica. Em países desenvolvidos, são comumente observados em pacientes com o sistema de defesa deficiente, e os micro-organismos se comportam como **patógenos oportunistas**. Nos países em desenvolvimento, as micoses sistêmicas (p. ex., a blastomicose, a histoplasmose e a coccidioidomicose) ocorrem em indivíduos saudáveis.

Infecções fúngicas oportunistas

Quando os fungos (como *Candida albicans*) que são geralmente inócuos para os seres humanos saudáveis causam doenças em grupos de pacientes comprometidos são chamados de **patógenos oportunistas**. Tais micoses oportunistas são cada vez mais comuns devido ao aumento global de indivíduos comprometidos, como nos pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), naqueles que receberam transplantes de órgãos e estão sob terapia imunossupressora e em pacientes com câncer sob terapia citotóxica e em radioterapia.

Leveduras

As leveduras são organismos unicelulares, ovais ou esféricas, de 2-5 μm de diâmetro, e apresentam coloração positiva para o método de Gram (Fig. 22.2). Em geral, podem ser observadas projeções laterais ou brotos, que são chamados de **células**

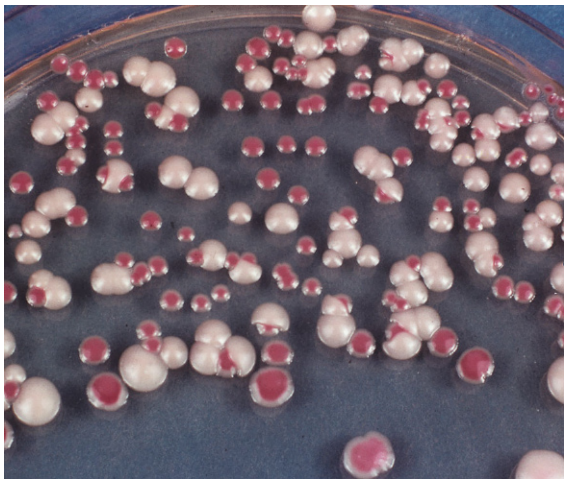


Fig. 22.3 *Candida albicans* e *Candida tropicalis* crescendo lado a lado em meio de cultura especial (ágar Pagano – Levin), que provoca reações com cores diferenciadas. As infecções orais por várias espécies de *Candida* não são incomuns.

filhas. Estas ampliam gradualmente seu tamanho até que se separam da célula mãe ou "parental" para produzir a próxima geração. A maioria das leveduras desenvolve **pseudo-hifas** (cadeias de brotamentos celulares alongadas desprovidas de septos ou paredes transversais), mas apenas algumas formam **hifas verdadeiras** (hifas septadas). As leveduras do gênero *Candida*, o fungo patogênico mais importante da cavidade oral, também formam pseudo-hifas. É uma levedura comum que habita a cavidade oral em cerca de metade da população, sendo também um comensal que reside no intestino. Pode causar **candidíase superficial** ou **sistêmica** (sinônimo: **candidose**). A doença superficial afeta:

- a mucosa — candidíase de mucosa
- a pele — candidíase cutânea
- a pele e a mucosa — candidíase mucocutânea.

A infecção é geralmente de origem **endógena**. Várias espécies do gênero *Candida* são encontradas em seres humanos, incluindo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. tropicalis* (Fig. 22.3); no entanto, a *C. albicans* é responsável pela grande maioria das infecções (>90%). *Candida dubliniensis* é uma espécie de *Candida* reconhecida mais recentemente e muito semelhante à *C. albicans,* isolada pela primeira vez na cavidade oral de pacientes infectados pelo HIV. Atualmente, *C. dubliniensis* é conhecida por ser residente da cavidade oral relativamente comum (na saúde e na doença).

Candida albicans

Hábitat e transmissão

C. albicans está comumente presente na cavidade oral, trato gastrointestinal, trato genital feminino e, às vezes, na pele. Assim, a infecção é geralmente endógena, embora a infecção cruzada possa ocorrer, por exemplo, da mãe para o recém-nascido, e entre irmãos na infância.

Características

C. albicans cresce como brotamentos celulares que variam de esféricos a ovais, com tamanho de 3-5 × 5-0 μm. Essas **fases celulares das leveduras** também são chamadas de blastoconídeos (Fig. 22.4). As **pseudo-hifas** (células filamentosas alongadas unidas de ponta a ponta) são observadas principalmente em baixas temperaturas de incubação e em meios nutricionais deficientes.

Tabela 22.1 Fatores predisponentes para a candidíase oral

Irritantes crônicos locais
Próteses mal adaptadas
Cuidados deficientes das próteses
Alterações da ecologia da boca ou mudanças marcantes na microbiota oral por antibióticos, corticosteroides ou xerostomia
Fatores da dieta
Doenças imunológicas e endócrinas (p. ex., diabetes melito)
Doenças malignas e crônicas
Discrasias sanguíneas graves
Radiação da cabeça e pescoço
Nutrição anormal
Idade (p. ex., muito jovem ou muito idoso)
Hospitalização
Displasia epitelial oral
Tabagismo intenso

Cultura e identificação

As culturas crescem em meio de Sabouraud como colônias de cor creme ou branca, com forma plana ou hemisférica e aroma semelhante ao da cerveja. *C. albicans* e *C. dubliniensis* podem ser diferenciadas das outras espécies de *Candida* pela capacidade de produzirem tubos germinativos e clamidoconídeos:

- Quando as células de levedura são incubadas por três horas a 37 °C em soro, *C. albicans* e *C. dubliniensis* formam **tubos germinativos** (hifas incipientes), o que não ocorre nas outras espécies de *Candida* (Fig. 6.15).
- Tanto *C. albicans* quanto *C. dubliniensis* formam estruturas de resistência redondas e com paredes espessas, chamadas de **clamidoconídeos**, quando incubadas a 22-25 °C, com diminuição do oxigênio em meio nutricional deficiente (p. ex., ágar fubá).

No entanto, a identificação definitiva das espécies é realizada sobre a base de **assimilação** de carboidratos (metabolismo aeróbio) e reações de **fermentação** (metabolismo anaeróbio) e outros testes bioquímicos. O diagnóstico realizado pela reação em cadeia da polimerase (**PCR**) deverá substituir em breve essas metodologias de diagnóstico laboratorial, especialmente devido à sua rapidez.

Patogenicidade

As espécies de *Candida* raramente causam doenças na ausência de fatores predisponentes, grande número dos quais já foi identificado, tanto para candidíase superficial quanto para sistêmica (Tabela 22.1).

Candidíase superficial

1. **Infecção da mucosa**: a lesão característica de *Candida* na mucosa é o "**sapinho**". É classicamente uma candidíase pseudomembrana com placas brancas na mucosa bucal e vaginal, que podem ser facilmente removidas por raspagem. Outras manifestações orais incluem as variantes eritematosa e hiperplásica (Cap. 35). A

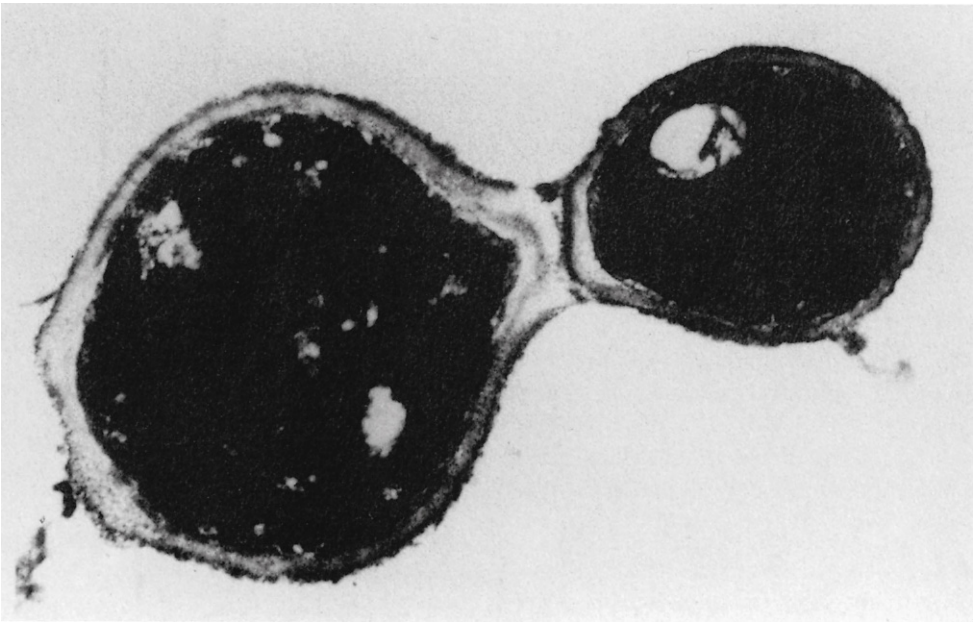


Fig. 22.4 Micrografia eletrônica de transmissão de um blastosporo de *Candida albicans* e um brotamento da célula filha.

vulvovaginite por *Candida* é comum em mulheres que usam anticoncepcionais orais, sendo acompanhada por corrimento espesso, de cheiro fétido, prurido e desconforto vaginal.

2. A **infecção da pele** é particularmente observada em superfícies quentes e úmidas. O intertrigo por *Candida* consiste em pústulas vesiculares que sofrem ampliação e ruptura, e causam fissuras especialmente observadas em indivíduos obesos.
3. As **assaduras** em crianças podem ser causadas por *C. albicans* derivada do trato gastrointestinal inferior. Vesículas ou máculas descamativas, associadas a queimação intensa e prurido, são comuns nas assaduras.
4. A **paroníquia** é uma inflamação localizada ao redor das unhas, causada por *Candida* quando as mãos são frequentemente imersas em água (p. ex., pessoas que lavam os utensílios de cozinha e aquelas que lavam roupas).

Candidíase mucocutânea

A candidíase mucocutânea envolve a pele e a mucosa oral ou vaginal. Essa rara doença é devida a defeitos hereditários ou adquiridos do sistema imune do hospedeiro ou em seu metabolismo. A candidíase mucocutânea crônica é uma rara condição associada à deficiência das células T (Cap. 35).

Candidíase sistêmica ou profunda

Pode envolver o trato respiratório inferior e o trato urinário, resultando em candidemia (presença de *Candida* no sangue); localização no endocárdio, meninges, rins, ossos e olhos são comuns. A doença disseminada não tratada é fatal. Os fatores suscetíveis incluem transplantes de órgãos, cirurgias cardíacas, colocação de próteses e terapia a longo prazo de esteroides ou imunossupressores. De forma rara, uma infecção superficial pode ser a causa da disseminação da doença.

Diagnóstico

1. Demonstração de leveduras em esfregaços corados por Gram seguida pela cultura da amostra em ágar Sabouraud.
2. Sorologia, novos métodos moleculares baseados em PCR ou hemocultura (nos casos de suspeita de candidemia) são úteis no diagnóstico da candidíase disseminada.
3. Exame histopatológico de biópsia da lesão. A demonstração de invasão tecidual pelas hifas do fungo ajuda a estabelecer uma relação causal.

Tratamento

As infecções por *Candida* podem ser tratadas por três grupos de antifúngicos: os **polienos**, os **azóis** e os **análogos de DNA** (Cap. 7). Os agentes utilizados dependem do tipo e gravidade da infecção. As infecções superficiais podem ser tratadas topicamente com um polieno (nistatina ou anfotericina) ou um imidazol (miconazol, clotrimazol). Os polienos também são muito eficazes para infecções orais causadas pela *Candida*. As infecções sistêmicas e a candidíase disseminada exigem anfotericina endovenosa (isolada ou em combinação com flucitosina). O fluconazol, um agente do triazol, é eficaz tanto para a micose superficial quanto para a sistêmica, sendo o antifúngico de escolha no tratamento de infecções por *Candida* na doença causada pelo HIV. No entanto, a *C. krusei* é resistente ao fluconazol. A utilização de novos agentes em odontologia, como **equinocandinas** e **terbinafina**, ainda é mal definida.

Prevenção

A candidíase é quase sempre de origem endógena; sendo assim, a prevenção requer a correção dos fatores predisponentes. Os pacientes que estão comprometidos a longo prazo podem exigir tratamento antifúngico profilático, de forma contínua ou intermitentemente.

Cryptococcus

Cryptococcus neoformans é uma levedura patogênica pertencente ao gênero *Cryptococcus*, que provoca a criptococose, especialmente a meningite criptocócica.

Hábitat e transmissão

Essa levedura é um saprófita ubíquo frequentemente isolado do solo enriquecido com fezes de pombos. A infecção é iniciada por inalação de células da levedura pelo ar.

Características

C. neoformans é uma levedura que apresenta brotamentos e uma cápsula espessa, de 5-15 μm de diâmetro.

Cultura e identificação

A identificação é realizada por escarro e cultura do líquido espinhal em ágar Sabouraud. A aglutinação em látex é utilizada para detectar o antígeno polissacarídeo em urina, sangue ou fluido espinhal. As preparações com tinta nanquim são utilizadas na observação da levedura encapsulada (Fig. 22.5).

Patogenicidade

A espessura da cápsula de polissacarídeo da levedura é altamente resistente para as defesas imunológicas do hospedeiro. As infecções potencialmente letais causadas por *C. neoformans* têm aumentado ao longo das últimas décadas devido ao surgimento da AIDS e ao aumento do uso de fármacos imunossupressores. Criptococos causam uma síndrome semelhante à gripe ou à pneumonia. A fungemia subsequente causa infecção das meninges. A redução da imunidade mediada por células agrava a infecção; os indivíduos imunocompetentes podem ocasionalmente desenvolver meningite criptocócica. Raramente a ulceração oral criptocócica pode ser observada em pacientes com o sistema imune comprometido, como aqueles infectados pelo HIV.

Tratamento

A terapia intravenosa combina anfotericina e flucitosina, embora o papel benéfico da flucitosina tenha sido questionado. O fluconazol, que penetra no centro sistema nervoso, também é útil.

Fungos filamentosos e dimórficos e as doenças orais

O texto anterior descreve um importante grupo de fungos — leveduras — que são de relevância médica e odontológica. Os outros dois grupos principais, os fungos **filamentosos** e os **dimórficos**, geralmente não causam doenças bucais, exceto nos grupos imunocomprometidos. Os micro-organismos dignos de nota e que podem causar ulcerações orais são: *Penicillium marneffei*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e *Histoplasma duboisii* (Tabela 22.2).

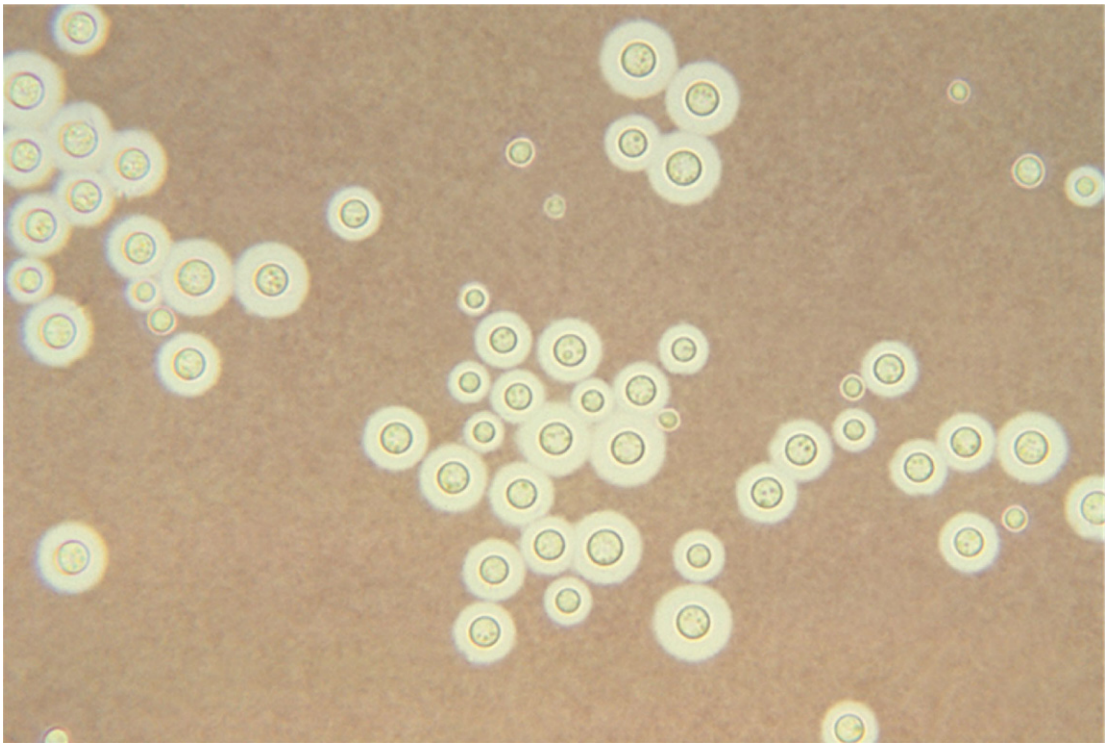


Fig. 22.5 Preparação com tinta nanquim de *Cryptococcus neoformans* evidenciando as cápsulas das leveduras, que aparecem como halos translúcidos. *(Cortesia dos Centres for Disease Control, Atlanta, Estados Unidos, e do Dr. Leanor Haley.)*.

Tabela 22.2 Fungos dimórficos que podem causar ulceração oral, especialmente em pacientes imunocomprometidos

Fungo	Doença	Distribuição geográfica
Penicillium marnefei	Peniciliose	Sudeste asiático
Blastomyces dermatitidis	Blastomicose norte-americana	América do Norte, especialmente Mississippi e vales do Ohio
Coccidioides immitis	Coccidioidomicose	Estados Unidos (Califórnia em direção ao Texas); América do Sul e Central
Histoplasma capsulatum	Histoplasmose	Estados Unidos (leste e centro); ocasionalmente outras partes do mundo
Histoplasma duboisii	Histoplasmose africana	África equatorial

Patogenicidade

Em todos esses casos, a infecção é geralmente adquirida por inalação, e as lesões primárias são observadas nos pulmões. Na maioria dos casos, a lesão inicial se cura, é muitas vezes assintomática e a hipersensibilidade tardia se desenvolve com reação positiva nos testes cutâneos ao antígeno apropriado. A doença progressiva pode afetar os pulmões, causando cavitação e/ou disseminar amplamente e envolver a pele, a boca e outras membranas mucosas e órgãos internos. A ulceração é a manifestação mais comum na mucosa oral.

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser realizado pela demonstração direta no exsudato, escarro ou espécimes de biópsia, nos meios de cultura apropriados e/ou sorologia.

Tratamento

A anfotericina é o anifúngico de escolha; o itraconazol é uma alternativa.

FATOS-CHAVE

- Os fungos são micro-organismos **eucariontes**, em oposição às bactérias, que são **procariontes**.
- Os fungos apresentam duas formas estruturais básicas: a **forma de levedura** e a **forma de bolor**; as **leveduras** são unicelulares com corpos esférico-ovoides, enquanto os **bolores** são multicelulares com uma variedade de estruturas especializadas.
- As **hifas** são tubos semelhantes a filamentos que contêm o citoplasma do fungo e suas organelas (**micélio**, uma massa de hifas).
- Os fungos de importância médica são classificados em **leveduras**, **fungos filamentosos** e **dimórficos**.
- A grande maioria dos fungos de importância médica cresce aerobicamente em **ágar Sabouraud** (**SAB**) ou suas variações.
- *Candida albicans* possui uma série de fatores de virulência, incluindo a capacidade de **aderência** aos tecidos e/ou próteses, e forma **hifas**, com *switching* de colônias e produção de **fosfolipase** e **proteinase** extracelular.
- *As infecções humanas causadas por fungos podem ser classificadas como micoses **superficiais**, **subcutâneas** ou **sistêmicas** (profundas).*
- *Quando os fungos (como C. albicans) que são geralmente inócuos em humanos saudáveis causam doença em pacientes com o sistema imune comprometido, eles são chamados de **infecções oportunistas**.*
- *Candida*, uma levedura comum que reside na cavidade oral em aproximadamente 50-60% da população, pode causar tanto candidíase **superficial** (mucosa, cutânea ou mucocutânea) quanto **sistêmica**.
- As espécies do gênero ***Candida*** encontradas em seres humanos incluem *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. krusei* e *C. tropicalis*; a *C. albicans* é responsável pela maioria das infecções (>90%).
- *C. albicans* é nativa da cavidade oral, trato gastrointestinal, trato genital feminino e, por vezes, pele; dessa forma, a infecção é geralmente **endógena**.
- *C. albicans* e *C. dubliniensis* podem ser diferenciadas das outras espécies de *Candida* pela sua capacidade de produzir **tubos germinativos** e **clamidoconídeos**.
- As espécies de *Candida* raramente causam doenças bucais na ausência de fatores predisponentes, como as alterações do meio ambiente intraoral (p. ex., próteses mal higienizadas, xerostomia) e/ou fatores sistêmicos, como diabetes e imunodeficiência.
- *As três principais manifestações clínicas da candidíase oral são as **variantes pseudomembranosa**, **eritematosa** e **hiperplásica** (Cap. 35).*
- A demonstração de leveduras em **esfregaços corados pelo método de Gram**, **cultura** positiva em ágar Sabouraud e confirmação subsequente por técnicas bioquímicas ou genéticas constitui o diagnóstico micológico de candidíase.
- As infecções por *Candida* podem ser tratadas por três grupos de antifúngicos principais: os **polienos**, os **azóis** e os **análogos de DNA**, dependendo do tipo e gravidade da infecção.
- O **fluconazol**, um agente do triazol, é eficaz tanto para as micoses superficiais quanto para as sistêmicas, sendo o antifúngico de escolha no tratamento de infecções por *Candida* na doença causada pelo HIV.
- A resistência aos azóis é observada em espécies de *Candida*, normalmente após tratamento prolongado, enquanto a resistência aos fármacos do grupo dos polienos e dos análogos de DNA é rara.
- O tratamento de candidíase exige a **correção** dos **fatores predisponentes**, com ou sem o uso de **antifúngicos** orais ou sistêmicos.
- As lesões orais causadas por outros fungos que não sejam *Candida* são raras. A **histoplasmose**, a **criptococose** e a **peniciliose** podem ser observadas na doença causada pelo HIV e geralmente respondem à terapia com anfotericina endovenosa.

Leituras sugeridas

Calderone R. A. (Ed.), (2002). *Candida and candidiasis*. Washington DC: ASM Press.

Kibber C. C., MacKenzie D. W. R. & Odds F. C. (Eds.). (1996). *Principles and practice of clinical mycology*. Chichester: Wiley.

Reichart, P., Samaranayake, L. P., & Philipsen, H. P. (2000). Pathology and clinical correlates in oral candidiasis and its variants: A review. *Oral Diseases*, *6*, 85–91.

Samaranayake L. P., & MacFarlane T. W. (Eds.). (1990). *Oral candidosis*. London: Wright.

Samaranayake, L. P., Cheung, L. K. & Samaranayake, Y. H. (2002). Mycotic infections of the oral cavity. *Dermatologic Therapy*, *15*, 252–270.

Samaranayake, L. P., Leung, W. K. & Jin, L. J. (2009). Oral mucosal infections. *Periodontology 2000*, *49*, 39–59.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

22.1 Quais das seguintes afirmações sobre os fungos são verdadeiras?

A os fungos são organismos eucariontes
B os fungos são comensais que residem na boca em aproximadamente 50% dos seres humanos
C o fungo mais comum na cavidade oral é a *Candida glabrata*
D o micélio dos fungos contém grande número de hifas
E alguns fungos produzem endotoxinas

22.2 A maior frequência de candidíase pode ser causada por:

A leucemia
B diabetes melito
C consumo frequente de doces por indivíduos dentados
D tabagismo
E câncer de mama

22.3 A criptococose:

A é uma infecção causada por um micro-organismo eucarionte
B pode se apresentar como ulcerações orais
C está associada à morte devido à meningite
D pode causar anormalidades cardíacas
E está associada às pessoas que são apaixonadas por cães

22.1	22.2	22.3
A V	A V	A V
B V	B V	B V
C F	C F	C V
D V	D V	D F
E F	E F	E F

PARTE QUATRO

Infecções de relevância para a odontologia

O objetivo desta seção é abordar as principais infecções relacionadas a órgãos que são de particular interesse na odontologia. Cada infecção, em geral, é tematicamente organizada, por motivo de conveniência, de acordo com sua etiologia, características clínicas, patogênese, diagnóstico laboratorial, tratamento e prevenção.

- Infecções do trato respiratório
- Infecções do sistema cardiovascular
- Infecções dos sistemas nervoso central e locomotor
- Infecções do trato gastrointestinal
- Infecções do trato geniturinário
- Infecções de pele e de ferimentos
- Hepatites virais
- Infecções pelo vírus da imunodeficiência, AIDS e infecções em pacientes comprometidos

CAPÍTULO **23**

Infecções do trato respiratório

O trato respiratório humano é altamente suscetível a doenças infecciosas. A morbidade dessa região contribui para a maioria das consultas médicas e para quase um quarto de todas as ausências ao trabalho devidas à doença no mundo ocidental. A maioria das infecções do trato respiratório é benigna, associada ao resfriado nos meses úmidos de inverno, quando a tosse e o espirro em ambientes fechados facilitam a disseminação da doença. Infecções sérias são vistas em pessoas muito jovens e muito idosas, e em pacientes comprometidos durante todo o ano.

As infecções respiratórias podem ser classificadas em **infecções do trato respiratório superior** e **inferior**, embora ambas as áreas possam ser simultaneamente afetadas por alguns agentes etiológicos, principalmente vírus. A garganta, a faringe, o ouvido médio e os seios nasais e paranasais estão envolvidos nas infecções do trato respiratório superior, enquanto as infecções do trato respiratório inferior são confinadas à traqueia, aos brônquios e aos pulmões.

Microbiota residente

Em indivíduos saudáveis, o nariz e a garganta são colonizados por espécies bacterianas comensais, enquanto o trato respiratório inferior (brônquios inferiores e alvéolos) contém alguns poucos micro-organismos, quando contém. O nariz é o hábitat de uma variedade de estreptococos e estafilococos, sendo de maior significância *Staphylococcus aureus*, especialmente prevalente nas narinas anteriores. Outros micro-organismos da microbiota comensal do trato respiratório superior incluem corinebactérias, *Haemophilus* spp. e neissérias. Em indivíduos saudáveis, esses micro-organismos endógenos (e outros exógenos) são incapazes de ganhar acesso aos tecidos e causar doença porque há um conjunto de mecanismos de defesa efetivo (Tabela 23.1).

Patógenos importantes do trato respiratório

Os principais agentes causadores de infecções respiratórias bacterianas e virais, tanto do trato respiratório superior como do inferior, estão ilustrados na Figura 23.1.

Infecções do trato respiratório superior

As seguintes infecções do trato respiratório superior são de relevância na odontologia:

- síndrome da dor de garganta
- dor de garganta estreptocócica
- febre reumática
- glomerulonefrite aguda
- síndrome do resfriado comum
- difteria
- angina de Vincent
- mononucleose infecciosa (Cap. 21)
- candidíase (Cap. 22).

Síndrome da dor de garganta

Características clínicas

A dor de garganta é um sintoma muito comum que pode ou não vir acompanhado de alterações constitucionais. Diversos agentes podem causar dor de garganta, mas a maioria (aproximadamente dois terços) das infecções é causada por vírus. O principal patógeno bacteriano envolvido é *Streptococcus pyogenes* (grupo A de Lancefield). A dor de garganta é frequentemente precursora da síndrome do resfriado comum (veja adiante).

Dor de garganta estreptocócica

Características clínicas

As características clínicas são vermelhidão da faringe e amídalas, possível edema de glote e palato mole com exsudato (**tonsilite folicular aguda**). Crianças de 5-8 anos são as mais comumente afetadas. A disseminação da infecção pode causar **abscesso peritonsilar** (amidalite); a disseminação adicional pode causar infecção dos seios (**sinusite** — comumente sinusite maxilar) ou infecção do ouvido médio (**otite média**). A **escarlatina**, uma doença da infância, é uma complicação da infecção estreptocócica do trato respiratório superior e é acompanhada de exantema eritematoso e indisposição constitucional.

Patogênese e epidemiologia

É uma condição comum, especialmente no inverno, com o pico de incidência em crianças jovens que frequentam a escola e possuem níveis e repertório de anticorpos inadequados. O estado de portador transitório de estreptococos por umas poucas semanas é comum após episódio agudo. O exantema na escarlatina é devido à **toxina eritrogênica** produzida pelo agente etiológico (*Streptococcus pyogenes*).

Tabela 23.1 Defesas antimicrobianas naturais do trato respiratório

Sistema mucociliar
Vibrissa nasal
Ação de cílios
Glândulas mucosas e células caliciformes
Broncoconstrição
Reflexo de tosse
Defesas mucosas não específicas
Lactoferrina
Lisozima
α-antitripsina
Sistema de macrófagos alveolares
Anticorpo de mucosa (principalmente IgA secretória)
Imunidade local mediada por células

IgA, imunoglobulina A.

Sequelas tardias da infecção estreptocócica

Doenças mediadas pelo sistema imune podem se manifestar em indivíduos suscetíveis como consequência tardia da infecção por certas cepas de *Streptococcus pyogenes* (grupo A). Essas doenças são a febre reumática e a glomerulonefrite aguda.

Febre reumática

Características clínicas

Febre, dor, inchaço das articulações e **pancardite** (miocardite, endocardite e pericardite) ocorrem 2-5 semanas após a dor de garganta estreptocócica. As manifestações cardíacas podem levar a **dano cardíaco permanente**. Nos países desenvolvidos, a incidência de febre reumática (e doenças cardíacas relacionadas) teve declínio marcante, possivelmente devido a mudanças nas propriedades de virulência da bactéria, maior prosperidade e melhores condições sociais, além de efetiva terapia antimicrobiana (p. ex., penicilinas). Entretanto, tanto a febre reumática como a consequente doença cardíaca ainda são importantes problemas no mundo em desenvolvimento.

A doença é curada espontaneamente, mas pode levar a doenças valvulares crônicas do coração, como estenose ou incompetência das válvulas mitral ou aórtica em cerca de 70% dos pacientes. Os indivíduos afetados são **altamente suscetíveis à endocardite bacteriana** em etapa tardia da vida, quando bacteriemias são produzidas durante **procedimentos cirúrgicos ou dentários**, como raspagem. Essa complicação pode ser evitada pela prudente **profilaxia com antibióticos** antes desses procedimentos (Cap. 24).

Patogênese

Diversas teorias têm sido propostas para a cardite reumática:

- **toxinas reumáticas**: produtos extracelulares de estreptococos do grupo A reagem com o tecido cardíaco
- **autoimunidade**: induzida pela localização de produtos estreptocócicos extracelulares e anticorpos nos tecidos
- **reatividade cruzada**: os antígenos da parede celular dos estreptococos do grupo A e as glicoproteínas das válvulas cardíacas humanas compartilham os mesmos determinantes antigênicos. Assim, os anticorpos produzidos contra a parede celular bacteriana podem apresentar reação cruzada com os componentes da válvula cardíaca, resultando em complicações cardíacas (Fig. 23.2).

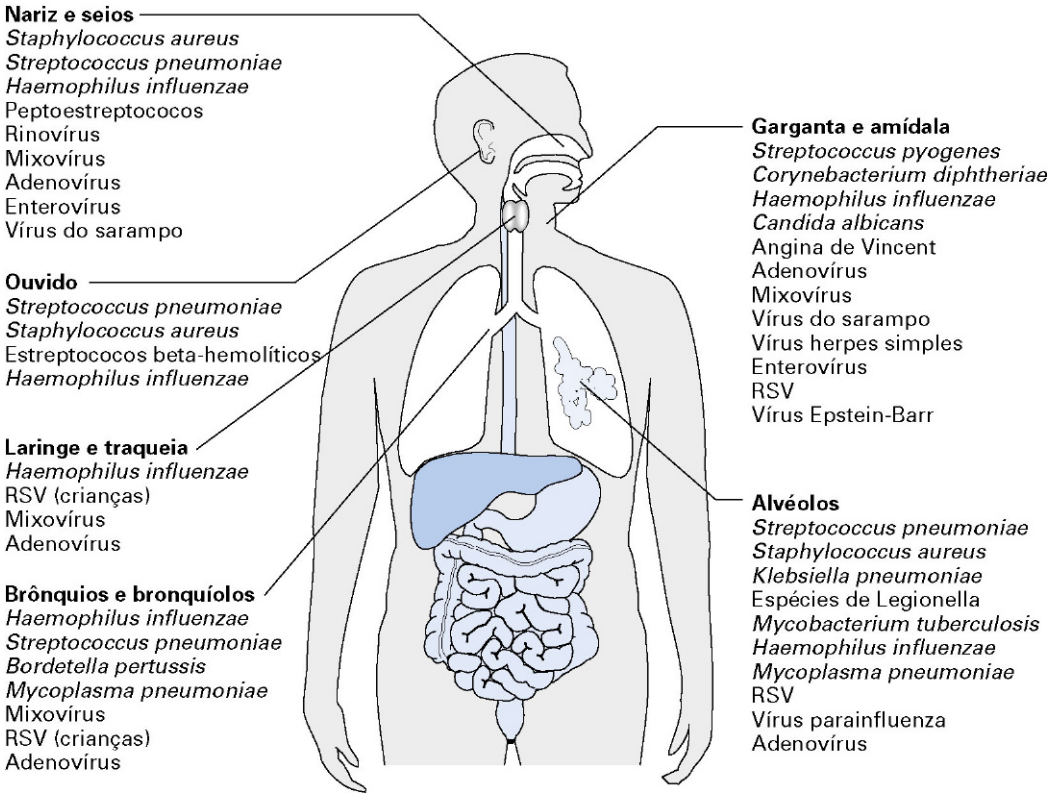


Fig. 23.1 Principais agentes causadores de infecção do trato respiratório. RSV, vírus sincicial respiratório.

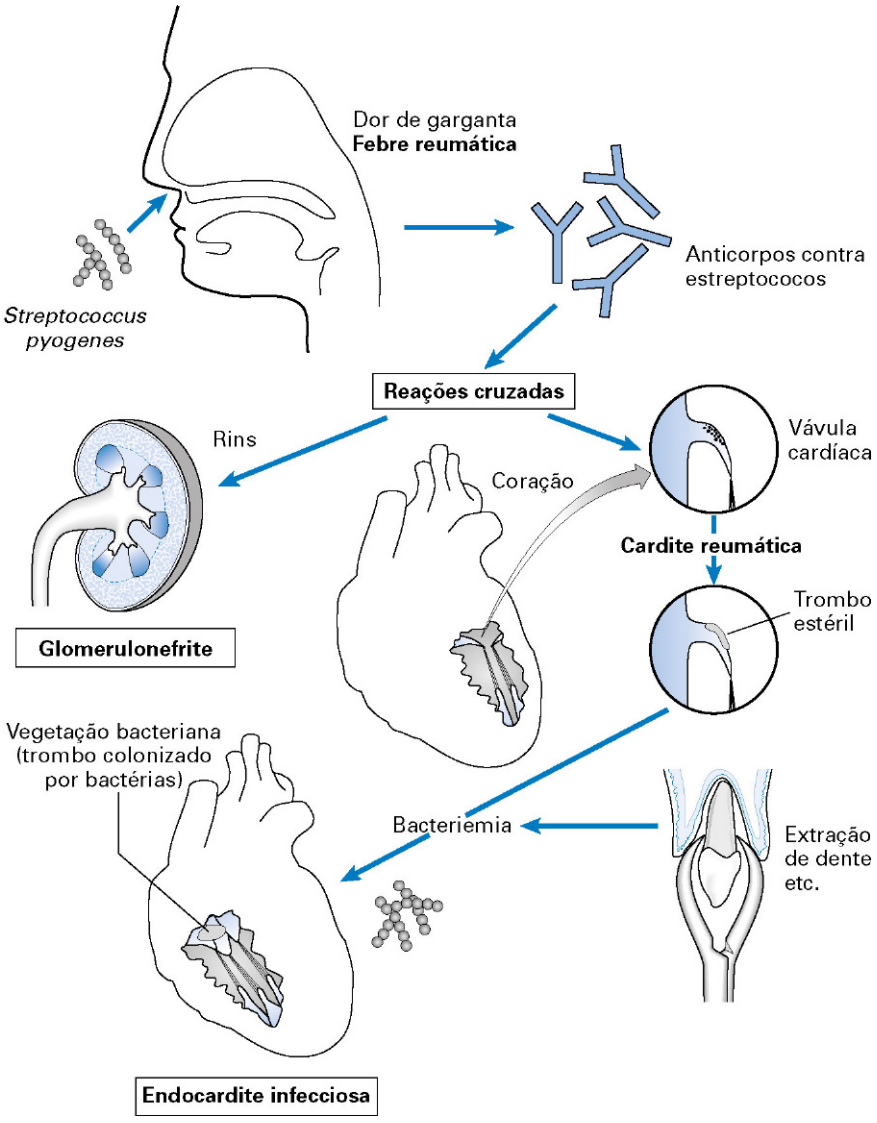


Fig. 23.2 Patogênese e sequelas de cardites reumáticas (eventos que levam à endocardite infecciosa também são ilustrados).

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é principalmente clínico; *swabs* de garganta são úteis para confirmar a presença de *Streptococcus pyogenes*. Os *swabs* cultivados em ágar sangue, aeróbia e anaerobiamente, produzem colônias β-hemolíticas características, que podem subsequentemente ser identificadas pela classificação de Lancefield.

A infecção pode ser comprovada pela análise sorológica de amostras de sangue. A evidência de **anticorpos contra estreptolisina O** pode ser considerada (a estreptolisina O é uma hemolisina produzida por *Streptococcus pyogenes*). Anticorpos para outros produtos estreptocócicos, como hialuronidase e DNAse, também podem ser detectados imediatamente após a infecção.

Tratamento

Os estreptococos β-hemolíticos são universalmente sensíveis à penicilina. A eritromicina é uma alternativa nos casos de hipersensibilidade à penicilina. Após erradicação de *Streptococcus pyogenes* com penicilina, a reinfecção pode ser evitada pela profilaxia a longo prazo.

Glomerulonefrite aguda

A glomerulonefrite aguda é outra complicação imune que pode se seguir à dor de garganta estreptocócica (e, às vezes, à infecção cutânea). O período de latência entre a infecção e os sintomas é menor do que na febre reumática.

Características clínicas

A condição se apresenta 1-3 semanas após a dor de garganta; caracteristicamente ocorre hematúria, albuminúria e edema, que se manifesta como face inchada, especialmente ao acordar; conforme o dia passa, geralmente há desenvolvimento de edema no tornozelo. A doença cura-se espontaneamente na maioria das vezes, mas em alguns casos o dano dos rins pode progressivamente levar à falência renal.

Patogênese

As teorias propostas incluem:

- **nefrotoxinas**: produção de substâncias tóxicas por estreptococos nefrogênicos, incluindo estreptolisina,

extratos de parede celular e substâncias difusíveis não caracterizadas que são liberadas pelas células
- **reatividade cruzada imune**: entre antígenos de protoplastos de estreptococos nefrogênicos e componentes solúveis da membrana basal glomerular
- **complexos imunes**: formados pela combinação de anticorpo antiestreptococos com qualquer antígeno estreptocócico ainda circulante no sangue ou depositado nas membranas basais (hipótese mais aceita).

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico clínico é confirmado pela infecção estreptocócica passada ou presente.

Tratamento

A penicilina é útil se o organismo ainda está presente no foco infeccioso.

Síndrome do resfriado comum

Diversos vírus, como coronavírus, adenovírus e rinovírus, causam o resfriado comum, embora os rinovírus, de longe, sejam a causa mais frequente.

Características clínicas

Breve período de incubação de 2-4 dias e doença aguda por até uma semana, com tosse não produtiva durando 2-3 semanas. Em média, um adulto tem até duas crises por ano. Sintomas: espirros, obstrução e descarga nasal, dor de garganta possivelmente acompanhada por dor de cabeça, tosse branda, indisposição, sensação de frio e febre. Infecção bacteriana secundária pode levar à otite média, sinusite e bronquite ou pneumonia em crianças.

Patogênese

O vírus entra no trato respiratório superior e se multiplica no epitélio de superfície da mucosa nasal, levando ao aumento da secreção nasal e a edema. O vírus é essencialmente transmitido por contato próximo ou pelo ar, em espaços fechados; a autoinoculação por **contaminação das mãos** é considerada uma via mais importante do que a transmissão pelo ar.

Na maioria das vezes, os anticorpos se desenvolvem após um episódio agudo, mas fornecem proteção limitada devido ao rápido declínio dos níveis de anticorpos e também aos diversos sorotipos de rinovírus ou outros vírus de resfriado comum que circulam durante uma única estação do ano.

Tratamento

Tratamento apenas sintomático. Muitas tentativas de preparação de vacinas fracassaram, e os antivirais são igualmente ineficientes. O *spray* nasal de interferon α fornece alguma esperança para a prevenção da disseminação dos rinovírus.

Difteria

A difteria é causada pelo *Corynebacterium diphtheriae* (três biótipos principais: gravis, intermedius e mitis).

Características clínicas

Após período de incubação de 2-5 dias, é iniciada uma inflamação aguda grave do trato respiratório superior, geralmente da garganta. A gravidade da doença é relacionada à cepa do organismo infectante e à extensão da membrana cinza-esbranquiçada que cobre a garganta. A membrana é produto de um exsudato sorocelular. A **difteria nasal** é geralmente mais branda do que a **difteria laríngea**, que é séria devido à obstrução do trato respiratório.

Patogênese

As corinebactérias produzem uma potente **exotoxina**, que é cardiotóxica e neurotóxica. Essa toxina se difunde pelo organismo, afetando o miocárdio, as glândulas adrenais e as terminações nervosas.

Epidemiologia

A doença é rara nos países desenvolvidos por causa do sucesso do programa de imunização com a vacina difteria-tétano-*pertussis* (DTP). Os surtos ocorrem em populações não imunizadas, especialmente nos países em desenvolvimento.

Tratamento

A antitoxina deve ser usada em adição à penicilina ou à eritromicina.

Angina de Vincent

A angina de Vincent é causada pelo **complexo fusoespiralar** (fusobactérias e espiroquetas orais). Esses organismos são comensais normais da boca e podem crescer em demasia, principalmente como resultado de pobre higiene oral acompanhada de deficiência nutricional, leucopenia ou infecções virais. A evolução pode ser uma gengivite ulcerativa necrosante (estomatite de Vincent), se a infecção for localizada na boca (Cap. 33), ou a angina de Vincent, levando ao maciço envolvimento de tecido da área tonsilar. (Infecções fusoespiralares similares podem ocorrer em mordidas, feridas, abscessos pulmonares, bronquiectasia e úlceras "tropicais" nas pernas.) A causa primária dessas doenças é o meio anaeróbio, devido a fatores sistêmicos ou locais, que possibilitam o crescimento anaeróbio polimicrobiano.

Tratamento

Penicilina ou metronidazol, combinados com a efetiva remoção cirúrgica dos tecidos mortos, e remoção da causa subjacente ao dano tecidual.

Infecções dos seios paranasais e do ouvido médio

Essas infecções podem ser agudas ou crônicas e, geralmente, se iniciam como complicação secundária de uma infecção viral do trato respiratório (p. ex., um resfriado comum). Alguns exemplos importantes são:

- infecções agudas:
  - otite média
  - sinusite

- infecções crônicas
  - otite média supurativa crônica
  - sinusite crônica.

Infecções agudas

Otite média

A inflamação do ouvido médio pode ser causada pela disseminação da infecção pelo canal auditivo (eustaquiano), especialmente após um resfriado comum. É principalmente doença da infância, caracterizada por dor de ouvido; as recorrências são comuns.

Sinusite

A inflamação, que frequentemente afeta o seio frontal e/ou maxilar, é um sintoma familiar do resfriado comum, mas se resolve espontaneamente. Entretanto, dor e sensibilidade, com descarga purulenta, podem significar infecção bacteriana, com indicação de antibioticoterapia.

Etiologia

Tanto a otite média como a sinusite são devidas à infecção endógena (de reservatórios na nasofaringe) por bactérias como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*.

Tratamento

Amoxicilina, ampicilina e eritromicina.

Infecções crônicas

Otite média supurativa crônica

O termo é dado à infecção crônica do ouvido médio e supuração (formação de pus) associada a alterações patológicas. Pode ser recorrente em intervalos, durante a infância e também na fase adulta; os principais sintomas são descarga profusa e dor.

Sinusite crônica

A sinusite crônica é associada a dor de cabeça, seios faciais doloridos, obstrução nasal e descarga mucopurulenta. Os pacientes também podem reclamar de dor de dente se os seios maxilares forem afetados.

Etiologia

A etiologia é a mesma da infecção aguda, com disseminação endógena da infecção a partir da microbiota residente do trato respiratório superior. Entretanto, adicionalmente, outros micro-organismos, como *Staphylococcus aureus* e uma variedade de enterobactérias e anaeróbios (*Bacteroides* spp.), podem estar associados. O papel desses micro-organismos no processo da doença não é claro.

Tratamento

O tratamento com antibiótico é requerido, guiado pelo teste de sensibilidade a antibióticos a partir de isolamento dos micro-organismos. Descongestionantes nasais podem ajudar.

Infecções da traqueia e brônquios

A infecção e a consequente inflamação da laringe (laringite), traqueia (traqueíte) e brônquios (bronquite) são comuns após infecções virais do trato respiratório superior. As seguintes doenças importantes serão abordadas:

- bronquite
- fibrose cística
- *pertussis* (coqueluche).

Bronquite

A bronquite aguda em paciente com o trato respiratório sadio é reclamação sem importância e, possivelmente, é devida à infecção viral. No entanto, a infecção bacteriana secundária da mucosa respiratória lesada pode resultar em crises graves, com história de bronquite crônica, bronquiectasia ou asma. A exacerbação aguda da bronquite crônica é uma doença séria.

Etiologia

Dois agentes principais são *H. influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*. Em alguns casos, *Branhamella catarrhalis* e *Mycoplasma pneumoniae* também podem estar envolvidos.

Características clínicas

Tosse seca, que mais tarde torna-se produtiva, com expectoração de escarro amarelo-esverdeado; febre.

Patogênese e epidemiologia

A bronquite é primariamente uma infecção endógena causada pelos micro-organismos mencionados. Entretanto, a bronquite crônica é o resultado de grande número de fatores etiológicos adicionais, incluindo doença pulmonar prévia, cigarro, moradia precária, baixa classe socioeconômica, residências urbanas, poluição atmosférica e clima frio e úmido.

Diagnóstico

O diagnóstico é principalmente clínico. Amostras de escarro são cultivadas para isolar e determinar o perfil de sensibilidade a antibiótico dos agentes etiológicos.

Tratamento

Ampicilina ou amoxicilina, tetraciclina, cotrimoxazol (combinação de sulfametoxazol e trimetoprim) e eritromicina são usados no tratamento, dependendo dos resultados de cultura e sensibilidade. Em pacientes com bronquite crônica, o tratamento com antibiótico deve ser iniciado no começo da infecção para reduzir a gravidade.

Fibrose cística

A infecção respiratória é o principal problema de pacientes com fibrose cística. Esse defeito congênito leva à produção de muco anormalmente espesso, que bloqueia os "tubos respiratórios" e as estruturas tubulares em muitos órgãos diferentes. Entretanto, o fator mais incapacitante dessa condição é a infecção crônica do trato respiratório por causa do comprometimento dos mecanismos naturais de defesa das vias aéreas. Os agentes etiológicos são geralmente *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Os biofilmes formados por *P. aeruginosa*, em particular, dentro da

espessa massa de muco, não são facilmente penetrados pelos antibacterianos, levando a infecções recalcitrantes crônicas.

Pertussis (coqueluche)

Pertussis é causado por *Bordetella pertussis*.

Características clínicas

É uma doença aguda da infância (geralmente no primeiro ano), com traqueobronquite. A doença tem começo insidioso. O primeiro estágio é o **estágio catarral** (cerca de duas semanas), que leva ao **estágio paroxísmico**, caracterizado por tosse e respiração para dentro, que resulta em respiração pesada (*whoop*, em inglês — daí o nome *whooping cough*). A taxa de mortalidade é baixa, mas a morbidade é alta, levando a sequelas como a bronquiectasia.

Patogênese e epidemiologia

A disseminação ocorre por meio de gotículas. A taxa de infecção em irmãos desprotegidos chega a 90%. A coqueluche ocorre em proporções epidêmicas, em períodos de alguns anos, especialmente em populações não vacinadas.

Diagnóstico laboratorial

Um ***swab* perinasal** ou **placa de tosse** contendo meio sangue-carvão ou meio de Bordet-Gengou confirma o diagnóstico. Um *swab* perinasal é obtido após passagem do *swab* pela parte inferior interna do nariz para coletar amostra das secreções nasofaríngeas; uma placa de tosse é obtida mantendo-se placa de cultura na frente da boca quando a pessoa tosse. Os organismos crescem como colônias com aparência de gotas de mercúrio em ágar sangue-carvão.

Tratamento e prevenção

Os antibióticos auxiliam pouco; a vacina DTP é uma medida preventiva efetiva (Cap. 37).

Infecções pulmonares

As seguintes infecções importantes são abordadas:

- pneumonia (incluindo a síndrome respiratória aguda severa (SARS)
- doença do legionário
- tuberculose respiratória (TB)
- empiema.

Pneumonia

Apesar da variedade de antibióticos disponíveis atualmente, a pneumonia permanece uma causa significativa de morbidade e mortalidade em indivíduos muito jovens, muito idosos ou imunocomprometidos. A pneumonia pode ser classificada em três categorias principais:

1. pneumonia **lobar** (ou **segmentar**): a consolidação é limitada a um lobo ou segmento do pulmão
2. **broncopneumonia**: usualmente bilateral, com consolidação espalhada pelas áreas pulmonares
3. pneumonia **primária atípica** ou **viral**: com consolidação desigual dos pulmões.

Tabela 23.2 Agentes etiológicos de pneumonia

Pneumonia	Principais patógenos
Pneumonia lobar	*Streptoccocus pneumoniae*
Broncopneumonia	*Streptoccocus pneumoniae*
	Haemophilus influenzae
Pneumonia atípica	*Mycoplasma pneumoniae*
	Coxiella burnetii
	Chlamydia psittaci
	Coronavírus SARS (SARS-CoV)
Doença do legionário	*Legionella* spp.

SARS, síndrome respiratória aguda severa.

Os agentes etiológicos dos diferentes tipos de pneumonia estão listados na Tabela 23.2.

Broncopneumonia e pneumonia lobar

Características clínicas

Incluem febre, indisposição, pulso arterial rápido e leucocitose (em pneumonias bacterianas); cianose central e respiração ofegante; tosse e escarro purulento, geralmente com fios de sangue (em pneumonias lobares); e herpes labial; dor torácica pleurítica pode ocorrer em pneumonias pneumocócicas e pode haver sinais de consolidação pulmonar durante o exame do tórax.

Patogênese e epidemiologia

A **pneumonia lobar** é principalmente causada por organismos exógenos, embora a própria microbiota normal do trato respiratório do paciente possa, às vezes, levar a uma causa endógena. O principal agente da doença é *Streptococcus pneumoniae* (**pneumococo**). Entretanto, entre cerca de 80 sorotipos de pneumococos, apenas alguns poucos estão implicados na doença. *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* são outros micro-organismos envolvidos.

Os micro-organismos invadem os pulmões e retiram nutrientes essenciais das células alveolares, causando sua desnutrição e morte. Esse processo é amplificado na pneumonia pneumocócica pela resistência dos pneumococos à fagocitose (devido às cápsulas) e pela produção de toxinas, como **pneumolisinas**.

Os organismos causadores da **broncopneumonia** são similares aos da pneumonia lobar: *Streptococcus pnemoniae*, *Staphylococcus aureus* e *H. influenzae* são comuns; os coliformes, às vezes, estão implicados. A broncopneumonia estafilocócica frequentemente se segue à gripe e à bronquite nos idosos e doentes, podendo levar à morte.

Outros organismos importantes que causam pneumonia são *M. pneumoniae*, *Coxiella burnetii* e *Chlamydia psittaci*.

Diagnóstico laboratorial

Uma amostra de escarro da manhã (que é, provavelmente, a mais purulenta), adequadamente coletada, é essencial para a cultura. A hemocultura pode ser útil para diagnosticar pneumonia lobar.

Tratamento e prevenção

A antibioticoterapia é determinada pelos testes de sensibilidade; penicilinas são a primeira escolha. Para a pneumonia

pneumocócica, a profilaxia seletiva com vacina pneumocócica é recomendada para grupos de alto risco (p. ex., pessoas debilitadas, idosos institucionalizados).

Pneumonia primária atípica

Uma pneumonia é atípica quando o agente causador não pode ser isolado em meio laboratorial comum e/ou quando o quadro clínico não se assemelha ao da pneumonia pneumocócica. O principal agente causador da pneumonia primária atípica é um micro-organismos intracelular, *M. pneumoniae* (Cap. 20), embora outros, como *Legionella*, possam estar envolvidos (Tabela 23.2). A pneumonia por *Mycoplasma* tem período de incubação de 1-3 semanas e é endêmica na comunidade.

Síndrome respiratória aguda severa (SARS)

A SARS é a primeira infecção emergente, grave e prontamente transmissível do século XXI. Causada pelo coronavírus SARS (Fig. 23.3), foi reconhecida em 30 países dentro do curto período de tempo de seis meses. Infelizmente, grande número de trabalhadores da área de saúde sucumbiu à doença no período inicial da infecção, antes da descoberta do vírus e do seu modo de transmissão. Felizmente, nenhum caso documentado de SARS foi descrito desde o primeiro surto, em 2003.

Características clínicas, patogênese e epidemiologia

Os sintomas precoces inespecíficos, como febre, indisposição, sensação de frio, dor de cabeça, tosse e dor de garganta, são seguidos pela dificuldade respiratória poucos dias depois. Alguns indivíduos deterioram rapidamente, levando à angústia respiratória aguda e à necessidade de hospitalização e suporte de ventilação. A doença é difícil de diferenciar de outras pneumonias atípicas e, se não reconhecida precocemente e prontamente tratada, provoca morte em 10% dos indivíduos, principalmente em idosos, devido à falência respiratória.

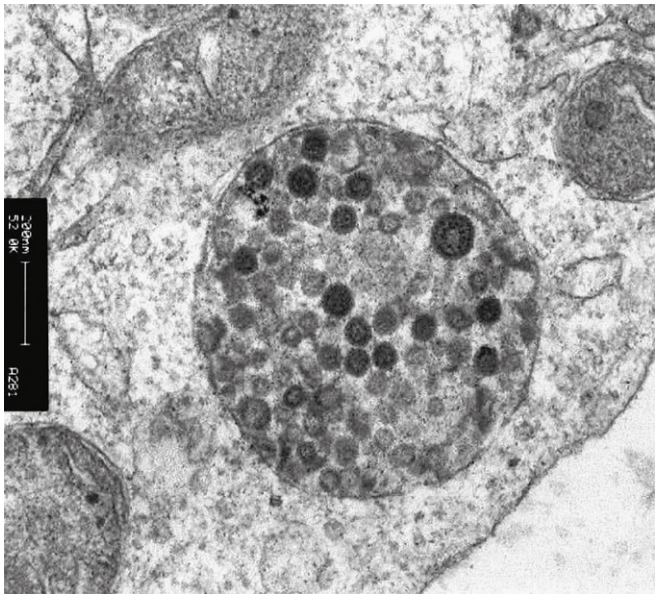


Fig. 23.3 Micrografia eletrônica de transmissão de partícula de coronavírus da síndrome respiratória aguda severa (SARS-CoV) no tecido alveolar de um paciente.

O vírus é disseminado pelo ar, através de gotículas ou aerossóis. Entretanto, nenhum caso de transmissão da doença foi reportado em clínicas dentárias. A infectividade do vírus durante o período prodrômico de cerca de seis dias é baixa, mas alta durante o período febril. O vírus é relativamente resistente e sobrevive na urina, fezes e saliva por até quatro dias, levando ao aumento da disseminação em condições sem higiene. A doença é disseminada pelo ar através de gotículas ou aerossóis.

Diagnóstico laboratorial

Os métodos de diagnóstico precoce incluem diagnóstico sorológico com soro de fase aguda e convalescente, ensaio imunoenzimático (ELISA), hemaglutinação e microscopia eletrônica de secreções respiratórias ou amostras de fezes. O diagnóstico baseado em métodos rápidos de reação em cadeia da polimerase, em desenvolvimento, parece ser confiável.

Tratamento e prevenção

Ainda não existe tratamento ou vacina comprovada. Os principais modos de prevenção são isolamento dos pacientes, quarentena dos expostos, restrições de viagem e uso de roupas protetoras apropriadas pelos trabalhadores da área de saúde durante os surtos da doença.

Doença do legionário

A doença do legionário é causada pela *Legionella pneumophila* e outras espécies de *Legionella*.

Características clínicas, patogênese e epidemiologia

Causa crescentemente comum de pneumonia com significativa mortalidade, a doença do legionário afeta tipicamente fumantes de meia-idade, na maioria das vezes com fraca saúde geral. A doença se assemelha à influenza e pode levar à falência respiratória; os sintomas associados são confusão mental, falência renal e distúrbios gastrointestinais.

O organismo é um saprófita que geralmente existe no solo e em água estagnada. A disseminação pelo ar é associada a torres de resfriamento de ar de sistemas de ar condicionado e com complexos sistemas de tubulação modernos; a disseminação pelo ar pessoa a pessoa não foi documentada. Uma preocupação expressa no passado é que *Legionella* pode se multiplicar em sistemas de água de equipamentos odontológicos, e os pacientes podem ser expostos a esse perigo para a saúde quando seringas tríplices são usadas. Esses receios parecem, entretanto, ser infundados.

Diagnóstico laboratorial, antibióticos e prevenção

Veja o Capítulo 19.

Tuberculose (TB respiratória)

Acredita-se que até um terço da população global esteja infectada com TB, que causa até três milhões de mortes a cada ano. É atualmente a **doença fatal preeminente do mundo**. Causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e outras micobactérias atípicas (Cap. 19), é uma doença reemergente, devida à pandemia pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e aos

Tabela 23.3 Grupos de risco aumentado de tuberculose

Crianças e adultos jovens
Contatos de pacientes com infecção ativa
Indivíduos imunocomprometidos (p. ex., HIV, terapia com antineoplásicos)
Trabalhadores da área de saúde em contato íntimo com os pacientes
Pobres em desvantagem social, em ambientes urbanos lotados
Indivíduos com alcoolismo, diabetes melito ou silicose

HIV, vírus da imunodeficiência humana.

bacilos que gradualmente estão adquirindo resistência aos fármacos antituberculose convencionais — os chamados bacilos da tuberculose multirresistentes (MDR-TB). Indivíduos com risco aumentado de TB incluem os dentistas e seus assistentes, que são expostos a partículas de perdigoto infectadas dos seus pacientes (Tabela 23.3.).

Características clínicas e patogênese

A TB respiratória é uma **doença granulomatosa** crônica com diversas manifestações, que afeta principalmente os pulmões, embora outros órgãos e tecidos estejam frequentemente envolvidos. A infecção é iniciada após inalação de partículas de aerossol contaminadas. A doença pode ser dividida em **infecção primária** e **infecção pós-primária**.

Infecção primária

O foco primário da TB pulmonar geralmente está nas regiões apicais dos pulmões, incluindo a parte superior do lobo inferior e a parte inferior do lobo superior. A lesão inicial (local) é chamada de complexo primário (**foco de Ghon**), com aumento dos linfonodos hilares regionais. Dentro de 3-6 semanas, a imunidade celular do paciente é ativada e a replicação do bacilo cessa na maioria dos pacientes. A infecção primária é inteiramente assintomática ou, às vezes, associada à indisposição, anorexia e perda de peso. A tosse não é um achado significativo nesse estágio.

A infecção primária geralmente é contida, e o foco ativo é cercado e se torna fibrótico. O tratamento com antibiótico nesse estágio também pode resolver a infecção. Entretanto, sem qualquer intervenção, a doença pode progredir em alguns indivíduos, levando à morte. A resultante disseminação sistêmica da doença pode causar:

- broncopneumonia tuberculosa
- TB miliar: disseminação hematogênica do bacilo com múltiplos focos infecciosos pelo organismo
- meningite tuberculosa
- TB de ossos e articulações
- TB renal.

Infecção pós-primária

Há um período latente de meses ou anos antes de o bacilo da tuberculose iniciar a doença ativa após a infecção primária. As infecções pós-primárias comumente envolvem os pulmões, levando à necrose caseosa e à fibrose. Os sintomas da doença pós-primária são perda de apetite e peso, cansaço, febre e suores noturnos, tosse, escarro e hemoptise. Se não houver tratamento, pode ocorrer dificuldade respiratória causada por efusão pleural, pneumotórax e colapso pulmonar.

Tratamento

O tratamento de TB é complexo e depende de uma **terapia de associação de fármacos** para suprimir a emergência de bacilos resistentes. Os antimicrobianos recomendados no Reino Unido são isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. O tratamento é geralmente iniciado no hospital, após o que o **tratamento de curto prazo observado diretamente** (DOTS) é dado por oito meses.

Prevenção

A vacinação com cepa viva e atenuada do **bacilo de Calmette-Guérin** (BCG), de *Mycobacterium* bovino, fornece imunidade para a maioria dos indivíduos, mas não todos. A vacina é dada àqueles que são negativos no teste de Mantoux.

O **teste de Mantoux** é uma injeção intradérmica no braço de um derivado proteico purificado (PPD) de culturas de *M. tuberculosis*. Lesão endurecida com diâmetro de 10 mm ou mais, 48-72 horas após a injeção, indica tanto doença ativa como infecção passada. O teste de Mantoux não é totalmente confiável, pois podem ocorrer falsos negativos.

A vacina BCG é mais efetiva em crianças e menos em adultos. Uma desvantagem da vacina é que, enquanto pode ou não conferir proteção, produz teste cutâneo (Mantoux) positivo, eliminando-o como método de detecção de infecção precoce.

Outras formas de prevenir TB incluem a melhora das condições sociais e de vida e melhor nutrição.

Empiema

O empiema ou pus no espaço pleural é quase sempre causado pela disseminação bacteriana secundária que entra no espaço pleural, como resultado de:

- TB, abscesso pulmonar ou complicação de pneumonia
- cirurgia torácica ou trauma
- abscesso subfrênico ou hepático.

Os organismos envolvidos são similares àqueles que causam a infecção primária; o tratamento depende da drenagem e remoção do fluido infectado e de terapia antibiótica apropriada.

Infecções fúngicas do trato respiratório inferior

A inalação de esporos de leveduras patogênicas pode causar diversas infecções fúngicas do trato respiratório inferior, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. A prevalência dessas infecções tem aumentado por causa da pandemia da infecção por HIV. Incluem blastomicose, coccidiodomicose, criptococose e histoplasmose. As pneumonias causadas por *Pneumocystis carinii* (PCP) são particularmente comuns em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e a principal causa de morte na doença por HIV; são tratadas com cotrimoxazol (sulfametoxazol e trimetoprim) e pentamidina aerossólica.

Infecções respiratórias e odontologia

As infecções respiratórias são de especial interesse para os dentistas, já que os pacientes estarão regularmente presentes para o tratamento durante o período prodrômico, ocasionalmente

na fase aguda ou no estágio de convalescença das infecções. O modo mais comum de transmissão é pelo **ar**, embora o contato direto ou indireto com **fômites** contaminados possa disseminar algumas infecções (Cap. 36). A maioria das infecções que pode ser disseminada na clínica dentária é causada por vírus, e tem sido documentado que profissionais da área odontológica tendem a contrair mais infecções virais do trato respiratório superior do que a média dos indivíduos. Essa infecção cruzada pode ser minimizada pelo uso de máscaras e pela ventilação adequada do local cirúrgico. A transmissão de infecções bacterianas mais graves, como difteria, *pertussis* e TB, pode ser prevenida pela apropriada imunização dos profissionais da área odontológica.

A **anestesia geral** nunca deve ser administrada em pacientes com infecção do trato respiratório, pois pode causar redução na eficiência respiratória devido ao aumento das secreções e à obstrução das vias aéreas. Os profissionais da área odontológica sofrendo de infecção respiratória aguda não devem atender, pois podem transmitir a infecção aos outros membros da equipe e aos seus pacientes.

FATOS-CHAVE

- As **infecções do trato respiratório** humano contribuem para a **maioria das consultas médicas gerais** e correspondem a quase um quarto de todas as ausências ao trabalho devidas a doença, no mundo ocidental.
- O **nariz** é o **hábitat de uma variedade de estreptococos e estafilococos**, o mais significante dos quais é *Staphylococcus aureus*, que é especialmente prevalente nas narinas anteriores.
- O principal **patógeno bacteriano** na **síndrome da dor de garganta** é *Streptococcus pyogenes* (grupo A de Lancefield).
- A **febre reumática** e a **glomerulonefrite aguda** são doenças mediadas pelo sistema imune que podem se manifestar como consequências tardias de infecções por *Streptococcus pyogenes*.
- A **febre reumática** pode levar a **dano cardíaco** permanente, e esses indivíduos são altamente suscetíveis à **endocardite bacteriana** em estágios avançados da vida, quando **bacteriemias** acontecem durante procedimentos cirúrgicos ou dentários.
- A **prudente profilaxia antibiótica** antes de procedimentos odontológicos em indivíduos suscetíveis pode **prevenir a endocardite bacteriana**.
- A **difteria**, uma inflamação aguda grave do trato respiratório superior, usualmente a garganta, é causada por ***Corynebacterium diphtheriae***. A prevenção é feita pela **vacina difteria-tétano-*pertussis* (DTP)**.
- ***Corynebacterium*** *diphteriae* produz uma **exotoxina** poderosa que é **cardiotóxica** e **neurotóxica**, afetando o miocárdio, as glândulas adrenais e as terminações nervosas.
- A **angina de Vincent** causada pelo **complexo fusoespiralar** (fusobactérias e espiroquetas orais) pode ser tratada por **penicilina ou metronidazol**.
- A **otite média** e a **sinusite** são devidas à infecção endógena com bactérias como ***Haemophilus influenzae***, ***Streptococcus pneumoniae*** e ***Streptococcus pyogenes***.
- A **pneumonia** pode ser classificada em **lobar** (ou segmentar), **broncopneumonia** e **pneumonia viral ou primária atípica**.
- A **pneumonia lobar** é principalmente causada por micr**organismos endógenos** (principal agente: pneumococo) e ocasionalmente pela própria microbiota normal do trato respiratório superior do paciente.
- A **síndrome respiratória aguda severa** (SARS), pneumonia atípica causada por um coronavírus (SARS-CoV), foi a primeira infecção emergente grave e prontamente transmissível deste século.
- A SARS é disseminada por via aérea: o isolamento dos pacientes, a quarentena dos contatos e as adequadas precauções respiratórias previnem sua disseminação.
- O principal agente da **pneumonia primária atípica** é ***Mycoplasma pneumoniae***.
- A **doença do legionário** é causada por ***Legionella pneumophila*** e outras espécies de *Legionella* que são saprófitas e existem no solo e na água estagnada.
- **Até um terço da população global** está infectada com **espécies de *Mycobacterium*** que causam tuberculose.
- A **reemergência da tuberculose** resulta tanto da **pandemia do vírus da imunodeficiência humana** (**HIV**) como dos bacilos que estão gradualmente adquirindo **resistência aos fármacos antituberculose convencionais** — o micro-organismo é chamado de multirresistente (MDR-TB).
- O **tratamento da tuberculose é complexo** e depende de uma terapia de associação de antimicrobianos (p. ex., tratamento diretamente observado [DOT]).
- A **vacinação** com cepa viva e atenuada de *Mycobacterium bovis*, **bacilo de Calmette-Guérin** (**BCG**), fornece **imunidade contra a tuberculose**, para a maioria, mas não para todos os indivíduos. A vacina é dada para aqueles que apresentam teste de Mantoux negativo.
- **Pneumonias** causadas por ***Pneumocystis carinii*** (PCPs) são particularmente comuns em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e a **principal causa de morte na doença por HIV**.

Leituras sugeridas

Mims, C., Playfair, J., Roitt, I., Wakelin, D., & Williams, R. (1998). *Upper respiratory tract infections; lower respiratory tract infections. Medical microbiology* (2nd ed.). Ch. 15 e 17, London: Mosby.

Phelan, J. A., Jimenez, V., & Tompkins, D. C. (1996). Tuberculosis. *Dental Clinics of North America*, *40*, 327-341.

Samaranayake, L. P., & Peiris, J. S. M. (2004). Severe acute respiratory syndrome: A retrospective view. *Journal of the American Dental Association*, *135*, 1292-1301.

Shanson, D. C. (1999). Infections of the lower respiratory tract. Microbiology in clinical practice (3rd ed.). Ch. 14., Oxford: Butterworth-Heinemann.

Van-Arsdall, J. A., et al. (1983). The protean manifestations of legionnaire's disease. *Journal of Infection*, *7*, 51-62.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

23.1 Quais das seguintes afirmativas sobre faringite são verdadeiras?

A cocos Gram-positivos em cadeias em esfregaço de *swab* de garganta são diagnósticos de causa bacteriana
B tratamento com penicilina oral é sempre recomendável para prevenir complicações
C pode levar à sequela imunológica
D o agente etiológico pode ser predito por exame visual da garganta
E quando associada a rinorreia, espirro e irritação da conjuntiva, é provável que seja de etiologia viral

23.2 Quais das seguintes afirmativas sobre resfriado comum são verdadeiras?

A a incidência pode apresentar variação sazonal
B é comumente causado por vírus sinciciais respiratórios
C geralmente é autolimitado
D pode levar à exacerbação de asma em alguns indivíduos
E lavar as mãos é um dos importantes métodos preventivos

23.3. Faringite causada por *Streptococcus pyogenes*:

A é geralmente observada em crianças
B comumente presente como estridor
C a formação de abscesso peritonsilar é uma complicação comum
D frequentemente leva à febre reumática
E penicilina é o antimicrobiano de escolha

23.4. A febre reumática:

A pode levar à glomerulonefrite
B a patogênese é devida à invasão de tecidos cardíacos por *Streptococcus pyogenes*
C é mais comum em crianças do que em adolescentes
D pode aumentar o risco de endocardite bacteriana em períodos tardios da vida
E pode causar dano cardíaco permanente

23.5. Otite média:

A é uma complicação infrequente do resfriado comum
B o risco é aumentado pela presença de malformações orofaríngeas congênitas
C a cultura de um *swab* com material do canal auditivo externo determina o agente etiológico
D a mastoidite é uma complicação comum
E o abscesso cerebral devido à extensão direta é raro

23.6. A angina de Vincent:

A está associada à higiene oral precária e a infecções virais concomitantes
B é uma infecção polimicrobiana com fusobactérias e espiroquetas
C pode estar associada à gengivite ulcerativa aguda
D pode ser curada por antibióticos apenas
E é comum em pacientes imunodeficientes

23.1	23.2	23.3	23.4	23.5	23.6
A F	A V	A V	A V	A V	A V
B F	B F	B V	B F	B V	B V
C V	C V	C F	C V	C F	C V
D F	D V	D F	D V	D V	D F
E V	E V	E V	E V	E V	E V

CAPÍTULO **24**

Infecções do sistema cardiovascular

Em indivíduos saudáveis, o sistema cardiovascular é estéril, mas alguns micro-organismos podem atingir a corrente sanguínea (mesmo em indivíduos saudáveis) durante procedimentos de rotina, tal como a escovação dentária, especialmente na presença de periodontite. Entretanto, essas bactérias têm somente existência transitória à medida que as defesas eficientes do sangue as destroem rapidamente.

Bacteriemia, septicemia e síndrome séptica

Definições

Bacteriemia: literalmente significa "presença de bactérias no sangue", sendo a carga bacteriana no sangue geralmente muito baixa e insignificante clinicamente, isto é, a bacteriemia é **assintomática**. A bacteriemia pode ser produzida simplesmente pela escovação dos dentes ou mastigação, especialmente na presença de periodontite.

Septicemia: literalmente "sepse do sangue", visto quando grande número de micro-organismos **entra** e/ou se **multiplica ativamente** e persiste na corrente sanguínea, produzindo sinais clínicos e sintomas, como, por exemplo, hipotensão, febre e calafrios.

Síndrome séptica: resposta sistêmica a produtos ou constituintes microbianos que circulam no sangue, mediada por citocinas inflamatórias (veja adiante).

Septicemia e síndrome séptica

Etiologia

Alguns fatores e agentes comuns predisponentes à septicemia são mostrados na Tabela 24.1.

Patogênese e características clínicas

Uma vez que a corrente sanguínea é invadida pelos micro-organismos, o hospedeiro responde ativando os seus mecanismos de defesa, levando à produção de uma cascata de **citocinas inflamatórias** (p. ex., interleucina 1 e fator de necrose tumoral; Cap. 10). A liberação de citocinas é orquestrada pelas endotoxinas das bactérias Gram-negativas, pelo peptideoglicano das bactérias Gram-positivas e exotoxinas de ambos os grupos. Geralmente, essas citocinas são benéficas na eliminação de micro-organismos, mas a produção excessiva pode levar à disfunção de órgãos e ao choque séptico circulatório — a **síndrome séptica**.

Alguns pacientes desenvolvem a **síndrome da resposta inflamatória sistêmica** (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*) dependendo dos seus sinais clínicos, que incluem hipotensão, febre, calafrios, oligúria e insuficiência renal. Às vezes, a infecção pode desencadear uma ativação patológica do sistema de coagulação (**coagulação intravascular disseminada [DIC,** *disseminated intravascular coagulation*]) e, devido ao consumo resultante de plaquetas e fatores de coagulação, **distúrbios hemorrágicos** graves.

Diagnóstico

Hemocultura deve ser realizada para diagnóstico de septicemia. Como o número de micro-organismos circulando no sangue pode variar de tempos em tempos, dependendo da condição da doença, mais de uma hemocultura pode ser necessária; sempre que possível, isso deve ser realizado antes que o tratamento com antibiótico seja instituído. Diversas culturas positivas são necessárias para garantir que o resultado da cultura não é devido à contaminação do local da punção venosa. As culturas dos locais suspeitos de estarem causando a infecção são utilizadas (p. ex., pus de um abscesso) para estabelecer e localizar o foco infeccioso.

Tratamento

Os princípios do tratamento são:

- tratamento antimicrobiano intravenoso com bactericida potente (em vez de bacteriostático) em dose adequada
- estabilização do estado hemodinâmico (p. ex., líquidos intravenosos, fármacos cardiogênicos, oxigênio)
- identificação do foco de infecção e ação apropriada (p. ex., remoção de corpo estranho, intervenção cirúrgica para drenar um abscesso).

Infecções do coração

Os patógenos importantes que provocam **pericardite**, **miocardite** e **endocardite** são mostrados na Figura 24.1. A endocardite infecciosa é uma doença de relevância para a odontologia.

Endocardite infecciosa

Definição

Inflamação do endocárdio das válvulas do coração e, às vezes, do endocárdio ao redor de defeitos congênitos, resultante de infecção.

Tabela 24.1 Alguns fatores predisponentes e agentes comuns da septicemia

Fator predisponente	Agente
Sepse abdominal	Enterobactérias
	Bacteroides fragilis
	Enterococcus faecalis
Lesões infectadas, queimaduras	*Staphylococcus aureus*
	Streptococcus pyogenes
	Enterobactérias
Osteomielite	*Staphylococcus aureus*
Pneumonia	*Streptococcus pneumoniae*
Dispositivos intravasculares	*Staphylococcus aureus*
	Staphylococcus epidermidis
	Enterobactérias
Intoxicação gastrointestinal	*Salmonella* spp.
	Campylobacter spp.
Meningite	*Streptococcus pneumoniae*
	Neisseria meningitidis
	Haemophilus influenzae
Pacientes imunossuprimidos	Enterobactérias
	Staphylococcus aureus etc.

Etiologia microbiana

As bactérias estão predominantemente envolvidas, embora outros organismos, como fungos, riquétsias e clamídias, possam ocasionalmente provocar endocardite (Tabela 24.2). Mais de 80% das endocardites infecciosas são provocadas por estreptococos e estafilococos. A posição ocupada pelos organismos do grupo *viridans* na tabela classificadora indica o importante papel desempenhado pelos comensais orais em provocar essa doença com risco de vida. Vale ressaltar que quase todos os pacientes com endocardite pelos estreptococos *viridans* têm lesão cardíaca prévia e cerca de um quarto tem histórico de procedimento dentário recente como fator predisponente.

Características clínicas

Embora duas formas clínicas da doença — **aguda** e **subaguda** — tenham sido identificadas, a linha de demarcação entre essas formas muitas vezes não é clara. A forma aguda é uma condição rapidamente progressiva e é provocada por bactérias como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. A forma subaguda é mais insidiosa e crônica, e progride muito lentamente. Os agentes dessa forma da doença são bactérias menos virulentas, como estreptococos *viridans*, *Staphylococcus epidermidis* e *Enterococcus faecalis*.

Sinais e sintomas

Os sinais clássicos são febre, mal-estar, perda de peso, anemia, hemorragias subungueais (de *splinter*), petéquias, sopro cardíaco, hematúria e esplenomegalia.

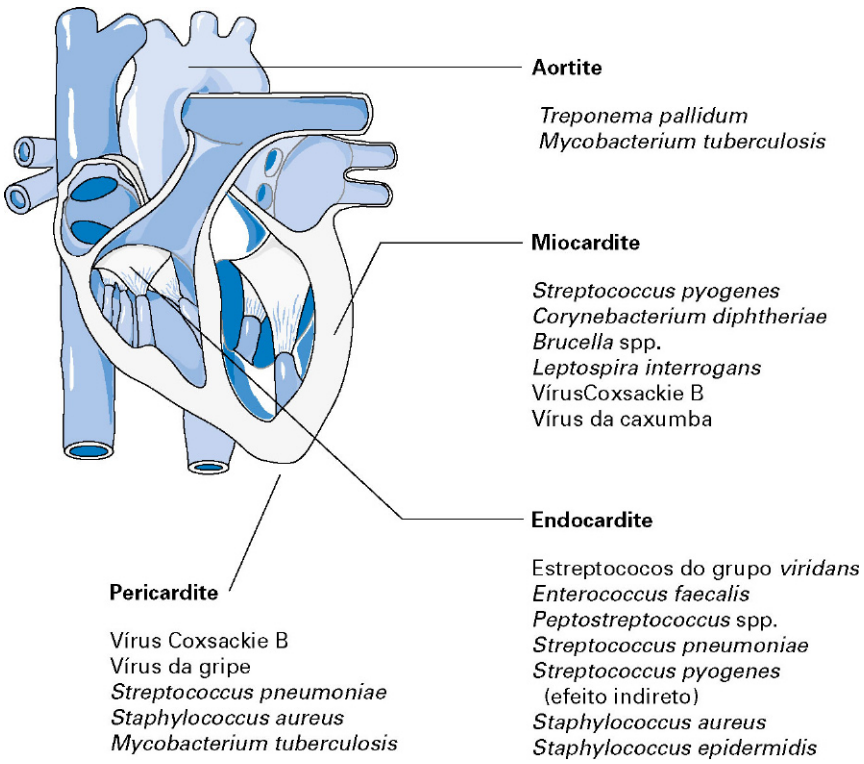


Fig. 24.1 Principais agentes infecciosos da aortite, pericardite, miocardite e endocardite.

Tabela 24.2 Micro-organismos causadores de endocardite infecciosa (dados acumulados de diversas fontes)

Micro-organismos	Casos (%)
Total de estreptococos	60
Grupo *viridans*	35
Enterococcus faecalis	13
Estreptococos microaerófilos	3
Estreptococos anaeróbios	2
Outros	7
Total de estafilococos	25
Staphylococcus aureus	20
Staphylococcus epidermidis	5
Diversos	5
Cultura negativa	10

Tabela 24.3 Doença valvular cardíaca e predisposição à endocardite infecciosa

Doença	Grau de risco
Doença valvular aórtica	Alto
Válvulas protéticas	
Insuficiência mitral	
Defeito septal ventricular	
Persistência do ducto arterioso	
Coarctação da aorta	
Endocardite infecciosa prévia	
Prolapso e estenose da válvula mitral	Intermediário
Doença das válvulas tricúspide e pulmonar	
Doença degenerativa (calcificada) da válvula aórtica	
Implantes protéticos intracardíacos não valvulares	
Defeito septal atrial	Baixo/insignificante
Doença das artérias coronárias	
Marca-passo cardíaco	
Placas ateroscleróticas	

Diagnóstico

Os sinais clínicos suportados pela hemocultura positiva são utilizados para fazer o diagnóstico. Culturas repetidas podem ser necessárias para isolar o organismo causador devido à bacteriemia de baixo grau. Se possível, o sangue deve ser coletado quando a temperatura do paciente aumenta, indicando febre devida a bacteriemia. Pelo menos 10 mL de sangue devem ser coletados antes do tratamento com antibiótico e cultivados sob condições aeróbias e anaeróbias (Fig. 6.4). Qualquer agente isolado de dois conjuntos de hemoculturas diferentes (em ocasiões separadas) é considerado significativo. Testes de identificação e de sensibilidade aos antibióticos devem ser realizados nos organismos isolados.

Patogênese e epidemiologia

A endocardite infecciosa normalmente ocorre em pacientes com alguma condição patológica do endocárdio, embora aqueles com válvulas cardíacas aparentemente normais possam ser raramente afetados. As condições predisponentes incluem próteses valvares, defeitos septais, ateroma das válvulas, deformidades congênitas da válvula e febre reumática preexistente (Tabela 24.3). A endocardite infecciosa é o resultado final da interação sequencial dos eventos mostrados na Figura 23.2:

1. O rompimento do endocárdio ou uma anormalidade da superfície endocárdica, por si só, é o primeiro evento que faz a superfície valvular finalmente sucumbir à infecção. Tal rompimento pode ocorrer por causa da valvulite inflamatória aguda da febre reumática (consequência da infecção por *Streptococcus pyogenes*; Fig. 23.2) ou nas doenças cardíacas congênitas, como a doença da válvula aórtica e o defeito septal ventricular, quando alterações dos padrões do fluxo sanguíneo (turbulência hemodinâmica) podem resultar na deposição de fibrina e plaquetas nos focos onde os jatos de sangue em alta velocidade atingem a superfície valvular.
2. Os agregados microscópicos de plaquetas que se formam no endocárdio rompido se separam e **embolizam** inofensivamente ou se estabilizam e **consolidam** através da deposição de fibrina, formando um **trombo** estéril. Este último é uma armadilha em potencial para os micróbios circulantes. A formação do trombo estéril é chamada de **endocardite trombótica não bacteriana**. As plaquetas também têm o potencial de aderir a outras superfícies, como as válvulas protéticas.
3. O próximo evento crítico ocorre quando os micro-organismos circulantes no sangue (p. ex., após extração dentária ou raspagem periodontal) se ligam ou ficam presos no endocárdio trombótico ou nos dispositivos protéticos. A massa resultante de plaquetas-fibrina-bactérias, agora chamada de **vegetação bacteriana**, constitui a patologia primária da endocardite infecciosa (Figs. 23.2 e 24.2).
4. Uma vez que os micro-organismos se ligam a uma lesão, eles se multiplicam e colonizam esse nicho de maneira exuberante. Como resultado, ocorre mais agregação plaquetária e deposição de fibrina, protegendo os micro-organismos das defesas do hospedeiro. Os micro-organismos agora residem em um santuário inacessível para fagócitos em virtude da **barreira de fibrina-plaquetas**. Além disso, as bactérias podem ser protegidas dos antibióticos e dos anticorpos do hospedeiro, uma vez que a vegetação tem natureza essencialmente **avascular**. Como resultado, é necessário utilizar um curso intensivo de **tratamento prolongado com alta dose de antibiótico** para erradicar esse foco infeccioso.
5. Mesmo que a endocardite seja tratada com sucesso, a válvula curada fica permanentemente com cicatrizes e espessada, e tal anormalidade residual torna o paciente altamente vulnerável a episódios de reinfecção.

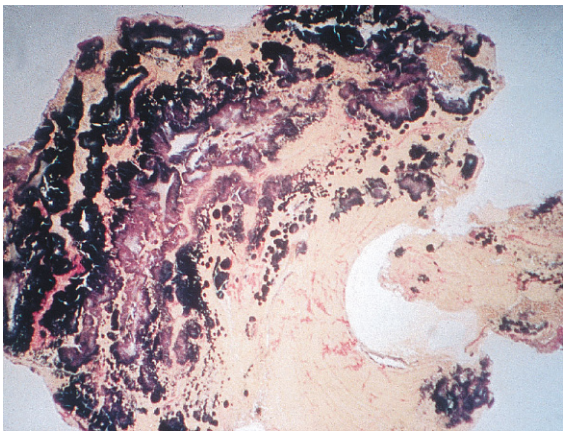


Fig. 24.2 Micrografia de válvula cardíaca infectada repleta de estreptococos.

Tratamento

É necessário o **tratamento sozinho** ou a associação de **antibióticos** em altas doses guiada pelos achados microbiológicos da hemocultura. O esquema de antibiótico selecionado deve ser:

- **bactericida** e não bacteriostático
- administração **parenteral**
- duração **prolongada**, de várias semanas (normalmente até quatro semanas).

A lógica por trás da conduta é:

1. erradicar totalmente o organismo, sem deixar reservatórios residuais
2. administrar altas concentrações de antibiótico de modo que possa penetrar, através de difusão, nos agregados focais de bactérias nas vegetações cardíacas avasculares
3. avaliar os níveis de antibiótico no sangue regularmente, através de **monitoramento laboratorial**, durante todo o período de tratamento. Os testes de sensibilidade especial, como a **concentração inibitória mínima** (MIC) e a **concentração bactericida mínima** (MBC) do antibiótico (Cap. 6) podem ser realizados regularmente para verificar o **nível ótimo** de antibiótico que deve estar presente na circulação para erradicar os organismos e evitar os **efeitos tóxicos** (p. ex., nefrotoxicidade, ototoxicidade) de aminoglicosídeos, como a gentamicina, que é frequentemente prescrita em combinação com outros fármacos.

Endocardite infecciosa e odontologia

A cavidade oral atua como porta de entrada para micro-organismos causadores de bacteriemia, e as manipulações dentárias podem impulsionar o processo da doença levando à endocardite infecciosa. A bacteriemia pode ocorrer após procedimentos dentários, como por exemplo, **extrações**, **endodontia cirúrgica** ou **não cirúrgica**, **gengivectomia**, **alisamento radicular**, **dimensionamento** e **utilização do fio dental**, **injeções intraligamentares** e **reimplante** de dentes avulsionados. A frequência de bacteriemia também está relacionada à sepse oral pré-operatória do paciente e ao grau de **trauma** e **lesão tecidual**. Uma atividade de rotina, como escovar os dentes, também pode provocar bacteriemia, dependendo do grau de sepse oral.

O risco real de desenvolvimento de endocardite infecciosa em paciente de "risco" após procedimentos dentários é difícil de determinar, e a base de evidências é bastante contraditória; foi estimado que a bacteremia varia entre 10-90%. Claramente, uma proporção de infecções está associada à bacteriemia transitória aleatória que geralmente ocorre após a mastigação, e mesmo durante a escovação, em pacientes com periodontite crônica.

Profilaxia da endocardite infecciosa

Como o desenvolvimento eventual de endocardite pode ser a complicação mais comum e potencialmente fatal do tratamento dentário, todos os dentistas devem ter um bom conhecimento prático do problema e das medidas preventivas adequadas.

Identificação precisa dos pacientes de risco

As principais condições de risco são mostradas na Tabela 24.3. Os dentistas geralmente identificam os pacientes de risco a partir de seu **histórico médico**. Também é importante obter informações de confirmação e especializada do médico do paciente.

Conscientização do paciente do estado de risco e envolvimento odontológico na clínica cardíaca

Os **cartões de advertência** dados aos pacientes com doença cardíaca aumentam a sua conscientização sobre a doença. **Os dentistas devem fazer parte da equipe médica** envolvida na administração pré-operatória e pós-operatória dos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca que estão em risco.

Atendimento odontológico preventivo

Os pacientes suscetíveis devem ser expostos a procedimentos operatórios de risco o mais raramente possível; isso pode ser alcançado através de instruções de higiene bucal cuidadosa e intensiva, aconselhamento dietético e exames odontológicos regulares. O objetivo deve ser reduzir a quantidade de tratamentos ao mínimo absoluto necessário para a manutenção de dentição natural e saudável durante a vida. A necessidade de administrar antibióticos de forma profilática para os procedimentos odontológicos que possam produzir bacteriemia capaz de iniciar a endocardite infecciosa deve ser cuidadosamente ponderada, e as respectivas diretrizes de cada jurisdição devem ser rigorosamente respeitadas.

Conscientização da morbidade pós-operatória

Mesmo quando a cobertura antibiótica tiver sido fornecida, os pacientes de risco devem ser instruídos a **relatar qualquer doença sem explicação** por causa da origem insidiosa da endocardite infecciosa.

Pacientes cardíacos que necessitam de antibiótico de forma profilática

Existe certa controvérsia quanto à necessidade de antibiótico de forma profilática unicamente para prevenir a endocardite infecciosa em pessoas de risco, submetidas a procedimentos odontológicos ou não odontológicos. Por isso, as recentes recomendações britânicas (diretrizes do NICE, National

Institute for Health and Clinical Excellence), em oposição às americanas, afirmam que **não** há necessidade de antibiótico de forma profilática para **qualquer** procedimento odontológico devido às seguintes razões:

- Não há associação consistente entre ter um procedimento intervencionista, odontológico ou não odontológico, e o desenvolvimento de endocardite infecciosa.
- A escovação regular dos dentes apresenta maior risco de endocardite infecciosa do que um único procedimento odontológico por causa da exposição repetitiva à bacteriemia com a microbiota oral.
- A eficácia clínica da profilaxia com antibiótico não é comprovada.
- A profilaxia com antibiótico contra a endocardite infecciosa para procedimentos odontológicos pode levar a maior número de mortes através de anafilaxia fatal do que uma estratégia de profilaxia sem antibiótico e não é rentável.

Apesar do exposto, as autoridades americanas ainda mantêm que a profilaxia com antibiótico para endocardite infecciosa **é necessária** para um **grupo de pacientes** relativamente **pequeno** e, como este livro é utilizado em todo o mundo em várias jurisdições, as diretrizes atuais dos Estados Unidos são fornecidas a seguir.

De acordo com a American Heart Association, os seguintes grupos de pacientes são as únicas coortes a quem devem ser dadas antibióticos de forma profilática e incluem aqueles com:

- válvula cardíaca protética
- endocardite infecciosa prévia
- doença cardíaca congênita:
  - doença cardíaca congênita cianótica não reparada
  - defeito cardíaco congênito reparado com material ou dispositivo protético durante os primeiros seis meses após o procedimento (leva seis meses para endotelização)
  - doença cardíaca congênita reparada com defeitos residuais
- receptores de transplantes cardíacos que desenvolvem cardiomiopatia.

Procedimentos odontológicos que necessitam de profilaxia com antibiótico

Aos grupos de pacientes anteriores devem ser administrados antibióticos para todos os procedimentos odontológicos que envolvam manipulação do tecido gengival ou da região periapical do dente ou perfuração da mucosa oral.

O regime pré-cirúrgico de antibiótico para procedimento odontológico de acordo com as diretrizes da American Heart Association é dado na Tabela 24.4. Deve-se ter em mente que essas recomendações são regularmente revisadas pelas autoridades, e os profissionais precisam se manter a par delas.

Antibiótico de forma profilática para condições diversas

Válvula cardíaca protética

O tratamento odontológico de pacientes com válvula cardíaca protética pode ser realizado por dentistas (como descrito anteriormente) contanto que os pacientes necessitem de anestesia local e não sejam hipersensíveis à penicilina. Se o paciente recebeu penicilina mais de uma vez no mês anterior, deve ser dada clindamicina oral.

Tabela 24.4 Regimes de antibióticos para prevenir a endocardite infecciosa dados para procedimento odontológico (cortesia da American Heart Association, 2007)

		Regime: dose única 30-60 min antes do procedimento	
Situação	**Agente**	**Adultos**	**Crianças**
Oral	Amoxicilina	2 g	50 mg/kg
Incapaz de tomar medicação oral	Amoxicilina **ou**	2 g IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV
	cefazolina ou ceftriaxona	1 g IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV
Alérgico a penicilinas ou ampicilina — oral	Cefalexina[ab] **ou**	2 g	50 mg/kg
	clindamicina **ou**	600 mg	20 mg/kg
	azitromicina ou claritromicina	500 mg	15 mg/kg
Alérgico a penicilinas ou ampicilina e incapaz de tomar medicação oral	Cefazolina ou ceftriaxona[b] **ou**	1 g IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV
	clindamicina	600 mg IM ou IV	20 mg/kg IM ou IV

[a]Ou outra cefalosporina oral de primeira ou segunda geração em dosagem adulta ou pediátrica equivalente.
[b]Cefalosporinas não devem ser usadas em indivíduo com histórico de anafilaxia, angioedema ou urticária com penicilinas ou ampicilina.
IM, intramuscular; IV, intravenosa.

Substituição da articulação do quadril

Existem poucos dados sobre infecção pós-operatória de próteses de quadril para sugerir que bactérias derivadas da boca estão envolvidas. Existe amplo consenso de que pacientes com implantes de articulação protética, incluindo a substituição total do quadril, não precisam de profilaxia com antibiótico porque os riscos da profilaxia superam os benefícios. Contudo, é importante que a possível necessidade de cobertura profilática deva ser **discutida com o médico do paciente** antes de o tratamento odontológico começar. Além disso, deve haver ligação entre os cirurgiões ortopédicos e os dentistas para **tornar os pacientes odontológicos adaptados** antes da inserção de substitutos ou implantes.

Cirurgia do terceiro molar

Uma série de ensaios de propriedade controlada tem indicado conclusivamente que os agentes antimicrobianos não têm efeitos estatisticamente significantes sobre inchaço, dor, trismo ou infecção pós-operatória na cirurgia do terceiro molar.

Implantes dentários

A colocação cirúrgica de implantes dentários é um procedimento eletivo realizado sob condições relativamente assépticas. Por isso, não justifica a utilização de antibióticos pré ou pós-cirúrgico, embora muitos cirurgiões prefiram utilizá-los em todo o mundo. Uma série de revisões tem indicado que antibióticos pré ou pós-cirúrgicos durante a colocação de implantes são de valor duvidoso.

FATOS-CHAVE

- Em indivíduos saudáveis, o sistema cardiovascular é estéril, mas alguns organismos transitoriamente podem entrar na corrente sanguínea durante procedimentos de rotina, como na escovação dos dentes.
- *A **bacteriemia é assintomática** e a carga bacteriana no sangue é muito baixa, enquanto, na **septicemia**, grande número de **organismos entra e/ou se multiplica ativamente** e persiste na corrente sanguínea, produzindo sinais e sintomas clínicos, como hipotensão, febre e calafrios.*
- *A bacteriemia pode ocorrer após procedimentos odontológicos, como extrações, endodontia cirúrgica ou não cirúrgica, gengivectomia, alisamento radicular, dimensionamento e utilização do fio dental.*
- *A **síndrome séptica** é uma resposta sistêmica a produtos ou constituintes microbianos que circulam no sangue, mediada por citocinas inflamatórias.*
- A endocardite infecciosa é definida como a inflamação do endocárdio das válvulas cardíacas e, às vezes, do endocárdio ao redor de defeitos congênitos, provocada por infecção.
- *Mais de 80% das endocardites infecciosas são provocadas por estreptococos e estafilococos.*
- *A endocardite infecciosa é **diagnosticada** pela **hemocultura** positiva; a repetição da cultura pode ser necessária para isolar o organismo causador.*
- *As **condições predisponentes** para a endocardite infecciosa incluem próteses valvares, defeitos septais, ateroma da válvula, deformidades congênitas das válvulas e febre reumática preexistente.*
- *O tratamento com antibiótico em altas doses ou em combinação, orientado pelos achados microbiológicos da hemocultura, é necessário para tratar a endocardite infecciosa.*
- A **profilaxia da endocardite infecciosa** é baseada na identificação precisa dos pacientes de risco, na conscientização do estado de risco do paciente, no envolvimento odontológico na clínica cardíaca, no atendimento odontológico preventivo, na profilaxia com antibiótico **conforme as diretrizes locais e na** conscientização do paciente da morbidade pós-operatória.
- Os **pacientes** cardíacos **que podem precisar da cobertura com antibiótico** (como ditado pelas diretrizes dos Estados Unidos) incluem aqueles com defeitos cardíacos congênitos, válvulas cardíacas protéticas, histórico anterior de endocardite e cardiomiopatia após transplante cardíaco.
- Os fármacos utilizados na profilaxia com antibióticos da endocardite infecciosa incluem amoxicilina, clindamicina, vancomicina e eritromicina.

Leituras sugeridas

Lever, A., & Mackenzie, I. (2007). Sepsis: definition, aetiology and diagnosis. *British Medical Journal*, *335*, 879–883.

Martin, M. V., Kanatas, A. N., & Hardy, P. (2005). Antibiotic prophylaxis and third molar surgery. *British Dental Journal*, *198*, 327–330.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Guidelines: Prophylaxis against infective endocarditis. (2010). <http://guidance.nice.org.uk/CG64/PublicInfo/pdf/English>.(accessed 5th May 2011).

Oliver, R., Roberts, G. J., & Hooper, L. (2004). Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry (Cochrane review). *Australian Dental Journal*, *49*, 3.

Wilson, W., et al. (2007). Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *Journal of the American Dental Association*, *138*, *739–760*.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

24.1 Bacteriemia:

A pode ser produzida pela escovação dos dentes
B ocorre em indivíduos saudáveis
C difere da septicemia porque não há multiplicação ativa de micro-organismos
D pode levar à endocardite em pacientes com cardite reumática
E sempre precede a septicemia

24.2 Quais das seguintes afirmativas são verdadeiras sobre a endocardite infecciosa?

A a microbiota oral normal é o agente-chave
B pode precipitar o choque cardiogênico
C sempre é gerenciada por antibióticos parenterais
D sempre pode ser diagnosticada por uma única hemocultura
E defeitos cardíacos congênitos aumentam significativamente o risco

24.3 Quando da otenção de amostras de sangue para as culturas bacteriológicas:

A um total de 2 ml de sangue é suficiente
B o procedimento deve ser feito antes do começo dos antibióticos
C o procedimento é provável de produzir o melhor resultado se coletado em picos de temperatura
D várias espécimes são necessárias
E todos os itens anteriores são verdadeiros

24.4 Endocardite:

A sempre é precipitada por infecção microbiana
B estreptococos *viridans* provocam febre reumática levando a essa condição
C sempre necessita de mais de uma única dose de antibiótico
D pode ser prevenida pela educação dos grupos suscetíveis
E quando causada por enterococos é geralmente de origem endógena

24.5 A profilaxia contra a endocardite em pacientes submetidos a procedimentos odontológicos é necessária se eles tiverem:

A doença cardíaca reumática
B doença cardíaca congênita
C passado histórico de endocardite
D hipertensão essencial
E aterosclerose

24.1	24.2	24.3	24.4	24.5
A V	A V	A F	A F	A V
B V	B V	B V	B F	B V
C V	C V	C V	C V	C V
D V	D F	D V	D V	D F
E V	E V	E F	E V	E F

CAPÍTULO **25**

Infecções dos sistemas nervoso central e locomotor

Infecções do sistema nervoso central

Como o líquido cefalorraquidiano é desprovido de defesas antimicrobianas efetivas, infecções generalizadas seguem-se prontamente quando micro-organismos piogênicos penetram no espaço subaracnoide e no líquido cefalorraquidiano. Isso pode ser causado por:

- **transmissão direta** devida a traumatismo com decorrente ruptura dos tegumentos do sistema nervoso central
- **disseminação** pela via sanguínea a partir de foco infeccioso periférico.

Meningite

A inflamação das meninges, membranas que revestem o cérebro e a medula espinhal, é classificada de acordo com o agente etiológico, em:

- **meningite bacteriana** (também denominada meningite piogênica, pois ocorre predomínio de polimorfonucleares)
- **meningite viral** (também denominada meningite asséptica ou linfocítica).

Meningite bacteriana

As meningites bacterianas são mais graves que as virais e continuam a ser importante causa de morbidade e mortalidade a despeito da terapia antibiótica. O diagnóstico precoce é fundamental na prevenção de sequelas incapacitantes pela infecção e de morte.

Características clínicas

Os sintomas incluem intensa cefaleia, febre, vômitos, fotofobia e convulsões, que levam à sonolência e à perda da consciência. Os sinais são, principalmente, de irritação meníngea, como rigidez de nuca e **sinal de Kernig** (dor e resistência à extensão do joelho quando o quadril está flexionado). Esses sinais e sintomas cardiais podem não estar presentes na meningite neonatal e na meningite em pacientes idosos e pacientes imunocomprometidos. As sequelas incluem encefalopatia (funções cerebrais alteradas), paralisia do nervo craniano, hidrocefalia obstrutiva e efusões subdurais com fluido estéril ou infectado.

Etiologia

Os tipos comuns e os principais agentes são:

- meningite meningocócica: *Neisseria meningitidis*
- meningite por *Haemophilus*: *Haemophilus influenzae* encapsulados (tipo b de Pittman)
- meningite pneumocócica: *Streptococcus pneumoniae*
- meningite tuberculosa: *Mycobacterium tuberculosis* e outras micobactérias.

Epidemiologia, tratamento e prevenção

N. meningitidis (o meningococo) é o principal agente de meningite no Reino Unido e nos Estados Unidos, sendo a maioria das infecções causadas por estirpes do grupo B. A doença é comum em crianças e adultos jovens. A penicilina é o antimicrobiano de escolha: cefotaxima e cloranfenicol são as alternativas. A meningite por *Haemophilus influenzae* ocorre, principalmente, em crianças com idade entre três meses e quatro anos e é tratada com cloranfenicol ou cefotaxima. A infecção pneumocócica, comum em pacientes idosos e nos quais há função esplênica comprometida, é tratada com penicilina. A infecção tuberculosa é controlada com a "terapia tríplice", como descrito no Capítulo 23.

A meningite meningocócica pode se disseminar rapidamente para contatantes domiciliares próximos. É importante evitar a aglomeração no trabalho e nas habitações. A quimioprofilaxia com antibióticos (p. ex., rifampicina) nas infecções pelo meningococo pode erradicar o estado de portador que se estabelece em alguns indivíduos.

Meningite causada por outros organismos

Raramente outros organismos, como *Listeria monocytogenes*, *Leptospira interrogans* e *Cryptococcus neoformans* (um fungo), podem causar meningite.

Diagnóstico laboratorial

O exame do líquido cefalorraquidiano, usualmente obtido por punção lombar, é fundamental. As alterações que ocorrem no líquido cefalorraquidiano, na dependência de o agente ser de infecção purulenta aguda, tuberculosa ou viral, impõem a terapia adequada, prontamente (Tabela 25.1). O líquido cefalorraquidiano deve também ser centrifugado, e o sedimento corado pelo método de Gram e cultivado para isolamento e identificação do agente etiológico. As hemoculturas também são úteis no diagnóstico de meningite bacteriana.

Tratamento

O tratamento é determinado a partir do tipo de agente causal e por sua sensibilidade aos antibióticos, desde que pela grave natureza da doença o tratamento empírico com duas ou três drogas antibióticas seja imediatamente instituído.

Meningite viral

A meningite viral ou asséptica pode ser causada por vários agentes, como mostrado na Tabela 25.2.

Tabela 25.1 Líquido cefalorraquidiano nas meningites

	Normal	Piogênica aguda	Tuberculosa	Asséptica
Aparência	Claro	Túrbido	Claro ou opalescente	Comumente claro
Proteínas totais	Normal	Muito aumentadas	Aumentada	Normal
Glicose	Normal	Muito reduzida ou ausente	Reduzida	Normal
Lactato	Normal	Elevada	Consideravelmente elevado	Normal
Contagem celular	Linfócitos 0-3 × 10^9/L	Número de polimorfonucleares muito aumentado	Aumentada principalmente por linfócitos, alguns polimorfonucleares	Linfócitos aumentados

Tabela 25.2 Principais agentes de meningite e/ou encefalites virais

Ecovírus
Vírus da caxumba
Coxsackievírus
Vírus herpes simples
Adenovírus
Vírus do sarampo
Vírus influenza
Vírus da varicela-zóster

Patogênese

As principais portas de entrada de vírus no hospedeiro são os tratos respiratório e gastrointestinal. A partir dessas portas de entrada, os vírus se disseminam para o sistema nervoso central por migração direta via nervo olfativo ou indiretamente pela corrente sanguínea. As células envolvidas na propagação viral incluem células endoteliais dos capilares, células epiteliais do plexo coroide e leucócitos infectados.

Epidemiologia

As crianças e os adultos jovens são os mais comumente acometidos.

Tratamento

As meningites virais são condições benignas, autolimitadas, e só requerem tratamento sintomático. Antivirais não estão indicados, desde que o processo se resolva em 1-2 semanas.

Encefalite

A infecção da **substância cerebral** (em oposição à meningite) é denominada encefalite. Essa é uma divisão um tanto artificial desde que os pacientes, frequentemente, manifestam sinais e sintomas de meningite e encefalite concorrentes.

Etiologia

Os vírus mais frequentemente envolvidos são o herpes simples, o vírus da caxumba e os arbovírus.

Patogênese

As encefalites ocorrem após doenças da infância, como sarampo, catapora e rubéola, e raramente após a imunização com vacinas como da coqueluche. Os pacientes acometidos frequentemente morrem ou sofrem sequelas incapacitantes.

Tratamento

Diferentemente da meningite viral, as encefalites são doenças muito graves que necessitam de imediata terapia antiviral específica, como o aciclovir endovenoso.

Poliomielite

A poliomielite é causada pelos poliovírus tipos 1-3, pertencentes à família dos Picornaviridae.

Patogenia

A porta de entrada é a oral, e o vírus se multiplica no tecido linfoide da faringe e do intestino. Os vírus atingem, a seguir, a corrente sanguínea e causam viremia com resultante disseminação pelo sistema nervoso central, provocando a doença neurológica. A doença é um acometimento semelhante à gripe, acompanhada de meningite e de encefalite. Em alguns indivíduos, as lesões às células do corno anterior da medula espinhal determinam falência respiratória (exigindo ventilação mecânica) ou permanente comprometimento neuronal motor inferior e poliomielite paralítica.

Epidemiologia e prevenção

As epidemias de poliomielite foram comuns no passado; entretanto, atualmente, são raras no Ocidente, devido a efetivas vacinas contra a poliomielite. Por outro lado, a doença é ainda prevalente em países em desenvolvimento, nos quais programas de vacinação universal são difíceis de implementar, apesar da meta da Organização Mundial da Saúde que era de erradicar a doença por volta do ano 2000. As **vacinas contra a poliomielite** são de dois tipos: de **vírus inativado (Salk)** e de **vírus atenuado (Sabin)** (Cap. 37).

Abscesso cerebral

Muitas bactérias podem causar abscesso cerebral, como estreptococos (*Streptococcus mileri* e *Streptococcus pneumoniae*), enterococos (*Enterococcus faecalis*), estafilococos, cocos anaeróbios e coliformes. As infecções são, na maioria das vezes, de natureza **polimicrobiana** (infecções mistas).

Patogênese

Os agentes infecciosos podem atingir o cérebro pela corrente sanguínea ou por extensão direta. No último caso, um abscesso cerebral pode se estabelecer por extensão direta de sinusite causada por bactérias da cavidade oral ou, raramente, como complicação de infecções dentárias agudas ou crônicas. A infecção pode ser decorrente de lesão à região maxilofacial.

Tratamento

A drenagem cirúrgica e a excisão do abscesso (se encapsulado) são suplementadas por antibioticoterapia. Os β-lactâmicos e a gentamicina são de uso comum; o metronidazol é também empregado por causa de sua boa penetração em abscessos e porque os micro-organismos anaeróbios estão frequentemente envolvidos.

Tétano

O tétano é causado pela infecção com *Clostridium tetani* (bacilo em "baqueta de tambor").

Características clínicas

Após um período de incubação de 5-15 dias, as exotoxinas produzidas pelos organismos produzem contrações musculares involuntárias, intensas e dolorosas:

- **trismo** — contração dos músculos masseter, com dificuldadee de abertura da boca
- **riso sardônico** — causado pela contração dos músculos faciais
- **opistótomo** — corpo arqueado para a frente devido à contração dos músculos extensores do corpo (Fig. 13.4).

Patogênese

A contaminação de ferimentos com esporos do bacilo tetânico veiculados por poeira, solo adubado ou objetos contaminados tem como resultado a germinação de esporos no interior dos tecidos e liberação das potentes exotoxinas **tetanospasmina** e **tetanolisina** (Caps. 5 e 13). Embora as bactérias permaneçam localizadas no sítio de infecção, as exotoxinas são absorvidas nas terminações dos nervos motores e se difundem centripetamente em direção aos cornos anteriores da medula espinhal, bloqueando os impulsos inibitórios normais que controlam a função do nervo motor, o que resulta em contração sustentada dos músculos. Os ferimentos na face, pescoço e extremidades superiores apresentam maior risco do que aqueles em extremidades inferiores, desde que apresentem períodos de incubação mais curtos, resultando em doença mais grave.

Epidemiologia

As principais fontes de esporos são as fezes de animais. A incidência do tétano é maior no mundo em desenvolvimento por causa da ausência de imunização e do baixo padrão no cuidado de ferimentos. Embora o tétano esteja comumente associado a ferimentos penetrantes profundos, pode frequentemente decorrer de abrasões superficiais (p. ex., ferimento com espinho). O **tétano neonatal** devido à infecção do coto umbilical é comum em regiões rurais de países em desenvolvimento.

Diagnóstico

O diagnóstico é principalmente clínico porque frequentemente não se consegue a confirmação bacteriológica. *Swabs* ou o exsudato da ferida, tipicamente, demonstram **bacilos em "baqueta de tambor"**; a identificação bioquímica e a confirmação pela patogênese para camundongos são descritas no Capítulo 13.

Tratamento

1. **Tratamento de suporte**: relaxantes musculares para o controle das contrações musculares, sedação e ventilação mecânica (devido à paralisia de músculos respiratórios).
2. **Antitoxina**: administrada em altas doses intravenosas para neutralizar a toxina. É de pouca utilidade nos estágios avançados da doença.
3. **Antibióticos**: penicilina ou tetraciclina para prevenir a adicional produção de **toxina**.
4. **Desbridamento**: excisão e limpeza dos ferimentos.

Prevenção

Imunização ativa com vacina antitetânica, também chamada de **toxoide tetânico** (um componente adsorvido em hidróxido de alumínio da vacina contra difteria, tétano e coqueluche), deve ser administrada na infância (durante o primeiro ano de vida e antes da entrada na creche ou na escola).

Profilaxia em pacientes feridos

- Se o indivíduo é **imune**, uma dose de reforço do toxoide ou vacina antitetânica deve ser administrada, se a imunização primária (ou dose de reforço) foi dada há mais de 10 anos, *e* imunoglobulina humana antitetânica se o ferimento está sujo e ocorreu há mais de 24 horas.
- Se o paciente é **não imune**, a imunoglobulina humana antitetânica deve ser administrada seguida por um esquema completo de imunização pelo toxoide tetânico.

Penicilina pode ser dada profilaticamente, não só para prevenir o tétano como para evitar infecções piogênicas.

Doses de reforço do toxoide, após 10 anos do esquema primário e novamente 10 anos após, mantêm um nível satisfatório de proteção. Qualquer adulto que tenha recebido cinco doses provavelmente deve dispor de imunidade por toda a vida.

Infecções do sistema locomotor

As duas principais infecções associadas ao sistema locomotor (ossos e articulações) são a **artrite séptica aguda** e a **osteomielie**.

As **defesas naturais** no sistema locomotor incluem:

- macrófagos especializados nas membranas sinoviais das articulações (altamente fagocíticos)
- poucas células mononucleares, complemento e lisozima do líquido sinovial
- rico plexo vascular atravessando a medula e o córtex ósseo com suas defesas constituintes.

Patógenos importantes são listados na Figura 25.1.

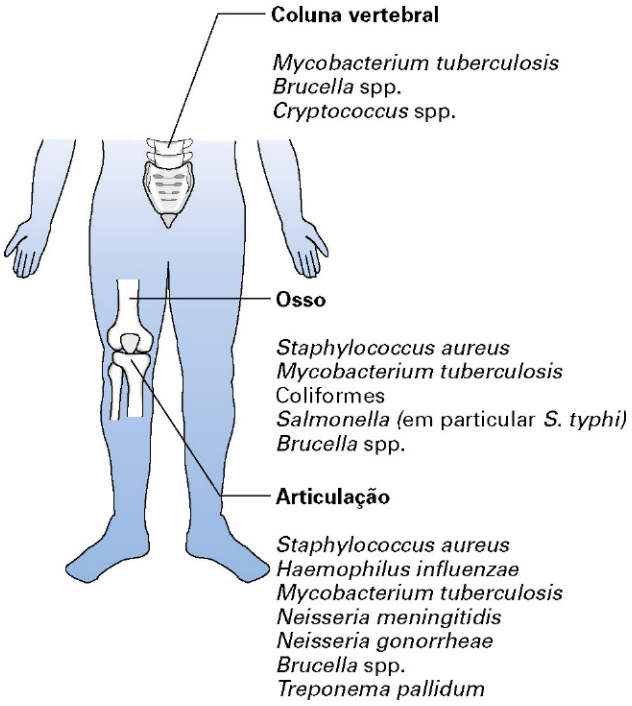


Fig. 25.1 Principais agentes infecciosos do sistema locomotor.

Artrite séptica aguda

Etiologia

As bactérias comumente associadas são *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e outros estreptococos, *Neisseria gonorrheae* e anaeróbios não esporulados, como *Bacteroides* spp. Outros agentes, raros mas relevantes, são *M. tuberculosis*, *Salmonella* spp. e *Brucella* spp.

Características clínicas

São sinais cardiais a limitação dos movimentos, com inchaço, vermelhidão e dor intensa; comumente, somente uma articulação está envolvida. Incapacidade e lesão permanente podem ocorrer, apesar da antibioticoterapia ou terapia antimicrobiana.

Patogênese

A condição pode resultar de:

- lesão traumática que atravessa a cápsula articular
- disseminação hematogênica, comumente como complicação de sepse
- extensão de osteomielite ou propagação de infecção a partir de foco infeccioso adjacente
- complicação da artrite reumatoide
- infecção de prótese articular.

Epidemiologia

A artrite séptica aguda ocorre mais frequentemente em crianças. Os focos primários de infecção são muitos e incluem sepse a partir de infecções na pele, nasofaringe, seios nasais, pulmões, peritônio e trato genital. A fonte de infecção de próteses articulares pode ser o paciente, a equipe de cirurgia ou o ar da sala do centro cirúrgico.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico se dá por **observação direta de esfregaços** e **culturas** de aspirados de fluido articular; hemocultura; cultura de espécimes a partir da suspeita de um **foco primário** de infecção, p. ex. garganta, trato genital; e **testes sorológicos** se há suspeitas de salmonelose e brucelose.

Tratamento

A terapia antimicrobiana inicial é instituída em base empírica.A administração precoce de antibióticos, imediatamente após a coleta de espécime clínico, é essencial para a prevenção de sequelas crônicas. O antibiótico pode ser injetado diretamente na articulação ou administrado sistemicamente.

Artrite reativa

Artrite reativa é a expressão usada para a **artrite aguda afetando uma ou mais articulações**. Desenvolve-se 1-4 semanas após uma infecção genital (artrite reativa após infecção genital) ou infecção do trato gastrointestinal (artrite reativa pós-disentérica). O principal agente causal na artrite reativa após infecção genital é *Chlamydia trachomatis*; quase todos os pacientes são masculinos. A artrite reativa pós-disenteria pode seguir infecções por *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* ou *Campylobacter*.

A artrite reativa deve ser diferenciada de artrite séptica desde que **não seja infecção articular**. Considera-se que é mediada por mecanismos imunológicos, parecendo haver predisposição genética.

Osteomielite

A osteomielite pode ser dividida em forma **aguda** e forma **crônica**. A osteomielite aguda comumente ocorre em crianças com menos de 10 anos, enquanto a variedade crônica é mais comum em adultos.

Etiologia

Aguda

Principalmente *Staphylococcus aureus* (cerca de 75% dos casos); outros agentes são *H. influenzae* (em crianças pré-escolares), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* e outros estreptococos; *Salmonella*, *Brucella* e anaeróbios não esporulados, mais raramente.

Crônica

Staphylococcus aureus é mais comum; raramente *M. tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* e *Brucella* spp.

Patogênese

Qualquer lesão séptica pode ser a origem de micro-organismos (p. ex., bolha ou pústula); a disseminação para o osso comumente é **hematogênica**. A infecção em todas as idades pode

decorrer de **traumas** maiores (p. ex., fratura exposta) que expõem o tecido ósseo ao ambiente.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado por **hemocultura** (numerosas culturas podem ser necessárias para isolar o agente da infecção, que está presente no sangue em número muito pequeno). Deve-se realizar **cultura de pus** do foco ósseo — o pus pode ser obtido por aspiração com agulha ou por cirurgia; e por coleta de espécimes de **focos infecciosos relacionados**, p.ex., material de abscessos na tuberculose.

Tratamento

Os **antibióticos** são úteis se instituídos no início da doença, inicialmente por via parenteral e posteriormente por via oral. As penicilinas resistentes à penicilinase (como a flucoxacilina) devem ser administradas primeiro se não se dispõem de resultados da cultura, desde que o *Staphylococcus aureus* seja o agente predominante. Os fármacos que penetram bem no osso (como o ácido fusídico e a clindamicina) são alternativos. A eritromicina é uma alternativa em pacientes que tenham hipersensibilidade à penicilina.

A **cirurgia** pode ser necessária para drenar o pus e remover sequestros ósseos eventuais.

Osteomielite maxilar

A osteomielite maxilar (Cap. 34) é incomum devido à relativamente alta vascularização, especialmente no maxilar; dessa forma, a mandíbula é mais comumente afetada do que o maxilar. São notáveis as seguintes condições predisponentes:

- **doença óssea**, como doença de Paget ou osteopetrose, displasia fibrosa, tumores ósseos
- **irradiação** dos maxilares para terapia do câncer (p. ex., carcinoma da nasofaringe)
- **trauma** sobreposto a condições debilitantes, como desnutrição e estados de imunodeficiência.

FATOS-CHAVE

- O líquido cefalorraquidiano é estéril e desprovido de defesas antimicrobianas eficientes; pode ser infectado tanto diretamente a partir de um foco contíguo (p. ex., devido a traumatismo) ou indiretamente pela via sanguínea a partir de focos infecciosos periféricos.
- *A **meningite**, definida como a inflamação das meninges, pode ser categorizada como **meningite bacteriana** (também denominada piogênica, na qual ocorre predomínio de polimorfonucleares) ou **meningite viral** (também chamada de meningite asséptica ou linfocítica).*
- Os tipos (e agentes) comuns de meningites bacterianas são a meningite meningocócica (*Neisseria meningitides*), meningite por hemófilo (*Haemophilus influenza*), meningite pneumocócica (*Streptococcus pneumoniae*) e meningite tuberculosa (*Mycobacterium tuberculosis* e outras micobactérias).
- O exame do líquido cefalorraquidiano, obtido por punção lombar, é obrigatório para o diagnóstico das diferentes meningites bacterianas.
- A meningite viral ou asséptica pode ser causada por vários agentes, e as principais portas de entrada são os tratos respiratório e gastrointestinal.
- *As meningites virais são comumente benignas e autolimitadas, exigindo somente tratamento sintomático; não há indicação para o uso de antivirais.*
- A vacina contra a poliomielite pode ser de dois tipos: **vacina inativada** (**Salk**) e **vacina de vírus atenuados** (**Sabin**); a vacina Sabin é administrada via oral e é mais utilizada.
- A contaminação de feridas com esporos de *Clostridium tetani* originados de poeira, solo adubado ou objetos contaminados resulta na germinação dos esporos no interior dos tecidos e na liberação de potentes exotoxinas, como a **tetanospasmina** e a **tetanolisina**, causando o tétano.
- *O tétano é **tratado por medidas de suporte** (p. ex., miorrelaxantes, sedação e ventilação mecânica), **antitoxina, antibióticos** (penicilina ou tetraciclina) e **desbridamento da ferida**.*
- *Medidas preventivas para o tétano são a imunização ativa com **toxoide inativado por formol** (um componente da vacina DTP [difteria-tétano-*pertussis*] administrada na infância) e doses de reforço com o toxoide a cada 10 anos nos grupos de risco.*
- A osteomielite pode ser dividida em **aguda** (encontrada em crianças com menos 10 anos de idade) e **crônica** (comum em adultos).
- A forma aguda é principalmente causada por *Staphylococcus aureus* (cerca de 75% dos casos). Na osteomielite crônica, *Staphylococcus aureus* é o agente mais comum. Raramente é causada por *M. tuberculosis*, *Salmonella* e *Brucella* spp.
- *A osteomielite do maxilar superior é incomum devido à alta vascularização.*
- *As condições predisponentes que resultam na osteomielite mandibular incluem as doenças ósseas (p. ex., doença de Paget, osteopetrose, displasia fibrosa, tumores ósseos), irradiação e trauma sobrepostos a condições debilitantes, como desnutrição e estados de imunodeficiência.*

Leituras sugeridas

Shanson, D. C. (1999). Infections of the central nervous system. *Microbiology in clinical practice* (3rd ed.), Ch. 11. Oxford: Butterworth-Heinemann.

Shanson, D. C. (1999). Bone and joint infections. *Microbiology in clinical practice* (3rd ed.), Ch. 18. Oxford: Butterworth-Heinemann.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

25.1 Incluem-se entre os agentes etiológicos das meningites bacterianas:

A *Neisseria meningitidis*
B *Haemophilus influenza* não tipáveis
C *Streptococcus pneumoniae*
D *Staphylococcus aureus*
E *Leptospira interrogans*

25.2 Incluem-se entre os sinais e sintomas de meningite bacteriana aguda:

A cefaleia
B rigidez de nuca
C fotofobia
D vômitos
E todos os anteriores

25.3 Meningite asséptica:

A comumente tem etiologia viral
B pode ser facilmente diferenciada de meningite piogênica pelas manifestações
C tem incidência sazonal
D as culturas de líquido cafalorraquidiano são frequentemente positivas
E o exame do líquido cefalorraquidiano comumente mostra contagem alta de linfócitos

25.4 A poliomielite:

A é causada por um vírus RNA
B é transmitida pela via fecal-oral
C produz paralisia flácida
D leva à morte devido à insuficiência cardíaca
E pode ser prevenida pelo emprego de vacina com vírus atenuados

25.5 Abscessos cerebrais:

A são frequentemente devidos a infecções monomicrobianas
B podem decorrer de lesões traumáticas da região maxilofacial
C podem se manifestar por sinais neurológicos focais
D raramente necessitam de drenagem cirúrgica
E podem ser causados pela microbiota oral

25.6 O tétano:

A é o resultado da invasão direta do corno anterior das células da medula espinhal pelo *Clostridium tetani*
B leva a espasmos musculares dolorosos e à paralisia espástica
C o paciente pode se apresentar ao dentista com trismo
D o tratamento dos casos agudos é realizado com toxoide e penicilina
E pode ser prevenido por simples dose de toxoide tetânico

25.7 A osteomielite maxilar:

A é relativamente incomum
B é mais comum do que a de ossos longos
C os anaeróbios são os mais frequentes agentes causais
D é uma complicação da terapia radiológica
E pode ser complicada pela preexistência de doença óssea

25.1	25.2	25.3	25.4	25.5	25.6	25.7
A V	A V	A V	A V	A F	A F	A V
B F	B V	B F	B V	B V	B V	B F
C V	C V	C V	C V	C V	C V	C V
D F	D V	D F	D F	D F	D F	D V
E F	E V	E V	E V	E V	E F	E V

CAPÍTULO **26**

Infecções do trato gastrointestinal

Microbiota normal

Em indivíduos saudáveis e em jejum, o estômago é estéril ou pode conter somente alguns micro-organismos, por causa do seu pH baixo e de suas enzimas. A dieta tem efeito importante na microbiota intestinal. O intestino delgado pode ser colonizado com estreptococos, lactobacilos e leveduras (especialmente *Candida albicans*); a proporção desses e de outros micro-organismos varia, dependendo dos hábitos alimentares. No íleo, uma típica microbiota Gram-negativa (p. ex., *Bacteroides* spp. e Enterobacteriaceae) é observada, e o intestino grosso possui densa população de variada microbiota, a qual inclui Enterobacteriaceae, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., bifidobactérias e estreptococos anaeróbios. Os anaeróbios superam os aeróbios de longe e compreendem a vasta maioria das bactérias do intestino grosso. Cerca de 20% das fezes contêm bactérias, aproximadamente 10^{11} organismos por grama. Como na cavidade oral, o trato gastrointestinal pode abrigar uma variedade de micro-organismos não cultivados e ainda a serem descobertos.

Patógenos importantes

As infecções gastrointestinais são uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Por exemplo, estudos recentes têm revelado que, globalmente, a diarreia grave e a desidratação são responsáveis a cada ano pela morte de 1.575.000 crianças menores de cinco anos de idade. A maioria dessas doenças é evitável e causada por alimentos estragados, falta de higiene pessoal, saneamento básico e de sistemas de água encanada de qualidade.

Grande variedade de infecções do trato gastrointestinal é provocada por uma população igualmente variada de agentes microbianos (Fig. 26.1). Os agentes das doenças diarreicas, incluindo aqueles que são considerados agentes comuns das **intoxicações alimentares**, são listados na Tabela 26.1. As **doenças diarreicas** bacterianas comuns no mundo desenvolvido incluem aquelas causadas por:

- *Campylobacter* spp.
- *Shigella* spp.
- *Salmonella* spp.
- *Escherichia coli*
- *Staphylococcus aureus*
- *Clostridium welchii*.

A **cólera** causada por *Vibrio cholerae* é uma doença diarreica comum no mundo em desenvolvimento, juntamente com as anteriores.

As doenças menos comuns incluem as infecções provocadas pelo *Clostridium difficile* e *Bacillus cereus*.

Doenças diarreicas comuns

Campylobacter

Campylobacter coli e *Campylobacter jejuni* estão entre os mais comuns agentes causadores de diarreia no mundo ocidental. São bacilos curvados, delgados e Gram-negativos presentes no intestino, bem como na cavidade oral.

Patogênese e epidemiologia

Os sintomas das doenças diarreicas comuns variam de leves a graves, com alguma parte do intestino delgado ou grosso afetada. Os cães e gatos são prováveis fontes de infecção, mas a massa produzida pelas aves domésticas é a fonte mais comum. A ingestão de alimentos contaminados é causa comum de infecção, visto que *Campylobacter* não se multiplica nos alimentos. Os pacientes podem se tornar portadores assintomáticos após a recuperação.

Diagnóstico

Amostra de fezes cultivada em meio seletivo indicará o diagnóstico.

Tratamento

A infecção é autolimitada. Eritromicina é utilizada para aliviar os sintomas, e a ciprofloxacina é uma alternativa.

Prevenção

Higiene pessoal e dos alimentos.

Shigella

Shigella provoca **disenteria bacilar**, ao contrário da disenteria amebiana causada por amebas intestinais. É uma importante causa de morbidade e morte em crianças, particularmente no mundo em desenvolvimento.

Etiologia

O gênero *Shigella* contém quatro espécies: *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* e *Shigella sonnei*.

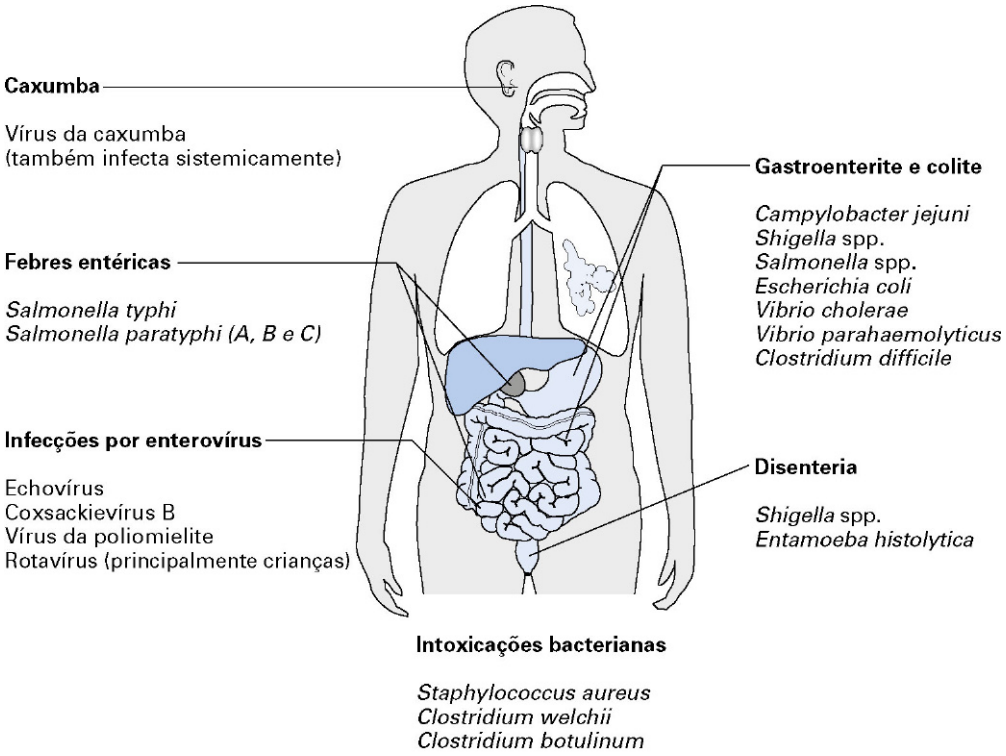


Fig. 26.1 Principais agentes infecciosos do trato gastrointestinal.

Tabela 26.1 Agentes etiológicos das doenças diarreicas

Ocorrência	Bacteriana	Viral	Protozoário
Comum	*Campylobacter* spp.[a]	Rotavírus	*Entamoeba histolytica* (disenteria amebiana)
	Shigella spp.		
	Salmonella spp.[a]		
	Escherichia coli[a]		
	Staphylococcus aureus[a]		
	Clostridium welchii[a]		
Incomum	*Clostridium difficile*	Adenovírus	*Giardia lamblia* (giardíase)
	Bacillus cereus[a]	Astrovírus	
		Vírus norwalk, calicivírus[c]	
Rara	*Vibrio cholerae*[b]		

[a]Agentes comuns da intoxicação alimentar.
[b]Raro no mundo desenvolvido, mas muito comum nos países em desenvolvimento, como Bangladesh e Índia.
[c]Não discutido no texto.

Patogênese e epidemiologia

A infecção é pela ingestão de micro-organismos. Uma vez ingerida, a bactéria adere às vilosidades do epitélio da mucosa, penetra e se multiplica no interior dessas células. O resultado da morte das células infectadas inicia uma reação inflamatória na submucosa e na lâmina própria. Finalmente, acontece a necrose e a ulceração do epitélio da vilosidade, produzindo fezes com sangue e muco. Esse tipo de reação grave é geralmente provocado por *Shigella dysenteriae*, que apresenta a capacidade de produzir uma potente **enterotoxina** e uma **citotoxina**. Essa infecção pode ser fatal.

A disenteria devida a outras espécies de *Shigella* é geralmente mais leve e varia de excreção assintomática a um ataque grave de diarreia com dor abdominal. *Shigella sonnei* é o agente usual da disenteria no Reino Unido, enquanto *Shigella boydii* é comum no Oriente Médio e no sudeste da Ásia.

A propagação da doença ocorre da mão para a boca. Geralmente ocorre em creches, onde o **caso índice** (ou seja, as

pessoas com a doença) contamina as mãos no banheiro e, ao manipular, ainda contamina o lavatório e as toalhas de mão se a higiene pessoal é deficiente. A subsequente manipulação desses **fômites** (superfícies inanimadas que atuam como veículos de transmissão de doenças) carregados de bactérias por indivíduos saudáveis resulta na transmissão dos agentes da mão para a boca, levando à doença. Assim, "**alimentos**, **moscas** e **fômites**" são meios clássicos de propagação.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito pelo exame de amostras de fezes e cultura em ágar MacConkey e meio seletivo, como o ágar citrato desoxicolato (DCA, *desoxycholate-citrate agar*). Colônias pálidas que não fermentam lactose (NLF, *non-lactose-fermenting*) são isoladas e identificadas por testes bioquímicos; a identificação sorológica é realizada subsequentemente.

Tratamento

Os antibióticos são de pouca utilidade, exceto na infecção por *Shigella dysenteriae*, na qual o trimetoprim (fármaco de primeira linha), a ampicilina ou a tetraciclina podem ser usados.

Prevenção

Atenção à higiene pessoal, boas condições de saneamento, com caixa d'água, água encanada e esgoto sanitário adequado, são importantes. Todas essas medidas são difíceis de implementar em condições de pobreza e em condições precárias de habitação.

Salmonella

Existe grande número de espécies diferentes de *Salmonella*, junto com número ainda mais desconcertante (cerca de 1.500) de sorotipos. Desses sorotipos cerca de 14 são patógenos importantes. O micro-organismo mais comum que causa diarreia é *Salmonella typhimurium*. Os outros principais patógenos desse grupo são *Salmonella typhi* e *Salmonella paratyphi A*, *B* e *C*, que causam febre entérica, doença septicêmica na qual a diarreia é uma característica tardia.

Patogênese e epidemiologia

A gênese da intoxicação alimentar causada por *Salmonella* é mal compreendida. Os pacientes têm distúrbios gastrointestinais leves com período de incubação de cerca de 1-2 dias. Dor abdominal, diarreia (com ou sem febre) e vômito geralmente estão presentes. A septicemia é rara.

O organismo é encontrado em animais e aves domésticas, e é propagado por via orofecal Ao entrar no trato gastrointestinal, as espécies de *Salmonellas* podem produzir uma enterotoxina (semelhante à *E. coli* toxigênica) ou invadir a mucosa do intestino delgado (semelhante à *Shigella*).

Diagnóstico

As amostras de fezes devem ser cultivadas em meio ágar MacConkey (indicador) e meio seletivo, como meio DCA ou Wilson-Blair. Em ágar MacConkey e NLF, as colônias apresentam-se pálidas. No meio de Wilson-Blair, as colônias são pretas e brilhantes. A identificação subsequente é realizada através de testes bioquímicos e determinação dos sorotipos Os principais antígenos utilizados para a sorotipagem de *Salmonella* são os antígenos "O" (somático ou antígeno do corpo) e "H" (flagelar).

Tratamento

O tratamento é raramente necessário. Os antibióticos são contraindicados, exceto em casos de septicemia; o tratamento com antibiótico prolonga o estado de portador do micro-organismo na fase convalescente.

Prevenção

A prevenção inclui o controle de qualidade dos alimentos de origem animal, boas práticas de pecuária e em matadouros, higiene rigorosa da cozinha e boa higiene pessoal entre os manipuladores de alimentos, e a exclusão de conhecidas pessoas portadoras ("**excretores**") da manipulação de alimentos. Entretanto, a melhor forma de prevenção é o total cozimento dos alimentos e evitar o consumo de ovos crus ou parcialmente cozidos e outros alimentos de origem animal.

Escherichia coli

E. coli é um comensal normal do trato gastrointestinal, mas certas cepas, por alguma razão desconhecida, podem comportar-se como patógenos. Como descrito no Capítulo 15, elas produzem **enterotoxinas**, e as cepas enteroinvasivas têm a capacidade de invadir a mucosa intestinal.

Patogênese e epidemiologia

Existem dois tipos de diarreia por *E. coli*:

- gastroenterite infantil
- diarreia do viajante.

Gastroenterite infantil

Acompanhada por diarreia aguda e profusa, essa infecção tem período de incubação de 1-3 dias. A doença é principalmente provocada por *E. coli* enteropatogênica (EPEC), mas, em uma minoria de casos, as cepas de *E. coli* enterotoxigênicas (ETEC) contribuem (Cap. 15). É comum no mundo em desenvolvimento por causa da falta de saneamento básico e pobreza. A infecção se propaga diretamente de caso para caso e através de fômites (veja anteriormente para *Shigellas*), e em alguns casos, a mãe pode ser a fonte de infecção.

Diarreia do viajante

Acompanhada por dor abdominal e vômito, essa infecção é geralmente autolimitada, com curto período de incubação de 1-2 dias. A causa mais frequente de diarreia em viajantes (chamada "*Delhi belly*", "*Tokyo two-step*" etc.) é geralmente a transmissão por alimento contaminado.

Diagnóstico

- **Gastroenterite infantil**: cultura fecal e identificação de colônias que fermentam lactose em ágar MacConkey (comparar *Salmonella* e *Shigella*, anteriormente) e confirmação através de sorologia. (*Nota*: viroses, como pelo rotavírus, podem causar gastroenterite semelhante e devem ser incluídas em diagnóstico diferencial.)
- **Diarreia do viajante**: devido à natureza autolimitada da doença, o diagnóstico em geral é feito clinicamente.

Tratamento

Na **diarreia infantil**, o tratamento é através de reidratação e correção de líquidos perdidos e balanço eletrolítico. Os antibióticos não são necessários para qualquer diarreia causada por *E. coli*. A **diarreia do viajante** é autolimitada.

Prevenção

- **Gastroenterite infantil**: são necessárias higiene minuciosa em unidades neonatais e higiene pessoal dos enfermeiros. Os pacientes com diarreia devem ser isolados. No mundo em desenvolvimento, condições sanitárias e habitações melhores, fornecimento de água encanada e educação para a saúde pré-natal são de importância.
- **Diarreia do viajante**: medidas de saúde pública.

Síndromes hemorrágicas

Embora não causem diarreia, duas importantes síndromes hemorrágicas provocadas por *E. coli* são importantes. A **colite hemorrágica**, que é observada em crianças e adultos, e a **síndrome hemolítico-urêmica**, que é principalmente observada em crianças, produzem surtos e infecções esporádicas, e qualquer uma pode resultar em morte. O agente é *E. coli* (principalmente do sorotipo O157), que produz **citotoxinas** VT1 e VT2 (demonstradas em laboratório por seus efeitos citopáticos em células de rim de macaco cultivadas, chamadas células Vero); devido à sua toxidade para células Vero, essas cepas de *E. coli* são conhecidas como **VTEC** (Cap. 15). Essas toxinas são também chamadas de toxinas Shiga-*like*. A principal fonte de infecção é a carne.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus é causa comum de diarreia devido à intoxicação alimentar. Os sintomas surgem muito rapidamente após a ingestão do alimento, visto que a enterotoxina de *Staphylococcus aureus* é pré-formada no alimento.

Patogênese e epidemiologia

A enterotoxina produzida por *Staphylococcus aureus* tem ação local na mucosa intestinal, resultando em náuseas e vômitos (e ocasionalmente diarreia), dentro de poucas horas após a ingestão do alimento. Os alimentos cozidos que não são armazenados à 4 °C ou congelados imediatamente mas deixados em temperatura ambiente são a fonte mais frequente de infecção. Os micro-organismos chegam ao alimento a partir de lesão estafilocócica na pele de um manipulador de alimentos e, se deixado em temperatura ambiente ou quente, pode se multiplicar no alimento e liberar a enterotoxina. A toxina é relativamente resistente ao calor; no aquecimento de alimentos contaminados, as células de *Staphylococcus aureus* geralmente morrem, deixando a toxina ativa no alimento, que é ingerido. Leite ou produtos derivados do leite, como creme de leite ou creme de ovos, podem também atuar como fontes da toxina.

Diagnóstico

O diagnóstico é através da cultura de amostras de fezes, alimentos suspeitos ou vômito (Cap. 11).

Tratamento

A doença é autolimitada; por isso, nenhum tratamento é necessário.

Prevenção

A prevenção é feita através da boa higiene dos alimentos, refrigeração ou congelamento rápido de comidas preparadas e exclusão de manipuladores de alimentos com lesões sépticas.

Clostridium welchii

O *Clostridium welchii*, responsável pela gangrena gasosa (Cap. 13), também provoca intoxicação alimentar.

Patogênese e epidemiologia

Os esporos resistentes ao calor de *C. welchii* sobrevivem em alimentos contaminados durante o processo de aquecimento e, em seguida, se multiplicam nas partes profundas e relativamente anaeróbias do alimento (p. ex., em tortas de carne). Após o alimento ser ingerido, a **esporulação** (formação de esporos) ocorre no trato gastrointestinal, e uma enterotoxina é produzida, a qual altera a permeabilidade da membrana das células do intestino delgado, provocando diarreia.

Diagnóstico

O processo de diagnóstico geralmente não é realizado. Entretanto, o isolamento do mesmo sorotipo de *C. welchii* da vítima e do alimento é indicativo da fonte da doença.

Tratamento

O tratamento é sintomático; antibióticos não são necessários.

Prevenção

Boa higiene dos alimentos, incluindo a necessidade de cozimento adequado dos alimentos para matar os organismos.

Cólera

Embora rara no Ocidente, a cólera é uma doença relativamente comum em algumas partes do mundo, especialmente no sudeste da Ásia (p. ex., Bangladesh). O agente etiológico da cólera é *V. cholerae*, principalmente tipo O1.

Patogênese e epidemiologia

V. cholerae infecta somente seres humanos e é transmitido através da via orofecal. Os alimentos e a água contaminados são os principais reservatórios da infecção. Os seres humanos portadores são frequentemente assintomáticos e podem ser incubadores ou convalescentes da doença. Uma vez ingerido, o organismo coloniza o intestino delgado e secreta uma exotoxina proteica (uma enterotoxina).

Grande número de vibriões da cólera (aproximadamente um bilhão) precisa ser ingerido para sobreviver aos ácidos do estômago. Os micro-organismos aderem às bordas das vilosidades intestinais (por meio da secreção de uma mucinase que dissolve as glicoproteínas protetoras das células intestinais), se

multiplicam e secretam a enterotoxina (**colerágeno**). A toxina estimula a atividade da enzima, a adenil ciclase, das células intestinais e aumenta o fluxo de água e de eletrólitos para o lúmen intestinal, levando a uma diarreia maciça e aquosa sem células inflamatórias. A morbidade e a morte são devidas à desidratação e ao desequilíbrio eletrolítico. Se o balanço hídrico é ajustado prontamente, a diarreia é autolimitada em aproximadamente sete dias.

Características clínicas

A característica da cólera é a diarreia sem sangue, espumosa e incolor: "**fezes tipo água de arroz**". O período de incubação varia de seis horas a cinco dias. Não há dor abdominal, e os sintomas são principalmente devidos à desidratação, que também produz insuficiência cardíaca e renal. A taxa de mortalidade é de cerca de 40% quando sem tratamento.

Diagnóstico

O diagnóstico é através da cultura de fezes em meio seletivo, por exemplo, ágar tiossulfato-citrato-sais biliares (TCBS, *thiosulphate-citrate-bile salts*).

Tratamento

Reposição adequada e imediata da **água e** dos **eletrólitos** (oral ou intravenosa). A tetraciclina, embora não essencial, reduz a duração dos sintomas e transporta os organismos para as fezes.

Prevenção

Abastecimento de água potável, esgoto sanitário adequado e boa higiene pessoal são importantes. Uma vacina, feita de organismos mortos, é de uso limitado e não interrompe a transmissão.

Doenças diarreicas menos comuns e incomuns

Clostridium difficile

Agente da **colite pseudomembranosa associada a antibióticos**, uma doença leve e autolimitada. Raramente pode ocorrer infecção fulminante com risco de vida.

Patogênese e epidemiologia

O micro-organismo é um comensal normal do intestino em cerca de 3% da população. Os antibióticos (especialmente clindamicina, cafalosporina e, menos frequentemente, ampicilina) reprimem a microbiota normal sensível aos antimicrobianos, permitindo que *Clostridium difficile* se multiplique e produza duas toxinas: uma **enterotoxina** e uma **citotoxina**. As toxinas iniciam a diarreia, e as **pseudomembranas** (placas branco-amareladas) resultantes sobre o cólon são visualizadas por colonoscopia.

Surtos são comumente relatados em enfermarias e hospitais de longa permanência.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico é através de colonoscopia para detectar as pseudomembranas. A toxina nas amostras de fezes pode ser detectada através de seus efeitos tóxicos em culturas de células.

Tratamento

Retirar o antibiótico agressor e repor os líquidos. A vancomicina oral, que é ativa contra anaeróbios, deve ser utilizada.

Prevenção

Não há medida preventiva específica, mas os antibióticos devem ser prescritos somente quando necessário.

Bacillus cereus

O *Bacillus cereus* é um bacilo anaeróbio, Gram-positivo e formador de esporos, geralmente encontrado no solo, no ar e na poeira.

Patogênese e epidemiologia

Os organismos podem contaminar alimentos, principalmente arroz e sopas, ou sobreviver ao cozimento através da **esporulação**. Quando o alimento é armazenado em temperatura ambiente, reaquecido ou frito rapidamente, os esporos germinam transformando-se em formas vegetativas, que se multiplicam e liberam **enterotoxina**. Quando a enterotoxina é ingerida com o alimento contaminado provoca diarreia dentro de 1-2 h (incubação curta) ou dentro de 6-18 h (incubação longa). A doença é geralmente associada a restaurantes chineses por causa do maior consumo de arroz.

Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial geralmente não é feito.

Tratamento

Somente é necessário o tratamento sintomático, uma vez que a doença é autolimitada.

Prevenção

A prevenção é realizada através da higiene adequada e do correto armazenamento dos alimentos.

Febre entérica

O nome "febre entérica" é dado a infecções **tifoide** ou **paratifoide** provocadas por *Salmonella typhi* e *Salmonella paratyphi A*, *B* e *C*, respectivamente; os tipos *A* e *C* de *Salmonella paratyphi* são comuns nos trópicos, enquanto o tipo *B* é comum na Europa. Ambas as doenças são causadas por *Salmonellas* significativamente mais virulentas e por isso mais invasivas do que os responsáveis pela intoxicação alimentar.

Características clínicas

Febre tifoide

O início da febre tifoide é lento, com febre e constipação (compare com diarreia e vômito de *Salmonella enteritidis*). Após a primeira semana (seguida de 2-3 semanas do período de incubação), a bactéria atinge a corrente sanguínea (bacteriemia), resultando em febre alta, delírio e dor abdominal com aparecimento de "**manchas rosa**" (pápulas cor de rosa no abdome). A doença começa a se resolver pela terceira semana, mas as complicações graves como hemorragia ou perfurações intestinais podem ocorrer se não for prontamente tratada.

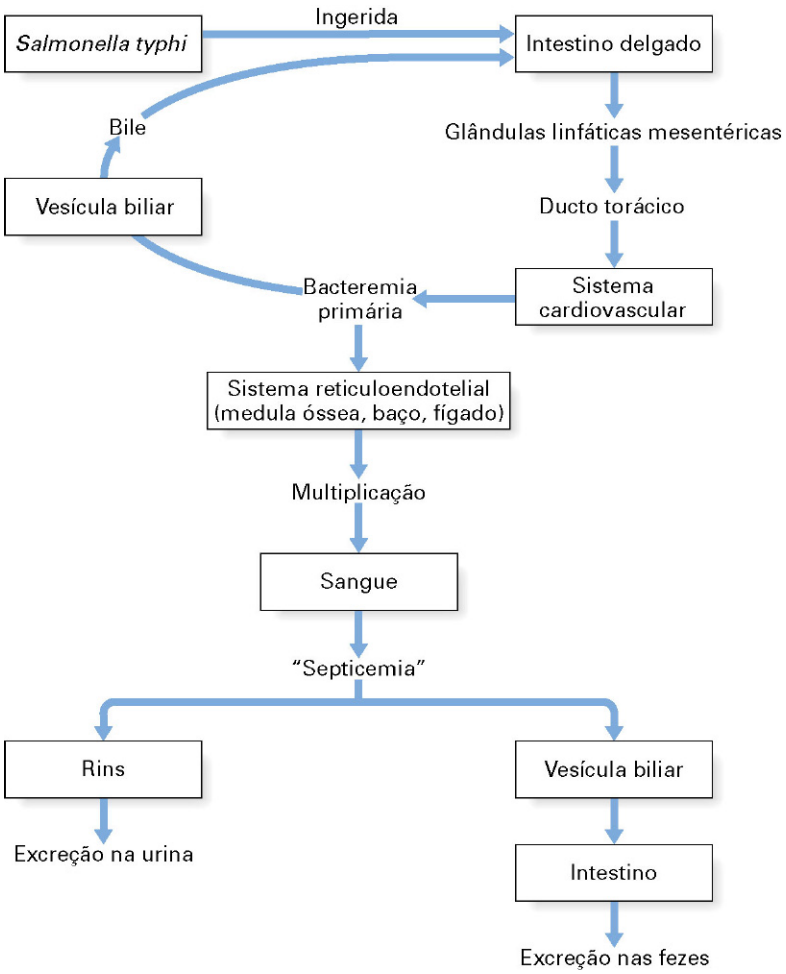


Fig. 26.2 Patogênese da febre tifoide.

Cerca de 3% dos pacientes com febre tifoide se tornam portadores crônicos do micro-organismo, sendo a vesícula biliar o reservatório favorito.

Febre paratifoide

A febre paratifoide é uma doença febril mais leve do que a febre tifoide. Ela é de curta duração, com diarreia transitória ou infecção assintomática.

Patogênese e epidemiologia

Na febre tifoide, o micro-organismo toma uma rota complicada dentro do corpo humano após entrar no trato alimentar (Fig. 26.2). A patogenicidade de *Salmonella* parece depender tanto da sua capacidade de sobreviver e crescer no interior dos macrófagos quanto da potência da sua endotoxina (antígeno O do lipopolissacarídeo). Além disso, o bacilo da febre tifoide possui um glicolipídeo, o antígeno de virulência (Vi), que protege o micro-organismo da fagocitose.

O reservatório da infecção é o intestino humano, durante as fases **aguda** e de **portador** da infecção (que pode durar até dois meses após a doença aguda). A propagação ocorre através da água, do alimento ou da via orofecal. Pequeno número de *Salmonella typhi* pode provocar febre tifoide, enquanto grandes doses de *Salmonella paratyphi* são necessárias para iniciar a febre paratifoide.

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado através do isolamento dos micro-organismos do sangue (primeira semana da doença), das fezes e da urina (segunda e terceira semanas) em meio seletivo, como ágar MacConkey, DCA, ágar bismuto sulfito ou meio líquido enriquecido. A identificação é realizada por meio de testes bioquímicos (p. ex., teste **API**) e **sorológicos** (triagem dos antígenos H e O, utilizando antissoros apropriados). Tipagens com bacteriófagos (**fagotipagem**) também podem ser realizadas.

Teste de Widal

Quando *Salmonella typhi* não pode ser isolada, o diagnóstico pode ser feito sorologicamente demonstrando aumento no título de anticorpos no soro do paciente. Esse teste clássico, chamado de **teste de Widal**, consiste na demonstração de anticorpos para o antígeno H flagelar (usando bactéria formalizada) e o antígeno O somático (usando bactéria morta pelo calor) de *Salmonella typhi* e de *Salmonella paratyphi A* e *B*. A interpretação do teste é difícil se o paciente foi imunizado com vacina tifoide.

Tratamento

Cloranfenicol, cotrimoxazol e ciprofloxacina são fármacos úteis no tratamento da febre tifoide aguda e no estado de portador.

Prevenção

Boa higiene pessoal e medidas de saúde pública, ou seja, abastecimento seguro de água, esgoto sanitário adequado e supervisão do processamento e da manipulação dos alimentos, são de grande importância. Os portadores de micro-organismos não devem ser empregados na indústria alimentícia. A imunização é útil. Dois tipos de vacinas estão disponíveis para os que viajam para áreas endêmicas ou aqueles que vivem nelas:

- *Salmonella typhi* morta pelo calor, dada em duas doses (4-6 semanas de intervalo) subcutaneamente
- *Salmonella typhi* (Ty 21a) viva atenuada, dada oralmente, em três doses, em dias alternados.

Causas não bacterianas de diarreia

A lista mencionada anteriormente é a principal causa de diarreia bacteriana. É importante perceber que existe uma série de agentes **virais** e de **protozoários** que podem provocar diarreia. Essas principais causas não bacterianas de diarreia são brevemente descritas a seguir (Tabela 26.1).

Gastroenterite infantil devida a rotavírus

Além da diarreia por *E. coli* em crianças, a principal causa de gastroenterite infantil é a infecção pelo rotavírus. Essa infecção, observada principalmente em crianças mais velhas e às vezes em adultos, pode ser acompanhada por doença respiratória. O diagnóstico laboratorial é por microscopia eletrônica das fezes para partículas virais ou por ensaio de imunoabsorção ligado à enzima (ELISA) para antígenos nas fezes.

Doenças diarreicas por protozoários

Amebíase (disenteria amebiana)

Provocada por *Entamoeba histolytica*, os sintomas da disenteria amebiana variam da colite fulminante à ausência de sintomas. A doença é comum nos trópicos e geralmente adquirida através de alimentos contaminados por cistos do organismo.

O fármaco de escolha é o metronidazol.

Giardíase

A infecção por *Giardia lamblia*, um protozoário flagelado com corpo em formato de pera, dá origem a sintomas de desconforto abdominal, flatulência e diarreia; má absorção e esteatorreia podem se desenvolver na infecção crônica. Tanto crianças quanto adultos são afetados, e é um patógeno intestinal comum em países de todo o mundo.

O fármaco de escolha é o metronidazol.

Probióticos e infecções gastrointestinais

Os probióticos são definidos como micro-organismos vivos que quando presentes em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. A utilização de probióticos para prevenir e tratar uma variedade de doenças diarreicas, bem como para manter a saúde gastrointestinal geral, ganhou favorecimento nos últimos anos. Entretanto, a eficácia total desses tratamentos e os mecanismos pelos quais os probióticos melhoram as infecções gastrointestinais são praticamente desconhecidos.

As bactérias probióticas atualmente utilizadas incluem:

- *Lactobacillus acidophilus* (mais amplamente utilizado), *Lactobacillus plantarum, Lactobacillus brevis, Lactobacillus vulgaricus*
- *Bifidobacteria bifidum, Bifidobacteria infantis*
- *Streptococcus thermophilus.*

Os probióticos podem ser administrados ao hospedeiro na forma de cápsulas, em forma de pó ou misturados aos alimentos (como os lactobacilos) em vários produtos industrializados relacionados ao leite.

Mecanismos de ação

Os mecanismos postulados pelos quais os probióticos podem ajudar o hospedeiro incluem:

- prevenção da proliferação e função dos patógenos
- estimulação do sistema imunológico do hospedeiro
- ajudar a manter a integridade da barreira mucosa.

FATOS-CHAVE

- O método usual de propagação dos patógenos gastrointestinais é a via orofecal.
- As bactérias mais comuns que provocam diarreia são *Campylobacter* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium welchii* e *Vibrio choleare*.
- Esses micro-organismos podem **invadir** o intestino provocando doença sistêmica (p. ex., tifoide) ou proliferar para produzir toxinas que atuam localmente causando **dano local** no trato gastrointestinal (p. ex., cólera).
- O gênero *Shigella* contém quatro espécies principais: *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* e *Shigella sonnei*.
- Existe grande número de diferentes espécies de *Salmonella* (junto com cerca de 1.500 sorotipos), dos quais cerca de 14 são patógenos importantes. O micro-organismo que mais causa diarreia é *Salmonella typhimurium*.
- O nome "febre entérica" é dado às infecções **tifoide** e **paratifoide** provocadas por *Salmonella typhi* e *Salmonella paratyphi A*, *B* e *C*, respectivamente.
- *E. coli* é um comensal normal do trato gastrointestinal, mas certas cepas causam gastroenterite infantil e diarreia do viajante.
- Grupos distintos dentro das espécies de *E. coli*, como *E. coli* enteropatogênica (EPEC) e *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), exibem diferentes mecanismos patogênicos — algumas são invasivas, outras toxigênicas.
- A cólera, uma doença relativamente comum, especialmente no sudeste da Ásia, é causada principalmente pelo *V. cholerae* O1.
- *A característica principal da cólera é uma diarreia sem sangue, espumosa e incolor ("fezes tipo água de arroz"); morbidade e morte são devidas à desidratação e ao desequilíbrio eletrolítico.*

Leituras sugeridas

Britton, R. A., & Versalovic, J. (2008). Probiotics and gastrointestinal infections. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, Article ID 290769. doi:10.1155/2008/290769.

Mims, C., Playfair, J., Roitt, I., Wakelin, D., & Williams, R. (1998). Gastrointestinal tract infections. *Medical microbiology* (2nd ed.), Ch. 20. London: Mosby.

Shanson, D. C. (1999). Infections of the gastrointestinal tract. *Microbiology in clinical practice* (3rd ed.), Ch. 15. Oxford: Butterworth-Heinemann.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

26.1 Quais das seguintes afirmações sobre a microbiota comensal do trato gastrointestinal são verdadeiras?

A ela é modulada pela ingestão dietética
B as bactérias aeróbias excedem as anaeróbias no cólon
C *Candida albicans* pode colonizar o intestino delgado em indivíduos saudáveis
D a presença de *Escherichia coli* necessariamente indica infecção
E *Salmonella* spp. são membros da microbiota comensal

26.2 Disenteria:

A é frequentemente causada por vírus
B a causada por *Shigella sonnei* é mais grave do que a causada por *Shigella dysenteriae*
C frequentemente se propaga pela contaminação fecal das fontes de água
D também é provocada por *Vibrio cholerae*
E pode ser prevenida pela boa higiene pessoal

26.3 *Salmonella* spp.:

A consiste em mais de 1.500 sorotipos
B provoca predominantemente infecções de origem alimentar
C forma colônias cor de rosa no ágar MacConkey
D possui endotoxinas
E as infecções em seres humanos podem levar a portadores persistentes

26.4 *E. coli*:

A pode pertencer à microbita oral transitória
B é causa conhecida da diarreia do viajante
C forma colônias que fermentam lactose no ágar sangue
D algumas cepas demonstram efeitos citopáticos
E a variante enterotoxigênica (ETEC) provoca disenteria

26.5 Relacione o organismo responsável por cada uma das situações clínicas mencionadas a seguir:

A colite pseudomembranosa associada a antibióticos
B intoxicação alimentar associada a arroz requentado
C predominantemente náuseas e vômitos em poucas horas após refeição suspeita
D ocorrência de copiosa quantidade de fezes diarreicas semelhantes a "água de arroz"
E principal agente responsável pelas diarreias infantis

1. *Bacillus cereus*
2. *Staphylococcus aureus*
3. *Clostridium difficile*
4. *V. cholerae*
5. rotavírus

26.1	26.2	26.3	26.4	26.5
A V	A F	A V	A V	A 3
B F	B F	B V	B V	B 1
C V	C V	C F	C F	C 2
D F	D F	D V	D V	D 4
E F	E V	E V	E F	E 5

CAPÍTULO **27**

Infecções do trato geniturinário

Microbiota residente e as defesas naturais do trato geniturinário

A microbiota vaginal residente de mulheres adultas é constituída predominantemente por lactobacilos, os quais mantêm baixo o pH vaginal e parecem prevenir o crescimento de patógenos potenciais. Por exemplo, a eliminação dos lactobacilos por antibióticos pode levar a crescimento exagerado da levedura *Candida albicans* encontrada normalmente em número relativamente baixo na vagina. Outros grupos comuns de organismos vaginais incluem os difteroides, os estreptococos, os anaeróbios e os coliformes. A maioria desses micro-organismos pode se comportar como patógenos oportunistas quando surgem condições apropriadas. Cerca de 20% das mulheres em idade reprodutiva são portadoras vaginais de estreptococos β-hemolíticos do grupo B. Eles podem ser adquiridos pelo recém-nascido durante a passagem pelo canal do parto, podendo resultar em graves infecções, como meningites e sepse.

A urina na bexiga é normalmente estéril, mas a urina eliminada frequentemente se torna contaminada a partir da microbiota residente das porções distais da uretra, constituída de *Staphylococcus epidermidis*, coliformes, difteroides e estreptococos. Adicionalmente, nas mulheres, os organismos presentes na porção distal da uretra podem incluir contaminantes originados na microbiota intestinal, como enterobactérias e lactobacilos. A ação de lavagem realizada pelo fluxo urinário é inquestionavelmente o mais importante fator ou mecanismo de defesa da uretra, tanto em homens quanto em mulheres. Os mecanismos bactericidas na mucosa vesical, que incluem as respostas locais a anticorpos e à lisozima, exercem importante papel, prevenindo a infecção ascendente do trato urinário.

Patógenos importantes

Patógenos importantes estão listados na Figura 27.1 e na Tabela 27.1.

Doenças sexualmente transmissíveis

Um grupo significativo de infecções é essencialmente transmitido por intercurso sexual e pode acometer tanto parceiros heterossexuais quanto homossexuais. Padrões variantes de comportamento sexual podem resultar em infecções que se manifestam na cavidade oral, na orofaringe e no reto; as doenças sexualmente transmissíveis, com frequência, mas não invariavelmente, produzem lesões genitais; várias doenças sexualmente transmissíveis produzem grave acometimento sistêmico que pode mesmo levar à morte, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a hepatite B.

Gonorreia

A gonorreia é causada por *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo).

Características clínicas

Em mulheres: **uretrite** aguda, secreções vaginais aumentadas com corrimento purulento. Em homens: uretrite gonocócica aguda com grave disúria e corrimento purulento. A doença pode envolver o **reto** e a **orofaringe**. Faringite, dor de garganta, tonsilite e gengivite podem ocorrer como resultado de infecção gonocócica, especialmente a partir de contato orogenital de homossexuais masculinos. A **infecção assintomática** é comum, tanto em homens quanto em mulheres. As complicações incluem prostatite, salpingite e, ocasionalmente, disseminação hematogênica, causando artrite, sepse e meningite.

Patogênese e epidemiologia

As infecções gonocócicas foram descritas somente em seres humanos. A infecção é limitada à uretra anterior no homem e, em mulheres, à cérvice uterina. No recém-nascido pode ocorrer **conjuntivite gonocócica** devida à infecção cruzada a partir da mãe, no canal do parto.

Três fatores de virulência foram identificados:

1. uma **endotoxina** que inibe a atividade ciliar das trompa de Falópio e retarda a expulsão do gonococo
2. uma **enzima** que destrói as imunoglobulinas protetoras (IgA secretória) da mucosa
3. **β-lactamase** produzida por algumas estirpes — *N. gonorrhoeae* produtoras de penicilinase (NGPP).

Diagnóstico

Esfregaços corados pelo Gram mostram gonococos, aos pares Gram-negativos com formas típicas em rim, no interior de neutrófilos (Fig. 27.2). Espécimes obtidos por ***swab*** uretral devem ser cultivados em ágar sangue lisado ou ágar chocolate. *N. gonorrhoeae* produzem colônias translúcidas, oxidase-positivas, sendo úteis no diagnóstico os testes rápidos de utilização de carboidratos (Cap. 14).

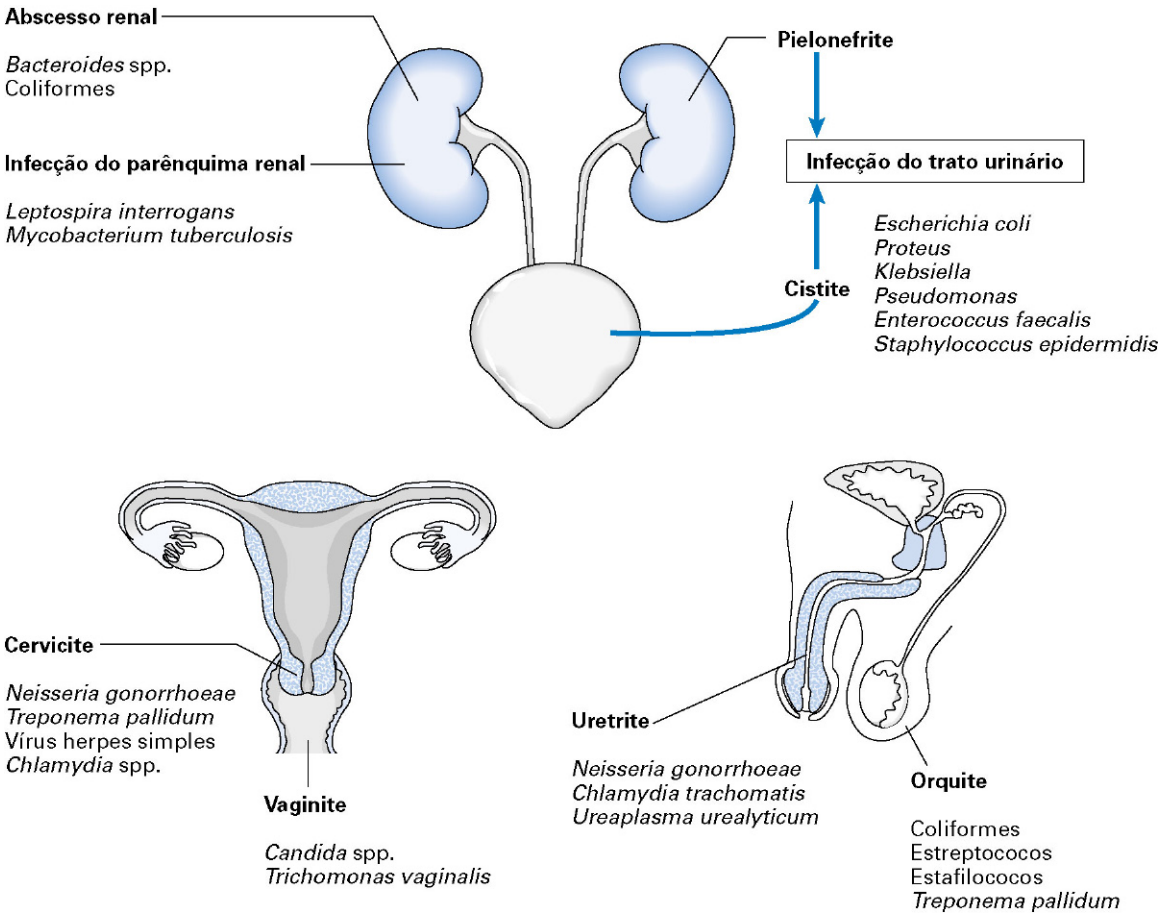


Fig. 27.1 Principais agentes infecciosos do trato geniturinário.

Tratamento

É realizado pela administração de uma simples, alta e curativa dose oral de amoxicilina (com probenicida para retardar a excreção); ceftriaxona; espectinomicina (para gonococos produtores de β-lactamase); ou eritromicina (para crianças e mulheres grávidas).

Uretrites não específicas

As uretrites não específicas são as doenças sexualmente transmissíveis mais comuns, ocorrendo mais frequentemente em homens do que em mulheres. São causadas por mais de um agente, mas *Chlamydia trachomatis* é a causa mais comum. Um micoplasma, *Ureaplasma urealyticum*, pode causar importante morbidade.

Características clínicas

Secreção uretral purulenta aguda que se assemelha à gonorreia; nas mulheres ocorre cervicite.

Diagnóstico

Esfregaços a partir de secreções uretrais e cervicais colhidas com *swabs* são de importância diagnóstica. As culturas raramente são realizadas. Os esfregaços são examinados quanto à presença de inclusões citoplasmáticas por imunofluorescência. Realiza-se a sorologia para antígenos de clamídias por imunofluorescência indireta com anticorpos monoclonais ou por ensaios imunoabsorventes ligados a enzimas (ELISA).

Tratamento

Tetraciclina é administrada por até 10 dias; as recidivas são comuns por causa da diversidade de agentes.

Sífilis

A incidência mundial da sífilis aumentou nos anos recentes, sendo que, em 2006, ocorreram em torno de 12 milhões no mundo, com 70 mil novos casos relatados nos Estados Unidos.

A sífilis é uma das doenças clássicas com **manifestações multiformes** (afetando virtualmente todos os sistemas do organismo humano) e tem ressurgido como doença importante associada à infecção pelo HIV e à promiscuidade sexual. A sífilis, importante devido às sequelas tardias e graves, é prevenível e tratável com antibióticos efetivos e baratos.

A doença é causada por *Treponema pallidum*, o espiroqueta da sífilis.

Características clínicas

A sífilis tem período de incubação de 10-90 dias (média de três semanas) e é caracterizada por quatro principais estágios: primário, secundário, terciário e tardio ou quaternário (Fig. 27.3).

Tabela 27.1 Doenças sexualmente transmissíveis

Doença	Agente
Infecções bacterianas	
Gonorreia	*Neisseria gonorrhoeae* (gonococo)
Sífilis	*Treponema pallidum*
Vaginite	*Gardnerella vaginalis*, anaeróbios
Cancroide	*Haemophylus ducrey*
Infecções virais	
Herpes genital	Vírus herpes simples (tipo 2, principalmente)
Verrugas genitais	Papilomavírus
Hepatite B[a]	Vírus da hepatite B
AIDS[a]	Vírus da imunodeficiência humana (HIV)
Outras	
Linfogranuloma venéreo	*Chlamydia tracomatis* tipos L_1-L_3
Granuloma inguinal (donovanose)	*Calymmatobacterium granulomatis* (micro-organimos relacionado à *Klebsiella*)
Pediculose pubiana (chato)	*Phthirus pubis*
Sarna ou escabiose	*Sarcoptes scabei*
Uretrites não específicas	*Chlamydia tracomatis* tipos D-K
Tricomoníase	*Trichomonas vaginalis*
Candidíase vaginal	*Candida albicans*

[a]Nem sempre transmitidas sexualmente.
AIDS, síndrome da imunodeficiência adquirida.

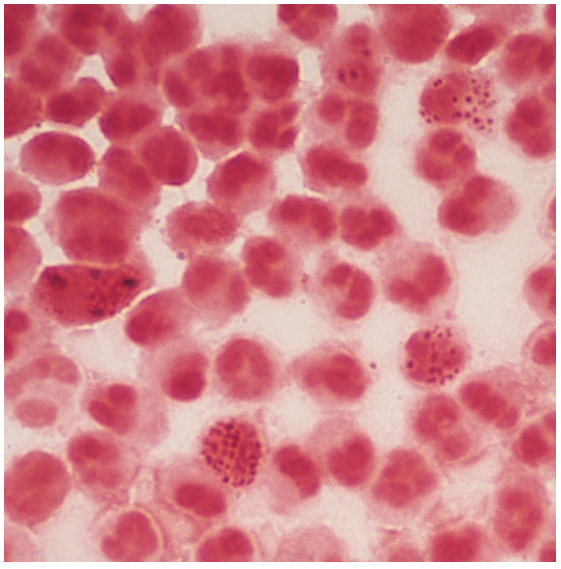


Fig. 27.2 Esfregaço de exudato uretral purulento em gonorreia mostrando polimorfonucleares e gonococos Gram-negativos intracelulares.

Sífilis primária

Desenvolve-se uma pápula vermelha indolor no sítio de inoculação do espiroqueta, cerca de três semanas (faixa de 9-90 dias) após o contato sexual, podendo se localizar na vulva, vagina, colo do útero, pênis ou mucosa oral. A pápula dá origem ao **cancro duro** da sífilis primária: uma úlcera plana, vermelha, endurecida, com exsudato seroso e altamente contagiosa. É comum linfadenopatia regional indolor. O cancro desaparece espontaneamente em 3-8 semanas.

Sífilis secundária

Esse estágio é atingido após 6-8 semanas e dura 1-3 meses. Ocorre a disseminação mucocutânea generalizada dos espiroquetas, e as lesões aparecem como pápulas na pele e úlceras orais (Cap. 35). As úlceras podem coalescer, produzindo as **lesões serpiginosas** características e o **condiloma plano** em cerca de um terço dos indivíduos acometidos (Fig. 27.4). Essas lesões, assim como o cancro primário, são altamente contagiosas. Outras manifestações são a linfadenopatia generalizada e **condilomas** (verrugas) no ânus e na vulva; periostite, artrite e glomerulonefrite são raras.

Sífilis terciária

A fase mais destrutiva da doença ocorre 3-10 anos após a sífilis primária. As lesões aparecem como **gomas** sifilíticas características, que são nódulos granulomatosos na pele, mucosa, osso ou outros órgãos internos. A goma comumente se abre produzindo úlceras perfuradas rasas. Na cavidade oral, as gomas podem raramente se romper produzindo perfurações no palato e levando à formação de fístulas oronasais. Essas lesões não são infectantes desde que a destruição tissular seja devida a reações de hipersensibilidade imunológica do tipo tardio.

Sífilis tardia ou quaternária

Ocorre 10-20 anos após a sífilis primária. As duas principais formas clínicas da sífilis tardia são a **sífilis cardiovascular** e a **neurossífilis**, com a resultante patologia da aorta e do sistema nervoso, respectivamente.

Sífilis latente

Pode ser encontrada em alguns indivíduos após muitos anos sem manifestações. A doença permanece sem qualquer sinal clínico (exceto a sorologia positiva) e pode, em determinado momento, se manifestar como sífilis cardiovascular ou neurossifilis.

Sífilis congênita

Treponema pallidum é um dos poucos micro-organismos que tem a capacidade de atravessar a barreira placentária íntegra; dessa forma, o feto pode ser infectado durante o segundo ou terceiro trimestre a partir da mãe com sífilis (tanto no estágio primário quanto secundário da sífilis). Essa doença vai se manifestar na criança como:

- **infecção latente** — ausência de sintomas, mas com sorologia positiva
- **infecção inicial —** lesões, como erupções cutâneas, nariz em cela, lesões ósseas e meningite, aparecem mais para o final do segundo ano de vida

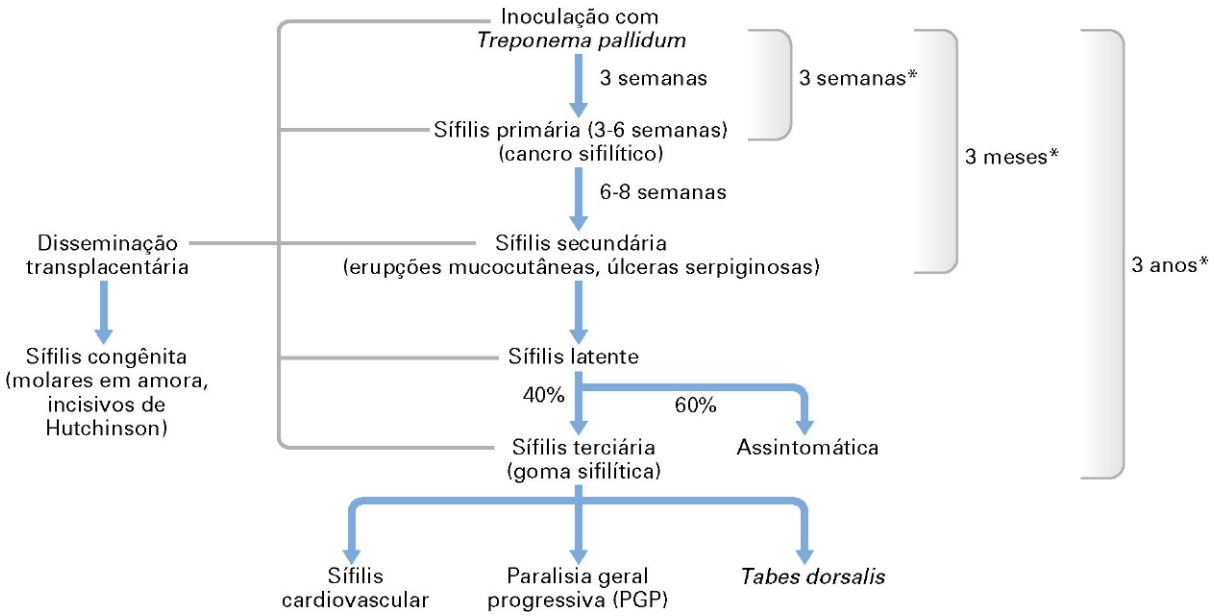


Fig. 27.3 História natural da sífilis não tratada. *Valores aproximados.

Fig. 27.4 Úlceras orais (à direita do paciente) e lesões serpiginosas (à esquerda) na mucosa oral de paciente com sífilis secundária.

Tabela 27.2 Testes sorológicos para a sífilis

Estágio da doença	VDRL	TPHA	FTA-Abs
Primária	+ ou −	−	+
Primária tardia	+	+ ou −	+
Secundária e terciária	+	+	+
Latente (quaternária)	+	+	+
Latente	+ ou −	+	+
Sífilis tratada	−	+	+
Sífilis congênita	+	+	+

VDRL, teste laboratorial de referência para doença venérea; TPHA, teste de hemaglutinação para *Treponema pallidum*; FTA-Abs, teste treponêmico de fluorescência com anticorpos adsorvidos.
Nota: a eficácia do tratamento pode ser monitorada pelo teste VDRL.

- **infecção tardia** — após o segundo ano de vida: as lesões incluem os **incisivos de Hutchinson** (entalhes nos dentes incisivos), **molares em amora** (devido à infecção do órgão de esmalte no feto), ceratite intersticial, esclerose óssea, artrite, surdez.

Diagnóstico

Microscopia direta

Os espiroquetas são identificados no exsudato de lesões primárias ou secundárias por microscopia em campo escuro, raramente utilizada hoje em dia. Deve-se ter cuidado com a diferenciação entre *T. pallidum* e os espiroquetas orais quando as lesões bucais são examinadas. *Nota*: *T. pallidum* não pode crescer nos meios de cultura, no laboratório, mas pode se multiplicar em testículo de coelho.

Sorologia

Os antígenos usados na sorologia para sífilis são de dois tipos:

1. **Cardiolipina** ou **antígeno lipídico**: embora não derivados dos espiroquetas, são sensíveis para a detecção de anticorpos. O teste mais popular que usa esse antígeno é o teste laboratorial de referência para doença venérea (**VDRL**); é um teste simples e sensível, mas são comuns as reações falso-positivas. Desde que os anticorpos desaparecem após o tratamento, o teste pode ser utilizado para empregado para monitorar a eficácia terapêutica (Tabela 27.2).
2. **Antígenos treponêmicos específicos**: a utilização de *T. pallidum* como antígeno determina menor ocorrência de falso-positivos e os testes permanecem positivos após o tratamento. Os testes são o teste de hemaglutinação para *T. pallidum* (**TPHA**), teste treponêmico de fluorescência

com anticorpos adsorvidos (**FTA-abs**), que detecta tanto IgM como IgG, e **ELISA**. O último tem sido usado cada vez mais para a detecção de IgG no teste de triagem.

A interpretação da sorologia para a sífilis é complexa (por causa das muitas condições médicas que determinam reações falso-positivas) e não será discutida aqui.

Recentemente, demostrou-se que a reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real é um teste rápido, eficiente e viável para o diagnóstico da sífilis primária, mas não mostrou vantagens adicionais para o diagnóstico da sífilis secundária.

Tratamento

A penicilina (altas doses, por até três semanas) é o antimicrobiano de escolha. A eritromicina ou a tetraciclina podem ser utilizadas se o paciente apresentar hipersibilidade à penicilina.

Notas sobre algumas doenças sexualmente transmissíveis comuns

Infecção pelo HIV

É uma infecção pandêmica comumente transmitida pelo intercurso sexual e é também doença de grande importância para o pessoal de saúde (Cap. 30).

Tricomoníase

É uma infecção comum em mulheres causada por *Trichomonas vaginalis*. É transmitida principalmente por intercurso sexual: em homens, a infecção é frequentemente assintomática; em mulheres, se manifesta como infecção vaginal crônica, variando de um corrimento amarelo, de odor desagradável com vaginite, até infecções assintomáticas.

- o **diagnóstico** é realizado por cultura de espécimes colhidos com auxílio de *swab* e cultivados em meio especial ou exame de preparações a fresco para a detecção de protozoários flagelados, móveis
- **tratamento**: metronidazol.

Candidíase

A candidíase é uma infecção por levedura que pode ser transmitida pelo intercurso sexual; é frequentemente encontrada em mulheres, mas, raramente, em homens. *Candida albicans* é a levedura causadora mais frequente. A doença é caracterizada por pseudomembranas brancas na vulva e na vagina, que podem ser acompanhadas por corrimento aquoso; muitos casos são assintomáticos.

O diagnóstico e o tratamento são descritos no Capítulo 22.

Herpes genital

Principalmente causado pelo vírus herpes simples do tipo 2, mas, como resultado de promiscuidade sexual, os vírus do tipo 1 (que é mais ou menos confinado às regiões orais) estão frequentemente envolvidos. A lesão primária, associada à febre e à linfadenopatia inguinal, é mais prolongada e dolorosa do que as recorrências secundárias. A infecção assintomática é comum tanto em homens como mulheres; dessa forma, a transmissão sexual da doença é comum.

O diagnóstico e o tratamento são descritos no Capítulo 21.

Hepatite B

Veja o Capítulo 29.

Controle das doenças sexualmente transmissíveis

Embora o controle seja difícil, o rastreamento de **parceiros sexuais** dos indivíduos infectados é essencial para a prevenção da disseminação da doença na comunidade. Pede-se aos pacientes que informem os parceiros sobre a necessidade de serem submetidos a exame e tratamento. A longo prazo, a prevenção das doenças sexualmente transmissíveis, incluindo a infecção pelo HIV, é certamente a mais importante ação na redução de custos com cuidados de saúde na comunidade.

Infecções do trato urinário

As infecções do trato urinário são comuns, especialmente em mulheres, apesar da disponibilidade de diversos antibióticos. São definidas como se segue:

- **bacteriúria**: multiplicação de bactérias na urina no interior do trato urinário (mais do que 10^5 organismos por mililitro é considerado bacteriúria significativa, ou seja, evidência de infecção urinária)
- **piúria**: presença de polimorfonucleares na urina
- **cistite**: infecção da bexiga
- **pielonefrite**: infecção da pélvis e do parênquima renal
- **uretrite**: infecção da uretra.

Cistite, pielonefrite ou uretrite podem ocorrer isoladamente ou em combinação.

Patógenos importantes

Os agentes causais são muitos e variados (Fig. 27.1), mas *Escherichia coli* é um dos mais comuns, correspondendo a 60-80% das infecções. Algumas estirpes de *E. coli* são mais invasivas do que outras, possivelmente por possuírem cápsulas ou antígenos K, que comprometem a fagocitose e por apresentarem capacidade aumentada de aderência ao uroepitélio com a ajuda de *pili* em sua superfície.

Entre outros organismos que comumente causam infecção do trato urinário incluem-se :

- *Staphylococcus saprophyticus*: comumente encontrado em mulheres sexualmente ativas com menos de 25 anos de idade
- *Proteus mirablis*: causa cerca de 10% das infecções
- *Klebsiella* spp.: resistente a vários antibióticos (multirresistente a antibióticos)
- *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*: encontrados após instrumentação e cateterização.

Nota: infecção urinária **aguda** é majoritariamente de origem **monomicrobiana**, enquanto a infecção **polimicrobiana**, com mais de um agente, é comumente uma infecção crônica.

Características clínicas

A infecção urinária é principalmente uma doença de mulheres, com proporção homem para mulher de 1:10. As características clínicas da cistite incluem disúria, urgência, dor suprapúbica, frequência aumentada e hematúria. Febre, dor lombar e reação de defesa ao toque são sinais de pielonefrite.

Diagnóstico laboratorial

- **Microscopia**: preparações a fresco e esfregaços corados pelo Gram são utilizados para a detecção de hemácias, polimorfonucleares, bactérias e células epiteliais.
- **Cultura**: comumente em ágar nutriente e ágar MacConkey. Desde que o número de micro-organismos em uma amostra indique possibilidade de infecção, esse número pode ser determinado quantitativamente por semeadura apropriada por esgotamento.

Tratamento

Dispõe-se de um conjunto de antibióticos que são excretados pela urina em altas concentrações, incluindo trimetoprim, cotrimoxazol, ciprofloxacina e nitrofurantoína. A terapia depende do agente etiológico e de seu padrão de sensibilidade aos antibióticos.

Odontologia e infecções geniturinárias

É importante que o dentista fique atento às doenças sexualmente transmissíveis, já que várias delas se manifestam na cavidade oral como resultado de hábitos sexuais específicos e da escalada da indústria do sexo, tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. De fato, alguns indivíduos podem considerar a cavidade oral como um órgão sexual. Os organismos que podem causar doenças sexualmente transmissíveis (p. ex., herpes, infecção pelo HIV) têm a propensão de serem transmitidos no ambiente do consultório clínico, de um paciente para o dentista, por contato direto ou indiretamente através de instrumentos contaminados se não forem realizadas medidas eficazes de controle de infecção.

As infecções do trato urinário não são de importância direta para o dentista, exceto à medida que o paciente esteja tomando antibióticos, que podem alterar a microbiota oral residente ou, raramente, interagir com os fármacos prescritos pelo dentista. Sem dúvida, o potencial do metronidazol para matar bactérias anaeróbias foi originalmente descrito por um astuto dentista que notou a cura de uma gengivite ulcerativa aguda em paciente sob seus cuidados que estava sendo tratado para infecção vaginal por *Trichomonas* com metronidazol (nessa época somente prescrita como agente antiprotozoário).

FATOS-CHAVE

- A microbiota **vaginal predominante** em mulheres adultas compreende lactobacilos. Outros micro-organismos presentes são difteroides, estreptococos, anaeróbios e coliformes.
- A urina na bexiga é normalmente estéril, mas a urina eliminada se torna frequentemente contaminada pela microbiota das porções distais da uretra.
- A **ação de lavagem** pela micção é o mais **importante fator de defesa** da uretra, tanto em mulheres quanto em homens.
- Grande grupo de infecções é transmitido por intercurso sexual (tanto heterossexual quanto homossexual), e as variantes de padrão de comportamento sexual podem resultar em infecções que se manifestam na cavidade oral, orofaringe ou reto.
- A **gonorreia**, causada por *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo), causa uretrite aguda com corrimento purulento.
- *A gonorreia pode envolver o reto e a orofaringe com resultante faringite, dor de garganta, tonsilite e gengivite (especialmente a partir do contato orogenital).*
- Os fatores de virulência de *N. gonorrhoeae* incluem produção de endotoxina, protease que destrói a imunoglobulina secretória A (IgA) e produção de β-lactamase em algumas cepas (*N. gonorrhoeae* produtoras de penicilinase ou NGPP).
- A **sífilis**, causada por *Treponema pallidum* (espiroqueta da sífilis), é uma doença clássica com **manifestações multiformes**, caracterizada por quatro estágios clínicos.
- *Na **sífilis primária**, o cancro sifilítico ou cancro duro (uma úlcera plana, vermelha, altamente infectante com exsudação serosa) é encontrado tanto na mucosa oral como na mucosa vaginal, e é uma manifestação característica da doença.*
- *A **sífilis secundária** é caracterizada pela disseminação mucocutânea generalizada de espiroquetas, e as lesões aparecem como pápulas na pele e úlceras orais infectantes (**úlceras serpiginosas**).*
- *Na **sífilis terciária** aparecem lesões não infectantes características, as **gomas sifilíticas** ou nódulos granulomatosos na pele, mucosa, ossos e outros órgãos internos. No interior da cavidade oral, as gomas sifilíticas podem se romper, produzindo perfurações que levam à formação de fístulas oronasais.*
- As duas formas clínicas principais de **sífilis tardia ou quaternária** são a sífilis cardiovascular e a neurossífilis.
- *As **lesões dentárias** na **sífilis congênita** incluem os **incisivos de Hutchinson** (entalhes nos dentes incisivos) e os **dentes molares em amora** (devidos à infecção do órgão do esmalte no feto).*
- A **sífilis** é diagnosticada principalmente pela **sorologia** com antígenos treponêmicos específicos ou com antígeno cardiolipina (teste VDRL) laboratorial de referência para doença venérea).
- Os agentes etiológicos das **infecções do trato urinário** são muitos, mas ***Escherichia coli*** é o **mais comum**, correspondendo a 60-80% das infecções.

Leituras sugeridas

Doherty, L., Fenton, K. A., Jones, J., et al. (2002). Syphilis: Old problem, new strategy. *British Medical Journal, 325*, 153–156.

Greenwood D., Slack R., & Peutherer J. (Eds.) (2002). *Medical microbiology*. (16th ed.). Churchill Livingstone: Edinburgh.

Shanson, D. C. (1999). Infections of the urinary tract; sexually transmitted diseases. *Microbiology in clinical practice* (3rd ed). Ch. 20. Oxford: Butterworth-Heinemann.

Siegel, M. A. (1996). Syphilis and gonorrhea. *Dental Clinics of North America, 40*, 369–383.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

27.1 Corrimento uretral em homem sexualmente ativo:

A é comumente de origem gonocócica
B deve garantir investigações para outras doenças sexualmente transmissíveis
C necessita de triagem de parceiros sexuais
D pode não produzir nenhum organismo detectável em esfregaço corado pelo Gram
E está frequentemente associado à disúria

27.2 Em indivíduo saudável, quais dos sítios anatômicos são considerados estéreis?

A bexiga
B uretra distal
C vagina
D trompas de Falópio
E ureteres

27.3 O achado de diplococos Gram-negativos intracelulares em esfregaço direto de *swab* da garganta:

A é indicativo de infecção gonocócica
B deve ser seguido de cultura e testes bioquímicos
C pode significar infecção adquirida sexualmente
D necessita de tratamento empírico com rifampicina
E indica que o paciente está em risco de desenvolver meningite

27.4 Ulcerações genitais são encontradas em:

A gonorreia
B sífilis
C candidíase
D herpes genital
E tricomoníase

27.5 Manifestações orais da sífilis incluem:

A incisivos de Hutchinson na sífilis congênita
B úlceras serpiginosas na sífilis primária
C molares em amora na sífilis terciária
D cancro na sífilis secundária
E perfuração palatina na sífilis terciária

27.1	7.2	27.3	27.4	27.5
A V	A V	A F	A F	A V
B V	B F	B V	B V	B F
C V	C F	C V	C F	C F
D V	D V	D F	D V	D F
E V	E V	E V	E F	E V

CAPÍTULO **28**

Infecções de pele e de ferimentos

Microbiota residente

A pele possui uma comunidade microbiana equilibrada, com aproximadamente 10^3-10^4 organismos por centímetro quadrado de tecido. Essas bactérias podem ser:

- **microbiota normal ou residente** —população estável de micro-organismos em relação ao número e composição
- **microbiota transitória** — os micro-organismos encontram-se "em trânsito", podendo ocorrer multiplicação por período curto de tempo; a microbiota transitória é rapidamente eliminada devido à competição com a microbiota normal.

A microbiota residente principal da pele inclui estafilococos, principalmente *Staphylococcus epidermis* (o transporte assintomático de *Staphylococcus aureus* é comum em nichos específicos, como na região anterior das narinas, nas axilas e nas pessoas que trabalham em hospitais), propionibactérias, micrococos e difteroides. A maioria dos micro-organismos está localizada superficialmente no estrato córneo, apesar de alguns serem encontrados em folículos capilares e agirem como reservatório, repondo a microbiota superficial após a lavagem das mãos. A composição da microbita normal nas áreas do corpo, como o escalpo, as axilas e a região pubiana, difere consideravelmente devido a diferenças ecológicas, como pH, temperatura e nutrientes disponíveis (p. ex., gorduras, ácidos graxos e ureia).

A descamação contínua do estrato córneo e a natureza impenetrável do epitélio são as maiores barreiras para a invasão de micro-organismos. Outras defesas antimicrobianas incluem **lisozima** (no suor, secreção sebácea e lágrimas), **bacteriocinas** produzidas por comensais e **ácidos graxos** decorrentes da hidrólise de triglicerídeos das secreções sebáceas.

Infecções de pele

As principais formas de infecção de pele e de agentes envolvidos nas infecções de pele são apresentadas na Tabela 28.1.

Infecções bacterianas de pele

Infecções por estafilococos

Furúnculos, carbúnculos, sicose da barba e queilite angular são causadas por estafilococos. O **furúnculo** é uma infecção circunscrita comum do folículo piloso com supuração central. O pus eventualmente é drenado, e o furúnculo cicatriza sem deixar cicatrizes. Os **carbúnculos**, agora raros, são grandes abscessos que ocorrem na parte posterior do pescoço, especialmente em pessoas com diabetes. Estão associados a distúrbios constitucionais e de bem-estar. A **sicose da barba** é uma infecção de pele causada por estafilococos envolvendo a área da barba.

Infecções estreptocócicas

Ao contrário das infecções por estafilococos, que geralmente permanecem localizadas, as infecções por estreptococos na pele tendem a se difundir subcutaneamente e podem levar às seguintes condições.

Celulite

Streptococcus pyogenes do grupo A são os mais comuns causadores de celulite, enquanto *Staphylococcus aureus* podem estar envolvidos em alguns casos. A celulite é uma doença séria, uma vez que a difusão da infecção subcutânea pode carrear o patógeno para o sistema linfático ou vasos sanguíneos, resultando em distúrbios constitucionais marcantes e septicemia.

Erisipela

A erisipela, um tipo distinto de celulite causado por *Streptococcus pyogenes*, é normalmente observada em pacientes idosos. As lesões são tipicamente na face e nos membros. A distribuição da lesão na face é frequentemente em forma de borboleta, com textura da pele endurecida e aspecto característico de casca de laranja. O paciente pode ser acometido sistemicamente de forma aguda, com febre alta e toxemia.

Impetigo

O impetigo é uma doença de crianças jovens: apresenta-se como vesículas na pele que aparecem ao redor da boca e posteriormente se tornam purulentas, com crostas cor de mel características. Tanto *Streptococcus pyogenes* como *Staphylococcus aureus* estão envolvidos.

Fascite necrosante

A fascite necrosante é uma infecção com progressão rápida envolvendo a espessura total da pele até os planos fasciais, causando necroses extensas e perda de tecido. A pele se apresenta normalmente no início, porém a infecção se dissemina pelos planos fasciais, destruindo o suprimento sanguíneo da pele, a qual perde a coloração e se torna necrótica dentro de horas (por isso o nome vulgar "bactéria devoradora de carne"). O paciente fica severamente doente, com toxemia e choque, podendo chegar à morte em 24 horas. Chamada inicialmente de "gangrena

Tabela 28.1 Agentes causadores de algumas infecções importantes de pele[a]

Agente etiológico	Infecção de pele
Bactéria	
Staphylococcus aureus	Abscessos (furúnculos), impetigo, pústulas, carbúnculos, necrose epidérmica tóxica (doença de Ritter), onfalites, queilites angulares, sicose da barba
Streptococcus β-hemolíticos	Celulite, impetigo, erisipelas
Propinibacterium acnes	Acne
Mycobacterium tuberculosis	Lúpus vulgar
Mycobacterium ulcerans	Granuloma de piscina
Mycobacterium leprae	Hanseníase
Actinomyces israeli	Actinomicose (cervicofacial)
Treponema pallidum	Sífilis
Haemophilus ducreyi	Cancroide ou cancro mole
Vírus	
Vírus herpes simples	Panarício herpético, afta
Vírus varicela-zóster	Varicela (catapora), herpes zóster
Papovavírus	Papilomas, verrugas vulgares
Coxsackievírus A	Doença das mãos, pés e boca
Fungos	
Candida spp.	Candidíase mucocutânea crônica
	Queilite angular
Vários dermatófitos	Micose etc.

[a]*Infecções* causadas por protozoários e insetos não serão abordados.

estreptocócica", a fascite necrosante pode ser causada por microbiota mista compreendendo estafilococos, anaeróbios estritos e enterobactérias. O principal micro-organismo patogênico é *Streptococcus pyogenes*. O controle implica a excisão imediata da pele, antibióticos e terapia de suporte.

Queilite angular (sinônimo: estomatite angular)

A queilite angular é a inflamação de um ou dos dois ângulos da boca, especialmente em pacientes idosos e portadores de prótese. Essa condição pode estar associada a *Staphylococcus aureus* e/ou infecção por *Candida*. Entretanto, muitos outros fatores predisponentes são envolvidos, e o cirurgião-dentista deve ser informado de como controlar essa condição (Cap. 35).

Acne

A acne é causada por *Propionibacterium acnes* e é uma infecção da face, comum e desfigurante, de adolescentes. A doença é uma desordem do sistema pilossebáceo, e acredita-se que ocorra como resultado da produção de ácidos graxos e lipases pelas bactérias, que iniciam uma resposta inflamatória e bloqueiam os dutos que drenam gordura das glândulas pela pele. Desequilíbrios hormonais também desempenham papel na acne. Antibióticos em baixas doses por períodos longos podem aliviar a acne em casos crônicos.

Hanseníase

A hanseníase é causada por *Mycobacterium leprae*. O micro-organismo vive na pele e em nervos periféricos no ser humano e é transmitido por contato prolongado, podendo causar doença granulomatosa crônica. Existem dois tipos: hanseníase **lepromatosa** e **tuberculoide** (Cap. 19).

Infecções por bactérias Gram-negativas

As infecções por bactérias Gram-negativas, menos frequentes que as Gram-positivas, são principalmente associadas a áreas úmidas da pele, como virilha, axila e períneo. Os micro-organismos envolvidos incluem *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacterioides spp.*

Diagnóstico de infecções bacterianas da pele

Esfregaço e *swab* de pus e exsudato das lesões são adequados. Esfregaços com bactérias Gram-positivas vão indicar, geralmente, se estão envolvidos na lesão estafilococos ou estreptococos. *Swabs* inoculados em ágar sangue (tanto aerobia quanto anaerobiamente) demonstram a natureza da hemólise produzida por estreptococos (α, β ou não hemolítico); a confirmação subsequente da identidade se dá por testes apropriados (p. ex., teste de coagulase e testes API).

Infecções virais da pele

Os vírus herpes simples (herpesvírus humano tipos 1 e 2) causam **herpes labial** e **lesões genitais**; o **panarício herpético** pode ser considerado doença ocupacional de cirurgiões-dentistas e outros profissionais de saúde (Fig. 21.2). O vírus varicela-zóster (herpesvírus humano tipo 3) pode causar **catapora** (lesão primária) e **herpes zóster** na pele (face ou outras regiões do corpo). O herpesvírus humano tipo 6 e o parvovírus humano B19 causam **exantema súbito** e **eritema infeccioso**, respectivamente. Ambos são doenças inócuas autolimitantes que causam *rash* e eritema de face, principalmente em crianças (Cap. 21). Os papovavírus causam a verruga vulgar, e a infecção pelos coxsackievírus A16 podem resultar na doença dos **pés**, **mãos** e **boca** (Tabela 28.1).

Observe que muitas doenças infecciosas, como rubéola, catapora (varicela), sarampo e febre glandular, manifestam-se com máculas (pontos) ou pápulas (espinhas, acne) na pele.

Diagnóstico de infecções virais na pele

Os métodos diagnósticos incluem sorologia para pesquisa de anticorpos, esfregaço ou cultura de fluidos vesiculares e microscopia eletrônica (Cap. 6).

Infecções fúngicas da pele

As infecções fúngicas da pele são causadas principalmente por dermatófitos e pela levedura *Candida*. Como seu nome sugere, os dermatófitos (que incluem *Microsporum*, *Epidermophyton* e *Trichophyton*) vivem em tecidos queratinizados, especialmente cabelos, unhas e escamas da pele. As espécies de *Candida* são patógenos oportunistas comuns que podem causar tanto infecções na pele como nas mucosas (Cap. 35).

Infecções de ferimentos

Infecção das feridas cirúrgicas

A infecção das feridas cirúrgicas corresponde a aproximadamente um quarto das infecções adquiridas em hospitais (**nosocomiais**). A infecção nosocomial é causa significativa de morbidade, prolongando a permanência dos pacientes cirúrgicos no hospital e, frequentemente, resultando em morte.

Etiologia

Staphylococcus aureus e *Escherichia coli* são os principais patógenos, No entanto, outros coliformes como *P. aeruginosa* e *Kleibsiella spp.* podem estar envolvidos. Se a ferida está contaminada (intestino grosso, p. ex.), anaeróbios, *Closridium* spp. e *Bacteroides* spp. podem estar envolvidos. A maioria das infecções de ferimentos é polimicrobiana por natureza.

Características clínicas

As bordas das feridas se tornam avermelhadas, com formação de pus ou não. Algumas vezes, pode se formar um abscesso despercebido nas camadas mais profundas e, eventualmente, drenar pus pelo fio de sutura. Os pacientes podem apresentar febre ou não, dependendo do grau de infecção. A infecção da ferida cirúrgica pode resultar em:

- disseminação da infecção, tanto para os tecidos adjacentes como para o sangue, causando **septicemia** (veja a seguir)
- **deiscência da ferida** (colapso da ferida), necessitando de novas suturas.

Patogênese e epidemiologia

A infecção pode ser tanto **endógena** como **exógena**. A fonte de uma infecção exógena pode ser pessoa infectada em leito adjacente ou um vetor, que pode ser membro da equipe do hospital. Nichos de infecção incluem pele humana, poeira do ambiente e objetos inanimados (**fômites**), como roupa de cama. A forma de infecção cruzada pode ser por **contato direto** ou **indireto**, ou por **via aérea**. Muitos fatores afetam a incidência da infecção da ferida cirúrgica, incluindo:

- tipo da ferida — **limpa** (p. ex., incisão através do trato respiratório, gastrointestinal ou geniturinário), **contaminada** (p. ex., seguida de cirurgia em local com microbiota normal) ou **infectada** (p. ex., drenos de abscesso)
- enfermarias lotadas
- duração da internação no hospital (estadias menores apresentam menor risco de infecção)
- duração da cirurgia (operações mais longas implicam maior risco de infecção)
- presença de corpos estranhos e drenos
- saúde geral do paciente.

Prevenção

A infecção pode ser evitada por:

- observação rígida das **técnicas assépticas** e **antissépticas** durante a preparação do pacientes e da cirurgia em si
- observação rígida e implementação de **protocolos para controle de infecção**
- tratamento apropriado para as **roupas**, devido à transmissão da infecção de seres humanos ser a causa isolada mais importante da infecção de feridas cirúrgicas
- **ventilação com pressão positiva** dentro da sala cirúrgica para prevenir a entrada de ar e poeira contaminados do ambiente externo do hospital
- **isolamento** dos pacientes com feridas inflamadas para prevenir a disseminação de patógenos, por exemplo, **isolamento da fonte**, se o paciente é a fonte de infecção (compare **isolamento de proteção** de pacientes suscetíveis, por exemplo, um paciente com transplante de medula óssea protegido de agentes infecciosos)
- **profilaxia antibiótica protetora** cuidadosamente escolhida em situações específicas (p. ex., cirurgias de cólon).

Infecções de queimaduras

Queimaduras maiores criam superfícies expostas maiores e úmidas que são ideais para o crescimento bacteriano devido à perda da camada protetora da pele ter sido perdida.

Etiologia

Os organismos mais comuns que infectam queimaduras são *Streptococcus pyogenes*, *P. aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. A infecção é, normalmente, polimicrobiana.

Patogênese e epidemiologia

As bactérias colonizam as feridas por queimadura dentro de 24 horas se a profilaxia apropriada não for administrada, com celulite eventual dos tecidos adjacentes e septicemia. *Streptococcus* pyogenes, em particular, é frequente causa de septicimia; *P. aeruginosa* tem habilidade especial para sobreviver em tecidos queimados e enfermarias de queimados, porém não é virulento como *Streptococcus pyogenes*.

Diagnóstico das infecções de feridas

Realizar esfregaços e cultura do material do exsudato, tecido ou pus em meios convencionais (ágar sangue, ágar de MacConkey, meio de Robertson); esfregaço do tecido ou exsudato é corado e examinado para procurar os micro-organismos.

Infecções de feridas por *Clostridium*

As infecções de feridas descritas anteriormente, que são supurativas, diferem clinicamente daquelas causadas por *Clostridium* (bacilos Gram-positivos anaeróbios formadores de esporos; Cap. 13). Essas infecções são mais graves, porém raras. As duas principais infecções de feridas por *Clostridium* são **tétano**, causado pelo *Clostridium tetani*, e **gangrena gasosa**, causado por três micro-organismos diferentes e relacionados: *Clostridium welchii*, *Clostridium novyi* e *Clostridium septicum*.

Tétano

Veja o Capítulo 25.

Gangrena gasosa

A gangrena gasosa é causada por *C. welchii* (60-65%), *C. novyi* (20-40%) e *C. septicum* (10-20%).

Características clínicas

A disseminação da gangrena nos músculos é acompanhada por toxemia e choque. Os tecidos envolvidos se tornam escurecidos e edematosos com exsudato seroso nauseabundo. Os tecidos apresentam os sinais de **crepitação** (crepitação palpável sob pressão devida ao movimento subcutâneo de bolhas de gás) como resultado da produção de metabólitos gasosos por *Clostridium* que estão se multiplicando.

Patogênese e epidemiologia

A gangrena gasosa é doença séria, com taxa alta de mortalidade, frequentemente necessitando da excisão ou amputação da área ou membro afetado, como resultado das toxinas e enzimas produzidas pelo *Clostridium* invadindo tecidos lesionados ou desvitalizados, o que promove condições ideais para o crescimento anaeróbio. Os micro-organismos produzem uma variedade de toxinas, uma das quais é a **lecitinase**, que danifica as membranas celulares. Outras enzimas produzem subprodutos gasosos dentro dos compartimentos dos tecidos que auxiliam a disseminação da infecção.

Clostridium podem ser comumente isolados em fezes, e seus esporos são ubíquos por natureza.

Diagnóstico laboratorial

Veja o Capítulo 6.

Tratamento

A gangrena gasosa é tratada com:

- **debridamento cirúrgico**, incluindo excisão ampla ou mesmo amputação das áreas afetadas
- **antibióticos**: altas doses de penicilina, com ou sem associação de metronidazol
- **oxigênio hiperbárico** pode ser utilizado, se estiver disponível, para reduzir a anaerobiose dos tecidos afetados.

Prevenção

Debridamento ou amputação deve ser realizada conforme indicado. A profilaxia com penicilina deve ser administrada para os procedimentos cirúrgicos na área da coxa, nádegas e períneo (uma vez que *Clostridium* são comensais nessas regiões).

FATOS-CHAVE

- A pele possui uma comunidade microbiana constituída de microbiota **residente** e **transitória**. Existem aproximadamente 10^3-10^4 micro-organismos por centímetro quadrado de pele.
- A principal microbiota residente da pele são *Staphylococcus epidermidis*, propionibactérias, micrococos e difteroides.
- O estado de **portador assintomático** de *Staphylococcus aureus* é comum nas narinas anteriores e axilas, em funcionários de hospitais.
- **Furúnculos**, **carbúnculos, sicose da barba** e **queilite angular** podem ser causados por estafilococos.
- A disseminação subcutânea da infecção ou **celulite** é causada por *Streptococcus pyogenes* (grupo A) e, algumas vezes, por *Staphylococcus aureus*.
- **Fascite necrosante** é o termo dado a uma infecção com progressão rápida envolvendo a espessura total da pele, incluindo os planos fasciais, causando **necrose excessiva**, **perda de tecido**, **toxemia** e **choque**.
- A **queilite angular** ou estomatite é causada principalmente por infecção por *Staphylococcus aureus* e/ou *Candida*, mas outros fatores predisponentes estão envolvidos.
- A **acne**, uma infecção facial desfigurante comum de adolescentes é causada por *Propionibacterium acnes*.
- O *Mycobacterium leprae*, o causador da **hanseníase**, vive na pele humana e inervação periférica, sendo transmido por contato prolongado, podendo causar dois tipos de doença granulomatosa: a forma **lepromatosa** e a **tuberculoide.**
- As infecções de feridas cirúrgicas são responsáveis por aproximadamente um quarto das infecções adquiridas nos hospitais (nosocomiais).
- *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* são os maiores causadores de infecções em feridas cirúrgicas.
- Os **fatores que afetam** a incidência das **infecções de feridas** incluem tipo de ferida (limpa, contaminada ou infectada), enfermarias lotadas, duração da internação no hospital, duração da cirurgia, corpos estranhos ou drenos e saúde geral do paciente.
- Micro-organismos comuns que infectam as **queimaduras** são *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. A infecção é **polimicrobiana**, normalmente.
- As duas principais **infecções por *Clostridium* de feridas** são **tétano**, causado por *Clostridium tetani*, e a **gangrena gasosa**, devida a *Clostridium welchii*, *Clostridium novyi* ou *Clostridium septicum*.

Leituras sugeridas

Mims, C., Playfair, J., Roitt, I., Wakelin, D., & Williams, R. (1998). Infections of the skin, muscle, joints, bone and hemopoietic system. *Medical microbiology* (2nd ed.). Ch. 23. London: Mosby.

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Kobayashi, G. S., & Pfaller, M. A. (1998). Superficial, cutaneous and subcutaneous mycoses. *Medical microbiology* (3rd ed.). Ch. 69. St Louis: Mosby Year Book.

Shanson, D. C. (1999). Skin infections and infestations. *Microbiology in clinical practice* (3rd ed.). Ch. 17. Oxford: Butterworth-Heinemann.

QUESTÕES DE REVISÃO

Por favor, indique quais respostas são corretas e quais são falsas.

28.1 Quais das seguintes afirmações são verdadeiras em relação à pele humana?

A é encontrada população estável de micro-organismos
B os folículos pilosos atuam como nichos para retenção de bactérias patogênicas
C as bacteriocinas atuam como principal fator inibitório para os micro-organismos invasores
D a gordura possui propriedades antibacterianas, uma vez que contém lisozima
E as infecções Gram-negativas são mais comuns que as Gram-positivas

28.2 A respeito das infecções de pele, quais das seguintes afirmativas são verdadeiras?

A infecções de pele por estafilococos permanecem frequentemente localizadas
B celulite é predominantemente causada por *Staphylococcus aureus*
C fascite necrosante pode ter etiologia polimicrobiana
D queilite angular pode estar presente com uma mistura de infecções bacterianas e fúngicas
E infecções por dermatófitos podem afetar cabelos e unhas

28.3 Quais das seguintes afirmativas sobre as infecções de feridas pós-cirúrgicas são verdadeiras?

A são as principais causas de infecções nosocomiais
B coliformes são prováveis patógenos principais
C podem acarretar deiscência e septicemia da ferida
D o tempo de cirurgia prolongado não é considerado fator de risco
E a incidência pode ser reduzida pelo preparo com profilaxia antibiótica

28.4 A gangrena gasosa:

A é exclusivamente causada por *Clostridium welchii*
B sempre afeta os dois membros inferiores
C exibe, classicamente, crepitação nos tecidos acometidos
D sempre necessita de amputação do membro afetado
E oxigênio hiperbárico pode ser utilizado no tratamento

28.5 Identifique e marque o principal agente etiológico responsável pelas condições a seguir:

A acne
B foliculite
C celulite
D impetigo
E eritema infeccioso
1. *Propionibacterium acnes*
2. *Staphylococcus aureus*
3. *Streptococcus pyogenes*
4. *Staphylococcus epidermidis*
5. parvovírus humano B19

28.1	28.2	28.3	28.4	28.5
A V	A V	A V	A F	A 1
B F	B F	B V	B V	B 2
C V	C V	C V	C V	C 3
D V	D V	D F	D V	D 2
E F	E V	E V	E V	E 5

CAPÍTULO **29**

Hepatites virais

Uma compreensão clara sobre as hepatites virais é essencial para os dentistas, especialmente o conhecimento sobre as sequelas graves da doença e o potencial de transmissão da infecção no consultório odontológico. As hepatites podem acontecer devido a uma série de causas, como infecções, abuso de álcool, trauma ou toxicidade induzida por fármacos/drogas. No entanto, em termos globais, as infecções virais são, de longe, o agente mais importante da hepatite. Elas incluem infecções com vírus herpes simples, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr, mas a grande maioria das doenças hepáticas virais é uma das seguintes:

- hepatite A (hepatite infecciosa, hepatite de incubação curta)
- hepatite B (hepatite sérica)
- hepatite C
- hepatite D (hepatite delta)
- hepatite E (hepatite transmitida entericamente)
- hepatite G.

Elas podem ser classificadas em dois grupos dependendo da via de transmissão viral:

1. **Via orofecal**: hepatite A e hepatite E (improváveis de serem transmitidas na odontologia).
2. **Via parenteral**: hepatite B, hepatite C, hepatite D e, possivelmente, hepatite G (podem ser transmitidas na odontologia).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que somente a infecção pelo vírus da hepatite B é responsável por cerca de um milhão de mortes em todo o mundo. Em relação à morbidade, existem cerca de 350 milhões de portadores de hepatite B crônica e outros 100 milhões de portadores de hepatite C.

Os vários tipos de hepatite viral diferem em gravidade de infecção, morbidade, taxa de mortalidade, presença ou ausência de estado portador e frequência de sequelas de longo prazo, como cirrose e câncer. As principais diferenças entre as hepatites causadas por vírus estão listadas na Tabela 29.1.

Sinais e sintomas da hepatite

Os sinais e sintomas comuns da hepatite incluem mal-estar, icterícia, urina escurecida e fezes esbranquiçadas e gordurosas. Esses sintomas, juntamente com resultados de exames bioquímicos de sangue e urina e testes sorológicos específicos facilitam o diagnóstico das hepatites virais. Essa investigação normalmente revela função hepática anormal com níveis séricos elevados de transaminase e bilirrubina, e bilirrubinúria. Atualmente estão disponíveis testes sorológicos específicos para detectar anticorpos para hepatite A, B, C, D e E.

Hepatite A

O vírus da hepatite A (HAV) é muito pequeno (27 nm), contém RNA e pertence ao grupo picornavírus (que também inclui os poliovírus e os coxsackievírus). O vírus é inativado pela luz ultravioleta, exposição à água a 100 °C por cinco minutos e exposição ao glutaraldeído a 2% por 15 minutos.

Epidemiologia

A hepatite A ocorre comumente em regiões do mundo em desenvolvimento onde as medidas de saneamento básico e de higiene alimentar são insatisfatórias. Apenas 10-13% da população nos países desenvolvidos foi exposta ao vírus até a idade de 20 anos. Geralmente é contraída por via orofecal a partir de alimentos e água contaminada. Crianças e jovens são infectados com maior frequência e, por essa razão, um histórico de hepatite na infância seria, na maioria dos casos, indicativo de infecção pelo vírus da hepatite A.

Características clínicas

O período médio de incubação é de 30 dias (variando entre 2-7 semanas). Os pacientes estão infecciosos antes do início dos sintomas na fase prodrômica e pouco antes da doença clínica.

A icterícia é comum em adultos e rara em crianças pequenas. Não existem sequelas crônicas. Alguns pacientes continuam a excretar o HAV nas fezes da primeira à terceira semana da doença, e o HVA pode estar presente na saliva (100 partículas por mililitro) por todo esse período.

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado pela demonstração do antígeno HVA nas fezes. Testes sorológicos evidenciam anticorpos anti-HVA da classe imunoglobulina M (IgM) no soro durante a fase aguda ou início da fase de convalescência (anticorpos do tipo IgG aparecem mais tarde na doença e conferem proteção duradoura contra ela).

Diferentemente da hepatite B, não existe estado portador associado a essa doença. Esse fato, juntamente com a transmissão orofecal, indica que a transmissão da hepatite A na clínica odontológica é bastante improvável.

Tabela 29.1 Características epidemiológicas e clínicas dos vírus da hepatite

	Hepatite A	Hepatite B	Hepatite C	Hepatite D	Hepatite E	Hepatite G
Sinônimo	Hepatite infecciosa	Hepatite sérica	Hepatite C	Hepatite delta	Hepatite E	Hepatite G
Tipo de vírus	ssRNA	DNA de fita dupla	RNA de fita simples	RNA de fita simples	RNA de fita simples	RNA
Período de incubação	2–7 semanas	1–6 meses	2–26 semanas	2–12 semanas	6–8 semanas	?
Transmissão	Orofecal	Predominantemente parenteral	Parenteral	Parenteral	Orofecal	Parenteral
Estado de portador	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Gravidade da hepatite	±	++	+	+	±	±
Imunidade						
Imunização passiva	Globulina hiperimune	Globulina hiperimune	Nenhuma	Globulina hiperimune	Nenhuma	?
Imunização ativa	Vacina (hepatite A)	Vacina (hepatite B)	Nenhuma	Vacina (hepatite B)	Nenhuma	Nenhuma

Profilaxia

A imunização passiva por meio de globulina hiperimune é eficiente contra a doença clínica, particularmente quando administrada no início do período de incubação. No entanto, o principal uso de curto prazo é a profilaxia pré-exposição em pessoas que viajam para áreas endêmicas para hepatite A, como algumas partes do mundo em desenvolvimento. Várias vacinas com HVA inativado produzidas em cultura de células humanas estão disponíveis. A imunização (duas doses: uma dose inicial e um reforço 6-12 meses após) é segura e eficiente, e recomendada para profissionais que trabalham com pacientes institucionalizados. Uma vacina combinada para hepatite A e B está disponível atualmente.

Hepatite A e odontologia

O HAV não apresenta risco de infecção significativo na odontologia em função da via de transmissão orofecal. O contato íntimo com saliva pode transmitir a infecção porque a saliva pode conter alguma quantidade de HVA. Raramente a infecção foi transmitida por acidentes com instrumento perfurocortante e existe relato de transmissão do cirurgião para o paciente. Medidas-padrão de controle de infecção são adequadas para prevenir a transmissão na prática odontológica.

Hepatite B

O vírus da hepatite B (HBV) é um hepadnavírus DNA (*hepa*: fígado + DNA), que é estrutural e imunologicamente complexo. A microscopia eletrônica do HBV revela três partículas distintas (Fig. 29.1):

- partícula Dane (42 nm) — vírus infeccioso completo
- formas esféricas (22 nm) — não infecciosas
- formas tubulares (22 × 100 nm) — não infecciosas.

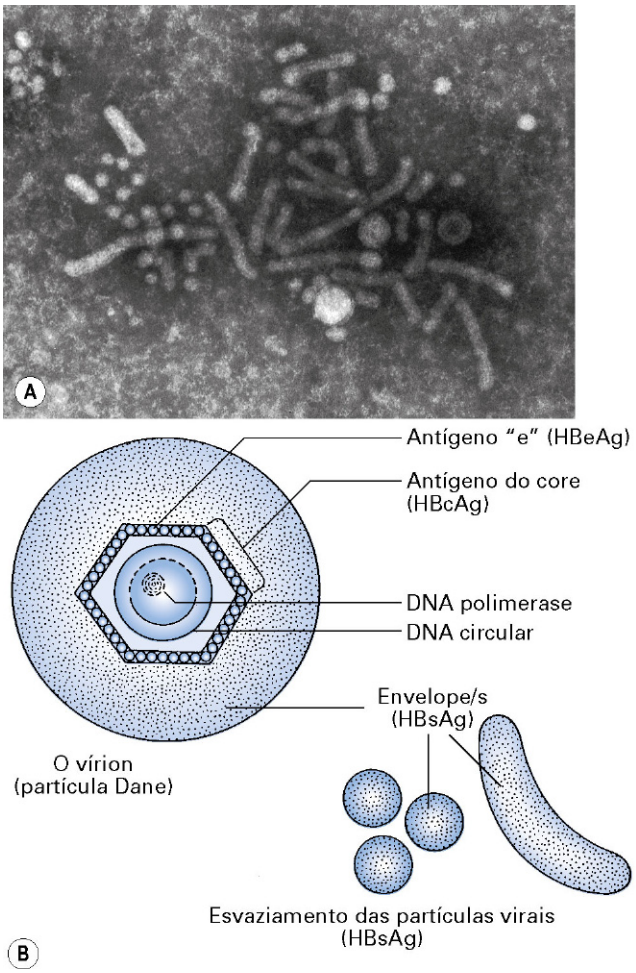


Fig. 29.1 Vírus da hepatite B. (**A**) Micrografia eletrônica; (**B**) vírus da hepatite B e partículas. HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B.

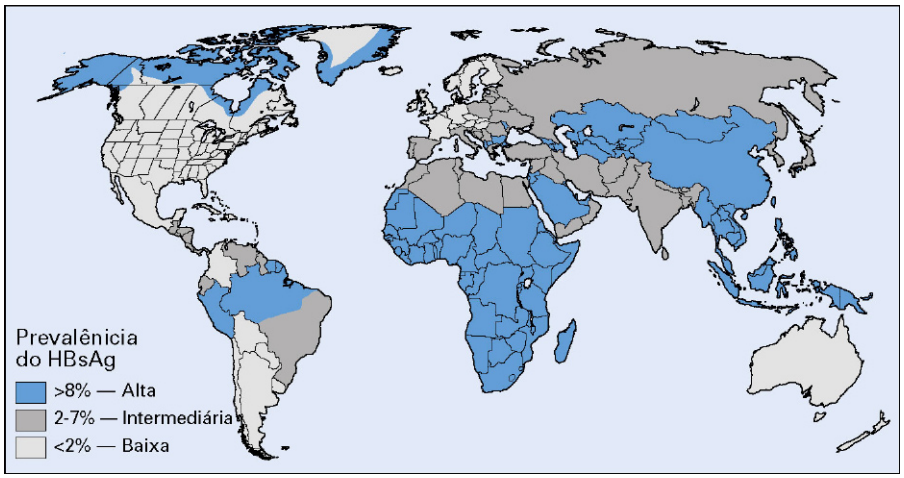


Fig. 29.2 Distribuição geográfica da infecção crônica pelo vírus da hepatite B. HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B. *(Cortesia dos Centers for Disease Control and Prevention, Estados Unidos.)*

Sendo um vírus **hepatotrópico**, o HBV residirá e se multiplicará nos hepatócitos após a entrada no organismo e causará lesão hepática e inflamação (hepatite) em graus variados. Quando o vírus se replica nos hepatócitos, por alguma razão desconhecida, as partículas virais descritas anteriormente são produzidas em diferentes proporções no citoplasma das células hepáticas. Como resultado da superprodução das formas esféricas e túbulares não infecciosas, que são proteínas de superfície do vírus (por isso chamadas de antígenos de superfície da hepatite B ou HBsAg), essas formas estão presentes no soro por períodos prolongados após o episódio de hepatite aguda.

O ***core*** central do HBV consiste em DNA de fita simples, uma enzima (DNA polimerase) e um antígeno do *core* (HBcAg). Embora esse antígeno raramente seja encontrado no soro, um produto da quebra do HBcAg, denominado antígeno "e" da hepatite B (HBeAg), pode ser encontrado no soro e é um marcador de infecção ativa.

Epidemiologia

A prevalência da hepatite B varia muito em diferentes partes do mundo: é maior em países da África e Ásia do que nas Américas, Austrália e Europa Ocidental (Fig. 29.2), em áreas urbanas do quem áreas rurais e em homens do que em mulheres. Em países em desenvolvimento, o risco de exposição à hepatite B é alto em certas categorias de pessoas, como mostrado na Tabela 29.2. Atualmente são conhecidas diversas variantes do HBV e, quando elas envolvem rearranjos de antígenos de superfície, as vacinas existentes podem não ser protetoras. Esse fato foi observado porque alguns poucos indivíduos que haviam sido imunizados com sucesso contra o HBV, mas que estavam sob alto risco de infecção, acabaram contraindo hepatite B. Uma variante do HBV, o HBV-2, foi descrita na África Ocidental, Oriente Médio, Espanha, França, Taiwan, Nova Zelândia e Estados Unidos, e outra foi relatada na Itália, Grécia e Reino Unido. Ambas as variantes são capazes de infectar pessoas imunizadas contra a forma atual de HBV.

Estado portador e identificação de portadores

A maioria dos pacientes que contraem hepatite B se recupera dentro de poucas semanas sem nenhuma sequela (Fig. 29.3). No entanto, marcadores sorológicos de infecção prévia de HBV invariavelmente ficarão presentes nesses pacientes por períodos prolongados. Tais marcadores assumem a forma de anticorpos para vários componentes do HBV. Uma minoria (2-5%) falha em eliminar o HBV em 6-9 meses e, consequentemente, desenvolve o estado de portador crônico. Esse estado, muitas vezes, é precedido por infecção **anictérica** (infecção sem icterícia) pelo HBV. O inverso disso é que a maioria das infecções que desencadeiam icterícia se resolve sem estado de portador; por isso, um histórico de icterícia, na maioria dos casos, indica pouco ou nenhum risco em termos de transmissão de hepatite B.

Os portadores crônicos da hepatite B se dividem em dois grupos principais: aqueles com **hepatite crônica persistente** (o chamado "estado de portador saudável") e aqueles com **hepatite crônica ativa** (Fig. 29.3). Na hepatite crônica persistente, o paciente não desenvolve danos hepáticos e, em geral, está em bom estado de saúde, embora as células hepáticas produzam persistentemente o antígeno (HBsAg) por causa da integração do genoma viral ao DNA dos hepatócitos. O segundo grupo de portadores crônicos é extremamente infeccioso, já que abrigam partículas de Dane no sangue. Além disso, eles são muito suscetíveis à cirrose e ao carcinoma hepatocelular., O grupo da hepatite crônica ativa representa pequena minoria de pacientes com hepatite B. De forma geral, a infecção pelo HBV termina em recuperação completa em muitos indivíduos, enquanto somente 2-5% desenvolvem o estado de portador. Esses dois estados exibem perfis sorológicos característicos nos indivíduos afetados durante as várias fases da doença, como mostrado nas Figuras 29.4 e 29.5.

Tabela 29.2 Grupos populacionais de alto risco para hepatite B

Grupos de pacientes selecionados
Pacientes que *necessitam* de transfusões frequentes e de grande volume de sangue/derivados do sangue *não triado* (p. ex., hemofílicos)
Pacientes institucionalizados com dificuldades de aprendizagem
Pacientes com história recente de icterícia.
Pacientes sob diálise renal
Pacientes imunossuprimidos/imunodeficientes
Grupos de população
Usuários de drogas injetáveis
Homens homossexuais promíscuos
Prostitutas femininas
Migrantes de países em desenvolvimento
Pessoas que trabalham na área da saúde e laboratório (especialmente cirurgiões)

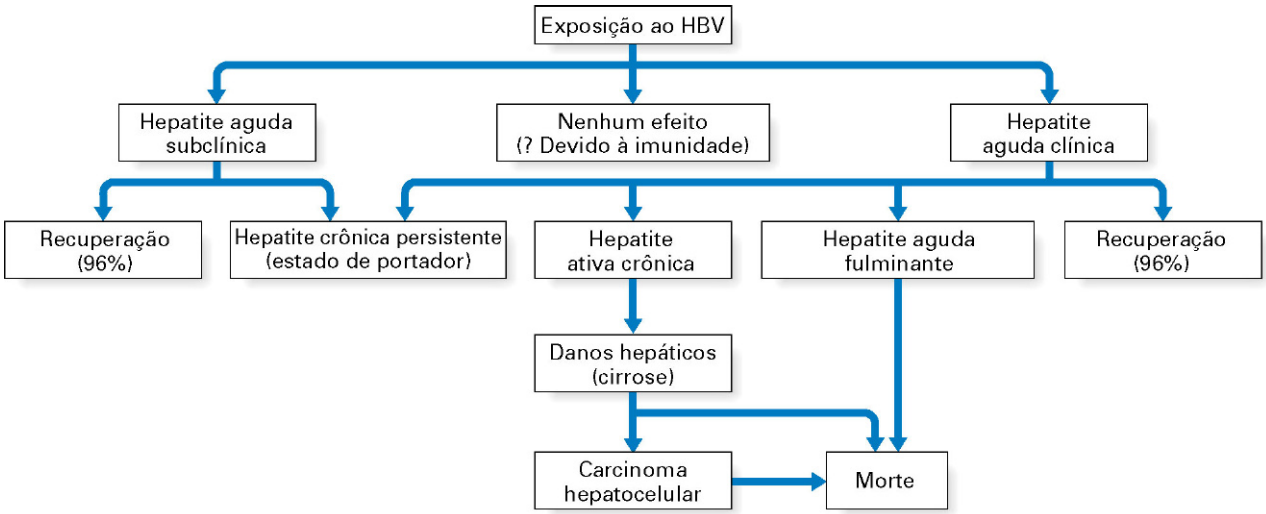


Fig. 29.3 Possíveis sequelas da exposição ao vírus da hepatite B (HBV). Os valores entre parênteses indicam a porcentagem de recuperação.

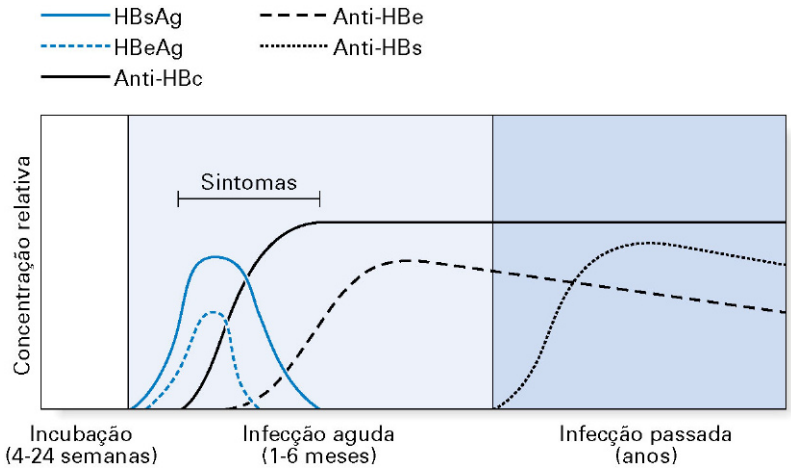


Fig. 29.4 Perfil típico de marcadores sorológicos para hepatite B após recuperação da infecção. HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; HBeAg, antígeno "e" da hepatite B; anti-HBc, anticorpo para antígeno do *core* da hepatite B.

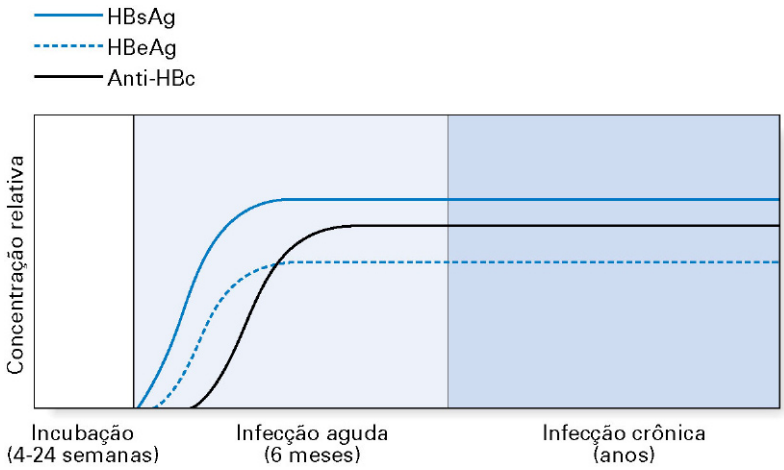


Fig. 29.5 Estado de portador crônico da hepatite B: sem soroconversão. HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; HBeAg, antígeno "e" da hepatite B.

Tabela 29.3 Marcadores sorológicos da infecção por hepatite B e sua interpretação

HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBs	Estado de risco
+	Desconhecido	Desconhecido	–	Risco alto/baixo
+	+	–	–	Risco alto
+	–	+	–	Risco baixo
–	–	+	+	Imune devido à infecção prévia
–	–	–	+	Imune devido à infecção prévia

HBsAg, antígeno de superfície da hepatite B; HBeAg, antígeno "e" da hepatite B; anti-HBe, anticorpo para antígeno "e" da hepatite B; anti-HBs, anticorpo para antígeno de superfície da hepatite B.

Diagnóstico e marcadores sorológicos

O diagnóstico do HBV é complicado pela variedade de marcadores sorológicos e as sequelas complexas da doença. A Tabela 29.3 resume os marcadores sorológicos mais significativos descritos a seguir:

1. O HBsAg indica que a pessoa é portadora e potencialmente infecciosa. Esse estado pode persistir por meses até a recuperação ou por anos no estado de portador crônico.
2. Anticorpos para o antígeno de superfície da hepatite B (anti-HBs) aparecem no soro durante a fase de recuperação e são de vida longa; sua presença indica recuperação e imunidade à infecção pelo HBV; também são observados em altos títulos após a vacinação bem-sucedida para HBV, pois o constituinte ativo da vacina para hepatite B é o HBsAg.
3. O HBeAg é indicativo de doença ativa ou de alta infecciosidade. A presença dessa partícula demonstra infecciosidade tão alta que mesmo 0,0001 mL de soro do paciente pode transmitir a doença; sua persistência prolongada no soro indica possibilidade de lesão hepática crônica.
4. O anticorpo para o antígeno "e" da hepatite B (anti-HBe) é detectado no soro logo após o aparecimento do HBeAg e indica recuperação parcial da infecção e baixo nível de infecciosidade; sua ausência, na presença do HBeAg, indica alta infecciosidade e possibilidade de estado de portador crônico.
5. O HBeAg está presente no fígado mas não no soro.
6. O anticorpo para antígeno do *core* da hepatite B (anti-HBc) no soro é indicativo de infecção muito recente ou ativa; é indicador sensível de exposição prévia a infecção pelo HBV, uma vez que ele dura mais que todos os outros anticorpos.

Hepatite B e odontologia

Mais de 400 trabalhadores da saúde, incluindo cirurgiões-dentistas, foram infectados pela hepatite B no ambiente de trabalho; a maioria era de cirurgiões; na odontologia, o risco de infecção é maior entre os cirurgiões orais e periodontistas do que entre os clínicos gerais. Procedimentos-padrão de controle de infecção, muitas vezes, foram negligenciados no ato da transmissão.

O número relatado de profissionais da saúde que contraíram a infecção desde o início do programa de vacinação em 1987 diminuiu, especialmente na odontologia. No entanto, o perigo da transmissão da hepatite B está sempre presente na odontologia se os profissionais não estiverem vacinados ou forem vacinados com soroconversão inadequada (veja adiante).

Tabela 29.4 Concentração do vírus da hepatite B em fluidos corporais

Alta	Moderada	Baixa/indetectável
Sangue	Saliva	Urina
Exsudato de feridas	Sêmen Fluido vaginal	Suor, lágrima Leite materno Saliva da glândula parótida/submandibular

Embora o modo usual de transmissão da hepatite B seja do paciente para o dentista, existem pelo menos oito relatos de surtos nos quais os dentistas transmitiram a doença para os pacientes.

Intraoralmente, a maior concentração de HBV está no sulco gengival como resultado da exsudação contínua, que é pequena em pessoas saudáveis, mas grande em estados de doença, p. ex., periodontite; o vírus está presente misturado à saliva, mas não na saliva da glândula parótida ou submandibular (Tabela 29.4).

Precauções especiais não são necessárias quando houver tratamento de portadores de hepatite B (ou qualquer outra doença), pois as medidas de controle de infecção padrão, rotineiramente empregadas na odontologia independentemente do estado clínico do paciente (Cap. 36), devem prevenir a infecção.

Profilaxia

Veja o Capítulo 10.

Tratamento

Em portadores crônicos do vírus, o **tratamento com interferon** pode ser bem-sucedido na eliminação do estado portador.

Hepatite C

Alguns anos atrás, o nome "hepatite não A, não B" (NANBH) era utilizado para descrever um complexo de doenças com provável origem infecciosa, que não pertenciam à hepatite A nem

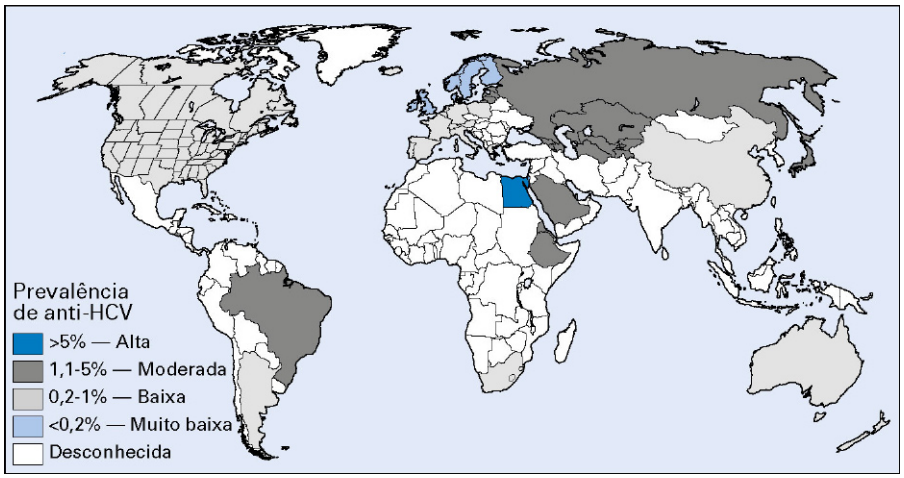


Fig. 29.6 Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) entre doadores de sangue. *(Cortesia dos Centers for Disease Control and Prevention, Estados Unidos.)*

à hepatite B. Pesquisas subsequentes demonstraram que a NANBH devia-se a agentes infecciosos transmitidos tanto por via parenteral como por via entérica. Um dos agentes transmitidos parenteralmente foi denominado "vírus da hepatite C" (HCV), e outra NANBH, entericamente transmitida, foi chamada de "vírus da hepatite E" (HEV).

Etiologia

A hepatite C é causada por um vírus de RNA envelopado relacionado aos **flavivírus**. Os vírus devem ser cultivados para crescimento em cultura de células ou visualizados ultraestruturalmente. Existem seis diferentes tipos de genótipos do vírus da hepatite C. Alguns pacientes podem ser infectados com mais de um genótipo. O RNA viral pode permanecer intacto por pelo menos sete dias em temperatura ambiente. Embora a infecciosidade do HCV não esteja esclarecida, é essencial que a adesão a medidas de controle de infecção padrão sejam observadas a todo momento.

Epidemiologia

A hepatite C é prevalente no mundo. De acordo com a OMS, cerca de 3% da população mundial está infectada com hepatite e há mais de 170 milhões de portadores crônicos sob risco de desenvolver cirrose ou câncer. Pode haver, no entanto, variação regional e étnica considerável (Fig. 29.6).

Sangue, produtos sanguíneos, imunoglobulinas intravenosas e órgãos doados podem transmitir HCV, embora novos métodos de detecção de HCV tenham reduzido mas não erradicado inteiramente tal risco. Usuários de drogas injetáveis, receptores de transfusão e pacientes hemofílicos receptores de derivados do sangue são outros grupos de risco. A doença ocorre em 5-10% dos receptores de transfusão, levando à hepatite crônica em cerca de metade deles.

Diagnóstico

O diagnóstico da infecção pelo HCV é sorológico. Ensaios usando a técnica do ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) podem detectar anticorpos para proteínas do envelope ou do *core* do HCV. Ensaios à base da reação em cadeia da polimerase (PCR) também são muito sensíveis e específicos, e podem detectar a infecção inicial. A maioria das pessoas infectadas pelo HCV torna-se soropositiva para HCV dentro de seis meses após a infecção. Por causa desse atraso na resposta do anticorpo, o sangue doado pode não ser triado efetivamente.

Características clínicas

- O período de incubação varia de 2-26 semanas (média de 6-7 semanas).
- A infecção inicial frequentemente é assintomática, sobretudo em crianças e adultos jovens, enquanto cerca de 40% dos adultos podem apresentar sintomas agudos. Por isso, muitos indivíduos não têm consciência da sua infecção ou do resultado eventual.
- Uma minoria pode apresentar viremia persistente sem evidência clínica ou sorológica da doença hepática. A infecção pelo HCV raramente origina insuficiência hepática fulminante.
- O HCV pode ser secretado na saliva e detectado nas glândulas salivares.
- Cerca de 25% dos pacientes infectados desenvolvem icterícia e mais de 60% pode apresentar evidência histológica de doença hepática crônica. A cirrose eventualmente pode desenvolver-se em mais de 80% das pessoas cronicamente infectadas.
- De forma interessante, a ligação entre o HCV e o carcinoma hepatocelular parece ser mais forte do que com o HBV.
- Acredita-se que fatores que influenciam a extensão da doença hepática incluam o genótipo do HCV, o gênero, a idade de infecção e o grau de imunodeficiência.

Sequelas da infecção crônica por HCV

A infecção crônica persistente desenvolve-se em aproximadamente 80% das pessoas infectadas, e o curso da infecção pode durar 20 anos ou mais. Aproximadamente 70% das pessoas com HCV crônico desenvolverão doença hepática crônica. O vírus também pode causar crioglobulinemia mista, distúrbios da tireoide, diabetes melito e trombocitopenia.

Tratamento

A infecção pode ser tratada com interferon alfa, aciclovir e ribavirina. O tratamento visa reduzir a quantidade de vírus e a viremia e o risco ou atrasar o desenvolvimento das sequelas

hepáticas. O interferon é moderadamente eficiente, com taxas de sucesso relatadas variando de 15-50%.

Prevenção

Até o momento, não existe um programa de imunização ativa ou passiva para a infecção por HCV. Todos os métodos de imunização parecem ser insatisfatórios, pois a reexposição do paciente infectado com HCV a diferentes cepas do HCV pode resultar em reinfecção. Isso reflete a possibilidade de diferentes subtipos de HCV e sua rápida taxa de mutação. Pela mesma razão, a profilaxia com imunoglobulinas confere pouca imunidade.

Hepatite C e odontologia

- *Possíveis* manifestações orais da infecção pelo HCV incluem **líquen plano**, **tumores malignos orais** e **doença das glândulas salivares**; os mecanismos patogênicos subjacentes a essas lesões relacionados ao HCV não foram esclarecidos, mas podem refletir fatores imunológicos ou a presença de anticorpos antiepiteliais.
- Não há evidência inequívoca de transmissão do HCV como consequência do tratamento odontológico.
- A saliva de mais de 50% dos pacientes com infecção aguda e crônica de hepatite C pode conter RNA do HCV; outros estudos não obtiveram sucesso em detectar HCV na saliva.
- Lesões com instrumental perfurocortante são a via mais comum de transmissão do HCV no ambiente odontológico, embora os profissionais de saúde não apresentem risco especial de infecção. O risco de infecção por HCV após acidente com agulha com sangue contaminado pelo HCV pode ser de 3-10% (aproximadamente 10 vezes maior do que para o HIV).
- Existem inúmeros estudos que indicam associação significativa entre líquen plano oral e soropositividade para HCV. Essa associação pode apresentar variações geográficas.
- Estudos com equipes odontológicas do Reino Unido e de Taiwan não mostraram nenhuma incidência elevada de infecção por HCV, mas sua contraparte nos Estados Unidos (particularmente com cirurgiões orais) podem ser mais propensos a portar o HCV.
- O tratamento com imunoglobulinas tem sido sugerido como procedimento de manejo possível para um acidente com agulha envolvendo sangue de paciente infectado com HCV. A eficácia dessas abordagens precisa ser determinada.

Hepatite D (hepatite delta)

A hepatite delta é causada por um vírus de RNA "defectivo" que coexiste com o HBV (Fig. 29.7). O vírus da hepatite D (HDV) é o menor vírus animal conhecido e contém uma nucleoproteína, um antígeno delta e uma proteína de superfície externa. O revestimento externo do vírus delta é produzido pelo HBV e, portanto, o HBsAg do vírus não pode sobreviver independentemente das partículas virais da hepatite B. Consequentemente, infecções delta são observadas somente como:

- **coinfecção** em paciente com hepatite B
- **superinfecção** em portador de hepatite B.

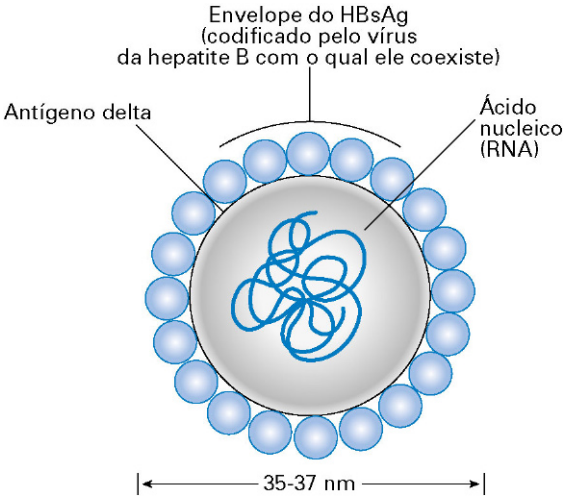


Fig. 29.7 Vírus da hepatite D (delta). HBsAg, antígeno de superfície do vírus da hepatite B.

Ambos, em geral, causam um episódio de hepatite. A coinfecção muitas vezes se resolve, e a superinfecção frequentemente causa infecção delta crônica, levando à hepatite ativa crônica (Fig. 29.8).

Epidemiologia

Estima-se que cerca de 15 milhões de pessoas estejam infectadas com o HDV em todo o mundo e que 5% dos portadores de HBV sejam HDV positivos. Em áreas não endêmicas, como os Estados Unidos e o norte da Europa, o HDV está restrito principalmente a pessoas expostas a sangue e derivados, sobretudo usuários de drogas. Mais de 4% dos doadores de sangue dos Estados Unidos apresentam evidência de infecção prévia por HDV. Vale ressaltar que a infecção por HDV não é comum na maioria dos grupos do sudeste da Ásia. Áreas geográficas com alta incidência de hepatite delta são a Bacia Amazônica, partes da África, Oriente Médio e países árabes, onde 30-90% de portadores de HBsAg com doença hepática estão infectados. A infecção delta raramente ocorre na população suscetível do norte da Europa e está virtualmente restrita a usuários de drogas parenterais.

As vias de transmissão delta parecem ser semelhantes às da hepatite B, sendo a infecção comumente observada entre pessoas com alto risco de aquisição para hepatite B (Tabela 29.2). A transmissão e a epidemiologia da infecção pelo HDV são praticamente as mesmas. Em geral, a infecção é transmitida de forma parenteral, o que a tornou um dos principais problemas para usuários de drogas injetáveis. Ela também pode ser transmitida por contato sexual ou íntimo com pessoas infectadas pelo HDV. No entanto, a transmissão sexual do HDV parece ser menos comum do que a do HBV. A infecção pelo HDV é incomum em homens que mantêm relações sexuais com outros homens.

Características clínicas e diagnóstico

O período de incubação da infecção pelo HDV varia de 2-12 semanas, e a maioria das infecções provoca icterícia. O vírus produz hepatite aguda, que em geral se resolve sozinha, mas pode precipitar uma doença hepática fulminante. Esta última é 10 vezes mais frequente em infecção por HDV do que na

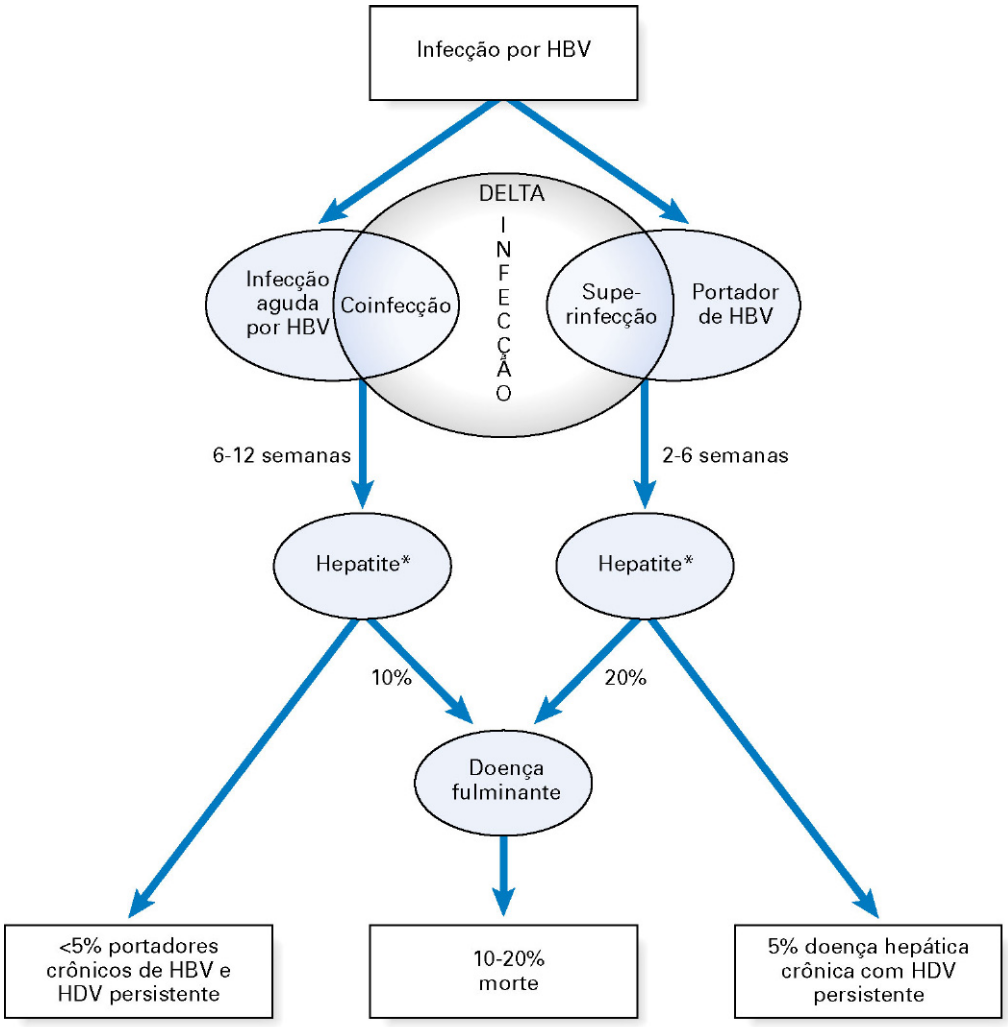


Fig. 29.8 Sequelas da infecção pelo vírus da hepatite delta (HDV). HBV, vírus da hepatite B. *A resolução ocorre em sua maioria.

infecção por HBV isolada. A hepatite crônica é a sequela mais comum da infecção pelo HDV e 70% das pessoas infectadas desenvolvem cirrose. O papel do HDV na carcinogênese ainda é desconhecido.

O diagnóstico é realizado por meio da detecção do antígeno delta (usando ELISA) no soro e/ou pelo aparecimento do anticorpo delta. A infecção delta não responde bem ao tratamento com interferon.

Profilaxia

Como o vírus delta depende do HBV para replicação, a imunização bem-sucedida por meio da vacina para hepatite B prevenirá a infecção pelo HDV.

Hepatite D e odontologia

A principal via de transmissão do HDV é parenteral, tanto por sangue como por derivados. A transmissão sexual pode ocorrer algumas vezes no ambiente familiar, e de forma perinatal se as mães forem positivas para HDV e HBeAg. Ainda não foi esclarecido se a saliva é um veículo do HDV.

Existe pelo menos um relato de transmissão do HDV em dentista nos Estados Unidos, onde mais de 700 casos foram registrados. Pelo menos quatro dentistas foram infectados; um cirurgião oral tornou-se portador do HBV e acredita-se que ele tenha infectado vários pacientes.

Hepatite E

O HEV é um vírus de RNA relativamente recém-descrito que comporta algumas semelhanças com os Caliciviridae. A transmissão é por via orofecal, por meio da ingestão de água contaminada. Surtos de hepatite E são comuns na África, Ásia e América Latina, especialmente em países com saneamento básico precário. Nessas regiões, diferentes vírus HEV são responsáveis pelas infecções. A disseminação intrafamiliar e parenteral é rara. Na maioria dos casos, a doença segue um padrão benigno semelhante ao da hepatite A, com taxa de mortalidade baixa de 1-2%. A infecção está pouco associada à hepatite fulminante. A doença pode ser diagnosticada por *Western blot*, ELISA e PCR.

Devido ao seu modo de transmissão, o vírus não representa risco de infecção cruzada na odontologia.

Hepatite F?

Em 1994, um investigador relatou a presença de partículas virais nas fezes de casos de hepatite, não A, não B, não C e não E pós-transfusão. A injeção dessas partículas em rins de macacos Rhesus causou hepatite, denominada "hepatite F". No entanto, nenhum outro investigador foi capaz de confirmar esses achados e acredita-se atualmente que as observações originais foram acidentais.

Sendo assim, ainda não existe o vírus da hepatite F. Infelizmente, no entanto, essa posição alfabética na nomenclatura viral foi ocupada.

Hepatite G

Tornou-se cada vez mais evidente que existem pacientes com hepatite aguda ou crônica que não são infectados pelos vírus A–E da hepatite descritos anteriormente (daí a designação hepatite não A–E). Outro agente de hepatite isolado em 1967 a partir de um cirurgião (cujas iniciais eram GB) com hepatite aguda foi transmitida a partir de macacos (micos). Acreditava-se que esses vírus em particular, primeiramente denominados agentes GB, fossem dois novos vírus de RNA da família Flaviviridae, e foram denominados vírus GB-A da hepatite (GBV-A) e vírus GB-B da hepatite (GBV-B). Para aumentar a confusão, outros vírus intimamente relacionados, como os vírus da hepatite GBV-C e vírus da hepatite G (HGV), foram encontrados em seres humanos com hepatite crônica e recuperados a partir de pacientes com hepatite não A–E. Todos esses vírus parecem ser idênticos e foram categorizados sob o termo comum "hepatite G", pelo menos por enquanto.

Infecções com esses vírus parecem mais comuns entre usuários de drogas injetáveis e pessoas com hemofilia. O HGV não parece provocar resposta imune forte e, na verdade, nenhum caso apresentou sintomas como os de hepatite por outros vírus. A taxa de portadores (nos Estados Unidos) está entre 2-5% na população em geral.

Hepatite G e odontologia

O RNA do HGV está presente na saliva dos indivíduos infectados, mas a transmissão por essa via não foi determinada. Não existem dados disponíveis sobre a transmissão da hepatite G ou a taxa de portadores de HGV na equipe odontológica.

Não existe vacina disponível; a implementação de medidas de controle de infecção-padrão deve ser adequada para evitar a transmissão desse vírus na odontologia.

Vírus transmitido por transfusão e vírus SEN

Ambos os vírus provocam hepatite pós-transfusão. Descrito em 1997, o vírus transmitido por transfusão (TTV) é um vírus não envelopado, de DNA de fita simples possivelmente pertencente à família Parvoviridae. Ele foi isolado em pessoas no Reino Unido, Japão e Brasil, especialmente doadores de sangue mais velhos. A característica mais marcante do TTV é a extraordinária alta prevalência de viremia crônica em pessoas aparentemente saudáveis — próximo de 100% em alguns países. Ele pode ser transmitido parenteralmente, mas essa via não foi confirmada.

Os vírus SEN (SEN D e SEN H), assim denominados a partir das iniciais do paciente do qual o vírus foi isolado, foram recentemente identificados como vírus de DNA circular de fita simples. Eles estão fortemente associados à hepatite não A–E relacionada à transfusão. A grande maioria dos receptores infectados pelo vírus SEN não desenvolveu hepatite. Não há nenhuma informação disponível sobre portadores salivares do vírus SEN ou TTV no ambiente odontológico.

FATOS-CHAVE

- Os vírus são, de longe, os agentes mais importantes das hepatites e incluem hepatite A, B, C, D, E e G (a existência da hepatite F tem sido questionada).
- Esses **vírus hepatotrópicos** são classificados em dois grupos, dependendo da via de transmissão — **via orofecal**: hepatite A e hepatite E (altamente improváveis de serem transmitidas na odontologia); e **via parenteral**: hepatite B, C e D e, possivelmente, a hepatite G (podem ser transmitidas na odontologia).
- Os vários tipos de hepatite viral diferem em gravidade de infecção, morbidade, taxa de mortalidade, presença ou ausência do estado portador e frequência das sequelas de longo prazo, como cirrose e câncer.
- ***HAV:*** *vírus RNA de 27 nm, pertence ao grupo dos picornavírus; causa doença clínica leve e não produz estado de portador crônico.*
- A ***vacina para hepatite A*** *é segura e eficiente e recomendada para profissionais que trabalham com pacientes institucionalizados. Uma vacina combinada para hepatite A e B está disponível.*
- **Vírus da hepatite B** (**HBV**) é um vírus de DNA de fita parcialmente dupla; em microscopia eletrônica, são observadas três partículas diferentes: a partícula infecciosa Dane e as não infecciosas formas tubular e esférica.
- O ***core*** central do HBV consiste em DNA de fita parcialmente dupla, uma enzima (DNA polimerase) e o antígeno do *core* (HBcAg). Embora esse antígeno raramente seja encontrado no soro, um produto da quebra do HBcAg, denominado antígeno "e" da hepatite B (HBeAg), pode ser encontrado no soro e é um marcador de infecção ativa.
- O **HBV** é transmitido por meio de **fluidos corporais**: contato com sangue e transmissões perinatal e sexual são as principais vias.
- *O* ***diagnóstico*** *do HBV é sorológico com triagem inicial para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg).*
- O aparecimento do anticorpo para o antígeno de superfície da hepatite B (anti-HBs) no soro indica recuperação e imunidade para a infecção pelo HBV. Altos títulos de anti-HBs são observados quando de uma vacinação bem-sucedida para o HBV (o componente ativo da vacina para a hepatite B é o HBsAg).
- *A* ***vacina para HBV*** *é segura, eficiente e relativamente duradoura, e também protege contra a infecção da hepatite D.*
- O número de profissionais da odontologia que contraíram hepatite B desde a introdução do programa de vacinação tem sido menor, mas existe um perigo presente constante da transmissão do HBV se o dentista não for vacinado ou se a vacina não for soroconvertida (mais de 5%). Assim, os níveis de anticorpos devem ser testados após a administração da vacina.
- Intraoralmente, a maior concentração de HBV está no sulco gengival em função do exsudato seroso contínuo, que é pequeno em pessoas saudáveis, mas abundante nos estados de doença.

FATOS-CHAVE *cont.*

- A hepatite C é causada por um vírus RNA envelopado que pode apresentar até seis diferentes genótipos. Alguns pacientes podem estar infectados com mais de um genótipo.
- A infecção crônica persistente pelo vírus da hepatite C pode se desenvolver em cerca de 85% dos infectados e o curso da infecção pode durar até 20 anos.
- Possíveis manifestações orais da infecção pelo HCV incluem **líquen plano, tumores malignos orais** e **doenças das glândulas salivares**.
- A saliva de mais de 50% dos pacientes com hepatite C aguda e crônica pode conter RNA do HCV; alguns estudos não obtiveram sucesso em detectar HCV na saliva.
- O risco de infecção após acidente com agulha contaminada com sangue com HCV pode ser de 3-10% (compare com 0,4% para o vírus da imunodeficiência humana [HIV] e 0,007% para HBV).
- A **hepatite delta** é causada por um vírus RNA "defectivo" (vírus da hepatite D [HDV]), que coexiste com o HBV e, portanto, é visto como coinfecção ou superinfecção em paciente portador de hepatite B.
- A transmissão e a epidemiologia da infecção pelo HDV são semelhantes às do HBV e esse vírus é um dos principais problemas, principalmente em usuários de drogas injetáveis.
- O **vírus da hepatite E** é um vírus RNA que se assemelha aos da família Caliciviridae, transmitido por via orofecal, principalmente pela ingestão de água contaminada.
- O **vírus da hepatite G** é um flavivírus, presente na saliva de indivíduos infectados, comum entre usuários de drogas injetáveis e pacientes hemofílicos; as associações com doença não foram definidas.
- O **vírus transmitido por transfusão** (**TTV**) foi descrito recentemente; é um vírus DNA de fita simples, hepatotrópico, não envelopado; causa hepatite pós-transfusão e pode ser transmitido parenteralmente. Nenhuma informação sobre transporte e transmissão salivar em ambientes dentários está disponível.

Leituras adicionais

Bendinelli, M., Pistello, M., Maggi, F., et al. (2001). Molecular properties, biology, and clinical implications of TTvirus, a recently identified widespread infectious agent of humans. *Clinical Microbiology Reviews, 14*, 98–104.

Karaylannis, P., & Thomas, H. (1997). Hepatitis G virus: Identification, prevalence and unanswered questions. *Gut, 40*, 294–296.

Klein, R. S., Freeman, K., Taylor, P. E., et al. (1999). Occupational risk of hepatitis C virus infection among New York City dentists. *Lancet, 338*, 1539–1542.

Scully, C., & Samaranayake, L. P. (1992). *Clinical virology in oral medicine and dentistry*. Cambridge: Cambridge University Press.

Zuckerman, A. J., & Harrison, T. J. (1994). Hepatitis viruses. In A. J. Zuckerman, J. E. Banatvala, & J. R. Pattison (Eds.), *Principles and practice of clinical virology*. (3rd ed.), Ch. 2. Chichester: John Wiley.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

29.1 Dos vírus que causam hepatite, quais dos seguintes são mais provavelmente transmitidos no consultório odontológico?

A vírus da hepatite A (HAV)
B vírus da hepatite B (HBV)
C vírus da hepatite C (HCV)
D vírus da hepatite E (HEV)
E vírus da hepatite G (HGV)

29.2 Em paciente com histórico de icterícia, qual dos seguintes quadros sorológicos (na coluna da esquerda) é compatível com o estado clínico (na coluna da direita)?

A	positividade para antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg)	estado de portador crônico
B	positividade para antígeno "e" da hepatite B (HBeAg)	infecciosidade alta
C	positividade para anticorpo para antígeno do *core* da hepatite B (anti-HBc)	infecção passada de hepatite B
D	positividade para anticorpo para antígeno de superfície da hepatite (anti-HBs)	infecção aguda por hepatite B
E	imunoglobulina M (IgM) anti-HBc	infecção recente pelo vírus da hepatite B

29.3 A infecção pelo vírus da hepatite delta:

A está sempre associada à infecção por HBV
B é comum entre usuários de drogas intravenosas
C aumenta o risco de hepatite fulminante em pacientes que são portadores crônicos de hepatite B

D responde bem ao tratamento com interferon
E pode levar ao estado de portador persistente

29.4 Qual dos seguintes cenários pode representar risco de transmissão de hepatite?

A odontopediatra apresenta lesão por agulha contaminada (sangue) quando está tratando uma criança com infecção da hepatite A
B criança compartilha os mesmos utensílios de alimentação com a mãe que apresenta infecção por hepatite B
C assistente de cirurgião odontológico apresenta lesão por agulha contaminada (sangue) quando está manejando um paciente com hepatite B assintomático
D durante a limpeza do banheiro em uma clínica, a pele intacta de um atendente entra em contato com material fecal
E técnico odontológico apresenta corte por um grampo de prótese de um paciente HBeAg-positivo

29.5 Um dentista que não foi imunizado para hepatite B apresenta tanto HBsAg positivo como HBeAg positivo. O dentista pode:

A ter sido infectado pelo HBV e pelo HEV
B transmitir hepatite B para os pacientes
C transmitir hepatite E para os pacientes
D desenvolver carcinoma hepatocelular mais adiante na vida
E continuar atendendo, pois procedimentos-padrão de controle de infecção foram instituídos

29.1	29.2	29.3	29.4	29.5
A F	A V	A V	A F	A V
B V	B V	B V	B F	B V
C V	C V	C V	C V	C F
D F	D F	D F	D F	D V
E V	E V	E V	E V	E V

CAPÍTULO **30**

Infecções pelo vírus da imunodeficiência, AIDS e infecções em pacientes comprometidos

Infecções pelo vírus da imunodeficiência humana e a síndrome da imunodeficiência adquirida

No final de 2008, a estimativa mundial de pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) era de 33,4 milhões. Nesse mesmo ano, cerca de dois milhões de pessoas morreram por doenças relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Até hoje, cerca de 20 milhões de pessoas morreram de AIDS e doenças relacionadas. Mundialmente, menos de uma em cada cinco pessoas com risco de adquirir o HIV tem acesso aos serviços de prevenção básica ao HIV. No final de 2009, somente 36% das pessoas necessitando de tratamento para o HIV tiveram acesso ao mesmo.

Atualmente, a infecção pelo HIV é considerada uma pandemia. A AIDS foi descrita pela primeira vez em 1981, nos Estados Unidos, em homens jovens e homossexuais. No entanto, a doença teve origem na África, com registros de casos desde 1959. O vírus provoca a deleção de linfócitos T *helper* $CD4^+$ ao longo dos anos e, como consequência, os pacientes morrem por infecções oportunistas, particularmente pneumonia por *Pseumocystis jiroveci*, anteriormente denominado *P. carinii*, candidíase oral e neoplasias, especialmente sarcoma de Kaposi.

Após a infecção pelo HIV, há um longo período assintomático que pode se estender por até 10 anos, mas o risco de desenvolver imunodeficiência severa e AIDS aumenta com o tempo. Dessa forma, o espectro da infecção pelo HIV é amplo, variando de assintomático ou infecção leve a uma doença clínica grave e profunda imunodeficiência. A variedade de manifestações clínicas vistas na AIDS originou alguns quadros definidores da doença. Porém, os Centers for Disease Control and Prevention (US-CDCP), após revisão sistemática das definições, incluiu como aidéticos todos os pacientes com **contagem de células $CD4^+$ menor que 200 células por microlitro**.

O combate à infecção pelo HIV e AIDS envolve várias estratégias, consumindo milhões de dólares, mas, apesar de todos os esforços, ainda não há vacina eficaz para a prevenção da doença. Porém, a introdução de novas terapias com antirretrovirais, como a ***HAART* (*highly active antiretroviral therapy***), suprimiu a replicação viral para níveis indetectáveis, aumentou a expectativa de vida na infecção pelo HIV e reduziu as complicações drasticamente.

O impacto do HIV e da AIDS na prática clínica odontológica tem sido enorme; primeiro, por causa das questões incitadas pela necessidade de estabelecer procedimentos para o controle da infecção e, em segundo lugar, devido às muitas manifestações orais e tratamentos de que o dentista tem de estar ciente.

Definições

- **Infecção pelo HIV:** infecção com o HIV — um retrovírus RNA.
- **Doença HIV:** consequência da imunodeficiência, com aparecimento da clínica (ou seja, nem todas as pessoas infectadas pelo HIV vão manifestar os sintomas da doença).
- **AIDS:** termo dado a um grupo de desordens caracterizado por profunda imunodeficiência celular decorrente da supressão irreversível dos linfócitos T pelo HIV. Essas desordens são chamadas **doenças definidoras de AIDS** e incluem diversos parâmetros, como contagem de linfócitos T CD4 abaixo de 200×10^6/L, candidíase na orofaringe, leucoplasia pilosa etc. (Tabela 30.1).

Retroviridae

O HIV é um vírus linfotrópico que pertence à família Retroviridae, um único grupo taxonômico composto de três subfamílias:

- **Lentivírus:** causam doença que progride lentamente e são citopáticos; entre eles incluem-se o HIV-1 e o HIV-2.
- **Oncovírus:** incluem os vírus que causam tumores: vírus T linfotrópico humano do tipo I (HTLV-1), que causa leucemia/linfoma de células T do adulto (L/LAT), e o vírus HTLV-II associado à leucoplasia pilosa.
- **Espumavírus:** não são reconhecidos como patógenos humanos.

Vírus da imunodeficência humana

O vírus têm diâmetro de 100 nm e sua estrutura é descrita adiante. Existem dois tipos: o **HIV-1** é o mais prevalente; o **HIV-2** é uma variante que se originou no oeste da África e se espalhou pela África Central, Europa e América do Sul. O tipo 1 é classificado em dois grupos principais: M, contendo 10 subtipos distintos (A – J) e O, mais heterogêneo e composto por uma coleção de vírus. O HIV tipo 2 tem propriedades biológicas similares ao HIV-1, exceto pelo seu perfil antigênico e de ácido nucleico.

A Figura 30.1 mostra a estrutura do HIV. Ela consiste em:

1. um envelope contendo proteínas virais específicas, **proteínas do envelope** (p. ex., glicoproteínas gp41 e gp120), as quais atuam como antígenos. A glicoproteína gp120 tem configuração similar a uma

Tabela 30.1 Classificação da infecção pelo HIV segundo os Centers for Disease Control (US-CDC)

Contagem absoluta de CD4 ($\times 10^6$/L)	Grupo clínico A	B	C
>500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

Grupo A: infecção aguda pelo HIV, fase assintomática ou linfadenopatia generalizada e persistente.
Grupo B: sintomático, mas sem os sinais definidores da AIDS (veja texto).
Grupo C: condições que se enquadram nas definições de AIDS estabelecidas pelo US-CDCP e pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

esfera alongada e função importante nos eventos iniciais da infecção. Essas proteínas do envelope sofrem constantes modificações estruturais, o que prejudica o desenvolvimento de vacinas.

2. três **proteínas do núcleo** (*core*), sendo a p24 especialmente antigênica: anticorpos contra essa proteína são o fundamento da maioria dos testes sorológicos (teste para HIV).
3. **genoma de RNA**, que compreende duas moléculas idênticas de RNA de fita simples.
4. duas moléculas da enzima, **transcriptase reversa** (uma DNA polimerase dependente de RNA), essencial para a transcrição do RNA viral em DNA durante a multiplicação viral (assim o DNA viral poderá se integrar ao DNA da célula hospedeira).

Estabilidade do HIV

A sobrevivência do HIV sob diferentes condições tem sido investigada.

- O HIV é destruído pelo calor (autoclave ou forno); a cada hora à temperatura acima de 60°C o vírus é inativado 100 vezes.
- O vírus pode sobreviver até 15 dias à temperatura ambiente e à temperatura corporal (37°C).
- O HIV é totalmente inativado (>10^5 unidades infectantes) após exposição, à temperatura ambiente, por 10 minutos, aos seguintes desinfetantes: glutaraldeído 2%, hipoclorito de sódio (10.000 ppm de cloro, equivalentes a uma diluição de 10 vezes da água sanitária doméstica), etanol 50%, isopropanol 35% ou peróxido de hidrogênio 0,3%.
- Quando o HIV está presente em sangue coagulado em uma seringa ou outro material, é necessário a exposição à água sanitária por pelo menos 30 segundos para sua inativação.

Importante: essas condições indicam os limites de sobrevivência do HIV em concentrações iniciais muito altas (até 1.000 vezes maiores que os níveis encontrados no sangue de pacientes) sob condições experimentais. Além disso, a eficácia dos desinfetantes mencionados é afetada por vários fatores associados à carga orgânica do material biológico. Portanto, cuidado e observação criteriosa dos protocolos são essenciais quando se trata do HIV.

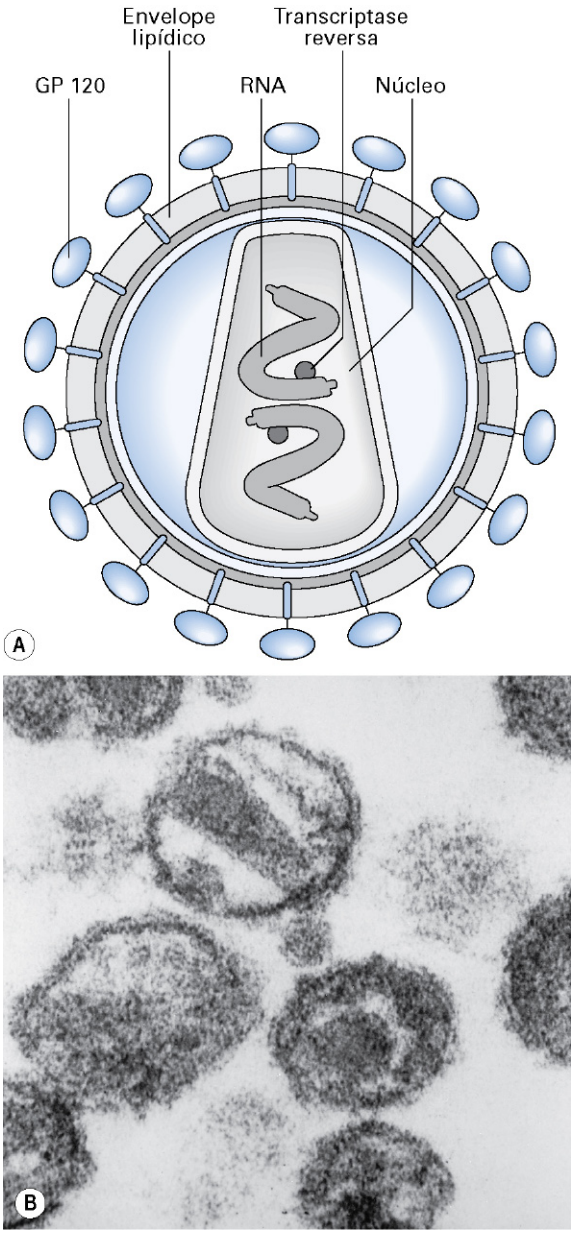


Fig. 30.1 Vírus da imunodeficiência. (**A**) Estrutura; (**B**) imagem de microscopia eletrônica de vírions mostrando o núcleo com forma ogival.

Replicação viral

Veja o Capítulo 10.

Transmissão do HIV

A forma mais comum de adquirir o vírus é por meio de relação sexual com parceiro infectado. O vírus pode entrar no organismo pela mucosa da vagina, vulva, pênis, reto ou boca durante a relação sexual. A infecção também pode ser transmitida por contato com sangue contaminado ou outro fluido corporal, como o leite materno. A infecção não é transmitida por contato social ou casual, ou seja, contatos não sexuais. Atualmente, a relação heterossexual é o principal modo de transmissão em todo o mundo. Outras formas de transmissão incluem compartilhamento de seringas, transmissão vertical no útero, aleitamento materno e transfusão de sangue ou

produtos sanguíneos (fator VIII concentrado) infectados. Casos ocasionais de infecção pelo HIV resultam de lesões com agulhas em profissionais da saúde. Essa questão será discutida no final deste capítulo, incluindo profissionais da odontologia.

Saliva e transmissão do HIV

A possibilidade de o HIV ser transmitido pela saliva é muito pequena, pelas seguintes razões:

1. Uma minoria dos indivíduos infectados pelo HIV alberga o vírus na saliva coletada da boca (mistura de saliva e muco) (p. ex., um estudo detectou o HIV na saliva mista de 5% dos indivíduos infectados e em somente um de 15 salivas da parótida). Em qualquer caso, não pode existir vírus HIV em saliva sem células, e a estimativa é que haja menos de uma partícula infectante do HIV por mililitro de saliva mista.
2. A saliva contém **imunoglobulina A (IgA)** contra proteínas do HIV (p24, gp120, gp160), anticorpos que podem neutralizar o vírus e que são a base para *kits* salivares usados em estudos epidemiológicos para testes de HIV.
3. Outros fatores inibitórios do HIV na saliva incluem mucinas de alto peso molecular que sequestram os vírus, proteínas ricas em prolina e um inibidor de serina protease denominado **inibidor de protease de leucócitos salivares (IPLS)**. O IPLS possivelmente bloqueia receptores virais nas superfícies celulares necessários para a entrada do vírus.
4. O vírus perde sua infectividade quando exposto a saliva mista por 30 minutos.
5. Estudos em animais mostraram que não é possível transmitir o HIV pela aplicação do vírus na superfície da mucosa oral, embora ele tenha sido transmitido dessa maneira pela mucosa vaginal.
6. A dose necessária para a infecção pelo HIV é muito maior que aquela requerida pelo vírus da hepatite B (o risco de adquirir a infecção pelo vírus da hepatite B através de lesão por agulha contaminada é de 6-30% comparado a 0,4% de risco para contrair a infecção pelo HIV).

Epidemiologia

Os principais grupos de indivíduos afetados são:

- **indivíduos promíscuos homossexuais e heterossexuais:** 75% de todas as infecções são adquiridas através do intercurso sexual; atualmente, a proporção homem:mulher é de 3:2 (as infecções em homossexuais estavam declinando devido ao aumento da conscientização sobre a doença e sobre o sexo seguro, mas recentemente observou-se um aumento)
- **usuários de drogas injetáveis:** cerca de 10% das infecções no mundo; 26% nos Estados Unidos
- **pessoas recebendo sangue ou produtos do sangue:** cerca de 1% no mundo (problema principal em países desenvolvidos)
- **filhos de mães infectadas:** as taxas de transmissão descritas variam de 10-50%; a maioria das infecções é adquirida durante o nascimento, poucas no útero e o restante pelo aleitamento materno.

Pandemia pelo HIV

Conforme mencionado, no final de 2008, a contar desde o início da epidemia, a estimativa era que 33,4 milhões de pessoas no mundo estavam vivendo com o HIV e cerca de 20 milhões morreram pela infecção pelo HIV ou doenças relacionadas. Uma pessoa é infectada pelo HIV no mundo a cada 6,4 segundos. Entre aqueles que morrem de AIDS, 90% estão vivendo em países em desenvolvimento, especialmente na Ásia e África. A estimativa de crescimento mundial, por ano, é de cerca de 20%, mas varia muito de acordo com a região geográfica. Por exemplo, o aumento anual nas Américas é de cerca de 11%, na África é de 26% e na Ásia é de 167%, indicando uma explosão assustadora da doença. A Índia é o novo epicentro da doença, sendo que até 2010 a estimativa era de que 20 milhões de pessoas seriam infectadas pelo HIV. Esses dados refletem claramente a estreita ligação entre a doença e os níveis econômicos, sociais e culturais/tabus de cada região.

Atualmente, nos Estados Unidos, a infecção pelo HIV é a principal causa de morte entre homens de 25-44 anos de idade. Em alguns países como a Costa do Marfim, o HIV/AIDS é a principal causa de morte; em Uganda, a doença causa 80% das mortes em adultos de 20-39 anos.

Síndrome da imunodeficiência adquirida

História natural da doença

A AIDS é uma doença insidiosa, caracterizada por **infecções oportunistas** (fúngicas, virais e micobacterianas), **doenças malignas** (especialmente sarcoma de Kaposi e linfomas induzidos por vírus) e **doenças autoimunes** (Fig. 30.2).

O tempo médio para o desenvolvimento de AIDS é de 8-11 anos para a maioria dos adultos em países desenvolvidos e muito menos nos países em desenvolvimento devido a cofatores agravantes, como desnutrição e infecções intercorrentes (p. ex., malária). Poucos indivíduos (cerca de 2%) não desenvolvem AIDS mesmo sendo positivos para os anticorpos. Em geral, quase metade das pessoas diagnosticadas com AIDS vão morrer em decorrência da doença. Nos casos sem tratamento, a mediana de sobrevivência é de aproximadamente um ano a partir do diagnóstico, e 95% dos indivíduos morrerão dentro de cinco anos.

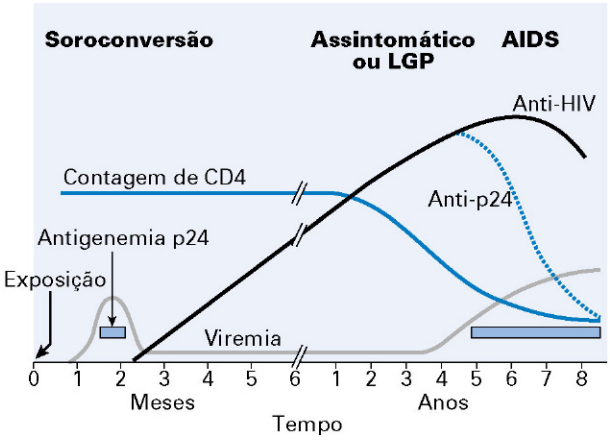


Fig. 30.2 Eventos-chave na infecção pelo HIV. LGP, linfadenopatia generalizada e persistente.

O tempo médio de soroconversão após a exposição ao HIV é de 3-4 semanas, com o início da doença aguda de **soroconversão** similar à mononucleose infecciosa. Na maioria dos casos, os anticorpos surgirão dentro de 6-12 semanas após a infecção e praticamente todos os casos serão positivos dentro de seis meses. Os sintomas típicos do momento da soroconversão incluem: febre, mal-estar, exantema, ulceração oral e, ocasionalmente, encefalite e meningite. Por motivos desconhecidos, em alguns casos a doença pode tornar-se latente e assintomática por vários anos (1-15 anos ou mais). Alguns indivíduos poderão apresentar-se com **linfadenopatia generalizada persistente** (LGP), com os linfonodos aumentados, indolores e de distribuição assimétrica, podendo ser mandibulares ou no pescoço. Na classificação da doença pelo HIV, os pacientes com esses sintomas são categorizados no grupo A (Tabela 30.1).

Outros sintomas que aparecem com a progressão da doença incluem fadiga, febre, perda de peso, candidíase, diarreia, leucoplasia pilosa, herpes zóster e herpes perianal, conhecidos como complexo **definidor da AIDS**. Pacientes com esses sintomas e sinais de progressão da doença são categorizados no grupo B.

Finalmente, uma proporção de indivíduos infectados pelo HIV desenvolve **plenamente a AIDS** (50-70% dependendo do tipo de terapia e outros cofatores associados; a expectativa de vida apresenta mediana de 18 meses). Esses indivíduos são classificados no grupo C. As condições definidoras de AIDS são subdivididas em infecções oportunistas e neoplasias secundárias, incluindo sarcoma de Kaposi, PPC e muitas outras infecções exóticas (Tabela 30.2).

A classificação da doença pelos Centers for Disease Control também considera a **contagem de linfócito T CD4**, já que a diminuição dessas células está associada a um prognóstico adverso (Tabela 30.1).

Infecções oportunistas e neoplasias na AIDS

Infecções oportunistas, neoplasias e outros fatores da AIDS e seu pródromo (conjuntos de sintomas iniciais da doença) estão listados na Tabela 30.2.

Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*

Esse tipo de pneumonia é causado por um fungo, *P. jiroveci*, o qual cresce lentamente dentro dos alvéolos pulmonares. Presente em 80% dos pacientes, é a causa imediata de morte em 20% dos óbitos de pacientes com AIDS. Seu tratamento consiste em pentamidina na forma de aerossol.

Toxoplasmose

Infecção pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, presente em 15% dos pacientes com AIDS, afetando especialmente o sistema nervoso central.

Micobacterioses atípicas

Essas micobacterioses estão presentes em cerca de 40% dos pacientes do mundo ocidental. São infecções causadas pelo **complexo *Mycobacterium avium*** (MAC), principalmente *Mycobacterum avium* e *Mycobacterium intracellulare.* Em alguns países, até um quarto das pessoas positivas para o HIV estão infectadas com *Mycobacterium tuberculosis*, com crescente resistência aos antimicrobianos (tuberculose multirresistente às drogas [MDR-TB]: veja o Cap. 19).

Tabela 30.2 Infecções oportunistas, neoplasias e complicações diversas na doença pelo HIV

Infecções oportunistas	
Mucocutânea	Herpesvírus humano 1, 2, 3, 4, 5, 8 Papilomavírus humano Molusco contagioso Micobactérias atípicas *Candida albicans* *Staphylococcus aureus* Histoplasmose
Gastrointestinal	Criptosporidiose Microsporidiose Isosporíase Giardíase
Respiratória	*Pneumocystis (carinii) jiroveci* Aspergilose Candidíase Criptococose Histoplasmose Zigomicose (mucormicose) Estrongiloidíase Micobactérias, incluindo *M. tuberculosis* *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* Toxoplasmose Citomegalovírus (CMV)
Meningite	Agente Creutzfeldt-Jakob
Encefalite	Papovavírus *Cryptococcus neoformans* *Toxoplasma gondii*
Neoplasias	
	Sarcoma de Kaposi Linfoma Carcinoma de células escamosas Leucemia
Complicações diversas	
	Encefalopatia Púrpura trombocitopência Lúpus eritematoso sistêmico Dermatite seborreica

Candidíase e infecções por herpesvírus

Veja adiante.

Manifestações orofaciais da infecção pelo HIV

As primeiras manifestações da infecção pelo HIV são na cavidade oral, sendo descritas cerca de 50 doenças que podem afetar a região orofacial de pacientes infectados. Entretanto, com o surgimento da terapia antirretroviral (*HAART*, veja adiante), a prevalência das manifestações orais se reduziu drasticamente. As manifestações orofaciais mais comuns na infecção pelo HIV são (Tabela 30.3):

- **infecções fúngicas** — candidíase oral (principalmente dos tipos eritematoso e pseudomembranoso); eritema gengival linear, queilite angular (em ambos os casos, possivelmente causados por infecções mistas provocadas por fungos e bactérias)

Tabela 30.3 Manifestações orais pela doença provocada pelo HIV

Associações preponderantes	Associação menos comum	Associações raras
Candidíase	Herpes simples ou herpes zóster	Infecções fúngicas exóticas (úlceras)
Eritematosa	Infecções pelo papilomavírus humano	Criptococose
Pseudomembranosa	Infecções por micobactérias	Histoplasmose
Eritema gengival linear		Penicinilose
Leucoplasia pilosa		
Sarcoma de Kaposi (não na Ásia)	Inchaço das glândulas salivares (uni ou bilateral)	Reações às drogas
Gengivite necrosante (ulcerativa)	Boca seca	Neuropatias craniais
Periodontite necrosante (ulcerativa)	Ulceração (não específica) Hiperpigmentação melanótica	Paralisia facial Neuralgia trigeminal
Linfoma não Hodgkin		Estomatite aftosa recorrente

- **infecções virais** — leucoplasia pilosa, sarcoma de Kaposi, herpes, papilomas
- **infecções bacterianas** — gengivites e periodontite
- **linfadenopatia cervical** e **linfomas**, como o linfoma não Hodgkin (não será discutido posteriormente).

Candidíase oral

A candidíase oral (principalmente dos tipos eritematoso e pseudomembranoso) é muito comum na infecção pelo HIV, especialmente na fase inicial da doença. É um indicador confiável do prognóstico da progressão da doença para a AIDS (quanto mais cedo o aparecimento da candidíase, pior o prognóstico da doença). A candidíase esofágica frequentemente acompanha a candidíase oral e é comumente tratada com antifúngicos como o fluconazol. No entanto, a resistência a esse tipo de fármaco tem aumentado.

O eritema gengival linear e a queilite angular são possivelmente causados por infecções mistas de fungos e bactérias (Cap. 35).

Fig. 30.3 Leucoplasia pilosa da borda lateral da língua em um paciente com AIDS.

Infecções virais

Essas infecções incluem estomatite herpética, herpes zóster, sarcoma de Kaposi e outras, como leucoplasia pilosa e papilomas de origem viral.

Estomatite herpética

Há relatos da prevalência de estomatite herpética em cerca de 10% dos pacientes HIV. A infecção por herpes simples é, principalmente, intraoral, algumas vezes extensa e persistente, mas raramente disseminada. Uma minoria sofre de herpes zóster e infecções por papilomavírus, sendo que a última se manifesta como papiloma oral, verrugas ou condilomas.

Sarcoma de Kaposi

Causado pelo herpesvírus humano tipo 8, é um tumor sistêmico, multifocal, decorrente de um processo de proliferação microvascular e fibroblástica. É visto, principalmente, em infecções HIV transmitidas sexualmente.

Leucoplasia pilosa

Essa doença surge de forma assintomática como lesão branco-acinzentada, enrugada, ao longo de uma ou das duas bordas laterais da língua (Fig. 30.3). O agente etiológico é o vírus Epstein-Barr. (*Nota*: essa lesão também é vista em pacientes de outros grupos de risco, mas é incomum em indivíduos saudáveis.) A presença de leucoplasia pilosa indica prognóstico ruim, uma vez que mais de 3/4 dos pacientes infectados pelo HIV desenvolvem AIDS dentro de três anos.

Gengivite necrosante (ulcerativa) e periodontite necrosante (ulcerativa)

Um tipo incomum de doença periodontal, agressiva e recalcitrante é identificada em pacientes infectados pelo HIV. A doença inicia-se como uma forma de gengivite, similar à gengivite ulcerativa aguda. No entanto, diferentemente desta última, ela progride incessantemente, apesar do uso de protocolos de tratamento, como metronidazol, debridamento e higiene oral escrupulosa. A gengiva anterior é a mais afetada. Em alguns pacientes, a gengivite pelo HIV tem curso destrutivo, culminando em periodontite com perda de tecidos moles e ossos, formação de sequestro ósseo e, em casos extremos, esfoliação dos dentes.

Diagnóstico

A história do paciente e os critérios clínicos são essenciais para o diagnóstico presuntivo da infecção pelo HIV, mas a investigação laboratorial, **após o aconselhamento profissional apropriado**, é necessária para a confirmação da doença.

O primeiro passo para o diagnóstico sorológico é o teste ELISA (imunoensaio enzimático) ou teste de aglutinação para triagem para a pesquisa de anticorpos. Até 2% dos testes de ELISA geram resultados falsos positivos ou falsos negativos: portanto, um teste de ELISA positivo deve ser repetido em duplicata. Na presença de dois ou mais testes positivos para o ELISA, deve-se fazer um teste confirmatório pela **técnica de Western blot**. Dessa forma, os princípios e a ética do diagnóstico são:

1. Utilizar, no mínimo, dois testes com metodologias diferentes.
2. Repetir o teste 2-3 meses mais tarde, já que existe um período de "janela imunológica" entre a infecção e o desenvolvimento de anticorpos (Fig. 30.2).
3. Não divulgar os resultados positivos até que eles sejam confirmados utilizando critérios estritos. Manter a confidenciabilidade dos resultados o tempo todo.

Outros métodos de diagnóstico laboratorial incluem:

- **isolamento do vírus** principalmente a partir de linfócitos do sangue periférico: essencialmente limitado a laboratórios de pesquisa devido ao tempo e à complexidade exigidos para o isolamento do vírus
- **detecção de ácidos nucleicos ou antígenos virais** utilizando várias técnicas de reações em cadeia da polimerase (muito útil para a detecção de HIV em recém-nascidos, já que seu plasma está contaminado com anticorpos HIV da mãe). A carga viral muito alta nos indivíduos infectados é um fator de predição positivo para progressão mais rápida da AIDS.

Conduta clínica

Vários agentes antimicrobianos são utilizados para o tratamento da infecção pelo HIV e infecções relacionadas à AIDS. Os dois grupos de antivirais utilizados para suprimir a proliferação do HIV são:

1. **Inibidores da transcriptase reversa:** esses fármacos inibem a enzima transcriptase reversa do HIV e são subdivididos em:
   - **inibidores análogos** aos nucleosídeos, incluindo zidovudina (azidotimidina, AZT) que foi o primeiro antiviral introduzida nessa categoria; didanosina (ddI); lamivudina (3TC); estavudina (d4T) e zalcitabina (ddC).
   - **inibidores não análogos** aos nucleosídeos (p. ex., nevirapina).
2. **Inibidores de protease (proteinase):** saquinavir, ritonavir, indinavir e nelfinavir inibem proteínas essenciais para a reprodução viral, como a transcriptase reversa e a integrase.

Terapias combinadas com análogos de nucleosídeos e inibidores de proteases são muito mais eficazes que a terapia com antivirais individuais (monoterapia). Porém, os efeitos colaterais e o custo financeiro são barreiras importantes para a terapia com essas associações ("coquetéis"). A terapia HAART consiste na combinação de dois inibidores de nucleosídeos e um inibidor de protease. Há melhora significativa dos pacientes submetidos à terapia HAART, embora o vírus persista no interior da célula como provírus e poderá reemergir com a interrupção da terapia.

Grande número de antimicrobianos é utilizado de forma profilática para prevenir infecções por fungos, bactérias e vírus, uma medida terapêutica para prolongar a qualidade de vida desses pacientes.

Prevenção da infecção pelo HIV

- Programas de educação pública com ênfase na mudança do comportamento sexual, promovendo o "sexo seguro", especialmente por meio do uso de **barreiras contraceptivas**, continuarão sendo a principal estratégia para a prevenção do HIV no futuro próximo.
- Distribuição gratuita de **agulhas estéreis** para usuários de drogas injetáveis.
- Tratamento com antirretrovirais para gestantes infectadas e para seus recém-nascidos.
- Uso apropriado de **vestuário protetor** pelos profissionais da área de saúde (Cap. 37).
- A probabilidade de se desenvolver uma vacina contra o HIV nos próximos cinco anos é pequena, uma vez que o vírus: (1) sofre mutações rapidamente de uma geração a outra, se evadindo assim do sistema imune; (2) não é expresso em todas as células infectadas; (3) não é completamente eliminado pelas células do sistema imune após a infecção primária. No entanto, várias vacinas candidatas estão na fase de testes clínicos. A Figura 30.4 mostra as estratégias atuais utilizadas para o desenvolvimento de vacinas. O principal obstáculo para o desenvolvimento de uma vacina é a ausência de um modelo animal apropriado. O único animal suscetível ao HIV é o chimpanzé, o qual apresenta viremia e resposta imune, mas não desenvolve a imunodeficiência.

Transmissão do HIV e profissionais da saúde dental

O risco para profissionais de odontologia

Diversos estudos prospectivos de vigilância indicaram que não há riscos de transmissão do HIV pela saliva ou sangue na rotina odontológica quando normas de biossegurança adequadas são seguidas. Porém, lesões provocadas por acidentes com agulhas contaminadas estão associadas com risco muito pequeno de infecção (0,3%). Relativamente aos milhares de pacientes infectados e sob tratamento desde o advento da pandemia de AIDS, é muito improvável que o risco ocupacional de dentistas contraírem a infecção pelo HIV seja maior que de outros profissionais da saúde. Adicionalmente, a suscetibilidade do HIV a muitos desinfetantes, o ambiente higienizado presente na maioria das cirurgias dentárias e o uso de instrumentos descartáveis reduzem ainda mais o risco. Após exame minucioso dos poucos casos de profissionais da área odontológica com alegações de episódios de transmissão do HIV, os Centers for Disease Control concluíram que não houve transmissão do vírus em nenhum caso odontológico até o momento.

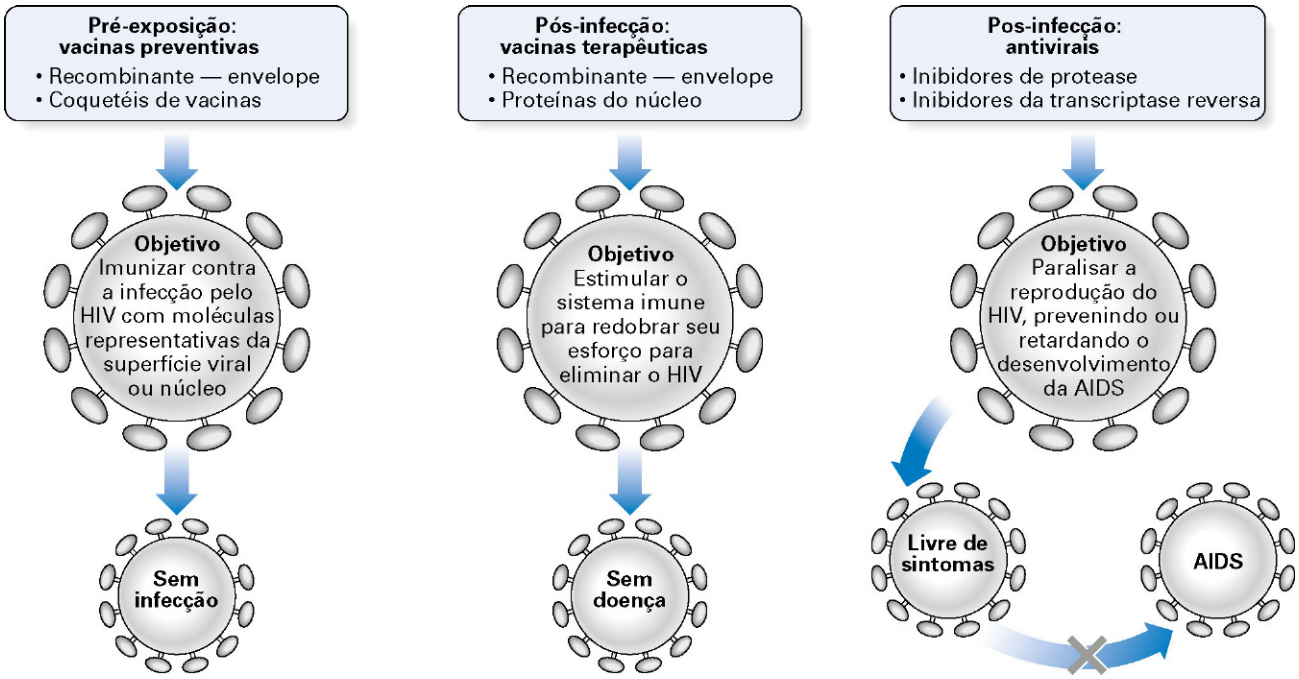


Fig. 30.4 Estratégias atuais para a produção de vacina anti-HIV e de terapia pós-infecção.

Profissional de saúde dentária infectado pelo HIV

A divulgação da possível transmissão do HIV a cinco pacientes por um dentista infectado (na Flórida, Estados Unidos) trouxe importantes questões éticas, morais e legais sobre a atuação profissional de indivíduos infectados (porém, esse tipo de transmissão foi desconsiderado, uma vez que se acredita que os pacientes adquiriram a infecção através da prática de atividades de alto risco.)

É consenso dos profissionais da área que os dentistas que suspeitam de estar contaminados com o HIV possuem responsabilidade ética e moral de buscar aconselhamento médico. Se realmente estiverem infectados, devem agir de acordo com as recomendações médicas e, se necessário, devem mudar seu modo de atuação profissional ou mesmo interromper as atividades.

Infecções em pacientes comprometidos

Um **paciente comprometido** é uma pessoa que apresenta os **mecanismos normais de defesa prejudicados**, tornando-se mais suscetível a uma infecção (p. ex., indivíduos com válvulas cardíacas danificadas, diabetes e estados de imunodeficiência, incluindo a AIDS).

Embora a maioria dos pacientes comprometidos esteja hospitalizada, uma proporção significativa de indivíduos comprometidos da comunidade pode procurar cuidados dentários. É importante dizer que os fármacos utilizados pelos pacientes e o tratamento dentário poderão interferir no estado de comprometimento e nas medicações prescritas.

Mecanismos causadores do comprometimento imune

A imunodeficiência pode ser **primária** (determinada geneticamente ou durante o desenvolvimento), o que é raro, ou **secundária**, em consequência de doenças ou de procedimentos como irradiação e terapia com fármacos citotóxicos.

Imunodeficiência primária

Em algumas situações, as crianças nascem com deficiências congênitas do sistema imune, incluindo deficiências das células B, com diminuição da produção de imunoglobulinas, deficiência de células T (p. ex., aplasia tímica), deficiência combinada de células B e T e disfunções de neutrófilos.

Imunodeficiência secundária

A imunodeficiência secundária pode ser devida a doenças ou terapias (Tabela 30.4).

Doença

As doenças incluem **neoplasias** do **sistema linfoide** causando os linfomas (doença de Hodgkin), leucemia, mieloma múltiplo e — de interesse especial — a AIDS devida à infecção pelo **HIV** (veja anteriormente). Outras doenças, como **diabetes**, **falência renal**, **artrite reumatoide** e **doença**

Tabela 30.4 Principais causas da imunodeficiência secundária

Fármacos
Metotraxato
Citarabina
Doença maligna
Leucemia aguda
Doença de Hodgkin
Infecções
AIDS
Infecções virais graves
Estados de deficiência
Deficiência de ferro
Doença autoimune
Artrite reumatoide
Outras
Diabetes melito
Irradiação

autoimune (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico) diminuem a imunidade por mecanismos complexos e não entendidos completamente.

Terapia

Tratamentos médicos modernos, especialmente fármacos, radioterapia e remoção cirúrgica do baço, poderão diminuir ou abolir os mecanismos imunes:

- **fármacos:** imunossupressores, citotóxicos e terapia com esteroides
- **radioterapia** é amplamente utilizada no tratamento de câncer e comumente usada como terapia de câncer da cabeça e pescoço; além do efeito depressivo nas células do sistema imune, a radioterapia apresenta efeitos localizados nas glândulas salivares e na mucosa oral, provocando **xerostomia** e **mucosite**, respectivamente — a última resulta em infecções orais secundárias
- **esplenoctomia:** resulta em aumento da suscetibilidade a infecção por bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae.*

Infecções orais em pacientes comprometidos

Em indivíduos comprometidos, a cavidade oral talvez seja o primeiro local onde se notam infecções focais, fato que pode estar associado à deterioração da função imune associada a condições específicas ou devido aos procedimentos clínicos. Essas infecções podem ser causadas pela microbiota comensal endógena de baixa patogenicidade (p. ex., candidíase) ou organismos exógenos adquiridos do ambiente (estafilococos de origem hospitalar e resistente aos antimicrobianos, *Staphylococcus aureus* resitente à meticilina, enterobactérias, entre outros). Tanto os micro-organismos virulentos quanto os não virulentos da microbiota comensal podem causar doenças fatais (Tabela 30.5).

Alguns exemplos de infecções orofaciais específicas em pacientes comprometidos:

- **Osteorradionecrose.** O câncer oral é, frequentemente, tratado com radioterapia, que pode levar à necrose tecidual, incluindo tecido ósseo, por causa do número reduzido de células (hipocelularidade), e pela redução do número de vasos sanguíneos (hipovascularidade). A morte do tecido ósseo devido à combinação desses efeitos ou estimulada por trauma (p. ex., extração dentária) poderá acarretar a necrose espontânea do osso denominada **osteorradionecrose**. Esse tecido necrótico poderá ser, secundariamente, infectado por *Staphylococcus aureus* e/ou anaeróbios, como *Porphyromonas* e espécies de *Prevotella*. A conduta nessas situações, bastante complicadas, é o tratamento com antibióticos que penetram nos ossos, por exemplo, clindamicina e/ou metronidazol em combinação com o debridamento cirúrgico ou, em casos onde o local é acessível, a irrigação de clorexidina.
- **Osteonecrose associada a bisfosfonato.** A osteoporose é uma condição comum que leva à perda de cálcio do osso. Os bisfosfonatos são utilizados para prevenir a atividade osteoclástica e a perda do osso. Um efeito adverso comum dos bisfosfonatos é a falha na reconstrução óssea, especialmente após a extração dentária. A cavidade originada pela extração poderá ser, secundariamente, infectada por anaeróbios, sendo que a irrigação com clorexidina e metronidazol pode ser útil.

Tabela 30.5 Exemplos de micro-organismos que causam infecção em pacientes comprometidos

Agente	Infecção
Bactérias	
Enterobacteriaceae	Infecção do trato urinário, pneumonia, septicemia, meningite, mucosite oral, osteorradionecrose
Mycobacterium tuberculosis e outras micobactérias	Tuberculose, doença disseminada, IRIS
Staphylococcus aureus	Septicemia, pneumonia, mucosite, osteorradionecrose
Streptococcus pneumoniae	Septicemia
Fungos	
Candida spp.	Candidíase boral, candidíase sistêmica, doença mucocutânea crônica
Cryptococcus neoformans	Meningoencefalite
Aspergillus e *Mucor* spp.	Doença disseminada
Vírus	
Herpes simples	Feridas na pele
Citomegalovírus	Pneumonia, IRIS
Protozoários	
Pneumocysti (carinii) jiroveci	Pneumonia intersticial (na AIDS)
Toxoplasma gondii	Toxoplasmose

IRIS, síndrome inflamatória da reconstituição imune.

- **Mucosite pós-irradiação.** Outra complicação da radiação é a manifestação de **mucosite**, inflamação não específica da mucosa oral. A microbiota associada à mucosite não é específica e pode incluir aeróbios Gram-negativos e anaeróbios facultativos, como *Echerichia coli*, espécies de *Klebsiella* e de *Pseudomonas.* Essa inflamação geralmente se resolve espontaneamente após a radioterapia, mas pode ser aliviada com a aplicação tópica de antimicrobianos não absorvíveis.
- **Fasciíte necrosante.** Essa é uma infecção séria, de progressão rápida, que pode levar à morte e não é incomum em pacientes imunocomprometidos. Tal condição pode ser acelerada por infecção dentoalveolar. Os agentes etiológicos implicados nesse processo incluem os estreptococos anginosos e anaeróbios, e espécies de *Prevotella.* O tratamento é por antibióticos intravenosos, debridamento cirúrgico e, em casos severos, oxigênio hiperbárico.
- **Síndrome inflamatória de reconstituição imune** (sinônimo: IRIS, síndrome da recuperação imune). Foi recentemente descrita é e vista em alguns casos de AIDS ou imunossupressão, nos quais o sistema imune começa a recuperar-se após terapia antirretroviral intensa, mas monta uma resposta inflamatória exacerbada em resposta a alguma infecção oportunista já adquirida previamente. Essa reação exacerbada contribui para o aumento dos sintomas da infecção. Pensa-se que a IRIS seja acelerada pela reconstituição da imunidade antígeno-específica, mediada por células T e pela

Tabela 30.6 Doenças de origem infecciosa vistas em diferentes populações de pacientes comprometidos

Condição	Terapia citotóxica	Radioterapia	AIDS	Leucemia aguda
Mucosite	+	+	−	+
Ulceração	+	+	+	+
Xerostomia	+	+	+	−
Sialadenite	−	+	±	×
Osteomielite	+	+	−	−
Candidíase	+	+	+	+
Infecção por herpes	+	−	+	+
Doença periodontal	−	+	+	+
Cárie dentária	−	+	−	−

ativação do sistema imune contra antígenos persistentes. Micro-organismos intactos, mortos ou debris podem atuar como antígenos persistentes. As infecções mais associadas à IRIS incluem citomegalovírus, herpes zóster, tuberculose por complexo *Mycobacterium avium* (MAC), pneumonia pneumocística e *M. tuberculosis.*

Procedimento: antibióticos ou antivirais contra o agente infeccioso, algumas vezes associados com corticosteroides para controle da inflamação.

- ***Cancrum oris* ou noma.** Veja o Capítulo 33.

Cofatores importantes para a infecção oral em pacientes imunocomprometidos

Os cofatores importantes na infecção oral incluem:

- a duração e a intensidade da imunossupressão
- tratamento prévio ou atual com antimicrobianos (p. ex., antibióticos de amplo espectro promovem a infecção fúngica)
- o grau de higiene oral e a qualidade dos cuidados orais
- a natureza dos fármacos citotóxicos ou imunossupressores utilizados (p. ex., metotrexato, em particular, causa ulceração oral, que pode ser infectada secundariamente).

Apresentação clínica

A apresentação das infecções orais varia amplamente, dependendo dos cofatores mencionados. Algumas condições estão mais associadas a determinada categoria particular de pacientes comprometidos que outras. Por exemplo, na leucemia aguda, a resposta ao biofilme dentário é exagerada, originando inchaço gengival brutal, mas a doença periodontal não é um problema significativo durante a terapia citotóxica. A Tabela 30.6 apresenta problemas orais encontrados em pacientes imunocomprometidos.

Prevenção da infecção

Diretrizes gerais

Vigilância

Requer o monitoramento cuidadoso de sinais de infecção nos indivíduos suscetíveis; em caso de sintomas, o tratamento deve ser instituído sem atrasos.

Antibióticos

Deve-se evitar o uso abusivo de antibióticos (principalmente os de amplo espectro), a fim de minimizar a emergência da microbiota resistente.

Isolamento

Os pacientes com doenças muito graves (p. ex., aqueles com neutropenia) deverão ser isolados, com admissão somente de médicos e paramédicos ou completamente isolados (em leito ou sala com fluxo de ar laminar) e receber alimentos esterilizados.

Diretrizes específicas

Cuidados pré-tratamento

Os cuidados pré-tratamento incluem:

- avaliação cuidadosa da saúde dental do paciente antes da radioterapia ou do uso de fármacos imunossupressores
- tratamento cirúrgico ou de restauração apropriado (p. ex., extração de dentes sem possibilidade de serem restaurados antes da radioterapia para prevenir osteomielite da mandíbula)
- instruções para a higiene oral e orientação dietética (p. ex., dieta com baixo teor de açúcar, aplicação regular de flúor).

Procedimentos durante o tratamento

- O diagnóstico e os procedimentos deverão ser executados com a assistência de testes laboratoriais e relatórios.
- Os procedimentos orais dos pacientes precisam estar estreitamente relacionados ao tratamento médico, sendo importante que o dentista seja considerado como parte da equipe médica.

Xerostomia e infecção

Xerostomia pode ser o resultado de:

- envelhecimento
- fármacos (p. ex., terapia citotóxica)
- radioterapia
- síndrome de Sjögren (primária e secundária)

A secura crônica da mucosa bucal e os mecanismos de limpeza inadequados da saliva aumentam a suscetibilidade dos tecidos orais à incidência de:

- lesões de cárie
- doenças periodontais
- candidíase oral
- sialadenite ascendente (bacteriana).

Outras sequelas não infecciosas incluem dificuldades de mastigar e engolir alimentos secos, uso de próteses totais, sensação de queimação da mucosa oral, alterações no paladar **(disgeusia)**.

Redução ou ausência de secreção salivar tem grande efeito na composição da microbiota oral residente. A redução da umidade tende a favorecer o crescimento de bactérias resistentes ao ressecamento, como *Staphylococcus aureus*, e a reduzir as bactérias comensais da cavidade oral adaptadas a altos níveis de umidade. Além disso, nesses pacientes, o pH das secreções salivares é baixo e a tensão de oxigênio (E_h) é alta, condições que desfavorecem o crescimento de bactérias, como *Veillonella, e*spécies comensais de *Neisseria* e *Micrococcus* spp. Em adição, esse ambiente favorece o crescimento de *Candida* spp.

Sequelas da xerostomia crônica

Aumento de cárie dentária

As lesões de cárie dentária estão presentes, principalmente, nas superfícies cervicais e incisais dos dentes e nas margens das restaurações dentais (cáries secundárias) e, algumas vezes, sob a gengiva.

Prevenção

Bochechos diários com flúor, não utilizar alimentos ricos em açúcar entre as refeições; eliminação cuidadosa do biofilme dentário através de escovação apropriada e regular; supervisão regular dos dentes. Cáries mais graves deverão ser controladas por aplicação de flúor.

Doença periodontal

As doenças periodontais, especialmente a gengivite, são comuns devido à falta de umidade.

Prevenção

Bochechos com clorexidina 2% ajudam a controlar gengivites e a outras infecções orais.

Infecções por *Candida*

São frequentes os casos de estomatite associada à *Candida* e próteses totais, queilite angular e atrofia papilar da língua.

Prevenção

Veja o Capítulo 35.

Caxumba ascendente

Essa doença é consequência da ausência ou redução do fluxo de saliva no ducto parotídeo.

Prevenção

Tratar com antibióticos: terapia empírica com penicilinas resistentes às penicinilases. A secreção purulenta deve ser enviada para cultura; teste de sensibilidade aos antibióticos deve ser realizado. Estimular a secreção salivar com sialagogos; se o problema persistir, usar substitutos da saliva (saliva artificial).

FATOS-CHAVE

- O **vírus da imunodeficiência** (HIV), um retrovírus RNA envelopado, contendo a enzima transcriptase reversa, é o agente da **doença HIV**.
- *Nem todas as pessoas infectadas pelo HIV apresentam sintomas da doença; alguns indivíduos permanecem assintomáticos por anos.*
- *A **síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)** é um grupo de desordens caracterizado por profunda imunodeficiência celular em consequência da **supressão irreversível de linfócitos** T pelo HIV e é associada a infecções oportunistas, processos malignos e doenças autoimunes.*
- A AIDS é definida pela contagem de linfócitos CD4 abaixo de 200×10^6/L, candidíase da orofaringe e leucoplasia pilosa.
- São conhecidos dois subtipos principais do HIV: **HIV-1** (mais prevalente) e **HIV-2**, sendo que os dois subtipos têm propriedades biológicas similares.
- A estrutura do HIV é caracterizada por envelope contendo proteínas específicas (p. ex., glicoproteína gp120), um capsídeo contendo duas proteínas (p24, p25), um **genoma de RNA** e duas moléculas da enzima **transcriptase** reversa.
- O HIV é destruído pelo calor (autoclave e forno) e desinfetantes (p. ex., glutaraldeído 2% e hipoclorito).
- O HIV é transmitido por via **parenteral, contato sexual** e **transmissão** perinatal.
- É improvável a transmissão do HIV pela saliva, pois o vírus encontra-se em baixos títulos ou está ausente na mesma. Além disso, é neutralizado por **imunoglobulina A (IgA)** e inibidores de **serina protease (inibidores da protease de leucócitos salivares).**
- Infecções oportunistas e neoplasias que ocorrem frequetemente na AIDS incluem pneumonia por ***Pneumocystis jerovesi***, **toxoplasmose, micobacterioses atípicas, candidíases, infecções por herpesvírus** e **sarcoma de Kaposi.**
- Os primeiros indicadores da infecção pelo HIV poderão se manifestar na cavidade oral, sendo os mais comuns: **candidíase oral, leucoplasia pilosa, sarcoma de Kaposi, úlceras recorrentes** e **linfadenopatia cervical**.
- O diagnóstico do HIV é realizado por **testes de triagem para pesquisa de anticorpos séricos**, como o **ensaio imunoenzimático (ELISA)**, podendo ser utilizados testes de aglutinação. Esses testes devem ser confirmados pelo **ensaio de Western blot**.
- Os dois principais grupos de antivirais utilizados para suprimir a proliferação do HIV são os **inibidores da transcriptase reversa** (análogos ou não de nucleosídeos) e os **inibidores de proteases**.
- As **barreiras contraceptivas** são os principais mecanismos de prevenção do HIV, hoje e no futuro próximo.
- Um **hospedeiro comprometido** é uma pessoa cujos mecanismos normais de defesa estão prejudicados, tornando-se mais suscetível à infecção.
- A **imunodeficiência** pode ser **primária** (determinada geneticamente ou durante o desenvolvimento), que é rara, ou **secundária**, devido a procedimentos como radioterapia e terapias com fármacos citotóxicos.
- A secura crônica da mucosa na **xerostomia** induz maior desenvolvimento de lesões de cárie, doenças periodontais, candidíase e sialadenite ascendente (bacteriana).

Leituras sugeridas

Davies, A. N., & Epstein, J. B. (2010). *Oral complications of cancer and its management*. Oxford: OUP.

Dalgleish, A. G., & Weiss, R. A. (1994). Human retroviruses. In A. J. Zuckerman, J. E. Banatvala, & J. R. Pattison (Eds.), *Principles and practice of clinical virology* (3rd ed.). Ch. 24. Chichester: John Wiley.

EC Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of Immunodeficiency Virus (1993). Classification and diagnostic criteria for oral lesions in HIV infection. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, *22*, 289–291.

Friedman-Kien, A. E., & Cockerell, C. J. (1996). *Color atlas of AIDS* (2nd ed.). Philadelphia: W.B. Saunders.

Lewis, M. A. O., & Jordan, R. C. K. (2004). *A colour handbook of oral medicine*. London: Manson Publishing.

Lucht, E., & Nord, C. E. (1996). Opportunistic oral infections in patients infected with HIV-1. *Reviews in Medical Microbiology*, *7*, 151–163.

Samaranayake, L. P. (1992). Oral mycoses in human immunodeficiency virus infection: A review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *73*, 171–180.

Samaranayake, L. P., & Pindborg, J. J. (1989). Hairy leukoplakia. *British Medical Journal*, *298*, 270–271.

Samaranayake, L. P., & Scully, C. (1989). Oral candidosis in HIV infection. *Lancet, ii*, 1491–1492.

Scully, C., & Cawson, R. A. (2010). *Medical problems in dentistry* (6th ed.). London: Churchill Livingstone.

Sepkowitz, K. A. (2001). AIDS – The first twenty years. *New England Journal of Medicine*, *344*, 1764–1768.

Tsang, C., & Samaranayake, L. P. (2010). Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) after highly active antiretroviral therapy: A review. *Oral Diseases*, *16*, 248–256.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

30.1 Em relação ao vírus da imunodeficiência (HIV):

A contém um genoma composto por duas fitas simples e idênticas de RNA
B as proteínas do envelope sofrem constantes modificações estruturais
C a proteína p24 é uma molécula importante do envelope viral
D possui transcriptase reversa
E pode sobreviver na saliva de indivíduos infectados pelo vírus

30.2 A transmissão do HIV provavelmente ocorre através de:

A beijo na face de paciente HIV positivo
B sexo sem proteção com prostitutas
C manipulação do dentista ao fazer restauração de amálgama no paciente
D lesão em enfermeira, com agulha usada para coletar sangue de paciente HIV e submetida ao processo de desinfecção em etanol 5% por cinco minutos.
E compartilhamento de talheres domésticos com indivíduo HIV positivo.

30.3 Quais das afirmativas a seguir são verdadeiras em relação ao grupo de pacientes comprometidos?

A a mucosite é comum em pacientes sob radioterapia
B a candidíase oral é uma das manifestações mais comuns em pacientes comprometidos
C a doença periodontal crônica é vista na leucemia
D procedimentos dentais de restauração devem ser conduzidos antes da radioterapia para tratamento de doenças orais
E disgeusia é um efeito colateral da xerostomia

30.4 Um homem de 65 anos de idade está fazendo radioterapia para tratamento de um carcinoma da nasofaringe. Indicar qual ou quais dos seguintes fatos são consequências desse procedimento:

A perda do olfato
B dificuldade de usar prótese total inferior
C aumento da contagem de lactobacilos na saliva
D redução do sangramento gengival durante a escovação dos dentes
E inchaço da glândula parótida

30.5 Quais das seguintes afirmações sobre a doença HIV são verdadeiras?

A o imunoensaio enzimático (ELISA) é mais específico para o HIV que o Western blot
B a terapia antirretroviral (HAART) suprime as manifestações orais provocadas pelo HIV
C o antifúgico de escolha no tratamento da candidíase oral é o fluconazol
D a leucoplasia pilosa, causada pelo herpesvírus, requer como tratamento a excisão da lesão
E a combinação de inibidores da transcriptase e análogos de nucleosídeos é mais eficaz que a monoterapia para o tratamento da doença HIV

30.1	30.2	30.3	30.4	30.5
A V	A F	A V	A F	A F
B V	B V	B V	B F	B V
C F	C F	C V	C V	C V
D V	D V	D V	D F	D F
E F	E F	E V	E V	E V

Página deixada intencionalmente em branco

PARTE CINCO

Microbiologia oral

A microbiologia oral e microbiológica médica são tópicos estreitamente relacionados, embora a microbiologia oral seja estudada nos últimos anos do currículo de odontologia, em conjunto com outros tópicos em odontologia, como medicina oral. O objetivo desta seção é apresentar de forma concisa as várias interligações entre essas duas matérias a fim de oferecer aos estudantes uma visão ampla e compreensiva da microbiologia oral em uma etapa precoce. De grande importância nesta seção será demonstrar aos estudantes a relevância da microbiologia para a prática da odontologia.

- Microbiota oral residente, ecossistema oral e biofilme dentário
- Microbiologia da cárie dentária
- Microbiologia da doença periodontal
- Infecções dentoalveolares
- Infecções da mucosa oral e das glândulas salivares

CAPÍTULO **31**

Microbiota oral residente, ecossistema oral e biofilme dentário

Microbiota oral residente

A microbiota oral residente compreende quantidade muito diversificada de micro-organismos, incluindo eubactérias, árqueas, fungos, micoplasmas, protozoários e possivelmente grande quantidade de vírus, que pode persistir ao longo do tempo. Esses micro-organismos normalmente vivem em harmonia em uma variedade de hábitats, incluindo dentes, sulco gengival, língua, bochecha, palatos duro e mole e tonsilas. Coletivamente, a microbiota oral tem sido denominada, mais recentemente, **microbioma oral**. As bactérias são o grupo predominante de micro-organismos e existem provavelmente cerca de 500-700 espécies ou filotipos orais comuns, dos quais apenas 50-60% são cultiváveis. A **microbiota não cultivável** restante está sendo identificada atualmente por métodos moleculares. Além disso, a cavidade oral possui grande variedade de sítios (hábitats) com diferentes condições ambientais, o que torna complexo e difícil o estudo da microbiologia oral. Curiosamente, apesar da enorme diversidade e complexidade da microbiota oral, muitos micro-organismos comumente isolados de ecossistemas adjacentes, como o intestino e a pele, não são encontrados na boca, indicando ecologia única e seletiva da cavidade oral em relação à colonização microbiana.

Os principais gêneros bacterianos encontrados na cavidade oral são bem caracterizados pelas técnicas tradicionais baseadas em cultura. As bactérias orais podem ser classificadas primariamente como micro-organismos **Gram-positivos** e **Gram-negativos** e, secundariamente, como **anaeróbios** ou **anaeróbios facultativos** de acordo com a sua necessidade de oxigênio. Alguns micro-organismos orais são mais fortemente associados a doenças do que outros, e uma parte dos micro-organismos parece ser não cultivável. A seguir, uma sinopse dos principais gêneros bacterianos isolados da cavidade oral. Os estudantes devem consultar os capítulos específicos na Parte 3 para obter informações detalhadas sobre esses organismos.

Uma observação sobre a nomenclatura da microbiota oral

Devido ao contínuo avanço na tecnologia molecular, sobretudo em técnicas baseadas nas sequências do RNA ribossomal (RNAr) 16S, a taxonomia microbiana está sempre em constante modificação. Isso representa um desafio, tanto para os estudantes quanto para os cientistas. Apesar dessas mudanças, alguns preferem usar a nomenclatura tradicional, enquanto outros adotam a nova terminologia, levando a uma confusão maior. Desse modo, no texto a seguir, as alterações taxonômicas antigas e recentes são destacadas.

Microbiota da cavidade oral

Cocos Gram-positivos

Gênero *Streptococcus*

Cocos Gram-positivos em cadeia, imóveis, normalmente apresentando proteínas fibrilares de superfície, ocasionalmente encapsulados; anaeróbios facultativos; hemólise variável, sendo a α-hemólise a mais comum; meio seletivo: ágar *mitis salivarius* (MS).

Grupo *mutans*

- **Principais espécies**: *Streptococcus mutans* sorotipos c, e, f, k; *Streptococcus sobrinus* sorotipos d, g; *Streptococcus criceti* (anteriormente *Streptococcus cricetus*) sorotipo a; *Streptococcus ratti* (anteriormente *Streptococcus rattus*) sorotipo b. Amostras orais isoladas de macacos: *Streptococcus ferus*; *Streptococcus macacae*; *Streptococcus downei* sorotipo h.
- **Características da cultura**: colônias altas, convexas e opacas; produção abundante de polissacarídeo extracelular em meios contendo sacarose (Fig. 11.3); meio seletivo: ágar *mitis salivarius* bacitracina sacarose (MSBS).
- **Principais sítios e infecções intraorais**: superfície do dente, cárie dentária.

Grupo *salivarius*

- **Principais espécies**: *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus vestibularis*.
- **Características da cultura**: colônias grandes e mucoides em MS devido à produção de frutanas extracelulares (polímero de frutose com estrutura levano). *Streptococcus vestibularis* não produz polissacarídeo extracelular a partir da sacarose; produz urease e peróxido de hidrogênio, que diminui o pH e contribui para o sistema peroxidase salivar.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: dorso da língua e saliva; *Streptococcus vestibularis* habita principalmente a mucosa vestibular (daí o nome); não é considerado patógeno oral de importância.

Grupo *anginosus*

- **Principais espécies**: *Streptococcus constellatus*; *Streptococcus intermedius*; *Streptococcus anginosus*.
- **Características da cultura**: dependente de dióxido de carbono; forma colônias pequenas e não aderentes em **MS**.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: sulco gengival; infecções dentoalveolares e endodônticas.

Grupo *mitis*

- **Principais espécies**: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis* (anteriormente *Streptococcus sanguis*); *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus cristatus* (anteriormente *Streptococcus crista*), *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus oligofermentans*, *Streptococcus sinensis*, *Streptococcus australis*, *Streptococcus peroris*, *Streptococcus infantis*.
- **Características da cultura**: colônias pequenas, mucoides e aderentes (*Streptococcus sanguinis*) ou não aderentes (*Streptococcus oralis* e *Streptococcus mitis*) em **MS**.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: principalmente biofilmes dentários, língua e bochecha, cárie dentária (?), endocardite infecciosa (exceto *Streptococcus mitis*).

Estreptococos anaeróbios

- **Principais espécies**: *Peptostreptococcus anaerobius*, *Micromonas micros* (anteriormente *Peptostreptococcus micros*), *Finegoldia magnus* (anteriormente *Peptostreptococcus magnus*) e *Peptoniphilus asaccharolyticus* (anteriormente *Peptostreptococcus asaccharolyticus*); grupo acrônimo **GPAC** — cocos anaeróbios Gram-positivos (*Gram-positive anaerobic cocci*).
- **Características da cultura**: anaeróbios estritos, crescimento lento, normalmente não hemolíticos.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: dentes, especialmente dentina cariada, abscessos periodontais e dentoalveolares em cultura mista.

Gênero *Stomatococcus*

- **Principais espécies**: *Stomatococcus* (classificado anteriormente no gênero *Micrococcus*) *mucilagenosus*.
- **Características da cultura**: coagulase-negativos; forma colônias grandes aderentes à superfície do ágar sangue, anaeróbios facultativos.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: língua principalmente, sulco gengival; não é patógeno oportunista importante.

Gêneros *Staphylococcus* e *Micrococcus*

Veja o Capítulo 11.

Bastonetes e bactérias filamentosas Gram-positivas

São micro-organismos comumente isolados do biofilme dentário e incluem actinomicetos, lactobacilos, eubactérias e propionibactérias.

Gênero *Actinomyces*

Bastonetes Gram-positivos curtos e pleomórficos:

- **Principais espécies**: *Actinomyces israelii*, *Actinomyces gerencseriae*, *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces naeslundii* (genoespécies 1 e 2), *Actinomyces myeri*, *Actinomyces georgiae*. O mais importante patógeno humano é o *Actinomyces israelii*.
- **Características da cultura**: fermenta glicose para produzir padrões característicos de ácidos carboxílicos de cadeia curta úteis para definir as espécies; anaeróbios estritos ou facultativos.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: *Actinomyces odontolyticus*, relacionada aos primeiros estágios da desmineralização do esmalte e progressão de pequenas lesões de cárie; *Actinomyces naeslundii*, implicada em cárie de superfície radicular e gengivite; *Actinomyces israelii* é um importante patógeno oportunista causador da actinomicose cervicofacial e ileocecal (Cap. 13). *Actinomyces gerencseriae* e *Actinomyces georgiae* representam componentes menores da microbiota gengival saudável.

Gênero *Lactobacillus*

Bacilos Gram-positivos:

- **Principais espécies**: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus* (outras incluem *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus rhamnosus*).
- **Características da cultura**: catalase-negativos, microaerófilos; exigências nutricionais complexas; acidúricos, pH ótimo 5,5-5,8. Meio seletivo: ágar Rogosa.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: habitantes orais comuns, mas compreendem menos de 1% da microbiota oral. Estão presentes em biofilmes dentários em pequeno número, aumentando em quantidade com o avanço da cárie dentária. Como há boa correlação entre os níveis de lactobacilos na saliva e a ingestão de carboidratos da dieta, contagens de lactobacilos são utilizadas para detectar o potencial cariogênico da dieta.

Gênero *Eubacterium*

Bacilos filamentosos pleomórficos, com variabilidade para coloração de Gram:

- **Principais espécies**: *Eubacterium brachy*, *Eubacterium nodatum*, *Eubacterium saphenum*. (Nota: *Eubacterium timidum* e *Eubacterium lenta*, previamente pertencentes a esse grupo, foram reclassificadas atualmente como *Mogibacterium timidum* e *Eggerthella lenta*, respectivamente.)
- **Características da cultura**: anaeróbios obrigatórios, caracterização mal definida.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: biofilme dentário e cálculo; implicado em cárie e doença periodontal, mas com papel incerto. Representam mais de 50% dos anaeróbios de bolsas periodontais. *Eubacterium yurii* está envolvida na formação de arranjos característicos do biofilme dentário, com aspecto de "espiga de milho" (Fig. 31.1).

Gênero *Propionibacterium*

Bacilos Gram-positivos:

- **Principais espécies**: *Propionibacterium acnes* (inclui *Propionibacterium propionicus*, anteriormente *Arachnia propionica*).
- **Características da cultura**: anaeróbio estrito; morfologicamente indistinguível de *Actinomyces israelii*,

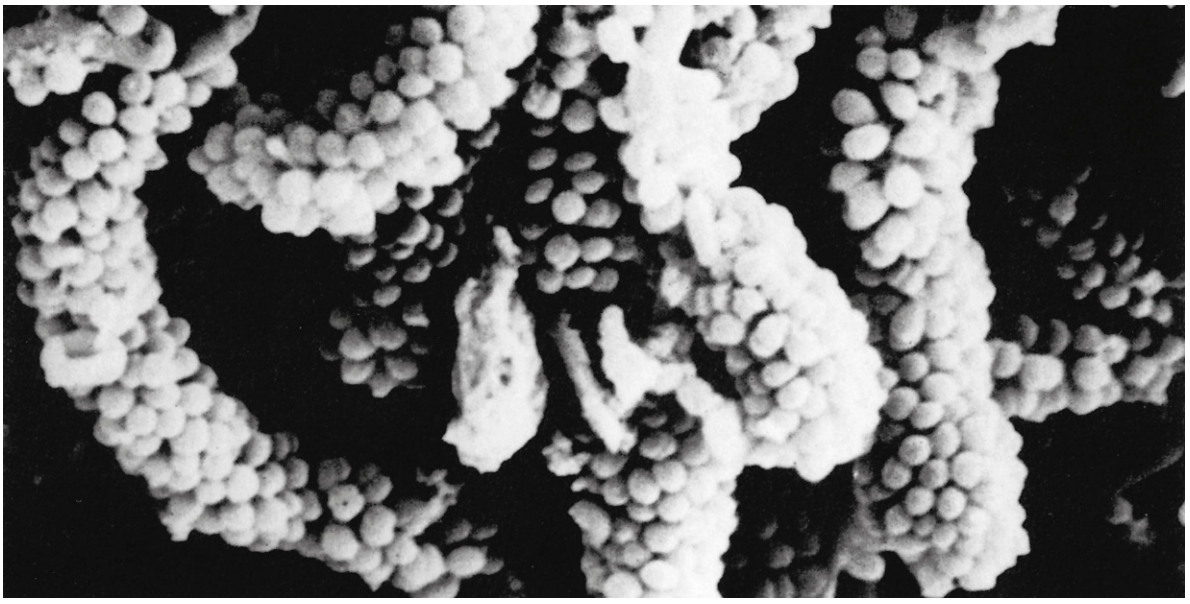


Fig. 31.1 Micrografia eletrônica de varredura de biofilme supragengival mostrando a formação em espiga de milho: cocos agregados ao redor de um micro-organismo filamentoso axial (5.000 ×).

mas produz ácido propiônico a partir da glicose, diferentemente de *Actinomyces israelii*.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: cárie de superfície radicular, biofilmes dentárioss. Possível envolvimento em infecções dentoalveolares.

Outros organismos Gram-positivos de importância

Rothia dentocariosa, bactéria filamentosa ramificada, é um aeróbio estrito, encontrado no biofilme e ocasionalmente isolado a partir de casos de endocardite infecciosa.

Bifidobacterium dentium é um anaeróbio estrito Gram-positivo regularmente isolado de biofilmes dentários. Seu papel em doenças é incerto.

Cocos Gram-negativos

Gênero *Neisseria*

Diplococos Gram-negativos:

- **Principais espécies**: *Neisseria subflava*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria sicca*.
- **Características da cultura**: assacarolíticos e não produtores de polissacarídeos; anaeróbios facultativos.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: isolados em pequeno número a partir da língua, saliva, mucosa oral e biofilme inicial; podem consumir oxigênio nos estágios iniciais da formação do biolfilme e fornecer condições favoráveis ao crescimento de anaeróbios; raramente associados a doenças.

Gênero *Veillonella*

Cocos Gram-negativos pequenos:

- **Principais espécies**: *Veillonella parvula*, *Veillonella dispar*, *Veillonella atypica*.
- **Características da cultura**: anaeróbios estritos; meio seletivo: ágar Rogosa vancomicina. Não produzem glicoquinases e frutoquinase, e, desse modo, não são capazes de metabolizar carboidratos; portanto, utilizam o lactato produzido por outras bactérias, aumentando o pH do biofilme e, assim, são considerados benéficos em relação à cárie dentária.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: isolados da maioria das superfícies, incluindo língua, saliva e biofilmes dentários. Nenhuma associação a doenças.

Bastonetes Gram-negativos — gêneros anaeróbios facultativos e capnofílicos

Gênero *Haemophilus*

Cocobacilos Gram-negativos:

- **Principais espécies**: *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus segnis*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*.
- **Características da cultura**: todas as amostras são anaeróbias facultativas; o crescimento é favorecido em ágar sangue aquecido (chocolate), requerendo hemina (fator X) e/ou nicotinamida adenina dinucleotídeo (fator V) para o crescimento.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: biofilmes dentários, saliva e mucosa; infecções dentoalveolares, sialadenite aguda, endocardite infecciosa.

Gênero *Aggregatibacter*

Cocobacilos Gram-negativos, microaerófilos ou capnofílicos (dependentes de dióxido de carbono).

- **Principal espécie**: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (sorotipos a – e).
- **Características da cultura**: cepas recém-isoladas contêm fímbrias que são perdidas no subcultivo. Produz muitos fatores de virulência, como leucotoxina, epiteliotoxina, toxina distensora citoletal (CDT: *cytolethal distending toxin*), colagenase, proteases que clivam imunoglobulina G (IgG).
- **Principais sítios e infecções intraorais**: bolsas periodontais; implicada em formas agressivas da doença

periodontal (p. ex., periodontite agressiva localizada e generalizada). Frequentemente isolada de infecções cervicofaciais por *Actinomyces* sp. como copatógeno.

Gênero *Eikenella*

Cocobacilos Gram-negativos:

- **Principal espécie**: *Eikenella corrodens*.
- **Características da cultura**: dependente do fator X do sangue, é microaerófila, produzindo colônias com aspecto de corrosão em ágar sangue.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: biofilmes dentários; abscessos dentoalveolares, endocardite infecciosa; possivelmente implicada em algumas formas de periodontite crônica.

Gênero *Capnocytophaga*

Bacilos Gram-negativos fusiformes, dependentes de dióxido de carbono. Apresentam motilidade "deslizante":

- **Principais espécies**: *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga sputigena*, *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga granulose*, *Capnocytophaga haemolytica*.
- **Características da cultura**: capnofílicos, colônias de tamanho médio com borda irregular e espalhamento em torno da colônia.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: biofilme, superfícies mucosas, saliva; infecções em imunocomprometidos, doença periodontal destrutiva (?). Algumas cepas produzem IgA1-protease.

Bacilos Gram-negativos anaeróbios obrigatórios

Representam grande proporção nos biofilmes dentários. A classificação desse grupo de organismos é repleta de dificuldades, mas o advento de novos testes, como a análise de lipídios e abordagens moleculares, tem facilitado, até certo ponto, sua classificação. A maioria dos anaeróbios orais foi previamente classificada como pertencente ao gênero *Bacteroides*. Entretanto, avanços nos métodos taxonômicos mostraram que eles pertencem a dois gêneros principais, atualmente denominados *Porphyromonas* e *Prevotella*, que diferem na capacidade de metabolizar açúcar. Alguns desses organismos produzem pigmentos negros característicos em ágar sangue e são referidos coletivamente como "**bastonetes produtores de pigmento negro**" (**BPPN**) (Fig. 17.1).

Gênero *Porphyromonas*

Bastonetes Gram-negativos pleomórficos, assacarolíticos e imóveis, apresentam seis sorotipos baseados no polissacarídeo capsular (antígeno K):

- **Principais espécies**: *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas catoniae*.
- **Características da cultura**: anaeróbios estritos, necessitam de vitamina K e hemina para o crescimento.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: sulco gengival e biofilme subgengival em pequeno número. Associados a periodontite crônica e abscesso dentoalveolar. *Porphyromonas gingivalis* é altamente virulenta em infecções experimentais, produzindo proteases, uma hemolisina, enzimas degradadoras de colágeno e metabólitos citotóxicos; sua cápsula é um importante atributo de virulência; fímbrias auxiliam a adesão. *Porphyromonas endodontalis* foi isolada pela primeira vez de canais radiculares infectados, o que justifica sua nomenclatura.

Gênero *Prevotella*

Bastonetes Gram-negativos pleomórficos, imóveis; moderadamente assacarolíticos, produtores de ácido acético, succínico e outros ácidos a partir da glicose:

- **Principais espécies**: Espécies pigmentadas incluem *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella loescheii*, *Prevotella corporis*, *Prevotella melaninogenica*; espécies não pigmentadas incluem *Prevotella buccae*, *Prevotella oralis*, *Prevotella oris*, *Prevotella oulora*, *Prevotella veroralis*, *Prevotella dentalis* (*Bacteroides forsythus*, outra espécie não pigmentada considerada importante patógeno periodontal, foi reclassificada como *Tannerella forsythensis* e depois como *Tannerella forsythea*).
- **Características da cultura**: anaeróbios estritos, normalmente necessitam de vitamina K e hemina para o crescimento.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: bolsas periodontais, biofilme dentário; periodontite crônica e abscesso dentoalveolar.

Gênero *Fusobacterium*

Bastonetes Gram-negativos delgados em forma de fuso, com extremidades afiladas (Fig. 18.1):

- **Principais espécies**: *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium alocis*, *Fusobacterium sulci*, *Fusobacterium periodonticum*.
- **Características da cultura**: necessitam de meios ricos para o crescimento e são frequentemente assacarolíticos, anaeróbios estritos, normalmente não hemolíticos. *F. nucleatum* pode produzir amônia e sulfeto de hidrogênio a partir de cisteína e metionina, e é um micro-organismo correlacionado à halitose.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: a espécie mais isolada é *F. nucleatum*; sulco gengival normal, tonsilas (*F. alocis* e *F. sulci*) ou infecções periodontais (*F. periodonticum*); gengivite ulcerativa aguda, abscesso dentoalveolar.

Gênero *Leptotrichia*

Bactérias filamentosas Gram-negativas com pelo menos uma extremidade afilada:

- **Principal espécie**: *Leptotrichia buccalis*.
- **Características da cultura**: anaeróbios estritos, com colônias semelhantes a fusobactérias.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: biofilme dentário. Nenhuma associação conhecida a doenças.

Gênero *Wolinella*

Bacilos Gram-negativos curvos, móveis por flagelos polares:

- **Principal espécie**: *Wolinella succinogenes* (as espécies *Wolinella recta* e *Wolinella curva* foram reclassificadas como gênero *Campylobacter*).
- **Características da cultura**: anaeróbio estrito.

- **Principais sítios e infecções intraorais**: sulco gengival. Possível envolvimento na doença periodontal destrutiva.

Gênero *Selenomonas*

Células Gram-negativas curvas com tufos de flagelos:

- **Principal espécie**: *Selenomonas sputigena*, *Selenomonas noxia*, *Selenomonas fleggei*, *Selenomonas inflexi*, *Selenomonas diane*.
- **Características da cultura**: anaeróbio estrito.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: sulco gengival. Nenhuma associação conhecida a doenças.

Gênero *Treponema*

Células helicoidais fracamente Gram-negativas móveis, em três tamanhos principais (grande, médio e pequeno):

- **Principais espécies**: *Treponema denticola*, *Treponema macrodentium*, *Treponema skoliodontium*, *Treponema socranskii*, *Treponema maltophilum*, *Treponema amylovarum*, *Treponema vincentii*.
- **Características da cultura**: todos os treponemas são anaeróbios estritos e difíceis de cultivar. Necessitam de meios enriquecidos com soro. Apresentam pobre caracterização; *T. denticola* é assacarolítica; *T. socranskii* fermenta carboidratos a ácidos acético, lático e succínico.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: *T. denticola* é mais proteolítica que outras e produz prolina aminopeptidase e protease arginina-específica. Degrada colágeno e gelatina. Encontrada no sulco gengival; fortemente associada à gengivite ulcerativa aguda e doença periodontal destrutiva.

Uma observação sobre bactérias não cultiváveis

Como exposto anteriormente, estima-se que apenas cerca de 50% das bactérias orais que podem ser visualizadas por microscopia podem ser cultivadas empregando as técnicas de cultura tradicionais em laboratório. A identidade e o papel das **bactérias não cultiváveis** é sobretudo um enigma. Existem duas razões principais que impedem o cultivo dessas bactérias. Primeiro, suas necessidades nutricionais são desconhecidas; segundo, as mesmas coexistem em um ecossistema favorável em paralelo com micro-organismos vizinhos que as sustentam, tanto nutricional como fisicamente (por intermédio de uma hierarquia de arquitetura intrincada) (Figs. 31.1 e 31.2). Alguns exemplos de novas espécies e clones de bactérias detectadas em biofilmes subgengivais usando RNAr 16S e outras técnicas, como pirossequenciamento, são dados na Tabela 31.1.

Protozoários orais

Gênero *Entamoeba*

Amebas grandes e móveis, com aproximadamente 12 μm de diâmetro:

- **Principal espécie**: *Entamoeba gingivalis*.
- **Características da cultura**: anaeróbio estrito; meio complexo; não pode ser facilmente cultivado.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: tecidos periodontais, especialmente em pacientes que receberam radioterapia e estão em tratamento com metronidazol. Quando há, seu papel na doença periodontal é incerto.

Tabela 31.1 Exemplos de novas espécies e clones de bactérias detectadas em placas subgengivais usando RNAr 16S e outras técnicas, como pirossequenciamento

Espécies nomeadas	Novos filotipos
Atopobium parvulum	Clone *Selenomonas*
Cantonella morbii	Clone *Megasphaera*
Slackia exigua	Clone *Eubacterium*
Filifactor alocis	TM7 (clone 1025)
Dialister pneumosintes	Clone *Deferribacteres*

Nota: o significado do isolamento dessas amostras e o seu papel em doenças orais ainda são especulativos.

Gênero *Trichomonas*

Protozoários flagelados, com aproximadamente 7,5 μm de diâmetro:

- **Principal espécie**: *Trichomonas tenax*.
- **Características da cultura**: anaeróbio estrito; meio complexo; difícil crescimento em cultura pura.
- **Principais sítios e infecções intraorais**: sulco gengival; seu papel em doenças é incerto.

Para infecções por micoplasmas e fungos da cavidade oral, veja os Capítulos 20 e 22, respectivamente.

O ecossistema oral

A ecologia é o estudo das relações entre os seres vivos e o seu ambiente. O entendimento da ecologia oral é essencial para compreender a patogênese de doenças causadas por bactérias orais, como a cárie e a doença periodontal.

O ambiente oral

A boca humana é revestida por **epitélio pavimentoso estratificado**. Este é modificado em áreas de acordo com a função (p. ex., a língua) e interrompido por outras estruturas, como os dentes e os dutos salivares. Os tecidos gengivais formam o sulco gengival em torno de cada dente, no qual ocorre contínuo exsudato de **fluido crevicular** (ou fluido gengival). Uma fina camada de saliva banha a superfície da mucosa oral.

A boca, por ser uma extensão de um sítio externo do organismo, possui microbiota residente. Essa microbiota **comensal** (ou indígena ou residente) existe em harmonia com o hospedeiro. Por outro lado, a ocorrência de desequilíbrio nessa relação pode acarretar condições para doença. As doenças odontológicas predominantes em seres humanos (cárie e doença periodontal) são causadas dessa forma. Além da microbiota comensal, existem outras (como os coliformes) que sobrevivem na boca apenas por curtos períodos (**microbiota transitória**). Essa microbiota transitória não pode se estabelecer no ambiente oral devido à pressão ecológica, isto é, a **resistência à colonização** exercida pela microbiota residente. De fato, a microbiota residente é considerada crítica na defesa da porta de entrada do sistema digestório, combatendo micro-organismos patogênicos.

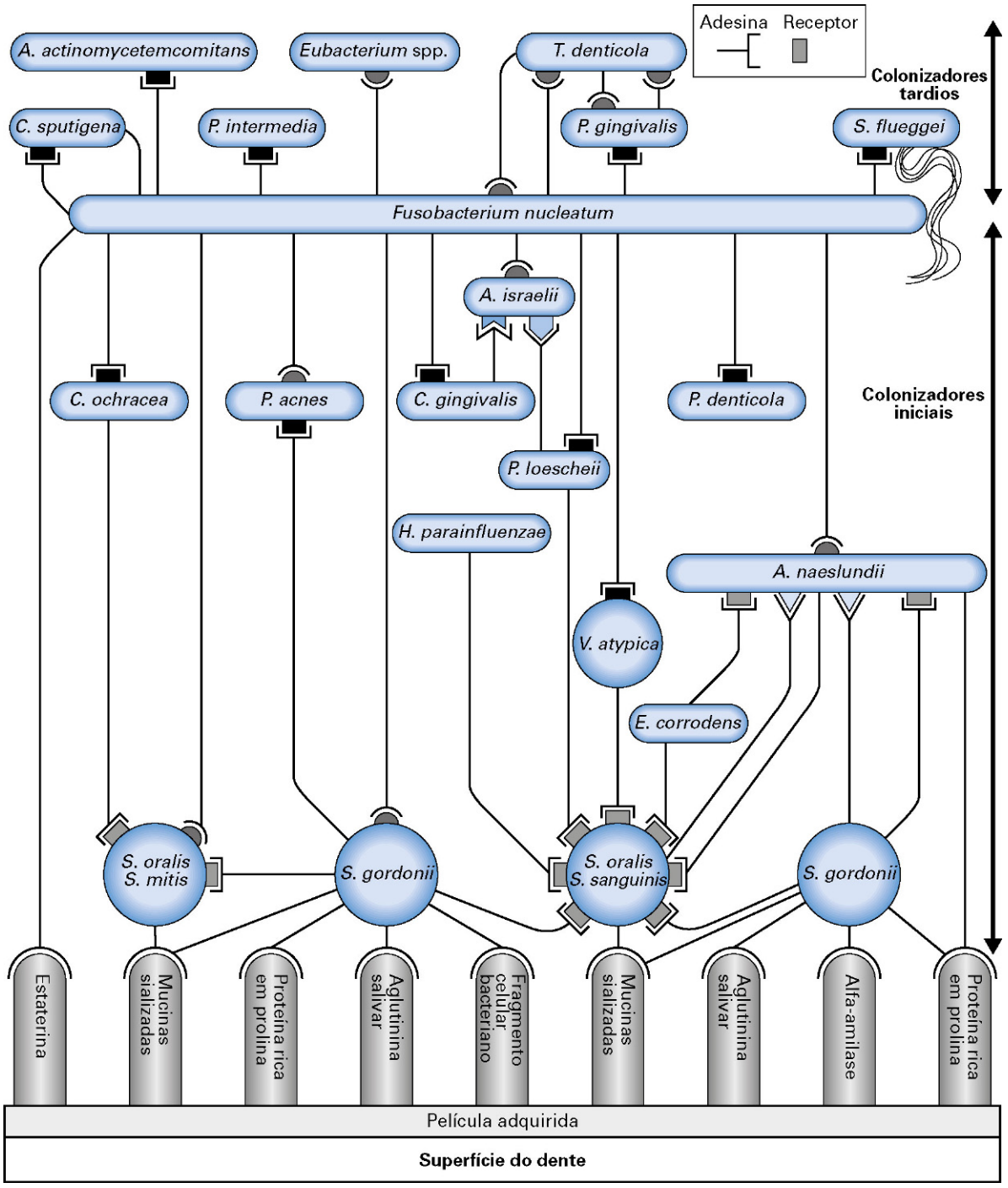


Fig. 31.2 Figura esquemática sanguinisilustrando as diferentes interações de espécies microbianas orais que levam à formação do biofilme dentário. *(Reproduzida de Kolenbander, PE, Andersen, RN, Blehert, DS, Egland, PG, Foster, JS, Palmer, RJ, Jr (2002). Communication among oral bacteria. Microbiology and Molecular Biology Reviews 66:486-505, com permissão.)*

O ecossistema oral compreende a interação entre a microbiota residente, os diferentes sítios da cavidade oral onde ela reside (isto é, hábitats) e demais tecidos orais associados.

Hábitats orais

Os principais hábitats orais são:

- mucosa bucal
- dorso da língua
- superfícies do dente (supragengival e subgengival)
- epitélio crevicular (epitélio do sulco gengival)
- aparelhos protéticos e ortodônticos, se presentes.

Mucosa bucal e dorso da língua

Características especiais e nichos da mucosa oral contribuem para a diversidade da microbiota; por exemplo, a mucosa da bochecha é relativamente pouco colonizada, enquanto a superfície papilar da língua é altamente colonizada, pois as papilas fornecem

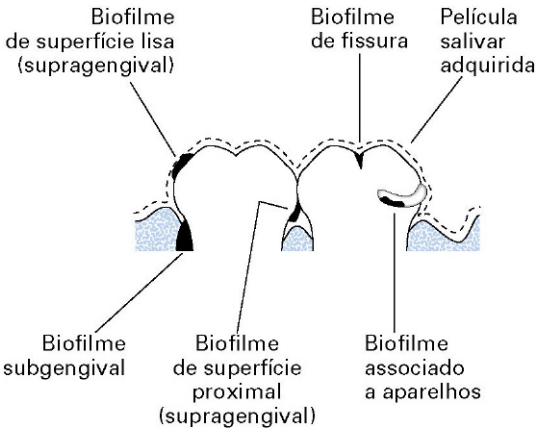


Fig. 31.3 Hábitats associados a superfícies do dente e nomenclatura do biofilme derivada desses hábitats.

um refúgio seguro. A superfície papilar da língua possui baixo potencial redox (E_h), promovendo o crescimento da microbiota anaeróbia e, assim, pode servir como reservatório para alguns anaeróbios Gram-negativos implicados em doenças periodontais. Além disso, as mucosas queratinizadas e não queratinizadas podem oferecer refúgio para variantes da microbiota oral.

Dentes

As superfícies dos dentes são as únicas áreas sem suprimento sanguíneo do organismo que albergam população microbiana. Grandes massas bacterianas e seus produtos se acumulam nas superfícies dos dentes formando o biofilme dentário, presentes tanto na saúde como na doença. O biofilme dentário é um exemplo clássico de **biofilme natural** e o principal agente iniciador da cárie e da doença periodontal. Nessas situações, há uma mudança na composição da microbiota do biofilme substituindo as espécies que predominam na saúde (Caps. 32 e 33).

Uma variedade de hábitats está associada à superfície dentária (Fig. 31.3). A natureza da comunidade bacteriana varia dependendo do dente em questão e do grau de exposição ao ambiente: superfícies lisas são colonizadas por um número menor de espécies do que cicatrículas e fissuras; superfícies subgengivais são mais anaeróbias do que superfícies supragengivais.

Epitélio crevicular e sulco gengival

Embora esse hábitat seja apenas uma pequena região do ambiente oral, as bactérias que colonizam a área crevicular desempenham um papel crítico na iniciação e no desenvolvimento da doença gengival e periodontal. Uma vasta literatura sobre esse assunto está disponível.

Aparelhos protéticos e ortodônticos

Se presentes e não mantidos rigorosamente limpos, os aparelhos odontológicos podem atuar como reservatórios inanimados de bactérias e leveduras. As leveduras na superfície interna de próteses totais podem iniciar estomatite protética associada à *Candida* spp., principalmente quando de má higiene da prótese total.

Fatores moduladores do crescimento microbiano

Diferentes microambientes na boca suportam sua própria microbiota, que difere tanto qualitativa como quantitativamente. As razões para essas variações são complexas e incluem fatores anatômicos, salivares, do fluido crevicular e microbianos, entre outros.

Fatores anatômicos

Áreas de estagnação bacteriana são criadas como resultado:

- da forma dos dentes
- da topografia dos dentes (p. ex., sulcos oclusais)
- do mau posicionamento dos dentes
- da qualidade questionável dos tratamentos odontológicos (p. ex., restaurações mal adaptadas, próteses parciais removíveis inadequadas)
- do epitélio sulcular não queratinizado.

Essas áreas são difíceis de higienizar, tanto pela ação de lavagem natural da saliva como por escovação do dente.

Saliva

A saliva total (mista) que banha as superfícies orais é derivada das glândulas salivares maiores (parótidas, submandibular e sublingual) e menores (labial, lingual, bucal e palatal). É uma mistura complexa de íons inorgânicos, incluindo sódio, potássio, cálcio, cloro, bicarbonato e fosfato. A concentração desses íons varia diariamente e em saliva estimulada ou em repouso. Os principais constituintes orgânicos da saliva são proteínas e glicoproteínas (como a mucina), que modulam o crescimento bacteriano (Tabela 31.2) das seguintes formas:

- adsorção nas superfícies do dentes formando **película salivar**, um filme condicionante que facilita a adesão bacteriana
- atuando como fonte primária e prontamente disponível de **nutrientes** (carboidratos e proteínas)
- **agregação de bactérias**, facilitando sua remoção da boca ou deposição em superfícies, contribuindo para a formação do biofilme
- **inibição do crescimento** de organismos exógenos por fatores de defesa não específicos, como lisozima, lactoferrina e histatinas, que são bactericidas e fungicidas, e fatores de defesa específicos (p. ex., Igs, principalmente IgA, inibidora de protease liberada por leucócitos salivares [SLPI: *salivary leukocyte protease inhibitor*], que inativa o vírus da imunodeficiência humana).
- manutenção do pH com sua eficiente capacidade tamponante (saliva ácida promove o crescimento de bactérias cariogênicas).*

Fluido crevicular gengival

Existe um contínuo, embora lento, fluxo de fluido crevicular gengival em indivíduos saudáveis, o qual aumenta durante a inflamação (p. ex., gengivite). A composição do fluido crevicular é similar ao do soro e, assim, o sulco é protegido pelos fatores de defesa específicos e não específicos presentes no soro. O fluido crevicular pode influenciar a ecologia do sulco por:

- **remover** os micro-organismos do sulco
- atuar como fonte primária de **nutrientes**: bactérias proteolíticas e sacarolíticas no sulco podem utilizar o fluido crevicular como fonte de peptídeos, aminoácidos e carboidratos para o crescimento; cofatores essenciais (p. ex., hemina) podem ser obtidos pela degradação de moléculas que contêm o composto heme, como a hemoglobina

*__Nota da Revisão Científica:__ Há autores que afirmam que o pH da saliva não é importante, mas sim o pH do biofilme.

Tabela 31.2 Fatores de defesa específicos e não específicos da boca

Fatores de defesa	Função principal
Não específicos	
Descamação do epitélio	Remoção física de micro-organismos
Fluxo salivar	Remoção física de micro-organismos
Mucina/aglutininas	Remoção física de micro-organismos
Lisozima	Lise celular (bactericida, fungicida)
Lactoferrina	Sequestro de ferro (bactericida, fungicida)
Apolactoferrina	Sequestro de ferro (bactericida, fungicida)
Sistema sialoperoxidase	Produção de hipotiocianito (pH neutro), produção de ácido hipotiocianoso (baixo pH)
Peptídeos ricos em histidina	Atividade antibacteriana e antifúngica
Inibidor de protease secretado por leucócitos (SLPI)	Bloqueia receptores da superfície celular necessários para a entrada do HIV
Específicos	
Linfócitos intraepiteliais e células de Langerhans	Barreira celular contra bactérias e/ou antígenos invasores
IgA secretória	Previne adesão e metabolismo microbiano
IgG, IgA, IgM	Previne adesão microbiana, opsoninas e ativadores do complemento
Complemento	Ativa neutrófilos
Neutrófilos/macrófagos	Fagocitose

HIV, vírus da imunodeficiência humana; Ig, imunoglobulina.
(Veja também Tabelas 8.1, 8.2 e 8.3.)

- **manter** as condições de **pH**
- fornecer fatores de **defesa** específicos e não específicos: IgG predomina (IgM e IgA estão presentes em menor proporção)
- **fagocitose**: 95% dos leucócitos no fluido crevicular são polimorfonucleares neutrófilos.

Fatores microbianos

Os micro-organismos no ambiente oral podem interagir entre si facilitando ou suprimindo o crescimento das bactérias adjacentes. Os mecanismos que atuam na interação microbiana incluem:

- **competição por receptores** para adesão antes da ocupação de sítios de colonização e prevenir fixação de micro-organismos "recém-chegados"
- **produção de toxinas**, como bacteriocinas, que matam células da mesma espécies ou de outras espécies bacterianas; por exemplo, *Streptococcus salivarius* produz um inibidor (enocina) que inibe *Streptococcus pyogenes*
- formação de produtos finais metabólicos, como ácidos carboxílicos de cadeia curta, que **diminuem o pH** e atuam como agentes antagonistas para alguns micro-organismos
- uso de produtos finais metabólicos de outras bactérias para fins **nutricionais** (p. ex., *Veillonella* spp. utiliza ácidos produzidos por *Streptococcus mutans*)
- **coagregação** com as mesmas espécies (homotípica) ou diferentes espécies (heterotípica) bacterianas, por exemplo, formação em espiga de milho (Fig. 31.1).

Esses mecanismos, que permitem à microbiota comensal oral suprimir, inibir ou impedir o crescimento de organismos exógenos não orais e que os excluem de seu hábitat, são chamados de **resistência à colonização**.

Fatores diversos

pH ambiental local

Muitos micro-organismos necessitam de pH neutro para o crescimento. A acidez da maioria das superfícies orais é regulada pela saliva (pH médio 6,7). Dependendo da frequência de ingestão de carboidratos da dieta, o pH do biofilme pode cair até 5,0 como resultado do metabolismo bacteriano. Nessas condições, as bactérias acidófilas podem crescer bem (p. ex., lactobacilos), enquanto outras são eliminadas por inibição competitiva.

Potencial de oxidação-redução

O potencial de oxidação-redução do ambiente (E_h) varia em diferentes regiões da boca. Por exemplo, o potencial redox cai durante o desenvolvimento do biofilme de um E_h inicial maior que +200 mV (altamente oxidado) para −141 mV (altamente reduzido) após sete dias. Essas flutuações favorecem o crescimento de diferentes grupos de bactérias.

Terapia antimicrobiana

Antibióticos sistêmicos ou tópicos e antissépticos afetam a microbiota oral; por exemplo, antibióticos de amplo espectro, como a tetraciclina, podem eliminar a maior parte da microbiota endógena e favorecer a emergência de espécies de levedura.

Dieta

Carboidratos fermentáveis são as principais classes de compostos que alteram a ecologia oral. Eles atuam como a principal fonte de nutrientes, promovendo o crescimento de microbiota acidogênica. A produção de polissacarídeos extracelulares facilita a aderência de organismos a superfícies, enquanto polissacarídeos intracelulares servem como reserva de nutrientes.

Fatores iatrogênicos

Procedimentos como a raspagem dentária podem alterar radicalmente a composição da microbiota da bolsa periodontal de sítios afetados, favorecendo a colonização desses sítios pela microbiota associada à saúde.

Nutrição de bactérias orais

As bactérias orais obtêm seus nutrientes a partir de uma série de fontes. Elas incluem **recursos do hospedeiro**:

- resíduos da dieta do hospedeiro sempre presentes na cavidade oral (p. ex., sacarose, amido)
- constituintes da saliva (p. ex., glicoproteínas, minerais, vitaminas)
- exsudato crevicular (p. ex., proteínas)
- ambiente gasoso (embora a maioria necessite apenas de um nível de oxigênio muito baixo)

e **recursos microbianos:**

- produtos bacterianos extracelulares de bactérias adjacentes, sobretudo em comunidades densas em biofilmes
- grânulos de reserva de nutrientes intracelulares (glicogênio).

Aquisição da microbiota oral residente

1. A boca da criança é estéril na ocasião do nascimento, exceto talvez por poucos micro-organismos adquiridos da mãe a partir do canal do parto.
2. Poucas horas depois, os micro-organismos da boca da mãe (ou da enfermeira) e possivelmente alguns micro-organismos do ambiente se estabelecem na boca.
3. Essas **espécies pioneiras** são normalmente estreptococos que aderem ao epitélio da mucosa (p. ex., *Streptococcus salivarius*).
4. A atividade metabólica da comunidade pioneira altera o ambiente oral, facilitando a colonização por outros gêneros e espécies bacterianas. Por exemplo, *Streptococcus salivarius* produz polímeros extracelulares a partir da sacarose, que facilita a fixação de outras bactérias (Fig. 31.2).
5. Quando a composição desse complexo ecossistema (compreendendo diversos gêneros e espécies em números variáveis) atinge o equilíbrio, diz-se que existe uma **comunidade clímax**. (*Nota*: esse é um sistema altamente dinâmico.)
6. A microbiota oral da criança, ao completar um ano de idade, normalmente consiste em estreptococos, estafilococos, neisserias e lactobacilos, em conjunto com alguns anaeróbios como *Veillonella* spp. e fusobactérias. Espécies de *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Prevotella* e *Fusobacterium* são isoladas com menor frequência.
7. A próxima mudança significativa nessa comunidade ocorre durante e após a erupção dentária, quando surgem mais dois nichos para a colonização bacteriana: o tecido duro da superfície de esmalte e o sulco gengival. Micro-organismos que preferem a colonização do tecido duro, como *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis* e *Actinomyces* spp., colonizam então seletivamente as superfícies de esmalte e aqueles que preferem ambientes anaeróbios, como *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. e espiroquetas, colonizam os tecidos do sulco gengival. Entretanto, os anaeróbios não aparecem em número significativo até a adolescência. Por exemplo, apenas 18-40% das crianças com cinco anos de idade possuem espiroquetas e anaeróbios produtores de pigmento negro comparadas aos 90% dos indivíduos com 13-16 anos de idade.
8. Uma segunda infância (em termos de colonização bacteriana oral) é alcançada se o indivíduo perder todos os dentes em consequência da senilidade.* As bactérias que colonizam a boca nesse estágio são muito similares àquelas encontradas em crianças antes da erupção dentária.
9. A introdução de aparelhos protéticos nesse estágio muda mais uma vez a composição microbiana. Após a introdução de próteses totais acrílicas aumenta particularmente o crescimento de espécies de *Candida*, enquanto atualmente sabe-se que a prevalência de *Staphylococcus aureus* e lactobacilos é alta em indivíduos com idade igual ou superior a 70 anos. O biofilme das próteses totais é mais ou menos semelhante ao biofilme do esmalte, podendo albergar também contagens significativas de levedura.

*__Nota da Revisão Científica:__ Há autores que afirmam que a senilidade não leva à perda de dentes. Isso ocorre em função de doenças (cárie e doença periodontal).

Biofilme dentário

O biofilme dentário é uma comunidade microbiana persistente, que se desenvolve nas superfícies de tecidos moles e duros da boca, compreendendo bactérias vivas, mortas, inviáveis e seus produtos extracelulares, em conjunto com compostos do hospedeiro derivados, principalmente, da saliva.

Composição

Os organismos do biofilme dentário são envolvidos por uma matriz orgânica, que compreende cerca de 30% do volume total. A matriz é derivada de produtos do hospedeiro e dos constituintes do biofilme. Na área da gengiva, proteínas do exsudato crevicular são incorporadas ao biofilme dentário. A matriz atua como reserva de nutrientes e como fator de aderência, ligando os organismos entre si e às várias superfícies.

A composição microbiana de biofilme dentário pode variar amplamente entre os indivíduos; em algumas pessoas, o biofilme se forma rápida ou lentamente. Além disso, existem grandes variações na composição do biofilme no mesmo indivíduo, por exemplo:

- em diferentes sítios do mesmo dente
- no mesmo sítio em dentes diferentes
- em diferentes momentos no mesmo sítio do dente.

Distribuição

O biofilme dentário é encontrado nas superfícies do dente e de aparelhos, especialmente em casos de má higiene oral. Em geral, ele é encontrado nas áreas anatômicas protegidas das defesas do hospedeiro, por exemplo, sulcos oclusais, áreas interproximais ou em torno do sulco gengival. As amostras de biofilme são descritas em relação ao seu sítio de origem e categorizadas como **supragengivais**:

- biofilme de fissura — principalmente em fissuras de molares
- biofilmes proximais — abaixo dos pontos de contato dos dentes
- biofilme de superfície lisa — por exemplo, superfícies vestibular e palatina/lingual.

São **subgengivais** ou associados a aparelhos:

- próteses totais ou parciais
- biofilme relacionado a aparelho ortodôntico.

Aderência microbiana e formação do biofilme dentário

A aderência de um micro-organismo a uma superfície oral é pré-requisito para a colonização e o passo inicial que pode levar à infecção subsequente ou à invasão de tecidos. A Figura 31.4 mostra a complexa interação dos fatores que previnem a colonização microbiana em superfícies orais.

Formação do biofilme dentário

A formação do biofilme dentário é um processo complexo que envolve uma série de etapas diferentes:

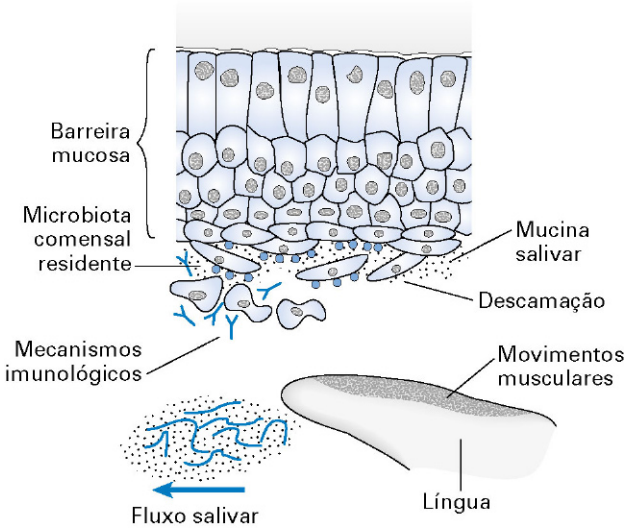


Fig. 31.4 Fatores que afetam a colonização microbiana da mucosa oral.

1. **Formação da película adquirida.** A adsorção de moléculas bacteriana e do hospedeiro forma a película salivar adquirida. Uma fina camada de glicoproteínas da saliva se deposita sobre a superfície de um dente em poucos minutos de exposição ao ambiente oral. As bactérias orais se fixam inicialmente na película e não diretamente no esmalte (isto é, hidroxiapatita).
2. **Transporte.** As bactérias se aproximam da superfície do dente antes da fixação, por meio do fluxo salivar normal, movimento browniano ou quimiotaxia.
3. **Interações de longo alcance** envolvem interações físico-químicas entre a superfície da célula microbiana e o dente revestido com a película. A interação de forças de van der Waals e repulsão eletrostática produz uma fase reversível de uma rede de adesão.
4. **Interações de curto alcance** consistem em reações estereoquímicas entre adesinas da superfície da célula microbiana e receptores na película adquirida. A presença de polímeros extracelulares entre os micro-organismos e a superfície auxilia a ancoragem dos micro-organismos, tornando a fase irreversível, com posterior multiplicação dos micro-organismos sobre a superfície virgem. O tempo de multiplicação das bactérias do biofilme pode variar consideravelmente (de minutos a horas), tanto entre diferentes espécies como entre membros da mesma espécie, dependendo das condições ambientais.
5. **Coagregação e coadesão.** Novas bactérias se fixam à primeira geração de células já aderidas, podendo ser bactérias do mesmo gênero ou de diferentes gêneros, porém compatíveis (Fig. 31.2).
6. **Formação do biofilme.** O processo anterior continua, resultando em crescimento confluente e na formação de um biofilme que sofre maturação à medida que o tempo passa. Define-se biofilme como uma comunidade complexa e funcional de uma ou mais espécies de micro-organismos, envolta em uma matriz polissacarídica e ligadas entre si ou a uma superfície sólida. Essa superfície pode ser inerte, como o esmalte do dente, próteses acrílicas ou cateteres plásticos e, alternativamente, uma superfície viva/orgânica, como uma válvula cardíaca. A arquitetura do biofilme não apresenta estrutura plana e compacta, semelhante a um pedaço de concreto. Os agregados de organismos são dispostos em colunas ou em estruturas em forma de cogumelos, intercalados com canais de água que eliminam os metabólitos e trazem os nutrientes.

Assim, a formação do biofilme é um processo de colonização complexo, competitivo, sequencial e dinâmico; em biofilmes dentais, essa complexidade é maior devido à participação de diferentes categorias de bactérias orais. Especificamente, o **grupo pioneiro** de organismos que colonizam seletivamente a película salivar durante a formação do biofilme é de cocos e bastonetes Gram-positivos. Estes são seguidos por cocos e bastonetes Gram-negativos e, finalmente, por bactérias filamentosas, fusobactérias, espirilos e espiroquetas. Um exemplo de sucessão natural da microbiota do biofilme foi elegantemente demonstrado em estudos de "gengivite experimental", nos quais grupos de indivíduos, inicialmente submetidos a higiene oral meticulosa, foram acompanhados durante um período sem higiene oral e a microbiota em desenvolvimento foi monitorada. A Figura 31.5 mostra os resultados de tal estudo.

Um importante componente do biofilme é a **matriz extracelular**. Ela compreende polissacarídeos microbianos e camadas adicionais de glicoproteínas da saliva (ou componentes do fluido crevicular, dependendo do sítio). Os produtos metabólicos dos colonizadores iniciais do biofilme podem alterar radicalmente o ambiente próximo (p. ex., criar baixo potencial redox adequado para anaeróbios), levando à colonização por novos habitantes, resultando em aumento gradual na complexidade, biomassa e densidade microbiana. Como consequência desse processo dinâmico, a massa do biofilme dentário atinge tamanho crítico em que se estabelece um equilíbrio entre a deposição e a perda de bactérias; essa comunidade é denominada **comunidade clímax** (Fig. 31.6).

A **biologia molecular** da formação do biofilme é complexa. As bactérias do biofilme parecem manter sua complexa estrutura por intermédio da secreção contínua de baixos níveis de moléculas chamadas **moléculas *quorum-sensing*** (p. ex., moléculas de acil-homosserina lactona e autoindutor 2), que coordenam a expressão gênica. À medida que o número de micro-organismos do biofilme aumenta, há aumento simultâneo e proporcional nos sinais de *quorum-sensing*. Esses sinais ativam genes que podem estar associados à produção adicional de polissacarídeos extracelulares, à redução do metabolismo (para bactérias do interior da matriz) ou à produção de fatores de virulência, incluindo genes que inativam antimicrobianos.

Desprendimento

As bactérias que colonizam essa comunidade clímax podem se desprender e entrar na fase **planctônica** (isto é, suspensas na saliva), podendo ser transportadas para um novo sítio de colonização e reiniciar assim o ciclo de formação do biofilme.

Observações adicionais sobre biofilme

A percepção do fato de que até 65% das infecções em seres humanos são causadas por micro-organismos envoltos em biofilmes (isto é, organismos sésseis), ao contrário das formas planctônicas ou de vida livre, resultou em muita pesquisa e extensa literatura sobre o comportamento desses dois estilos de vida dos micro-organismos bastante divergentes. Há também um predomínio de biofilmes na natureza; por exemplo, as camadas limosas que crescem em água parada ou em tubulações de água (veja o Cap. 37 para informações sobre biofilmes em tubulações de água em unidades odontológicas). Em termos

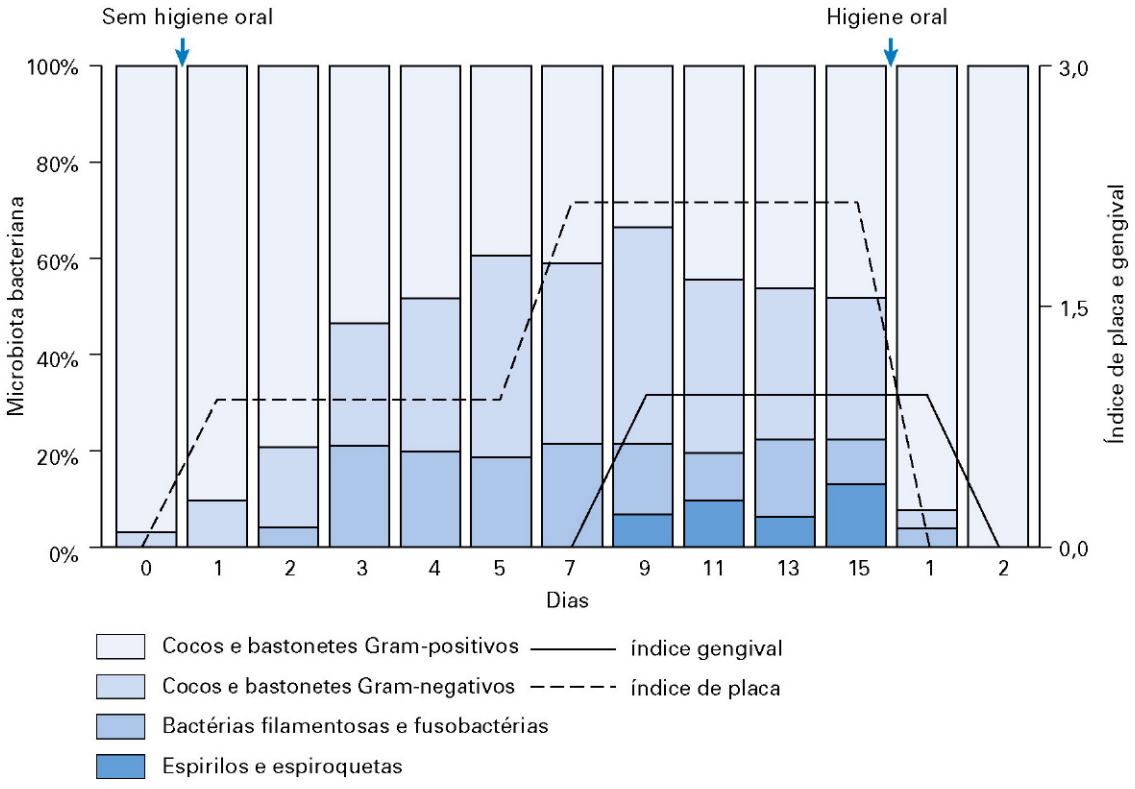


Fig. 31.5 Resultados de um estudo experimental mostrando os grupos predominantes de organismos compreendendo os pioneiros e a comunidade clímax do biofilme. Observe a relação entre o índice de placa e o índice gengival.

clínicos, sabe-se que os micro-organismos do biofilme são mais resistentes aos antibióticos e agentes quimioterápicos que seus homólogos planctônicos (Cap. 5). O problema da resistência aos antimicrobianos, contudo, não é a maior preocupação em biofilmes dentais devido à sua fácil acessibilidade às medidas de limpeza mecânica. Entretanto, a resistência aos antimicrobianos em biofilmes localizados em outros sítios de doença (p. ex., infecções respiratórias por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística) é um importante problema terapêutico.

Formação do cálculo

Os íons cálcio e fosfato derivados da saliva podem se depositar em camadas mais profundas do biofilme dentário (já que a saliva é supersaturada em relação a esses íons). Se o biofilme crescer livremente, as bactérias em degeneração em uma comunidade clímax podem atuar como agentes propagadores da mineralização. O processo é acelerado por fosfatases e proteases bacterianas que degradam alguns inibidores de calcificação na saliva (estaterina e proteínas ricas em prolina). Esses processos levam à formação de cristais insolúveis de fosfato de cálcio que se unem para formar uma massa calcificada de biofilme, denominada **cálculo**.

Hoje em dia, muitos dentifrícios contêm compostos de pirofosfato que adsorvem o excesso de íons cálcio, reduzindo assim a deposição mineral no biofilme. Em geral, o cálculo maduro é composto por 80% (peso seco) de material mineralizado, principalmente hidroxiapatita, e o restante (20%) de compostos orgânicos.

Estrutura

A Figura 31.6 mostra a estrutura do cálculo. A microbiota predominante é composta por cocos, bacilos e bactérias filamentosas (especialmente nas camadas externas) e, ocasionalmente, organismos espiralados. As bactérias próximas à superfície de esmalte tendem a apresentar citoplasma reduzido em relação à parede celular, sugerindo que elas são metabolicamente inativas. O cálculo supragengival contém mais organismos Gram-positivos, enquanto o cálculo subgengival geralmente apresenta mais espécies Gram-negativas.

Em algumas áreas (especialmente a superfície externa), os cocos se fixam e crescem na superfície de micro-organismos filamentosos, gerando um arranjo em "espiga de milho". As bactérias filamentosas tendem a se orientar em ângulos retos em relação à superfície de esmalte, produzindo um efeito em paliçada (como livros em uma prateleira).

O citoplasma de algumas bactérias (principalmente cocos) contém grânulos de reserva de nutrientes semelhantes ao glicogênio, disponíveis como fonte imediata de nutrição durante períodos de adversidade.

O cálculo possui uma superfície áspera e é poroso, servindo como reservatório ideal para toxinas e endotoxinas bacterianas que são nocivas ao periodonto (p. ex., lipopolissacarídeos [LPS]). Desse modo, a remoção do cálculo é essencial para a manutenção de uma boa saúde periodontal.

O papel do biofilme dentário na cárie e na doença periodontal é discutido nos Capítulos 32 e 33, respectivamente.

Papel da microbiota oral em infecções sistêmicas

Recentemente, foi reconhecido que doenças orais relacionadas ao biofilme, especialmente na periodontite, podem alterar o curso e a patogênese de uma série de doenças sistêmicas. São elas:

- doença cardiovascular
  - endocardite infecciosa

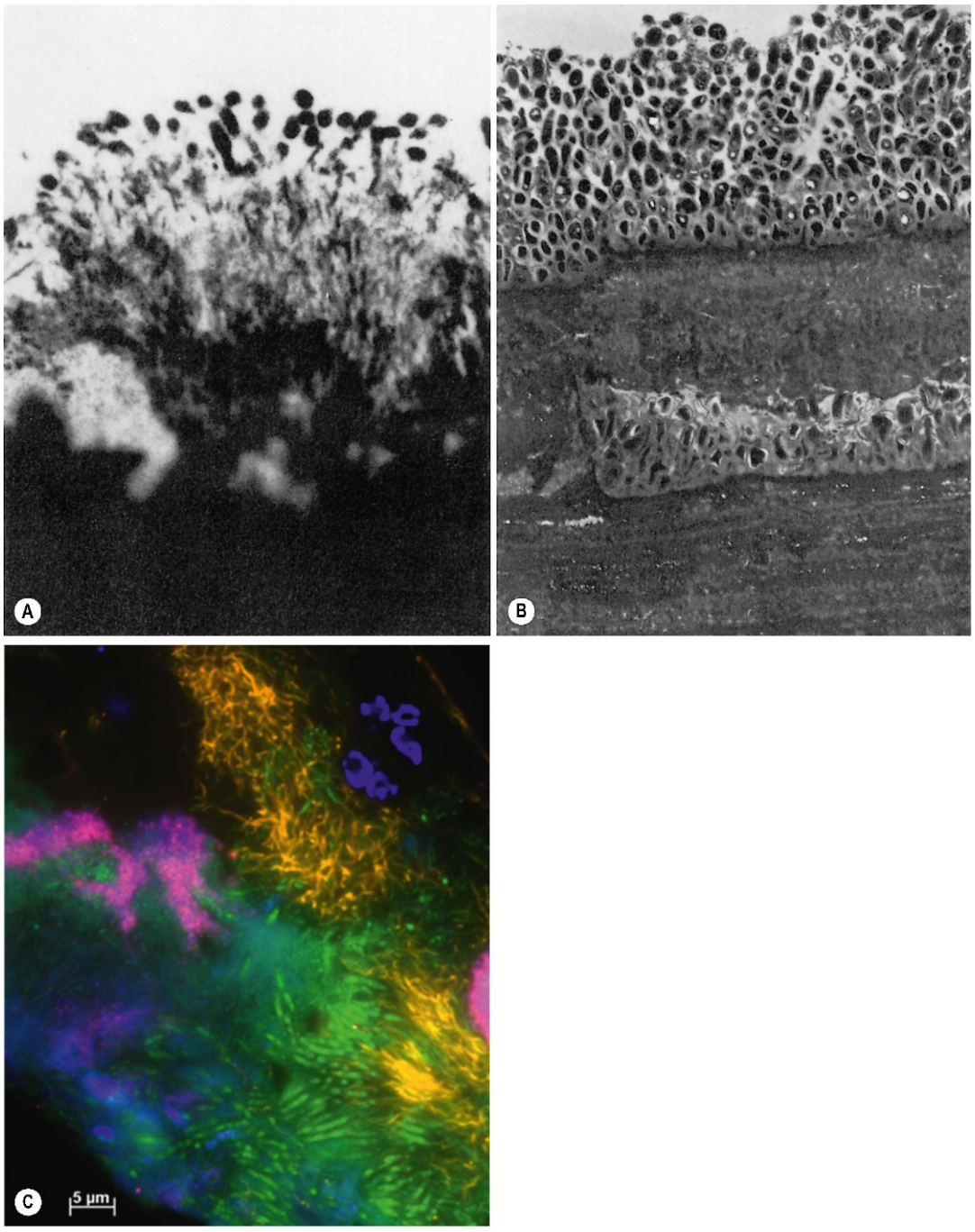


Fig. 31.6 Micrografias de (**A**) biofilme de superfície lisa mostrando as muitas relações entre diferentes formas bacterianas, incluindo a formação em paliçada e espiga de milho e (**B**) biofilme maduro com bactérias compactas e calcificação na base (aproximadamente 5.000 ×). (**C**) Biofilme subgengival maduro corado por técnica de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, do inglês *fluorescent in situ hybridization*) mostrando bactérias não específicas (verde), treponemas do grupo 1 (laranja) e espécies de *Fusobacterium* (magenta) colonizando partes distintas do biofilme. Alguns núcleos das células gengivais do hospedeiro estão corados em azul com corante de ácido nucleico. *(Imagem: cortesia da Dra. Annette Motte.)*

  - doença cardíaca coronariana: aterosclerose e infecção do miocárdio
  - acidente vascular cerebral
- pneumonia bacteriana
- diabetes melito
- recém-nascidos de baixo peso ao nascer.

Isso é o ressurgimento de uma teoria chamada "**teoria da infecção focal**", que foi popular no final do século XIX e início do século XX.

Três mecanismos relacionando infecções orais a doenças sistêmicas secundárias foram propostos:

1. **Infecção metastática: micro-organismos penetram** no sistema circulatório através de brechas na barreira vascular oral, como no caso de bacteriemias produzidas durante extrações dentárias (Cap. 24), resultando em doenças como endocardite infecciosa.
2. **Lesão metastática: produtos de bactérias**, como enzimas citolíticas, exotoxinas e endotoxinas (isto

é, LPS) tendo acesso ao sistema cardiovascular em indivíduos com periodontite.

3. **Inflamação metastática**: causada por **lesão imunológica** devido a organismos orais. Assim, antígenos solúveis podem entrar na corrente sanguínea por via oral, reagir com anticorpos específicos circulantes e formar complexos macromoleculares, levando à doença mediada por complexos imunes, como a síndrome de Behçet.

Os mecanismos relacionando infecções orais e doenças periodontais foram mais estudados, e hoje em dia sabe-se o seguinte:

1. Fatores que colocam os indivíduos em alto risco para o desenvolvimento de periodontite também podem colocá-los em alto risco para doenças sistêmicas, como doença cardiovascular. São eles: tabagismo, estresse, envelhecimento, raça ou etnia e gênero.
2. Biofilmes subgengivais: esses grandes reservatórios microbianos, especialmente de bactérias Gram-negativas, constituem uma fonte contínua de LPS (endotoxinas), que induzem respostas vasculares importantes. Além disso, o LPS regula positivamente moléculas de adesão de células endoteliais, a secreção de interleucina 1 e fator de necrose tumoral α (TNF-α).
3. O periodonto é um reservatório de citocinas: as citocinas pró-inflamatórias TNF-α e interleucina 1β, interferon gama e prostaglandina E_2 atingem altas concentrações na periodontite. O extravasamento desses mediadores na circulação pode induzir ou agravar os efeitos sistêmicos.

Além da ligação bem estabelecida entre endocardite e bacteriemias de origem oral, não há evidência concreta de que outras doenças postuladas anteriormente sejam iniciadas ou perpetuadas pela microbiota oral e seus subprodutos. A evidência disponível na melhor das hipóteses é circunstancial, com grande número de fatores contraditórios. Assim, pesquisas adicionais são necessárias para confirmar ou refutar essas observações. No entanto, não há dúvida de que uma boa saúde oral é importante não somente para prevenir doenças orais, mas também para manter uma boa saúde sistêmica.

FATOS-CHAVE

- A microbiota oral residente compreende um diverso grupo de micro-organismos e inclui bactérias, fungos, micoplasmas, protozoários e, possivelmente, vírus.
- Existem provavelmente mais de 350 **espécies cultiváveis** diferentes e grande proporção de **microbiota não cultivável** atualmente identificada por técnicas moleculares.
- Estreptococos são as bactérias supragengivais predominantes, principalmente os pertencentes a quatro principais **grupos de espécies**: *mutans*, *salivarius*, *anginosus* e *mitis*.
- As espécies cultiváveis predominantes no biofilme subgengival são ***Actinomyces***, ***Prevotella***, ***Porphyromonas***, ***Fusobacterium*** e ***Veillonella*** spp.
- O ***ecossistema oral*** compreende a **microbiota**, os diferentes **sítios** existentes na boca (isto é, hábitats) e os tecidos próximos associados.
- Os principais hábitats orais são a mucosa bucal queratinizada e não queratinizada, incluindo o dorso da língua, as superfícies do dente, o epitélio crevicular e os aparelhos protéticos e ortodônticos, se presentes.
- A **aderência** de um micro-organismo a uma superfície oral é pré-requisito para a colonização e o passo inicial que poderá levar à infecção subsequente ou à invasão de tecidos.
- A saliva modula o crescimento bacteriano por (1) formar uma **película** para a adesão bacteriana, (2) atuar como **fonte de nutrientes**, (3) **coagregar** bactérias, (4) fornecer **fatores de defesa** não específicos (p. ex., lisozima, lactoferrina e histatinas) e específicos (IgA) e (5) manter o **pH**.
- Os micro-organismos interagem entre si por **competição** por receptores para adesão, produção de **bacteriocinas, produtos finais metabólicos antagonistas** e por **coagregação**.
- Grandes massas bacterianas e seus produtos se acumulam nas superfícies do dente para produzir o **biofilme** dentário, presentes na saúde e na doença.
- As etapas da formação do biofilme dentário são **transporte** e **adesão/coadesão** de bactérias levando à **fixação irreversível** com concomitante formação de matriz polissacarídica extracelular.
- *O **biofilme dentário** pode ser definido como uma comunidade microbiana persistente e complexa, encontrada nas superfícies do dente, compreendendo bactérias vivas, mortas e inviáveis e seus produtos, embebidas em uma matriz de polímeros derivados principalmente da saliva.*
- Organismos **sésseis** nos biofilmes são normalmente mais resistentes aos antimicrobianos do que seus homólogos **planctônicos** devido às propriedades conferidas pela espessa matriz do biofilme e às diferenças na composição genética e fenotípica das formas sésseis.
- Recentemente, foi reconhecido que doenças orais relacionadas ao biofilme, especialmente periodontite, podem alterar o curso e a patogênese de uma série de doenças sistêmicas. Elas incluem doença cardiovascular, endocardite infecciosa, pneumonia bacteriana, diabetes melito e recém-nascidos com baixo peso ao nascer. Isso é conhecido como "**teoria da infecção focal**".
- Além da ligação bem estabelecida entre endocardite e bacteriemias de origem oral, não há evidência concreta que indique que outras doenças postuladas anteriormente sejam iniciadas ou perpetuadas pela microbiota oral e seus subprodutos.

Leituras sugeridas

Bowden, G. H. W., & Hamilton, I. R. (1998). Survival of oral bacteria. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, *9*, 54–58.

Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C. R., Yu, W., Lakshmanan, A., & Wade, W. G. (2010). The Human Oral Microbiome. *Journal of Bacteriology*, *192*, 5002–5017.

Edgar W. M., & O'Mullane D. M. (Eds.), (1996). *Saliva and oral health* (2nd ed.). London: British Dental Association.

Lang, N. P., Mombelli, A., & Attstrom, R. (1997). Dental plaque and calculus. In *Clinical periodontology and implant dentistry* (3rd ed.). Ch. 3. Copenhagen: Munksgaard.

Li, X., Kolltveit, K. M., Tronstad, L., & Olsen, I. (2000). Systemic disease caused by oral infection. *Clinical Microbiology Reviews*, *13*, 547–558.

Listgarten, M. A. (1994). The structure of dental plaque. *Periodontology 2000*, *5*, 52–65.

Marsh, P. D., & Martin, M. V. (2009). *Oral microbiology* (5th ed.). London: Butterworth-Heinemann.

Parahitiyawa, N. B., Jin, L. J., Leung, W. K., Yam, W. C., & Samaranayake, L. P. (2009). Microbiology of odontogenic bacteraemia: Beyond endocarditis. *Clinical Microbiology Reviews*, *22*, 46–64.

Samaranayake, L. P., & Ellepola, A. N. B. (2000). Studying *Candida albicans* adhesion. In An, Y. & Freidman, R. J. (Eds), *Handbook of bacterial adhesion: Principles, methods and applications* (pp. 527–540). New York: Humana Press.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

31.1 Estreptococos compreendem uma proporção considerável da microbiota oral residente. Os estreptococos predominantes encontrados em sítios supragengivais incluem:

A *Streptococcus pneumoniae*
B *Streptococcus mutans*
C *Streptococcus salivarius*
D *Streptococcus pyogenes*
E *Streptococcus mitis*

31.2 Quais das seguintes afirmativas sobre a saliva são verdadeiras?

A uma película salivar é sempre encontrada em superfícies saudáveis da cavidade oral
B a saliva fornece nutrientes para as bactérias
C a lactoferrina salivar é um agente antimicrobiano
D a coagregação de bactérias é facilitada pela saliva
E o inibidor de protease liberada por leucócitos salivares (SLPI) é antibacteriano por natureza

31.3 Quais das seguintes afirmativas são verdadeiras sobre biofilmes dentais?

A a matriz orgânica compreende mais de 70% da massa
B a matriz facilita o desenvolvimento da resistência antimicrobiana
C os biofilmes em fissuras de molares são chamados de supragengivais
D mais de 80% do cálculo maduro consiste em material mineralizado
E o fluxo salivar natural é o único mecanismo usado pelos organismos para acessar as superfícies do dente

31.4 Quais das seguintes afirmativas são verdadeiras em relação aos biofilmes orais?

A os colonizadores iniciais são frequentemente bastonetes Gram-negativos
B flutuações do E_h da placa são críticas para o desenvolvimento da cárie
C os colonizadores iniciais reduzem o potencial redox de modo a promover o crescimento de anaeróbios
D a comunidade clímax se refere às células planctônicas
E as bactérias do biofilme dentário podem atuar como núcleo para a formação do cálculo

31.1	31.2	31.3	31.4
A F	A V	A F	A F
B V	B V	B V	B F
C V	C V	C V	C V
D F	D V	D V	D F
E V	E F	E F	E V

CAPÍTULO **32**

Microbiologia da cárie dentária

A cárie dentária é uma **infecção endógena**, crônica, causada pela microbiota oral residente. A lesão de cárie é resultado da desmineralização do esmalte — e posteriormente da dentina — por ácidos produzidos por micro-organismos do biofilme durante o metabolismo dos carboidratos da dieta. Entretanto, o processo inicial de **desmineralização** do esmalte normalmente é seguido pela **remineralização**, e a cavitação ocorre quando os períodos de desmineralização são maiores que os períodos de remineralização. Quando se perde a camada superficial de esmalte, a infecção invariavelmente progride para a dentina, levando inicialmente à inflamação da polpa e posteriormente à necrose.

Define-se cárie como uma destruição localizada dos tecidos do dente pela fermentação bacteriana de carboidratos da dieta.

Epidemiologia

A cárie dentária é uma das doenças humanas mais comuns e afeta a maioria dos indivíduos. Embora a cárie ocorra em países em desenvolvimento, o número de lesões tem aumentado muito recentemente nessas regiões devido à disponibilidade imediata e barata de carboidratos fermentáveis. Por outro lado, ocorreu queda global na prevalência da cárie em países desenvolvidos devido à conscientização crescente sobre fontes de alimentos cariogênicos, à melhora geral da higiene oral e aos sistemas de prestação de cuidados odontológicos. A cárie de esmalte é particularmente comum até os 20 anos de idade, tendendo a se estabilizar após essa faixa etária. Entretanto, a cárie da superfície radicular torna-se cada vez mais prevalente com o passar dos anos, devido à retração gengival, expondo o cemento a bactérias cariogênicas.

Classificação

A cárie dentária pode ser classificada em relação ao sítio da lesão (Fig. 32.1) em:

- cárie de cicatrícula ou fissura (observada em molares, pré-molares e na face palatina dos incisivos superiores)
- cárie de superfície lisa (observada principalmente na superfície proximal dos dentes, logo abaixo do ponto de contato)
- cárie de superfície radicular (observada no cemento ou na dentina quando a raiz está exposta ao ambiente oral)
- cárie recorrente ou secundária (associada à restauração existente)

Apresentação clínica

A lesão inicial de cárie é bem demarcada e com coloração branca opaca (Fig. 32.2), sem perda de continuidade da superfície de esmalte. Essa lesão de "**mancha branca**" pode se curar ou remineralizar, e esse estágio inicial da doença é, portanto, reversível. Entretanto, à medida que a lesão se desenvolve, ela se torna áspera e ocorre a cavitação. Se a lesão não for tratada, a cavitação alcança a dentina e eventualmente pode destruir a polpa dentária, finalmente levando ao desenvolvimento de abscesso periapical e infecção purulenta (Cap. 34).

Diagnóstico

O diagnóstico normalmente é feito pela combinação de:

1. **Observação direta.**
2. **Sondagem.** Alguns não defendem a sondagem, pois isso pode criar uma ruptura incipiente e disseminar a infecção de um dente para o outro.*
3. **Radiografias.** Lesões de mancha branca iniciais podem facilmente passar despercebidas porque podem não ser detectadas visualmente ou por meio de radiografias. De forma semelhante, é possível que grandes lesões cariosas se desenvolvam em cicatrículas e fissuras com muito pouca evidência clínica da doença (cárie oculta).
4. **Métodos experimentais.** Métodos de valor prático potencial incluem fluorescência a *laser* para diagnóstico da cárie vestibular e lingual/palatina e impedância (resistência) elétrica para detectar cárie oclusal.
5. **Testes microbiológicos** podem ser úteis na avaliação da doença cárie (a seguir).

Etiologia

Os principais fatores envolvidos na etiologia da cárie (Fig. 32.3) são:

- fatores do hospedeiro (dente, saliva)
- dieta (principalmente a ingestão de carboidratos fermentáveis)
- micro-organismos do biofilme (biofilme supragengival).

*__Nota da Revisão Científica:__ No Brasil, a sondagem não é mais indicada para diagnóstico de cárie.

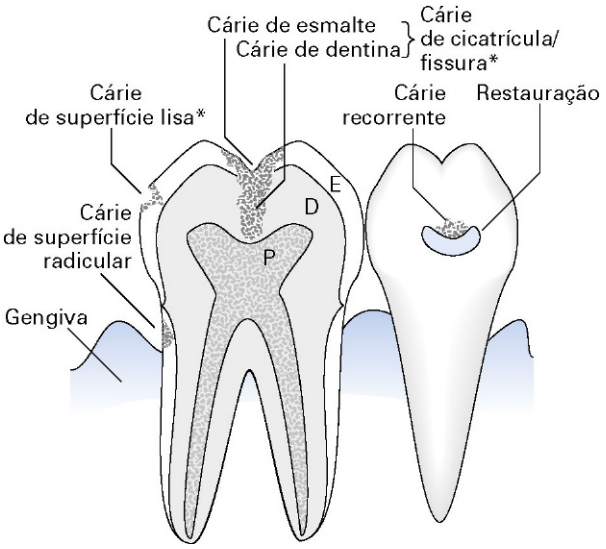


Fig. 32.1 Nomenclatura da cárie dentária. D, dentina; E, esmalte; P, polpa. *Também denominada cárie oclusal.

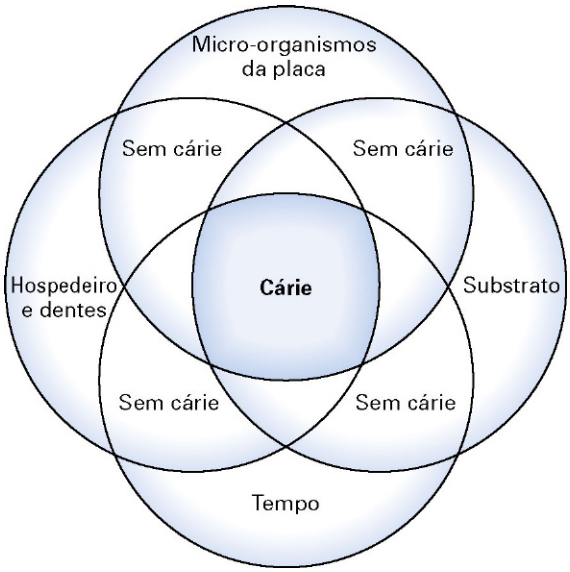


Fig. 32.3 Interação dos principais fatores etiológicos da cárie dentária (os quatro fatores devem atuar simultaneamente para que a cárie ocorra).

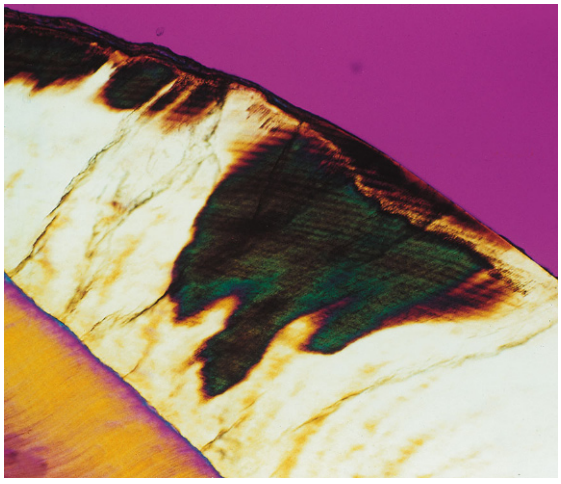


Fig. 32.2 Microscopia de luz polarizada de cárie inicial de esmalte (corte transversal). O corpo da desmineralização em forma de cone é evidente.

Fatores do hospedeiro

Estrutura do dente

Tanto a estrutura do esmalte quanto a estrutura da dentina na cárie radicular são importantes: algumas áreas do mesmo dente são muito mais suscetíveis ao ataque de cárie do que outras, possivelmente pelas diferenças no conteúdo mineral (especialmente flúor).

Fluxo salivar e composição da saliva

A **ação de lavagem mecânica** da saliva é um mecanismo muito eficiente na remoção de debris alimentares e micro-organismos orais não aderidos. A saliva possui eficiente **capacidade tamponante** que tende a neutralizar os ácidos produzidos pelas bactérias do biofilme na superfície dos dentes e é supersaturada com **íons cálcio** e **fósforo**, importantes na remineralização das lesões de mancha branca. A saliva também atua como veículo de distribuição de flúor.

Dieta

Há uma relação direta entre a cárie dentária e a ingestão de carboidratos. O açúcar mais cariogênico é a sacarose, e as evidências que apontam para o seu papel central na iniciação da cárie dentária incluem:

- aumento na prevalência de cárie em populações isoladas após a introdução de dietas ricas em sacarose
- estudos de associação clínica
- experimentos de curta duração em voluntários humanos usando enxaguatórios com sacarose
- estudos experimentais em animais.

A sacarose é altamente solúvel e se difunde facilmente no biofilme dentário, servindo de substrato para a produção de polissacarídeos e ácidos extracelulares. Estreptococos cariogênicos produzem **glicanos** insolúveis em água a partir da sacarose, que, aliados à facilitação da **adesão inicial** dos organismos à superfície do dente, servem como **fonte nutricional** e **matriz** para maior desenvolvimento do biofilme. A relação entre a sacarose e a cárie dentária é complexa e não pode ser simplesmente explicada pela quantidade total de açúcar consumido. A frequência da ingestão, em vez da quantidade total de açúcar ingerido, parece ter importância decisiva. A **viscosidade** e a **concentração** da sacarose consumida também são relevantes, pois ambos os fatores influenciam o tempo em que o açúcar é mantido em contato próximo com o esmalte.

Outros carboidratos diferentes da sacarose, por exemplo, a glicose e a frutose, também são cariogênicos, mas em proporção menor que a sacarose. Os carboidratos polióis, chamados de "açúcares álcoois" (p. ex., xilitol), apresentam baixa cariogenicidade e são usados como substitutos do açúcar em produtos como gomas de mascar e alimentos infantis.

Microbiologia

Micro-organismos na forma de biofilme dentário são um pré-requisito para o desenvolvimento de cárie dentária. Os diferentes tipos de biofilme e os fatores envolvidos no seu desenvolvimento são descritos no Capítulo 31.

Hipótese do biofilme específico e não específico

Embora os estreptococos do grupo *mutans* sejam reconhecidos como o principal grupo de organismos envolvidos na cárie, há algumas controvérsias se um ou mais grupos específicos de bactérias estão principalmente envolvidos na cárie — a **hipótese do biofilme específico** — ou se uma mistura heterogênea de bactérias não específicas é responsável pela doença — **hipótese do biofilme não específico**.

Há opiniões conflitantes a favor e contra a hipótese do biofilme específico:

- estreptococos do grupo *mutans* estão envolvidos na iniciação de quase todas as lesões cariosas no esmalte
- estreptococos do grupo *mutans* são importantes, mas não essenciais
- a associação entre estreptococos do grupo *mutans* e cárie é fraca e não é superior à das demais bactérias.

Dada a extrema variação na composição do biofilme supragengival de um mesmo sítio da mesma boca em diferentes períodos, é improvável que a iniciação e a progressão de todas as lesões cariosas estejam associadas a micro-organismos específicos como *Streptococcus mutans*. Além disso, outras bactérias do biofilme possuem algumas características bioquímicas importantes para a cariogenicidade. Por isso, é provável que combinações de bactérias diferentes dos estreptococos do grupo *mutans* e lactobacilos sejam capazes de iniciar lesões cariosas, e a microbiota do biofilme pode ser de natureza não específica. A evidência atual sugere que algumas bactérias (estreptococos do grupo *mutans*, *Lactobacillus* spp. e *Actinomyces* spp.) podem ser mais importantes que outros, tanto nos eventos iniciais quanto nos subsequentes, levando à cárie de esmalte e de superfície radicular.

O papel dos estreptococos do grupo *mutans*

Há uma vasta literatura sobre o papel dos estreptococos do grupo *mutans* na cárie. Os estreptococos do grupo *mutans* representam um conjunto de sete diferentes espécies (*S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. cricetti*, *S. ferus*, *S. ratti*, *S. macacae* e *S. downei*) e oito sorotipos (a – h). Os sorotipos c, e, f de *S. mutans* e os sorotipos d, g de *S. sobrinus* são as espécies mais comumente encontradas em seres humanos, sendo prevalentes as cepas do sorotipo c, seguidas pelos sorotipos d e e. Os demais são encontrados raramente. As seguintes evidências apontam para o papel etiológico dos estreptococos do grupo *mutans* na cárie dentária:

- correlações entre contagens de estreptococos do grupo *mutans* na saliva e no biofilme e a prevalência e incidência de cárie
- estreptococos do grupo *mutans* podem ser isolados com frequência da superfície do dente logo após o desenvolvimento da cárie
- correlação positiva entre a progressão das lesões cariosas e contagens de estreptococos do grupo *mutans*
- produção de polissacarídeos extracelulares a partir da sacarose (que ajudam a consolidar os micro-organismos do biofilme entre si e com a superfície do dente)
- são os estreptococos mais eficientes para produzir cárie em estudos com animais (roedores e primatas não humanos)
- capacidade de iniciar e manter o crescimento microbiano e continuar a produção de ácidos em baixos valores de pH
- metabolismo rápido de açúcares a ácido lático e outros ácidos orgânicos
- capacidade de atingir o pH crítico para a desmineralização do esmalte em velocidade maior do que as outras bactérias comuns do biofilme
- capacidade de produzir polissacarídeos intracelulares (glicogênio), que podem atuar como reserva de nutrientes para uso em situações de baixa concentração de carboidratos na dieta
- imunização de animais com sorotipos específicos de *S. mutans* reduz significativamente a incidência de cárie.

Nota: nem todas as cepas de estreptococos do grupo *mutans* possuem todas as propriedades anteriores; assim, algumas cepas são mais cariogênicas do que outras. A cárie pode, portanto, ser doença infecciosa em uma minoria, com a transmissão de cepa altamente patogênica de um indivíduo para outro. Apesar dessa relação aparentemente forte entre *S. mutans* e cárie, uma série de estudos longitudinais fracassou em demonstrar essa forte correlação.

O papel dos lactobacilos

Anteriormente, os lactobacilos eram considerados os organismos candidatos a agentes causadores da cárie dentária pelos seguintes motivos:

- número elevado desses micro-organismos na maioria das lesões de cárie de esmalte (muitos estudos já mostraram sua alta prevalência também em cárie de superfície radicular)
- correlação positiva entre a quantidade de lactobacilos no biofilme e na saliva com atividade de cárie
- capacidade de crescer em ambiente de baixo pH (pH inferior a 5) e produzir ácido lático
- capacidade de sintetizar polissacarídeos extracelulares e intracelulares a partir da sacarose
- capacidade de algumas cepas de produzir cárie em ratos gnotobióticos (animais com microbiota conhecida)
- o fato de que a contagem de lactobacilos em biofilme dentário derivado de sítios saudáveis é normalmente baixa.

Por outro lado, contudo, os lactobacilos são raramente isolados do biofilme antes do desenvolvimento da cárie e frequentemente estão ausentes das lesões incipientes.

Embora o papel dos lactobacilos no processo carioso não seja bem definido, acredita-se que:

- eles estejam mais envolvidos na progressão da lesão profunda de esmalte (e não da iniciação)
- eles sejam os organismos pioneiros no avanço do processo carioso, sobretudo na dentina.

O papel de *Actinomyces* spp.

Actinomyces spp. estão associados ao desenvolvimento da cárie de superfície radicular (lesões radiculares diferem da cárie de esmalte pelo fato de que os tecidos calcificados são amolecidos sem cavitação evidente). A evidência do envolvimento de *Actinomyces viscosus* em cárie de superfície radicular é baseada em:

- estudos de associação *in vivo*
- trabalho experimental *in vitro* com culturas puras
- trabalho experimental em roedores gnotobióticos.

Apesar da predominância de *Actinomyces* spp. (especialmente *A. viscosus*) na maioria das amostras de biofilme retiradas das lesões de superfície radicular, alguns estudos reportaram tanto estreptococos do grupo *mutans* quanto *Lactobacillus* spp. nessas lesões. Além disso, os sítios de onde esses micro-organismos foram isolados pareciam ter risco maior para o desenvolvimento da cárie de superfície radicular do que outros. Por isso, o papel de *Actinomyces* spp. na cárie não está claro.

O papel de *Veillonella* spp.

Veillonella spp. é um coco Gram-negativo que está presente em número significativo na maioria das amostras de biofilme supragengival. Como a *Veillonella* spp. necessita de lactato para o crescimento mas é incapaz de metabolizar os carboidratos da dieta normal, ela usa o lactato produzido por outros micro-organismos e o converte em uma série de ácidos orgânicos mais fracos e provavelmente menos cariogênicos, como por exemplo, ácido propiônico. Assim, pode ter **efeito benéfico** na cárie dentária. Esse efeito protetor foi demonstrado *in vitro* e em experimentos em animais, mas não em seres humanos.

Metabolismo do biofilme e cárie dentária

O metabolismo do biofilme é um assunto muito complexo, e as considerações feitas a seguir são muito simplificadas.

A principal fonte de nutrientes para as bactérias orais é a saliva. Embora o conteúdo de carboidratos da saliva seja geralmente baixo, níveis aumentados (até 1.000 vezes) são observados após uma refeição. Para utilizar esse aumento transitório dos níveis de nutriente, as bactérias orais desenvolveram uma série de mecanismos regulatórios que atuam em três níveis:

1. transporte de açúcar para o interior dos micro-organismos
2. via glicolítica
3. conversão de piruvato em produtos metabólicos finais.

O metabolismo bacteriano de carboidrato é crítico na etiologia da cárie, visto que os produtos finais ácidos são responsáveis pela desmineralização do esmalte. O processo se inicia quando a sacarose da dieta é clivada por enzimas bacterianas com a liberação de glicose e frutose, respectivamente. Esses monossacarídeos são então convertidos pelas enzimas extracelulares, como a glicosil e a frutosil transferase, em polissacarídeos, que podem ser tanto solúveis como insolúveis em água — **glicanos** e **frutanos**, respectivamente. Os glicanos são usados na maior parte das vezes como a principal fonte de nutriente bacteriano; os frutanos insolúveis contribuem para a matriz do biofilme ao facilitarem a adesão e a agregação das bactérias do biofilme e também são utilizados como fonte acessível de nutrientes extracelulares. Algumas moléculas de sacarose são transportadas diretamente para o interior das bactérias como dissacarídeos ou dissacarídeo fosfato, que são metabolizados intracelularmente pela invertase ou sacarose fosfato hidrolase em glicose e frutose. Durante a glicólise, a glicose é imediatamente degradada por bactérias pela via Embden-Meyerhof, resultando na produção de duas moléculas de piruvato a partir de cada molécula de glicose. O piruvato pode ser mais degradado:

- Sob condições de baixa concentração de açúcar, o piruvato é convertido em etanol, acetato e formiato (principalmente por estreptococos do grupo *mutans*).
- Em excesso de açúcar, o piruvato é convertido em moléculas de lactato.

Diferentes espécies produzem ácidos em taxas distintas e variam na capacidade de sobreviver sob essas condições. Os estreptococos do grupo *mutans*, por serem mais **acidogênicos** e **acidúricos** (tolerantes ao ácido), reduzem o pH do biofilme a baixos níveis, criando condições hostis para outras bactérias do biofilme. A queda resultante do pH global a níveis inferiores a 5,5 inicia o processo de desmineralização do esmalte. Essa redução característica do pH do biofilme, seguida por um lento retorno ao valor original em cerca de uma hora, produz a curva denominada "**curva de Stephan**".

Hipótese ecológica do biofilme

Uma característica-chave de uma série de estudos sobre cárie é a ausência de estreptococos do grupo *mutans* nos sítios de cárie, sugerindo que outras bactérias podem contribuir para o processo da doença. Por outro lado, em alguns estudos em que os estreptococos do grupo *mutans* foram encontrados em grande quantidade, aparentemente não houve desmineralização do esmalte subjacente. Esse fato poderia ser explicado pela presença de espécies consumidoras de lactato, como *Veillonella* spp., ou pela produção de álcalis em pH baixo por organismos como *Streptococcus salivarius* e *Streptococcus sanguinis*. Esses e outros achados relacionados levaram ao desenvolvimento da "**hipótese ecológica do biofilme**" (Fig. 32.4). De acordo com essa proposta, a microbiota cariogênica encontrada naturalmente no biofilme é fracamente competitiva e compreende apenas uma minoria da comunidade total. Com a dieta convencional, os níveis das bactérias cariogênicas em potencial são clinicamente insignificantes e os processos de desmineralização e remineralização estão em equilíbrio. Se, contudo, a frequência de ingestão de carboidratos fermentáveis aumenta, o nível do pH do biofilme diminui e permanece baixo por períodos prolongados, promovendo o crescimento de bactérias tolerantes ao ácido (**acidúricas**), enquanto gradativamente são eliminadas as bactérias comuns, que são ácido-lábeis. Condições prolongadas

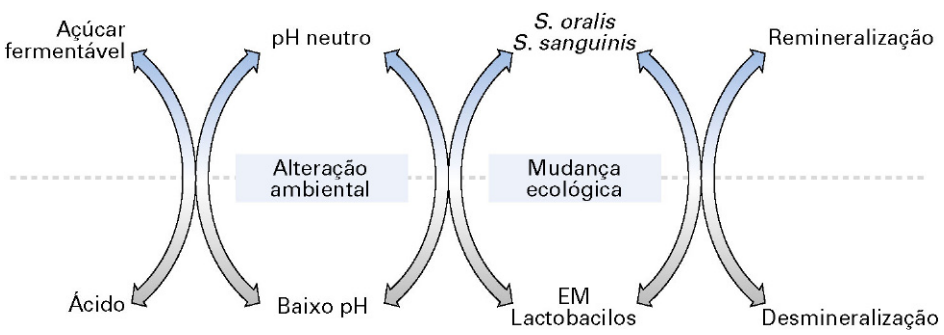


Fig. 32.4 Hipótese ecológica do biofilme. *S. oralis*, *Streptococcus oralis*; *S. sanguinis*, *Streptococcus sanguinis*; EM, estreptococos do grupo *mutans*.

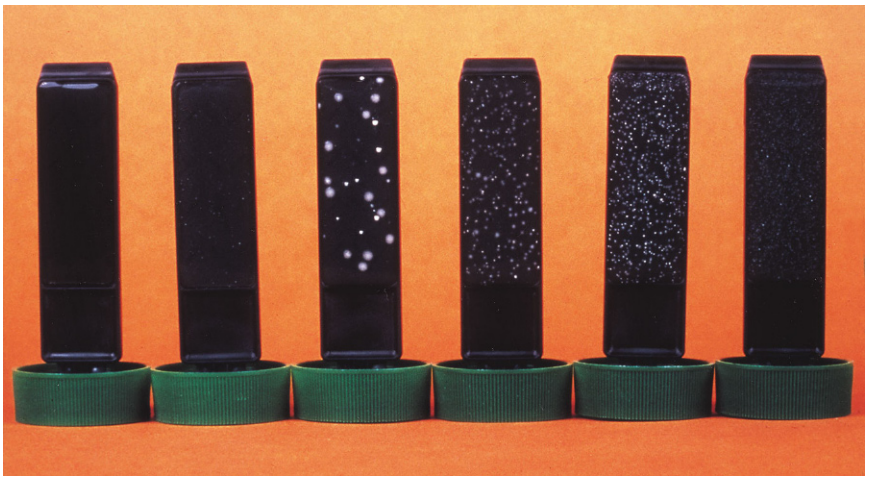


Fig. 32.5 Teste de imersão da lâmina para detectar estreptococos do grupo *mutans* na saliva: alta densidade de colônias brancas indica maior risco de cárie.

de baixo pH também iniciam a desmineralização, o que pode alterar a comunidade do biofilme, favorecendo os estreptococos do grupo *mutans* e os lacatobacilos. A hipótese também explica, até certo ponto, a relação dinâmica entre as bactérias e o hospedeiro, de modo que alterações nos principais fatores do hospedeiro, como o fluxo salivar, sobre o desenvolvimento do biofilme devem ser levadas em consideração.

Manejo da cárie dentária

A abordagem convencional para o tratamento da cárie dentária era a remoção e a substituição do tecido afetado com uma restauração. Essa abordagem não visava curar a doença, e o paciente frequentemente retornava alguns meses após, necessitando de restaurações, obturações adicionais devido à presença de cárie recorrente. Por outro lado, a filosofia moderna no manejo da cárie destaca:

- detecção precoce
- importância do diagnóstico acurado
- técnicas de preparação de cavidade mínima
- prevenção ativa.

O resultado dessas medidas deve reduzir a demanda para o tratamento restaurador de cada paciente.

Avaliação do paciente

Em pacientes com baixa incidência de cárie, histórico dentário e exames clínico e radiográfico são provavelmente suficientes para o planejamento do tratamento. Entretanto, para pacientes com cárie rampante ou recorrente, ou quando se planeja um trabalho dispendioso como uma coroa ou prótese, investigações adicionais são necessárias. São elas:

- avaliação dos hábitos alimentares
- determinação da taxa de fluxo salivar e da capacidade tampão da saliva
- análise microbiológica (discutida a seguir)

Testes microbiológicos na avaliação da cárie

Amostras de saliva podem ser usadas para estabelecer a quantidade de *S. mutans* e *Lactobacillus* spp. na cavidade oral da seguinte maneira:

1. Coleta-se uma amostra de saliva mista estimulada por cera de parafina.
2. No laboratório, a saliva é apropriadamente diluída e cultivada em meios seletivos (ágar mitis salivarius bacitracina sacarose para *S. mutans*; ágar Rogosa SL para *Lactobacillus* spp.).
3. O número de colônias típicas (unidades formadores de colônia ou UFC) é quantificado para se obter a contagem por mililitro de saliva:
   - alta atividade de cárie: *S. mutans* $>10^6$/mL e/ou *Lactobacillus* spp. >100.000/mL
   - baixa atividade de cárie: *S. mutans* <100.000/mL e/ou *Lactobacillus* spp. <10.000/mL.

Existem sistemas de detecção simplificada para uma estimativa tanto de lactobacilos quanto de *S. mutans* na saliva. Os resultados apresentam boa correlação com as contagens em placas realizadas em laboratório e os testes podem ser feitos na clínica dentária sem a necessidade de instalações especiais (Fig. 32.5).

A presença de altos níveis de *S. mutans* ou lactobacilos na saliva não significa necessariamente que o paciente apresenta risco aumentado de desenvolver cárie dentária, uma vez que se trata de uma doença de etiologia multifatorial. Outros fatores, como dieta, capacidade tampão da saliva, conteúdo de flúor do esmalte e grau de higiene oral, também devem ser considerados. Além disso, a presença de grande quantidade de organismos cariogênicos na saliva não implica que todos os dentes sejam propensos a cárie, pois os organismos da saliva podem se originar de poucos focos com alta atividade de cárie. Por isso, esses testes **fornecem, na melhor das hipóteses, uma aproximação generalizada do risco de cárie**. Deve-se observar que testes microbiológicos usados na avaliação da cárie diferem de testes convencionais empregados na microbiologia médica, nos quais a presença de um patógeno indica um diagnóstico positivo (p. ex., sífilis). As principais aplicações dos testes microbiológicos na avaliação da cárie são:

- identificar pacientes que apresentam concentração elevada dos possíveis patógenos, de modo que esses dados possam ser levados em consideração ao integrar todos os fatores que podem contribuir para o processo carioso em determinado paciente
- monitorar a eficácia das técnicas de prevenção da cárie, como recomendações de dieta e higiene oral, e o uso de agentes antimicrobianos como a clorexidina.

Microbiologia da cárie de superfície radicular

Aproximadamente 60% dos indivíduos ocidentais com idade igual ou superior a 60 anos possuem cárie de superfície radicular. Esse fato se deve principalmente à redução da cárie de esmalte, acompanhada pela retração gengival. Assim, as superfícies expostas do cemento são altamente suscetíveis a colonização microbiana em virtude de sua característica irregular e áspera.

Estudos iniciais demonstraram alta prevalência de *Actinomyces adontolyticus* e *Rothia dentocariosa* a partir de cárie de superfície radicular em seres humanos. Entretanto, dados mais recentes sugerem associação mais forte entre lactobacilos, estreptococos do grupo *mutans* e cárie radicular. De fato, a presença de lactobacilos é considerada preditiva do desenvolvimento subsequente dessas lesões. Os lactobacilos aliados a outros bastonetes Gram-positivos pleomórficos são também frequentes nas áreas mais profundas da dentina. Análises moleculares recentes de superfícies profundas da dentina de lesões de cárie radicular, até certo ponto, confirmam os achados prévios e indicam *S. mutans*, lactobacilos e *R. dentocariosa* como as espécies predominantes. Contudo, esses organismos estavam associados a grande número (>40) de novos táxons!

Portanto, a atual informação disponível sugere:

- etiologia polimicrobiana para iniciação e progressão da cárie em superfícies radiculares
- sucessão bacteriana durante a progressão da cárie com lesões mais profundas apresentando microbiota diferente daquela encontrada nas lesões superficiais.

Prevenção da cárie dentária

As principais abordagens para a prevenção da cárie são:

1. **substitutos de açúcar**: interromper ou reduzir o consumo de carboidratos entre as refeições ou substituir por adoçantes artificiais não cariogênicos, por exemplo, sorbitol, xilitol ou licasina
2. **flúor**: tornar a estrutura do dente menos solúvel ao ataque ácido usando **flúor**
3. **selantes**: para proteger áreas suscetíveis do dente (p. ex., cicatrículas e fissuras) que não podem ser facilmente mantidas livres de biofilme por medidas diárias de higiene oral
4. **redução da microbiota cariogênica**: de modo que, mesmo na presença de sacarose, a produção de ácido será mínima (p. ex., cuidados de higiene oral, agentes antimicrobianos e possivelmente imunização)
5. **probióticos**: substitutição de bactérias cariogênicas por organismos com baixo ou nenhum potencial cariogênico.

A justificativa para esses procedimentos é descrita a seguir.

Substitutos de açúcar

Adoçantes artificiais ou substitutos de açúcar não podem ser absorvidos ou metabolizados para produzir ácidos pela grande maioria das bactérias do biofilme. Dois tipos de substitutos de açúcar estão disponíveis:

- **adoçantes nutritivos** com valor calórico, por exemplo, açúcares álcoois, como sorbitol e xilitol, e licasina (preparada a partir do xarope de amido de milho)
- **adoçantes não nutritivos**, por exemplo, sacarina e aspartame.

Uso de flúor

O flúor pode chegar aos tecidos dentais por diferentes meios. Quando administrado sistemicamente durante a infância, ele é incorporado durante a amelogênese*. O melhor veículo para o flúor é o abastecimento doméstico de água (na concentração de 1 ppm). Outros meios podem ser utilizados, como aplicações tópicas de gel, em colutórios e em dentifrício fluoretados.

Os íons de flúor exercem seu efeito anticariogênico por meio de:

1. **substitutição** dos grupos hidroxil nas moléculas de hidroxiapatita, formando fluorapatita, que é menos solúvel em ácido.
2. promoção da **remineralização** de lesões cariosas iniciais no esmalte e na dentina
3. modulação do metabolismo do biofilme por:
   - interferência na permeabilidade da membrana bacteriana
   - diminuição na glicólise
   - inativação de enzimas metabólicas essenciais pela acidificação do ambiente intracelular
   - inibição da síntese de polissacarídeos intracelulares (glicogênio).

Selantes de fissura

Os selantes previnem a cárie de cicatrículas e fissuras pela eliminação de áreas de estagnação e bloqueio de possíveis rotas de infecção. Lesões iniciais que são bem seladas podem efetivamente ser contidas por essa técnica, enquanto lesões mais extensas podem atingir a polpa, já que as bactérias cariogênicas são capazes de usar a matriz da dentina cariada como fonte de nutrientes.

Controle da microbiota cariogência do biofilme

O controle pode ser realizado por limpeza mecânica, terapia antimicrobiana, imunização e terapia de reposição.

Técnicas de limpeza mecânica

A escovação dental convencional com dentifrício fluoretado não é muito bem-sucedida na redução da incidência de cárie, pois depende inteiramente da motivação e da habilidade do paciente. Além disso, é improvável que esse controle mecânico afete a cárie de cicatrícula e fissura, mesmo com uso de fio dental e escovas interdentais.

Agentes antimicrobianos

A clorexidina como antisséptico bucal a 0,2% é de longe o antimicrobiano mais eficiente no controle do biofilme:

1. A clorexidina desestrutura a membrana celular e a permeabilidade da parede celular de muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.
2. É capaz de se ligar persistentemente a superfícies orais e ser lentamente liberada na saliva.
3. Interfere na aderência das bactérias formadoras de biofilme, reduzindo assim a taxa de acumulação do biofilme.
4. Comparados a outras bactérias envolvidas na formação do biofilme, os estreptococos do grupo *mutans* são altamente sensíveis à clorexidina e são, portanto, preferencialmente eliminados.

*__Nota da Revisão Científica:__ No Brasil, o flúor sistêmico não é mais utilizado há muitos anos, pois considera-se importante a sua permanência na boca.

Infelizmente, por causa de problemas relacionados à coloração do dente e ao sabor desagradável, a clorexidina só é usada normalmente para terapia de curta duração.

Imunização ativa contra cárie dentária

O emprego de antígenos associados à parede celular (antígeno I/II) ou glicosil transferases (enzimas extracelulares) oriundos de estreptococos do grupo *mutans* é eficiente na redução experimental de cárie dentária em ratos e macacos. A vacina pode produzir seu efeito protetor por:

- inibição da colonização microbiana do esmalte pela imunoglobulina A (IgA) secretora
- interferência com o metabolismo bacteriano
- aumento da atividade fagocítica na área do sulco gengival devido à opsonização dos estreptococos do grupo *mutans* com anticorpos IgA ou IgG.

Entretanto, não existem provas convincentes de que qualquer um desses mecanismos previna o desenvolvimento de cárie dentária *in vivo*. Ensaios de vacinação em seres humanos não obtiveram êxito por receio de possíveis efeitos colaterais, que seriam inaceitáveis, já que a cárie não é uma doença que ofereça risco de vida. (Os anticorpos que se desenvolvem após a imunização com a maioria dos antígenos de *S. mutans* tendem a apresentar reação cruzada com o tecido cardíaco, e a possibilidade de causar danos ao coração tornou os ensaios com vacinas humanas muito difíceis.) Além disso, a incidência de cárie dentária está diminuindo no Ocidente, e a doença pode ser adequadamente controlada por outras técnicas.

Uma vacina contra a cárie poderia, contudo, ser útil para os países em desenvolvimento com serviços odontológicos limitados e prevalência crescente de cárie, e também para a prevenção da doença em grupos de alto risco; por exemplo, crianças com deficiência mental ou física.

Imunização passiva

Estudos experimentais indicam que, quando os níveis naturais de estreptococos do grupo *mutans* orais são suprimidos pela clorexidina, a aplicação tópica de anticorpos monoclonais contra o antígeno I/II dos estreptococos do grupo *mutans* previne a recolonização por esses organismos. Plantas transgênicas poderiam ser usadas para produzir anticorpos diméricos com especificidade para o antígeno I/II dos estreptococos, pois são estáveis na boca e persistem por períodos maiores que o anticorpo monomérico. Essas novas abordagens aumentaram as esperanças de uma estratégia alternativa para a prevenção da cárie no futuro.

Terapia de reposição

Estudos experimentais indicam que mutantes geneticamente desenvolvidos de estreptococos *mutans* com baixa virulência, deficientes na atividade de glicosil transferase ou lactato desidrogenase, podem ser "inoculados" no ambiente oral. Esses micro-organismos poderiam substituir seus homólogos mais virulentos e prevenir sua reemergência. O nome **terapia probiótica** ou probiótico é usado atualmente para abordagens em que o patógeno agressor é substituído artificialmente por comensais inócuos que podem se estabelecer permanentemente no local (p. ex., cavidade oral, intestino, vagina). É possível que terapias de reposição dessa natureza possam ser exploradas para controlar a microbiota cariogênica no futuro. Entretanto, são necessárias garantias tanto da população como das autoridades quanto à segurança dessas cepas de reposição antes que esses métodos sejam realizados.

FATOS-CHAVE

- Define-se **cárie** como a destruição localizada dos tecidos do dente pela fermentação bacteriana de carboidratos da dieta.
- *A cárie dentária é uma **infecção crônica multifatorial relacionada ao biofilme** que acomete o esmalte, cemento ou dentina.*
- **Fatores-chave** no desenvolvimento da cárie dentária são o **hospedeiro** (superfície suscetível do dente e saliva), **bactérias** do biofilme e **dieta** (principalmente carboidratos fermentáveis).
- A **lesão inicial da cárie** é a "**mancha branca**" criada pela desmineralização do esmalte; isso é reversível e pode haver remineralização. A cavitação representa doença irreversível.
- A **hipótese do biofilme específico** postula que os estreptococos *mutans* são importantes na iniciação da cárie, enquanto grupos heterogêneos de bactérias estão implicados na **hipótese do biofilme não específico**.
- *Os **lactobacilos** estão implicados na **progressão da cárie**, especialmente no avanço das lesões cariosas (proximidade com a dentina).*
- As propriedades da microbiota cariogênica que se relacionam com sua patogenicidade são a capacidade de metabolizar açúcares a ácidos rapidamente (**acidogenicidade**), sobreviver e crescer em condições de baixo pH (**aciduricidade**) e sintetizar polissacarídeos extracelulares e intracelulares.
- ***As estratégias de controle e prevenção da cárie incluem** substitutos do açúcar, uso de flúor, selantes de fissura e controle da microbiota cariogênica (por antimicrobianos, vacinação, imunização passiva ou terapia de reposição).*
- **Testes microbiológicos** devem ser realizados para identificar fatores de **risco de cárie** em pacientes com cárie extensa (rampante) ou recorrente, antes da prestação de cuidados odontológicos (p. ex., tratamentos protéticos).
- Altas **contagens de estreptococos *mutans* na saliva ou no biofilme** ($>10^6$/mL) e lactobacilos (>10.000/mL) indicam alto risco da doença.

Leituras sugeridas

Bowden, G. H. W. (1990). Microbiology of root surface caries. *Journal of Dental Research, 69*, 1205–1210.

Fejerskov O., Ekstrand J., & Burt B. A., (Eds.) (1996). *Fluoride in dentistry* (2nd ed.). Copenhagen: Munksgaard.

Kidd, E. A. M., & Fejerskov, O. (2003). *Dental caries: The disease and its clinical management*. Copenhagen: Blackwell Munksgaard.

Marsh, P. D., & Marin, M. V. (2009). *Oral microbiology* (5th ed.). London: Churchill Livingstone.

Russell, M. W., Chiders, N. K., Michalek, S. M., Smith, D. J., & Taubman, M. A. (2004). A caries vaccine? The state of the science of immunization against dental caries. *Caries Research, 38*, 230–235.

Shen, S., Samaranayake, L. P., Yip, H. K., & Dyson, J. E. (2002). Bacterial and yeast flora of root surface caries in elderly, ethnic Chinese. *Oral Diseases, 8*, 207–217.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

32.1 Quais das seguintes afirmativas sobre cárie dentária são verdadeiras?

A sinais de cárie de fissura podem ser detectados inicialmente na dentina
B cárie de fissura é comumente observada na superfície lingual/palatina dos incisivos
C no Ocidente, aproximadamente 90% das pessoas com idade superior a 60 anos apresentam cárie de superfície radicular
D cárie de superfície lisa é observada principalmente nas superfícies adjacentes do dente
E cárie recorrente está comumente associada a uma restauração existente

32.2 Os estreptococos do grupo *mutans* são os principais patógenos cariogênicos. Quais das seguintes espécies pertencem a esse grupo?

A *Streptococcus mutans*
B *Streptococcus pyogenes*
C *Streptococcus sobrinus*
D *Streptococcus ratti*
E *Streptococcus pneumoniae*

32.3 Quais das seguintes afirmativas suportam o papel cariogênico dos estreptococos do grupo *mutans*?

A correlação positiva da contagem de estreptococos do grupo *mutans* na saliva e prevalência de cárie
B suas características acidúricas e acidogênicas
C seu isolamento de amostras de biofilme supragengival
D produção de polissacarídeos extracelulares
E sua associação a espécies de *Veillonella* em cárie de superfície radicular

32.4 Em relação à avaliação microbiológica da atividade cariogênica, quais das seguintes afirmativas são verdadeiras?

A pode ser realizada pela cultura da saliva em ágar sangue para isolar estreptococos do grupo *mutans*
B contagem >100.000/mL de lactobacilos na saliva indica alta atividade de cárie
C o procedimento é mais útil para monitorar a resposta ao tratamento do que para fazer o diagnóstico inicial
D o isolamento de organismos cariogênicos significa que todos os dentes apresentam igual risco de desenvolver cárie
E é particularmente útil para diagnóstico do risco de cárie em grupos de alto risco

32.5 Em relação à prevenção da cárie dentária, quais das seguintes afirmativas são verdadeiras?

A a terapia probiótica com bactérias "não cariogênicas" é a abordagem mais promissora
B a vacina contra a cárie pode ser útil para a prevenção da doença em grupos de alto risco de cárie
C o antisséptico bucal clorexidina é de longe a mais eficiente abordagem para a redução do biofilme
D a fluoretação da água, embora eficiente, leva a outras doenças sistêmicas principais
E a remineralização das lesões iniciais pode ser realizada empregando dentifrício fluoretado

32.1	32.2	32.3	32.4	32.5
A. F	A. V	A. V	A. F	A. F
B. F	B. F	B. V	B. V	B. V
C. F	C. V	C. F	C. V	C. V
D. V	D. V	D. V	D. F	D. F
E. V	E. F	E. F	E. V	E. V

CAPÍTULO **33**

Microbiologia da doença periodontal

Doenças periodontais podem ser definidas como desordens das estruturas que suportam os dentes, incluindo a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar de suporte. Os indivíduos geralmente apresentam diferentes graus de doença periodontal em algum momento da vida, sendo uma das principais doenças que afetam a humanidade. Entretanto, na maioria da população, as doenças inflamatórias crônicas comuns que envolvem os tecidos periodontais podem ser controladas empregando técnicas de raspagem mecânica e boa higiene oral. Uma minoria passa por doença progressiva rápida que requer avaliação e controle por **periodontistas**.

Classificação da doença periodontal

A doença periodontal pode ser amplamente classificada em **gengivite** e **periodontite**, as quais podem ser subdivididas em numerosas categorias; a Tabela 33.1 apresenta uma classificação recente das doenças periodontais. Deve ser observado que não há classificação universalmente reconhecida das doenças periodontais e as descrições clínicas relacionam:

- a taxa de progresso da doença (p. ex., crônica, agressiva)
- a distribuição da lesão (p. ex., localizada, generalizada)
- a faixa etária da pessoa (p. ex., pré-puberal, juvenil, adulta)
- a associação a desordens sistêmicas e de desenvolvimento.

A periodontite normalmente se desenvolve a partir de gengivite preexistente; contudo, nem *todo* caso de gengivite evolui para periodontite.

Ecologia do sulco gengival e da bolsa periodontal

O sulco gengival saudável é um ambiente único criado por uma estrutura mineralizada, o dente, que é parcialmente inserido no tecido conjuntivo e parcialmente exposto ao ambiente oral. O sulco gengival é mais anaeróbio que a maioria das regiões da boca, constantemente banhado pelo fluido crevicular gengival (FCG) e seus fatores de defesa humoral e celular, incluindo polimorfonucleares. Mudanças drásticas acontecem durante a transição do sulco para formar a bolsa periodontal. A tensão de oxigênio ou E_h diminui ainda mais, tornando-se altamente anaeróbia, e o fluxo de FCG aumenta. A maior parte das bactérias proteolíticas que vivem na bolsa periodontal eleva o pH a níveis alcalinos (pH 7,4-7,8, comparado a valores neutros em situação de saúde), que por sua vez promove o crescimento de bactérias como *Porphyromonas gingivalis*.

A superfície exposta do cemento dentário é primeiramente colonizada principalmente por **habitantes pioneiros**, incluindo estreptococos e *Actinomyces* spp. **Colonizadores secundários**, como *Prevotella* e *Porphyromonas* spp., podem aderir a essa camada de células por coagregação. Outros, como *Peptostreptococcus micros*, podem aderir ao epitélio crevicular. Assim, os habitantes e a ecologia das bolsas periodontais profundas são consideravelmente diferentes daqueles do sulco gengival.

Fatores etiológicos

O principal agente etiológico da doença periodontal é a **microbiota** que habita o biofilme dentário

Entretanto, os **tecidos do hospedeiro e seus mecanismos de defesa específicos e inespecíficos** desempenham papéis modulatórios fundamentais (isto é, **fatores modificadores**) no processo da doença.

Tecidos do hospedeiro

O periodonto compreende a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar (Fig. 33.1). Embora a junção dentogengival seja um sítio vulnerável para a agressão microbiana, não é invadida desde que a higiene oral seja satisfatória. Contudo, quando o biofilme se acumula próximo à margem da gengiva, as defesas do hospedeiro podem ser superadas, ocorrendo a inflamação gengival (gengivite) e subsequente inflamação periodontal com perda de inserção (periodontite).

Fatores de defesa do hospedeiro

As respostas imunes específicas e inespecíficas do hospedeiro ao biofilme subgengival desempenham papéis críticos na iniciação, progressão e recuperação das doenças periodontais. Um dos componentes mais importantes da resposta do hospedeiro é o FCG, que contém fatores de defesa específicos e inespecíficos (Tabela 33.2).

Leucócitos polimorfonucleares

Gengivas clinicamente saudáveis contêm pequeno número de leucócitos polimorfonucleares (PMN). Esse número

Tabela 33.1 Classificação das doenças periodontais

Doenças gengivais

A. *Doenças gengivais induzidas pelo biofilme dentário*
   1. Gengivite associada apenas ao biofilme
   2. Doença gengival modificada por fatores sistêmicos (p. ex., gengivite associada à puberdade, gengivite associada à gravidez)
   3. Doença gengival modificada por medicamentos
   4. Doença gengival modificada por desnutrição
B. *Lesões gengivais não induzidas por biofilme*
   1. Origem bacteriana específica (p. ex., gonorreia)
   2. Origem viral (p. ex., herpes)
   3. Origem fúngica (p. ex., eritema gengival linear)
   4. Origem genética (p. ex., fibromatose gengival hereditária)
   5. Manifestações gengivais de condições sistêmicas (p. ex., reações alérgicas)
   6. Lesões traumáticas (iatrogênicas ou acidentais) (p. ex., lesão química)

Doenças periodontais

A. *Periodontite crônica*
   1. Localizada
   2. Generalizada
B. *Periodontite agressiva*
   1. Localizada
   2. Generalizada
C. *Periodontite como manifestação de doença sistêmica*
   1. Associada a desordens hematológicas
      (i) Neutropenia adquirida
      (ii) Leucemias
      (iii) Outras
   2. Associada a desordens genéticas
      (i) Neutropenia familiar e cíclica
      (ii) Síndrome de Down
      (iii) Muitas outras condições raras
   3. Associada a desordens metabólicas
      (i) Diabetes melito
      (ii) Outras
D. *Doenças periodontais necrosantes*
   1. Gengivite ulcerativa necrosante (GUN)
   2. Periodontite ulcerativa necrosante (PUN)
E. *Abscessos do periodonto*
   1. Abscesso periodontal
   2. Abscesso pericoronário
   3. Abscesso gengival
F. *Periodontite associada a lesões*
G. *Deformidades e condições de desenvolvimento ou adquirida*

aumenta consideravelmente em casos de gengivite e periodontite. Os PMN migram a partir de vênulas e entram no sulco gengival através das células do epitélio juncional. Quando os PMN encontram as bactérias, realizam fagocitose, e os micro-organismos englobados são destruídos por uma série de enzimas proteolíticas, hidrolíticas e outros agentes produzidos pelos PMN, como peróxido de hidrogênio e ácido lático. Embora a fagocitose possa ocorrer na ausência de anticorpos, a presença de imunoglobulinas e complemento auxilia o processo. A interação entre os PMN e o biofilme pode resultar em:

- morte dos micro-organismos
- morte dos leucócitos
- autólise do neutrófilo e liberação de enzimas lisossomais (hialuronidase, colagenase, elastase e hidrolase ácida).

Assim, os PMN podem apresentar tanto um efeito protetor quanto um efeito prejudicial aos tecidos do hospedeiro. A fagocitose, que pode ocorrer no interior dos tecidos do hospedeiro e possivelmente na interface com o biofilme subgengival, é importante na prevenção da entrada dos micro-organismos nos tecidos.

Anticorpos

Anticorpos (IgM, IgG e IgA) específicos para os micro-organismos do biofilme subgengival são encontrados no FCG. Um elevado título de anticorpos específicos para um periodontopatógeno pode:

- ser protetor
- estar envolvido em reações de hipersensibilidade prejudiciais aos tecidos do hospedeiro
- ser inespecífico e não relacionado (isto é, um epifenômeno).

A presença de anticorpos implica que as interações de células T (auxiliares e supressoras) e células B ocorrem nos tecidos periodontais. As células necessárias para uma grande variedade de reações imunes, presentes em tecidos gengivais de pacientes com periodontite, possuem especificidade antigênica para o biofiolme dental. Quando os linfócitos são estimulados, anticorpos (a partir de linfócitos B) ou linfocinas (a partir de linfócitos T) são produzidos.

Anticorpos e complemento presentes nos tecidos periodontais interagem para produzir reações de hipersensibilidade que podem causar danos aos tecidos do hospedeiro e ainda contribuir para a doença periodontal. Existem evidências de que os quatro tipos de hipersensibilidade podem estar envolvidos na patogênese da doença periodontal.

Micro-organismos presentes no biofilme subgengival

O biofilme subgengival é o agente etiológico essencial das formas comuns de gengivite e periodontite crônicas, como demonstrado a seguir:

1. Dados epidemiológicos indicam forte associação positiva entre a quantidade de biofilme e a prevalência e gravidade das doenças periodontais.
2. Estudos clínicos em indivíduos saudáveis demostraram que a descontinuação da higiene oral resulta em acúmulo de biofilme e subsequente desenvolvimento de gengivite (Fig. 31.4). Se o biofilme for removido e a higiene oral reiniciada, os tecidos restabelecem o estado de saúde.
3. A aplicação tópica de certos compostos antimicrobianos (p. ex., gluconato de clorexidina) inibe a formação do biofilme e previne o desenvolvimento de gengivite.
4. A doença periodontal pode ser iniciada em animais gnotobióticos (com microbiota conhecida) por bactérias periodontopatogênicas específicas isoladas de biofilme dentário humano (p. ex., *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*). A doença nos animais gnotobióticos pode ser controlada pela administração de antibióticos efetivos contra os micro-organismos específicos utilizados no experimento.

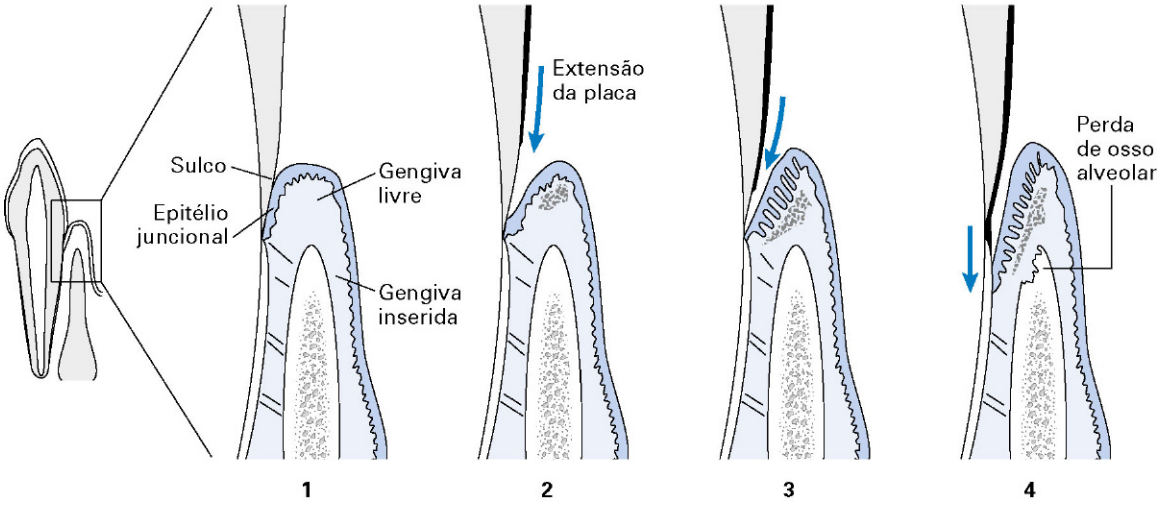


Fig. 33.1 Progressão de periodonto marginal da saúde para a doença. (**1**) Sulco gengival saudável com biofilme supragengival mínimo. (**2**) Gengivite crônica estabelecida com pequeno aumento da inflamação. (**3**) Gengivite crônica de longa duração com extensão de biofilme subgengival para a bolsa. (**4**) Periodontite crônica com destruição da membrana periodontal, perda de osso alveolar e migração apical do epitélio de inserção.

Tabela 33.2 Fatores de defesa específicos e inespecíficos no fluido crevicular gengival

Específicos	Inespecíficos
Linfócitos B e T	Polimorfonucleares Macrófagos
Anticorpos: IgG, IgA, IgM	Sistema complemento Proteases Lisozima Lactoferrina

IgG, imunoglobulina G.

Estudos microbiológicos do biofilme periodontal

Como a maior parte da microbiota do biofilme periodontal é composta por bactérias anaeróbias, deve-se tomar cuidados especiais para preservar a viabilidade desses micro-organismos durante coleta, dispersão e cultivo de amostras de biofilme. Idealmente, a amostra deve ser coletada em região de progressão da lesão no fundo da bolsa, o que apresenta dificuldades na prática, devido aos contaminantes das superfícies mais coronarianas do biofilme. As técnicas envolvidas em estudos microbiológicos da microbiota da bolsa incluem:

- **microscopia de campo escuro** para estimar os diferentes tipos de morfologia bacteriana (**morfotipos**) presentes, especialmente as espiroquetas, que não são facilmente cultiváveis; a motilidade das espiroquetas também pode ser observada
- **estudos de cultura** empregando métodos de triagem para a presença de alguns micro-organismos periodontopatogênicos selecionados ou estudos mais abrangentes usando técnicas de cultura convencionais para isolar, identificar e enumerar toda a microbiota cultivável
- **técnicas imunológicas** como o ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (**ELISA**) e técnicas que utilizam anticorpos fluorescentes
- técnicas de **biologia molecular** usando sondas específicas de DNA e determinação das sequências integrais ou parciais do RNAr 16S, por reação em cadeia da polimerase, para identificar **bactérias não cultiváveis**, bem como os patógenos convencionais; essas técnicas revelaram a presença de bactérias até então não descritas nas bolsas periodontais.

Hipóteses do biofilme específico e não específico

Embora as bactérias sejam os agentes determinantes das doenças periodontais, há pontos de vista conflitantes quanto à possibilidade do envolvimento de uma única espécie ou um número limitado de espécies no processo da doença — a **hipótese do biofilme específico** — ou se a doença é causada por qualquer combinação de uma variedade maior de bactérias inespecíficas — **hipótese do biofilme não específico**.

Hipótese do biofilme específico

Em determinados tipos de doença periodontal, como a gengivite ulcerativa necrosante, os agentes etiológicos-chave são fusobactérias e espiroquetas. Além disso, a doença pode ser resolvida por antibióticos apropriados ativos contra anaeróbios (p. ex., metronidazol). Outros estudos comprovaram o envolvimento direto de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* na periodontite agressiva (juvenil) e a melhora da doença após terapia com tetraciclina, que é ativa contra esse micro-organismo. Essas observações levaram à teoria da hipótese do biofilme específico.

Hipótese do biofilme não específico

Essa hipótese propõe que determinados **grupos ou consórcios** de diferentes bactérias possuem o conjunto total dos fatores de virulência necessários para a destruição do tecido periodontal e que algumas bactérias podem substituir outras que não estejam presentes no **consórcio patogênico**. Essa hipótese sugere que o biofilme poderá causar a doença, independentemente de sua composição, e é sustentada por achados clínicos que demonstraram a presença de numerosas espécies bacterianas nas bolsas periodontais.

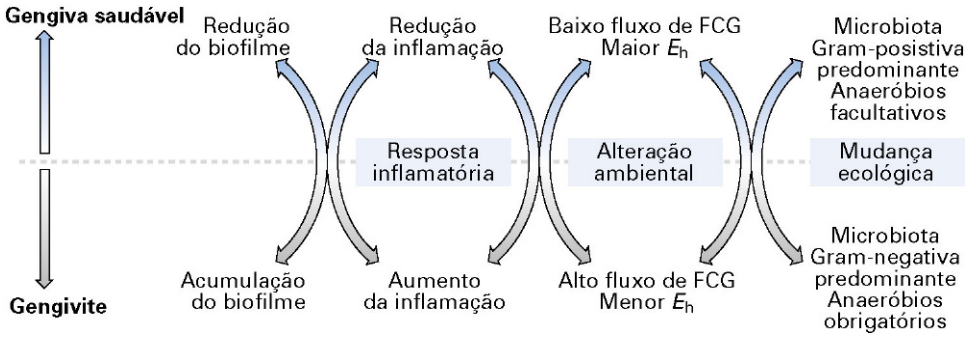


Fig. 33.2 Hipótese do biofilme ecológica. E_h, potencial redox; FCG, fluido crevicular gengival.

Provavelmente, as duas teorias representam os extremos de uma complexa série de interações parasita-hospedeiro.

Hipótese do biofilme ecológico

A hipótese do biofilme ecológico também foi proposta para a etiologia da doença periodontal. Essa teoria postula os seguintes processos causadores da doença:

1. A reação do hospedeiro ao **acúmulo de biofilme** no sulco é uma **resposta inflamatória**.
2. O consequente **aumento do fluxo de FCG** fornece moléculas complexas do hospedeiro que podem ser catabolisadas por bactérias anaeróbias Gram-negativas proteolíticas que existem em pequena quantidade na microbiota residente do biofilme.
3. Bactérias anaeróbias **suprimem o crescimento de espécies** comuns no sulco saudável (isto é, bactérias Gram-positivas anaeróbias facultativas, principalmente), ocorrendo uma **mudança de população** na microbiota residente.
4. A **microbiota periodontopatogênica** produz fatores de virulência que vencem as defesas do hospedeiro por algum tempo, resultando em **destruição tecidual episódica** e atividade de doença.

Essa simples, porém elegante hipótese, implica que a doença periodontal é uma infecção endógena ou oportunista, causada por um desequilíbrio na composição da microbiota residente em determinado sítio, em consequência de alteração na ecologia do hábitat local (Fig. 33.2).

Implicações clínicas

As hipóteses do biofilme não específico e ecológico implicam que a doença periodontal pode ser tratada pela redução do biofilme a um nível aceitável e manutenção da microbita saudável ou pela realização do **controle do biofilme** total. Por outro lado, a hipótese do biofilme específico implica que a terapia deve ser direcionada para a eliminação de patógenos específicos, por exemplo, empregando **terapia antibiótica** apropriada.

Saúde e doença periodontal

O sulco gengival saudável possui limitada microbiota dominada por proporções quase iguais de micro-organismos **Gram-positivos** e **anaeróbios facultativos**. Espiroquetas e bastonetes móveis constituem menos de 5% dos micro-organismos (Tabela 33.3). Com o agravamento da doença, as proporções de **anaeróbios estritos**, **Gram-negativos** e organismos **móveis** aumentam consideravelmente (Fig. 33.3).

Grande variedade de produtos microbianos potencialmente tóxicos para os tecidos do hospedeiro foi identificada no biofilme dentário; a Tabela 33.4 mostra esses **determinantes de virulência**. Se esses produtos tóxicos são liberados nos tecidos periodontais, espera-se rápida doença inflamatória destrutiva. Entretanto, a destruição tecidual é normalmente **lenta**, **esporádica** e **episódica**, sugerindo a existência de potentes mecanismos de defesa do hospedeiro, dos quais ainda pouco se sabe. Porém, a natureza da doença periodontal e sua progressão ou regressão elusiva poderiam ser explicadas pelos seguintes aspectos:

- Os clones ou tipos clonais do patógeno não são igualmente virulentos (p. ex., algumas amostras de *Porphyromonas gingivalis* expressam virulência e outras podem não expressar).
- Alguns patógenos que habitam o sulco podem não possuir os elementos genéticos necessários para a expressão da virulência, mas podem adquiri-los de outras espécies via fago, plasmídeos ou transposons.
- O patógeno deve estar na posição certa em um sítio (p. ex., no ápice da bolsa adjacente ao epitélio) em concentração adequada para iniciar a doença.
- Outras bactérias da comunidade microbiana podem anular os fatores de virulência expressos dos patógenos periodontais (p. ex., peróxido de hidrogênio produzido por *Streptococcus sanguinis* presentes no biofilme podem inibir o *A. actinomycetemcomitans*, diretamente ou via sistema peroxidase do hospedeiro).
- O ambiente subgengival local, como temperatura, pressão osmótica, concentração de cálcio, magnésio ou ferro controlados por um "**regulon**" global, pode afetar a expressão da virulência.
- Fatores de suscetibilidade do hospedeiro que incluem deficiências nos níveis ou função dos PMN, tabagismo, dieta, resposta imunológica mal regulada, doença sistêmica como diabete e infecções virais (p. ex., infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]).

Uma observação sobre o papel dos vírus na doença periodontal

Alguns autores supõem que as infecções virais podem desempenhar algum papel na doença periodontal. Essa associação foi sugerida para HIV e herpesvírus, tendo em vista especialmente o agravamento de doenças periodontais em pacientes

Tabela 33.3 Micro-organismos associados a vários tipos de doença periodontal

Condição	Micro-organismos predominantes	Comentários
Saúde	*Streptococcus sanguinis* (anteriormente *Streptococcus sanguis*) *Streptococcus oralis* *Actinomyces naeslundii* *Actinomyces viscosus* *Veillonella* spp.	Principalmente cocos Gram-positivos com poucas espiroquetas ou bastonetes móveis
Gengivite marginal crônica	*Streptococcus sanguinis* *Streptococcus milleri* *Actinomyces israelii* *Actinomyces naeslundii* *Prevotella intermedia* *Capnocytophaga* spp. *Fusobacterium nucleatum* *Veillonella* spp.	Cerca de 55% das células são Gram-positivas com espiroquetas e bastonetes móveis ocasionais
Periodontite crônica	*Porphyromonas gingivalis* *Prevotella intermedia* *Fusobacterium nucleatum* *Tannerella forsythia* (anteriormente *Bacteroides forsythus*) *Aggregatibacter actinomicetemcomitans* *Selenomonas* spp. *Capnocytophaga* spp. Espiroquetas	Cerca de 75% das células são Gram-negativas (90% delas são anaeróbios estritos). Bastonetes móveis e espiroquetas são proeminentes
Periodontite agressiva	*Aggregatibacter actinomicetemcomitans* *Capnocytophaga* spp. *Porphyromonas gingivalis* *Prevotella intermedia*	Cerca de 65-75% das bactérias são bacilos Gram-negativos. Poucas espiroquetas ou bastonetes móveis estão presentes. Essas doenças podem estar associadas à imunidade celular ou a defeitos genéticos

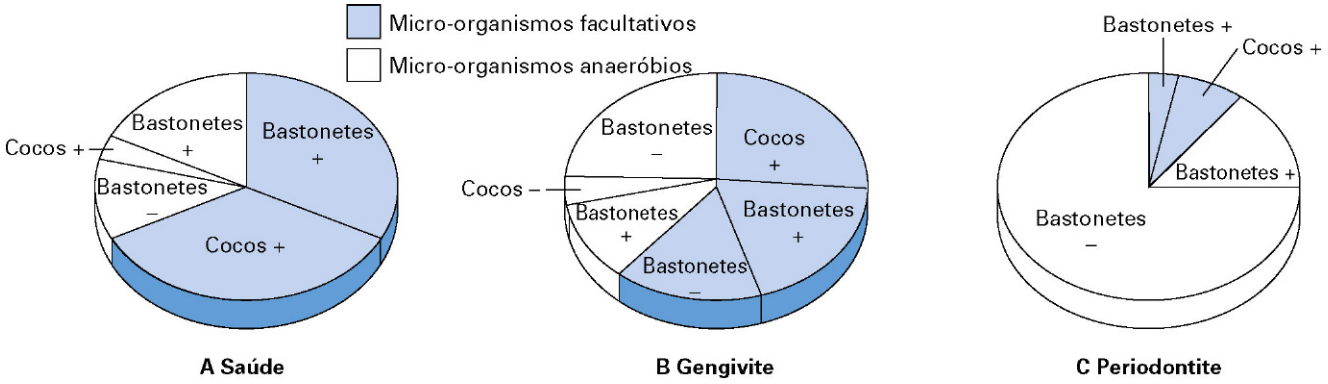


Fig. 33.3 Morfotipos predominantes no biofilme dentário na (**A**) saúde, (**B**) gengivite e (**C**) periodontite. +, Gram-positivos; –, Gram-negativos.

com doença por HIV (Cap. 30). A presença de DNA viral em tecidos gengivais, fluido crevicular e biofilme subgengival em sítios afetados acrescentou alguma credibilidade a essa hipótese. Contudo, dados conclusivos são necessários para confirmar um papel etiológico para os vírus na doença periodontal.

Relação entre gengivite marginal e periodontites crônicas

Ambas são **doenças inflamatórias**: as lesões da gengivite marginal crônica são confinadas à gengiva, e a periodontite crônica envolve a destruição do ligamento periodontal do tecido conjuntivo do dente e do osso alveolar. A gengivite é comum em adultos e crianças, embora a periodontite precoce seja rara antes do final da adolescência. Acredita-se que a periodontite crônica seja precedida pela gengivite crônica; entretanto, em alguns casos, a gengivite pode existir por períodos prolongados sem progredir para periodontite. A Figura 33.1 mostra os principais estágios do desenvolvimento da gengivite e periodontite crônicas.

Gengivite marginal crônica

Apresentação clínica

As gengivas apresentam-se avermelhadas e edemaciadas, com extremidades arredondadas. Podem ocorrer sangramento e mau hálito. Entretanto, dor, desconforto e sabor desagradável são incomuns.

Tabela 33.4 Alguns determinantes de virulência microbiana na doença periodontal

Adesão, colonização e formação do biofilme
Fímbrias
Cápsulas
Antagonismo e sinergismo microbiano
Formação em "espiga de milho"
"Mecanismo de sobrevivência" do biofilme
Destruição tecidual
Hialuronidase
Colagenase
Fosfatase ácida
Toxina contra célula epitelial
Evasão da imunidade do hospedeiro
Leucocidinas
Proteases
Citotoxinas
Sideróforos

Patogênese

A gengivite associada ao biofilme pode ser dividida em três fases separadas, porém contíguas:

1. lesão inicial — desenvolvimento dentro de quatro dias de acumulação da placa
2. lesão precoce — observada após sete dias
3. lesão estabelecida — por um período variável, a seguir.

Lesão inicial

A análise histológica precoce mostra reação inflamatória aguda associada a vasculite, destruição de colágeno perivascular, aumento do fluido crevicular e leucocitose de polimorfonucleares no epitélio juncional e no sulco. Nesse estágio, nenhuma alteração clínica é evidente.

Lesão precoce

Após cerca de sete dias, observa-se gengivite crônica clinicamente reconhecível com inflamação gengival. Pode-se observar densa infiltração de linfócitos (75%) com presença de macrófagos e plasmócitos, especialmente na periferia da lesão. O infiltrado de linfócitos ocupa aproximadamente 15% do tecido conjuntivo marginal, com áreas de destruição de colágeno local. A infiltração de polimorfonucleares do sulco gengival atinge o pico em 7-12 dias após o início da gengivite clinicamente detectável.

Lesão estabelecida

Desenvolve-se após período de tempo variável quando as mudanças no sulco gengival mencionadas anteriormente favorecem o predomínio de crescimento da microbiota anaeróbia. Histologicamente, observa-se predominância de plasmócitos e linfócitos B, em conjunto com denso infiltrado de neutrófilos no epitélio juncional e no epitélio recém-desenvolvido da bolsa. É durante esse estágio que se inicia a formação da bolsa periodontal.

Se a higiene não for melhorada nesse momento e não ocorrer a remoção do biofilme subgengival, a lesão pode persistir por anos sem se estender aos tecidos periodontais mais profundos.

Microbiologia

A gengivite está relacionada à exposição prolongada dos tecidos do hospedeiro a uma mistura inespecífica de micro-organismos do biofilme subgengival. As características microbiológicas da gengivite mudam necessariamente durante a transição da lesão inicial para a lesão estabelecida. No estágio inicial, micro-organismos Gram-positivos e facultativos predominam, incluindo os estreptococos (Tabela 33.3). Na lesão precoce, *Actinomyces* spp. aumentam juntamente com espécies capnofílicas, como *Capnocytophaga* spp. e bactérias Gram-negativas anaeróbias obrigatórias. Por exemplo, em um estudo, na fase inicial (de gengivite sem sangramento), as proporções de *Actinomyces israelii* e *Actinomyces naeslundii* quase dobraram. Quando a doença progride para a lesão estabelecida, em que se observa sangramento, a microbiota muda ainda mais e os níveis de bacilos anaeróbios produtores de pigmento negro, como *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*, aumentam quantitativamente (p. ex., 0,1-0,2% da flora do biofilme total) junto com as espiroquetas.

Tratamento

O tratamento é realizado pela remoção completa do biofilme e depósitos de cálculo, remoção de todos os fatores retentivos do biofilme e a introdução de boa higiene oral.

Transição da gengivite para periodontite

A gengivite marginal crônica pode estar presente por até 10 anos em alguns indivíduos antes de progredir para periodontite. Essa transição pode ocorrer pela combinação de um ou mais dos seguintes fatores:

- crescimento excessivo e seletivo de uma ou mais espécies microbianas devido ao enfraquecimento das defesas do hospedeiro
- infecção e proliferação de um patógeno recém-chegado na área gengival
- ativação de processos imunes destrutivos de tecido.

Periodontite crônica (anteriormente, periodontite do adulto)

A periodontite crônica pode ser classificada em vários grupos (Tabela 33.1), mas a periodontite crônica é de longe a doença global.

Morbidade

Cerca de 70-80% dos adultos sofrem dessa doença universal. A periodontite crônica compreende 95% de todas as doenças periodontais. A prevalência e a gravidade aumentam com o avanço da idade.

Apresentação clínica

Todas as características da lesão estabelecida estão presentes, além das que se seguem:

- inflamação gengival grave, fibrose e alguma retração (Fig. 33.4)
- bolsas com mais de 3 mm de profundidade e com sangramento
- mobilidade e migração do dente
- perda irregular de osso alveolar em torno dos dentes
- recessão gengival

Fig. 33.4 Doença periodontal grave. Observe a gengiva altamente inflamada e os depósitos de cálculo.

- halitose e sabor desagradável
- normalmente pouca ou nenhuma dor
- pode ou não estar associada à doença sistêmica.

Patogênese

Os principais processos que levam à perda da inserção e à formação da bolsa periodontal são (Fig. 33.1):

1. A disseminação apical do biofilme subgengival faz com que o epitélio juncional se separe da superfície do dente (isto é, um **novo epitélio da "bolsa"** é criado).
2. As reações inflamatórias do tecido conjuntivo gengival abaixo do epitélio da bolsa resultam na destruição do **tecido**, da **membrana periodontal** e do **osso alveolar**.
3. A proliferação apical do epitélio juncional resulta na **migração da inserção epitelial**.
4. A taxa de destruição tecidual não é constante, mas episódica, com períodos de quiescência alternando com surtos de reabsorção óssea. Uma série de padrões de atividade da doença pode ocorrer, variando de **destruição progressiva lenta** a **breves surtos de atividade episódica**, que podem variar em intensidade e duração em diferentes sítios da mesma boca. Isso torna a coleta de amostras microbiológicas para pesquisa de atividade da doença extremamente difícil.
5. Enquanto a dentição inteira pode ser igualmente afetada, a distribuição mais frequente da doença é localizada, com destruição mais grave nas áreas de molares e em segmentos anteriores.

Microbiologia

Os micro-organismos implicados na periodontite crônica estão listados na Tabela 33.3. A profundidade da bolsa periodontal cria um ambiente altamente anaeróbio, com alteração de pH neutro para alcalino (7,4-7,8). O fluido rico em proteína na bolsa favorece o crescimento de anaeróbios, que possuem muitas enzimas proteolíticas. O biofilme subgengival apresenta duas zonas distintas: uma zona de cocos e bacilos Gram-positivos próxima à superfície do dente e uma zona de organismos Gram-negativos próxima ao sulco gengival. Em bolsas ativas, *Porphyromonas gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* e *F. nucleatum* podem estar presentes. Micro-organismos específicos são discutidos a seguir.

Espiroquetas

Números significativamente menores de espiroquetas (Cap. 18) estão presentes em tecidos periodontais saudáveis, comparados a sítios afetados. Assim, acreditava-se que alta porcentagem de espiroquetas em amostra subgengival sugerisse fortemente um sítio passando ou prestes a passar por doença destrutiva ativa. Entretanto, sabe-se hoje que a quantidade de espiroquetas não pode predizer periodontite ativa e, por isso, a evidência para a "especificidade da espiroqueta" é contraditória e confusa. É possível que um ou mais *Treponema* spp. estejam envolvidos no processo da doença.

Porphyromonas, *Prevotella* e *Tannerela* spp.

Embora atualmente divididos em três espécies (Cap. 17), esses organismos pertenciam anteriormente a um único grupo de organismos chamados "espécies de *Bacteroides* produtoras de pigmento negro". Essas bactérias são frequentemente isoladas de bolsas periodontais em grande número, e acredita-se que estejam intimamente associadas a todas as formas de periodontite.

A evidência para a especificidade de espécies de *Porphyromonas* e *Prevotella* depende principalmente dos seguintes aspectos:

- estudos de associação clínica
- produção de grande variedade de fatores *in vitro* que podem enfraquecer as defesas do hospedeiro e causar danos aos componentes do periodonto; são eles: proteases, colagenases, hialuronidases e citotoxinas (Tabela 33.4)
- infecções em animais experimentais que apresentaram destruição tecidual e reabsorção óssea.

Capnocytophaga e bactérias corrosivas

Capnocytophaga spp. (Cap. 14) são membros da microbiota oral comensal e foram implicados como principais patógenos em determinado momento, especialmente em periodontite agressiva localizada (anteriormente, periodontite juvenil localizada). Várias bactérias do grupo, como *Wolinella* spp. e *Eikenella corrodens*, foram associadas a uma série de formas da doença periodontal. Entretanto, o papel preciso desses organismos é incerto.

Periodontite agressiva

Doenças periodontais previamente classificadas como periodontite juvenil (localizada e generalizada), periodontite progressiva rápida, periodontite de início precoce e periodontite pré-puberal são atualmente classificadas como periodontite agressiva.

Periodontite agressiva localizada e generalizada (anteriormente periodontite juvenil localizada/generalizada)

Morbidade

A condição é relativamente rara — 0,1% em indivíduos jovens caucasianos —,porém é mais comum em africanos ocidentais e asiáticos. A doença aparece por volta da puberdade e é relativamente comum em meninas; maior número de casos ocorre normalmente entre familiares.

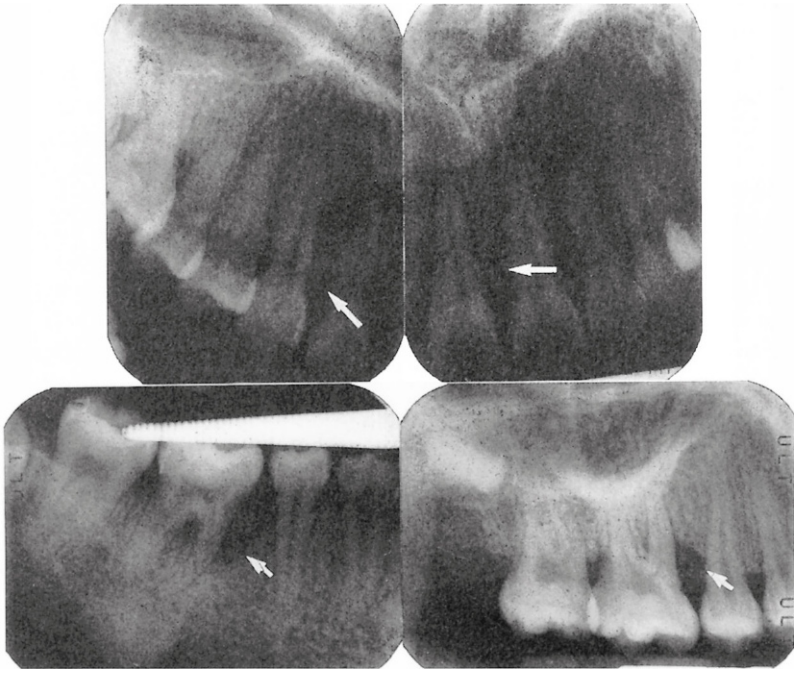


Fig. 33.5 Aparência radiográfica de paciente com periodontite agressiva mostrando perda óssea periodontal localizada (*setas*).

Iniciação e curso da doença

Aproximadamente aos 13 anos, com o início da puberdade; progresso bastante rápido, com períodos ativos e quiescentes.

Características clínicas

Na variante localizada, os incisivos e/ou primeiros molares permanentes em ambos os maxilares são afetados por motivos desconhecidos. Posteriormente, outros dentes podem ser envolvidos, levando ao surgimento da perda óssea alveolar generalizada (Fig. 33.5). Alternativamente, na variante generalizada da doença, muitas áreas podem estar envolvidas de forma semelhante. A doença é insidiosa por natureza, e as lesões são descobertas incidentalmente em radiografias. Em alguns casos generalizados, cerca de 50% do osso de suporte alveolar é afetado, e os dentes podem ser perdidos. A condição pode ou não se manifestar com gengivite, e os pacientes podem se apresentar com vários níveis de higiene oral. Ao contrário da periodontite crônica, pouco biofilme ou cálculo está presente em bolsas periodontais. A doença pode ser hereditária (autossômica recessiva).

Microbiologia e imunologia

A maioria dos pacientes com periodontite agressiva apresenta linfócitos no sangue periférico com capacidade reduzida de reagir ao estímulo quimiotático. Essa deficiência pode estar associada ou ser causa direta da presença de grande quantidade de *A. actinomycetemcomitans*, um cocobacilo Gram-negativo. Outros micro-organismos, como *Capnocytophaga* spp. e *Porphyromonas gingivalis*, podem estar sinergicamente associados à doença. As evidências para o envolvimento específico de *A. actinomycetemcomitans* na periodontite agressiva incluem:

- alta incidência do micro-organismo no biofilme subgengival obtido de sítios da lesão
- altos níveis de anticorpos para *A. actinomycetemcomitans*, que tendem a diminuir após tratamento bem-sucedido
- grande variedade de produtos potencialmente patogênicos, como leucotoxinas, podendo ser considerado um micro-organismo periodontopatogênico. Entretanto, as cepas não são igualmente leucotóxicas (compare cepas de *Escherichia coli*, que são toxigênicas e não toxigênicas)
- terapia periodontal bem-sucedida com administração de tetraciclina está associada à regressão da doença e eliminação do micro-organismo dos sítios afetados.

O *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* é um reconhecido patógeno na microbiologia médica e foi implicado em actinomicose (Cap. 13), abscessos abdominais e cerebrais, septicemia e endocardite infecciosa.

Manejo

A terapia periodontal mecânica e a atenção à higiene oral são os principais pilares do tratamento. Em muitos pacientes, a terapia adjunta com tetraciclina (250 mg três vezes ao dia por quatro semanas) leva à melhora e pode reduzir o risco de reativação.

Gengivite ulcerativa necrosante

A gengivite ulcerativa necrosante é rara no Ocidente, mas pode ser observada em países em desenvolvimento; é comumente associada à higiene oral ruim ou negligenciada, à desnutrição e, possivelmente, a doenças sistêmicas.

Características clínicas

A condição é caracterizada por gengivas gravemente inflamadas, avermelhadas, brilhantes e com sangramento, apresentando úlceras com forma irregular, que inicialmente aparecem no ápice das papilas interdentais. Se não tratadas, as úlceras aumentam e se espalham até envolver a gengiva marginal e, raramente, a gengiva inserida (Fig. 33.6). As lesões são extremamente dolorosas e cobertas por pseudomembrana que pode ser removida da superfície, constituída de leucócitos, eritrócitos, fibrina, debris de tecido necrótico e micro-organismos. Caracteristicamente, o

Fig. 33.6 Gengivite ulcerativa aguda. Observe a perda de papilas, sangramento espontâneo e grande acúmulo de biofilme.

hálito do paciente é desagradável. O paciente pode se queixar de sabor metálico desagradável. Há pouca ou nenhuma desordem sistêmica e linfadenite submandibular leve; o envolvimento dos linfonodos cervicais só ocorre em casos graves. Febre generalizada ou mal-estar são incomuns.

Se a doença for tratada de maneira inadequada, a destruição tecidual desacelera e a doença pode entrar em uma fase crônica, com perda nítida de tecidos de suporte (**noma**).

Etiologia

Os principais fatores predisponentes para gengivite necrosante aguda são:

- má higiene oral
- desnutrição grave
- tabagismo intenso
- estresse emocional
- genvivoestomatite herpética primária
- imunossupressão adquirida, como infecção recente pelo vírus do sarampo
- infecção por HIV (Cap. 30).

Microbiologia

A doença é uma infecção polimicrobiana anaeróbia específica, devida principalmente à atividade combinada de fusobactérias (*F. nucleatum*) e espiroquetas orais (*Treponema* spp.) — o chamado **complexo fusoespiroquetal**. As principais evidências para a especificidade microbiana da gengivite esclerosante aguda são:

- estudos microscópicos de associação
- capacidade do complexo de causar destruição tecidual em outros sítios do organismo, como as tonsilas (angina de Vincent, Cap. 23)
- estudos em animais
- rápida melhora da doença e eliminação do complexo fusoespiroquetal após tratamento com metronidazol
- invasão dos tecidos moles gengivais pelas espiroquetas e por bacilos fusiformes.

Estudos baseados em cultura indicam que as espiroquetas de tamanho médio representam um terço, e as fusobactérias menos de 5% da microbiota total. Os organismos restantes compreendem *Prevotella intermedia*, *Veillonella* spp. e estreptococos.

Diagnóstico

O aspecto clínico em conjunto com o odor desagradável é patognomônico. A evidência confirmatória é obtida por microscopia de raspado gengival profundo da lesão ulcerada corado pelo Gram. A predominância de três componentes — **fusobactérias**, **espiroquetas** e **leucócitos** — é essencial para o diagnóstico seguro (Fig. 18.2); alguns, **mas não todos** desses componentes podem ser observados em estomatite herpética primária, gengivite gonocócica, penfingoide benigno de membrana mucosa, gengivite descamativa e algumas formas de leucemia.

Manejo

1. Dedridamento local inicial (com raspagem ultrassônica, se possível) é essencial.
2. Deve-se recomendar higiene oral e prescrever enxaguatórios, por exemplo, clorexidina.
3. Metronidazol (200 mg três vezes ao dia por quatro dias) é o antimicrobiano de escolha.

Noma ou cancrum oris

Em alguns países em desenvolvimento (p. ex., África subsaariana), observa-se em crianças uma forma extremamente grave de gengivite necrosante aguda, chamada de **noma** ou ***cancrum oris***, também conhecida como **estomatite gangrenosa**. Tipicamente, acomete crianças com menos de 10 anos de idade, gravemente desnutridas (especialmente em relação à proteína) e com histórico recente de infecção viral, por exemplo, sarampo, ou outras doenças debilitantes, como tuberculose. Em conseqüência disso, o sistema imune específico da criança pode estar comprometido e a lesão necrótica inicial pode se disseminar localmente a partir das gengivas para a bochecha, e às vezes para a face, causando extensa perda tecidual e grave desfiguração (Fig. 33.7). A noma é extremamente rara em países desenvolvidos.

Microbiologia peri-implantar

Saúde peri-implantar

A composição do biofilme encontrada em sulcos peri-implante saudáveis ao redor dos implantes dentários é similar à encontrada em sulcos gengivais saudáveis em torno dos

Fig. 33.7 Grave destruição tecidual da região orofacial em criança indiana com *cancrum oris* ou noma.

dentes. Há baixas concentrações de bactérias, com predominânica de cocos Gram-positivos facultativos.

Doença peri-implantar

Doenças peri-implantares são condições inflamatórias que afetam os tecidos peri-implantares e incluem **mucosite peri-implantar** e **peri-implantite**. A mucosite peri-implantar se refere à inflamação dos tecidos moles peri-implantares sem perda do osso de suporte.

As doenças peri-implantares são infecções microbianas mistas e, na maioria dos casos, apresentam microbiota similar àquela encontrada na periodontite crônica, dominada por diferentes bactérias Gram-negativas anaeróbias (*Fusobacterium* spp., *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*). Entretanto, alguns estudos demonstram a presença de número elevado de outros organismos, como peptoestreptococos, estafilococos (*S. aureus*), bastonetes entéricos e leveduras.

Estudos que avaliam a dinâmica da colonização ao redor dos implantes dentários em indivíduos com dentição parcial indicam que a colonização começa nos primeiros 30 minutos após a exposição do implante à cavidade oral. Com o passar do tempo, desenvolve-se gradualmente uma microbiota complexa, similar à dos biofilmes encontrados em dentes adjacentes. Isso ressalta a importância de se tratar a periodontite e estabelecer uma microbiota que conduza à saúde periodontal antes de substituir os implantes dentários.

Implicações clínicas de testes microbiológicos na doença periodontal

Os testes microbiológicos são úteis para o manejo da doença periodontal para **identificar** os sítios com destruição tecidual ativa, **monitorar** os efeitos do tratamento e decidir quando a reavaliação é necessária. A presença de um suposto patógeno específico associado a alguma doença periodontal mencionada anteriormente pode ser detectada por:

- **microscopia direta** de um ou mais raspados de amostras obtidas do sítio afetado
- **estudos de cultura** dos patógenos cultiváveis predominantes, empregando meios seletivos para o patógeno específico (p. ex., meio soja tripticaseína acrescido de bacitracina e vancomicina [TSBV] para selecionar *A. actinomycetemcomitans*)
- **ensaios enzimáticos** empregando *kits* de testes comerciais que usam substratos sintéticos (p. ex., benzoilarginina-2-naftilamida [BANA]) para detectar proteases arginina-específicas liberadas por alguns organismos periodontopatogênicos (p. ex., *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*)
- **estudos moleculares** usando princípios da reação em cadeia da polimerase (PCR) para detectar patógenos específicos.

Entretanto, esses testes são úteis apenas se os micro-organismos identificados forem agentes reconhecidamente causadores da doença e se as amostras puderem ser coletadas precisamente do sítio da doença (isto é, provavelmente a região mais profunda da bolsa periodontal). Como a coleta ideal nem sempre é possível, existem dúvidas quanto ao valor desses testes para o diagnóstico. A coleta de amostras para avaliar a presença de *A. actinomycetemcomitans* na periodontite agressiva é o único teste microbiológico que provavelmente contribui para o tratamento de doenças periodontais crônicas atualmente. Um teste positivo sugeriria que a terapia antibiótica sistêmica pode ser considerada um complemento útil após instrumentação da raiz.

FATOS-CHAVE

- A doença periodontal pode ser dividida em **gengivite** e **periodontite**.
- As características clínicas da gengivite relacionada à placa são **vermelhidão**, **edema** e **sangramento**.
- *A periodontite normalmente se desenvolve a partir de gengivite preexistente; contudo, nem toda gengivite evolui para periodontite*.
- A periodontite pode ser classificada em dois grupos principais: **crônica** e **agressiva**. A forma crônica é a doença global mais frequente em seres humanos.
- A forma agressiva da periodontite inclui aquelas previamente classificadas como periodontite juvenil (localizada ou generalizada), progressiva rápida e pré-puberal.
- Os **periodontopatógenos** Gram-negativos-chave reconhecidos atualmente incluem *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* (anteriormente *Bacteroides forsythus*) e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Alguns consideram *Fusobacterium nucleatum*, espécies de *Capnocytophaga* e espiroquetas igualmente importantes.
- *A atividade da doença periodontal pode variar de **lenta destruição progressiva crônica** a **breves e agudos "surtos episódicos"** com intensidade e duração variáveis (em diferentes sítios da mesma boca); assim, a **coleta de amostras** microbiológicas para análise de sítios afetados ou da atividade da doença é **extremamente difícil***.
- Na periodontite adulta, a microflora muda de cocos Gram-positivos aeróbios imóveis para bacilos Gram-negativos anaeróbios móveis.
- *A **periodontite agressiva localizada ou generalizada** é fortemente associada ao* A. actinomycetemcomitans, *isoladamente ou em sinergismo com* Capnocytophaga *spp. e* Porphyromonas gingivalis.
- A **gengivite ulcerativa necrosante** é uma infecção polimicrobiana anaeróbia específica devido à atividade combinada de *F. nucleatum* e espiroquetas orais (*Treponema* spp.): o complexo fusoespiroquetal.
- Em países em desenvolvimento (p. ex., África subsaariana), observa-se, principalmente em crianças, uma **sequela destruidora de tecido** extremamente grave da gengivite ulcerativa necrosante chamada **noma** ou ***cancrum oris***.
- **Testes microbiológicos** usados no manejo da doença periodontal podem ajudar a **identificar** sítios de destruição tecidual ativa, **monitorar** a eficácia da terapia e **decidir** os intervalos de preservação.
- A presença de supostos **periodontopatógenos** pode ser detectada por (1) **microscopia direta**, (2) **culturas microbianas**, (3) **métodos bioquímicos e imunológicos** e (4) **métodos moleculares**.
- As doenças periodontais podem ser **tratadas** por **controle do biofilme**, **debridamento da superfície radicular**, **cirurgia periodontal** e **uso prudente de agentes antimicrobianos**.

Leituras sugeridas

Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal disease. *Annals of Periodontology*, *4*, 1–6.

Cappuyns, I., Gugerli, P., & Mombelli, A. (2005). Viruses in periodontal disease – A review. *Oral Diseases*, *11*, 219–229.

Enwonwu, C. O. (2006). Noma – The ulcer of extreme poverty. *New England Journal of Medicine*, *354*, 221–224.

Marsh, P. D., & Marin, M. V. (2009). *Oral microbiology* (5th ed.). London: Churchill Livingstone.

Meyer, D. H., & Fives-Taylor, P. M. (1997). The role of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the pathogenesis of periodontal diseases. *Trends in Microbiology*, *5*, 224–228.

Mombelli, A., & Samaranayake, L. P. (2004). Topical and systemic antibiotics in the management of periodontal disease. *International Dental Journal*, *54*, 3–14.

Slots, J. (1997). Microflora of the healthy gingival sulcus of man. *Scandinavian Journal of Dental Research*, *85*, 247–254.

Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2003). Microbiology of periodontal disease. In J. Lindhe, T. Karring, & N. P. Lang (Eds.), *Clinical periodontology and implant dentistry*. (4th ed.), Ch. 4. Oxford: Blackwell, Munksgaard.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

33.1 O sulco gengival é um nicho ecológico único. Quais das seguintes afirmativas sobre sulco gengival são verdadeiras?

A é mais aeróbio que outras regiões da boca
B presença de fluido crevicular gengival indica patologia
C aumento do pH promove o crescimento de *Porphyromonas gingivalis*
D os habitantes da bolsa periodontal são significativamente diferentes daqueles do sulco gengival
E a microbiota crevicular é polimicrobiana e compreende micro-organismos anaeróbios e anaeróbios facultativos

33.2 A patogênese da doença periodontal é explicada por dois mecanismos contrastantes: as hipóteses da placa específica e não específica. Indique quais das seguintes afirmativas sustentam a hipótese da placa *específica*:

A a gengivite ulcerativa necrosante responde ao tratamento com metronidazol
B *Aggregatibacter actinomicetemcomitans* é o principal agente da periodontite agressiva
C várias espécies bacterianas são encontradas em bolsas periodontais avançadas
D os atributos de virulência de um consórcio de organismos perpetuam a doença
E os polimorfonucleares estão presentes no fluido crevicular

33.3 Quais das seguintes afirmativas sobre a história natural da doença periodontal são verdadeiras?

A cocos Gram-positivos predominam no sulco gengival saudável
B a proporção de bastonetes Gram-negativos diminui para cerca de 5% na gengivite marginal crônica
C anaeróbios Gram-negativos predominam na periodontite crônica
D anaeróbios facultativos predominam na gengivite
E cerca de 75% da microbita na periodontite é composta por bacilos Gram-negativos

33.4 A periodontite crônica é caracterizada por:

A sintomas sistêmicos, como a febre
B mobilidade e migração do dente
C recessão gengival
D bolsas com profundidade maior que 3 mm e com sangramento
E ausência de dor em geral

33.5 Os fatores predisponentes para a gengivite ulcerativa necrosante aguda incluem:

A má higiene oral
B desnutrição grave
C tabagismo intenso
D imunodeficiência
E diabetes

33.1 A F
33.2 A V
33.3 A V
33.4 A F
33.5 A V

B F
B V
B F
B V
B V

C V
C F
C V
C V
C V

D V
D F
D V
D V
D V

E V
E F
E V
E V
E F

CAPÍTULO **34**

Infecções dentoalveolares

Infecções dentoalveolares podem ser definidas como infecções piogênicas (produtoras de pus), associadas aos dentes e às estruturas de suporte, como o periodonto e o osso alveolar. Outros termos para essas condições incluem abscesso periapical, abscesso apical, infecção periapical crônica, infecção piogênica dentária, periodontite periapical e abscesso dentoalveolar. A apresentação clínica das infecções dentoalveolares depende da virulência dos micro-organismos causadores, dos mecanismos de defesa locais e sistêmicos do hospedeiro e das características anatômicas da região. Dependendo das interações entre esses fatores, a infecção resultante pode se apresentar como:

- abscesso localizado nas proximidades do dente que iniciou a infecção
- celulite difusa que se dissemina pelos planos fasciais
- mistura de ambos.

Origem dos micro-organismo

São membros da microbiota comensal bucal endógena, geralmente do ápice de um dente necrosado ou de bolsas periodontais resultantes tanto de cárie como de doença periodontal (Fig. 34.1).

Abscesso dentoalveolar

Um abscesso dentoalveolar geralmente desenvolve-se pela extensão de uma lesão por cárie iniciada na dentina que dissemina bactérias para a polpa através dos túbulos dentinários (Figs. 34.1 e 34.2). A polpa responde à infecção com **inflamação aguda** que a afeta completamente, ocorrendo necrose pulpar. A polpa também pode responder através do desenvolvimento de um **abscesso crônico localizado**; nesse caso, a maior parte da polpa permanece viável. Outros trajetos através dos quais os micro-organismos atingem a polpa são:

- fratura dentária traumática ou exposição patológica devido ao desgaste dentário
- exposição traumática durante tratamento odontológico (iatrogênico)
- membrana periodontal (periodontite e pericoronarite) e pelos canais radiculares acessórios (pulpite)
- raramente por **anacorese**, isto é, fixação de micro-organismos na polpa carreados pela circulação sanguínea (p. ex., extração dentária em outro local).

Sequelas

Após a formação de pus, a secreção pode permanecer **localizada** no ápice radicular e desenvolver **abscesso agudo** ou **crônico**, desenvolver **osteomielite focal** ou se disseminar através dos tecidos circunjacentes (Figs. 34.2 e 34.3).

Disseminação direta

1. A disseminação para os tecidos moles superficiais pode:
   - permanecer **localizada** como um abscesso de tecidos moles (Fig. 34.4)
   - estender-se através da pele ou da mucosa bucal adjacente, produzindo um trajeto **fistuloso** entre a cavidade do abscesso e a pele ou a boca
   - estender-se através dos tecidos moles para produzir **celulite.**
2. A disseminação pode ocorrer para os espaços fasciais, seguindo o **trajeto de menor resistência**; tal disseminação depende da relação anatômica do abscesso original com os tecidos adjacentes (Tabela 34.1). Uma infecção através dos planos fasciais frequentemente dissemina-se com rapidez, alcança certa distância a partir do local do abscesso e, ocasionalmente, pode causar doença respiratória severa devido à oclusão das vias aéreas pelo edema (p. ex., angina de Ludwig).
3. A infecção pode se estender para os espaços medulares profundos do osso alveolar, produzindo **osteomielite**; pode ocorrer em pacientes comprometidos.
4. Em dentes maxilares, a infecção odontogênica pode se disseminar diretamente para o seio maxilar, especialmente se o soalho do seio e o ápice dentário forem subjacentes, levando à **sinusite maxilar secundária** aguda ou crônica (diferente da sinusite primária devido à infecção direta do seio). Tal infecção, se não for controlada, pode raramente alcançar o sistema nervoso central, causando sérias complicações como empiema subdural, abscesso cerebral ou meningite.

Disseminação indireta

Outras sequelas relacionam-se à disseminação indireta através:

- de **vias linfáticas** para linfonodos regionais na região da cabeça e do pescoço (submentoniana, submandibular, cervical profunda, parotídea e occipital). Geralmente, os linfonodos envolvidos ficam amolecidos, edemaciados

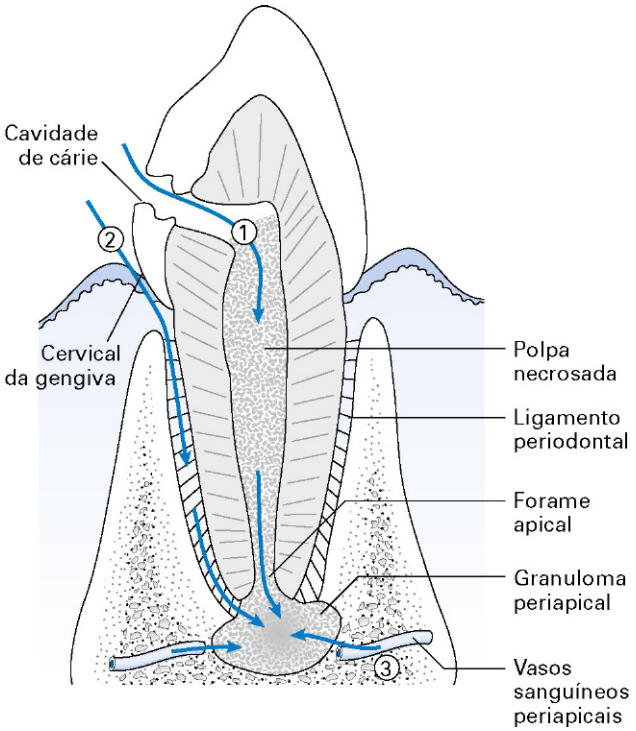


Fig. 34.1 Trajetos através dos quais os micro-organismos podem invadir os tecidos pulpares e periapicais: (1) a partir do forame apical, (2) via ligamento periodontal e (3) via corrente sanguínea (anacorese).

e dolorosos e, raramente, podem supurar, requerendo drenagem
- de **vias hematogênicas**: para outros órgãos.

Características clínicas

Os sinais e sintomas clínicos dependem:

- do local da infecção
- do grau e características da disseminação
- da virulência dos micro-organismos causadores
- da eficiência das defesas do hospedeiro.

Achados clínicos podem incluir dente comprometido, com ou sem lesão cariosa, restaurações muito extensas, evidências de trauma, edema, dor, eritema, trismo, linfadenopatia local, formação de cavidades, aumento da temperatura e mal-estar. Os dois últimos sintomas são consequências diretas do aumento dos níveis sistêmicos de citocinas inflamatórias, como interleucinas e fator de necrose tumoral, em resposta aos produtos bacterianos como os lipopolissacarídeos (endotoxinas).

Microbiologia

Microbiologicamente, o abscesso dentoalveolar é caracterizado pelos seguintes achados:

- a infecção é geralmente **polimicrobiana** (endógena), com mistura de três ou quatro espécies diferentes
- infecção **monomicrobiana** (endógena) não é comum
- os anaeróbios estritos são os micro-organismos predominantes e os estreptococos do grupo *viridans* são menos comuns do que se pensava anteriormente.

As espécies comuns isoladas dos abscessos dentoalveolares são *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* spp. e estreptococos anaeróbios; micro-organismos anaeróbios facultativos são o segundo maior grupo, como por exemplo, *Streptococcus milleri* (Tabela 34.2). Existem evidências de que algumas bactérias anaeróbias estritas, especialmente *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium* spp., apresentam maior probabilidade para causar infecções severas do que outras espécies e que as interações sinérgicas microbianas desempenham importante papel na severidade dos abscessos dentoalveolares.

Coleta e transporte de amostras de pus

1. Sempre que possível, o pus deve ser coletado por aspiração com agulha ou após incisão externa e colocado em recipiente estéril. Deve-se tomar cuidado ao reencapar a seringa após a aspiração com agulha e usar um dispositivo de segurança. Também é importante drenar o pus residual, uma vez que o aspirado tenha sido obtido através de incisão adequada (Cap. 6).
2. Se forem usados esfregaços realizados com auxílio de *swabs*, torna-se necessária uma técnica de coleta estritamente asséptica (devido à microbiota residente nas superfícies mucosas, é difícil, se não impossível, coletar amostras sem contaminação quando *swabs* intrabucais são usados para coletar pus). Quando a amostra de pus é contaminada com saliva ou biofilme bucal durante a coleta, essa informação deve ser registrada no formulário de requerimento.

Manejo

O tratamento específico varia de indivíduo para indivíduo. As orientações gerais para manejo implicam:

1. drenar o pus
2. **remover** a fonte da **infecção**
3. prescrever **antibióticos** — nem sempre é necessário para a maioria dos abscessos localizados, embora possam ser indicados:
   - quando a drenagem não puder ser realizada imediatamente
   - se o abscesso se disseminar para os tecidos moles superficiais
   - quando o paciente estiver febril.

Os antibióticos-padrão incluem:

- fenoximetilpenicilina (penicilina V) ou alta dose de amoxicilina em curto período
- em pacientes alérgicos à penicilina: eritromicina ou metronidazol (já que a maioria das infecções ocorre devido a anaeróbios estritos).

Angina de Ludwig

A angina de Ludwig é uma infecção disseminativa, bilateral dos espaços submandibulares e sublinguais.

Etiologia

Na maioria dos casos (cerca de 90%), a angina de Ludwig é causada por infecção odontogênica ou após exodontia; fontes

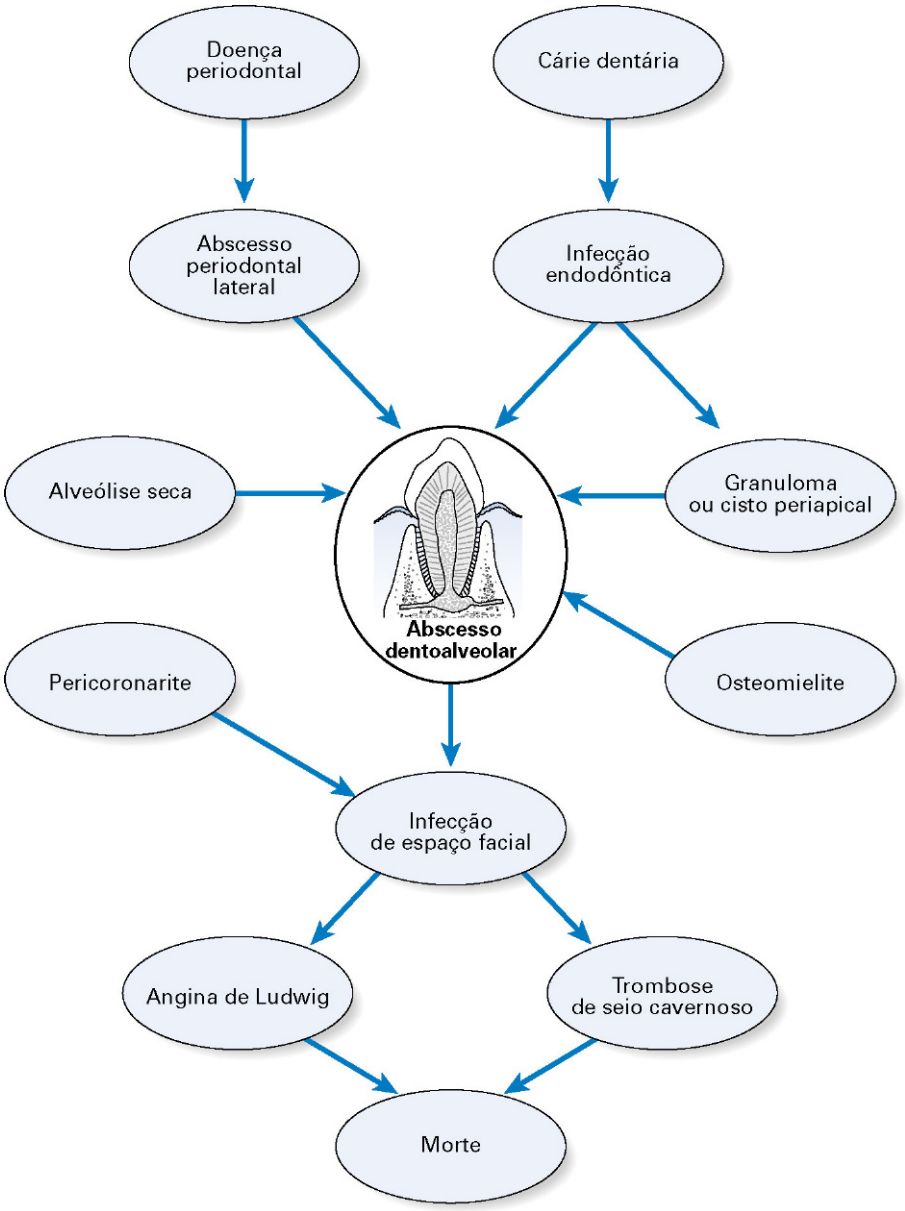


Fig. 34.2 Causas e consequências relacionadas ao abscesso dentolaveolar.

incomuns de infecção incluem sialoadenite submandibular, fratura mandibular infectada, laceração de tecidos moles bucais e ferimentos perfurantes no assoalho da boca. A infecção é essencialmente uma **celulite** dos **espaços fasciais** e não uma verdadeira formação de abscesso.

Características clínicas

A infecção dos espaços sublinguais e submandibulares tem início no assoalho da boca e na língua, e leva a edema dos tecidos na parte anterior do pescoço. Esse grande edema apresenta a consistência característica de ficar marcado após pressão digital. Ocorre severo comprometimento sistêmico com presença de febre.

As complicações incluem:

- obstrução das vias aéreas devido ao edema da glote ou edema da língua que bloqueia a nasofaringe
- disseminação da infecção para os espaços mastigatório e faríngeo
- óbito devido à asfixia é uma certeza, se não houver intervenção imediata.

A drenagem cirúrgica pode obter pouco pus.

Microbiologia

As bactérias comensais da boca são os agentes comuns, especialmente *Porphyromonas* e *Prevotella* spp., fusobactérias e estreptococos anaeróbios, caracterizando uma **infecção endógena mista**. Devido à severidade da condição, amostras para avaliações microbiológicas devem sempre ser obtidas, se possível.

Manejo

1. Assegurar que as vias aéreas do paciente permaneçam abertas (cirurgicamente, se necessário).
2. Manter o **equilíbrio de fluidos**.

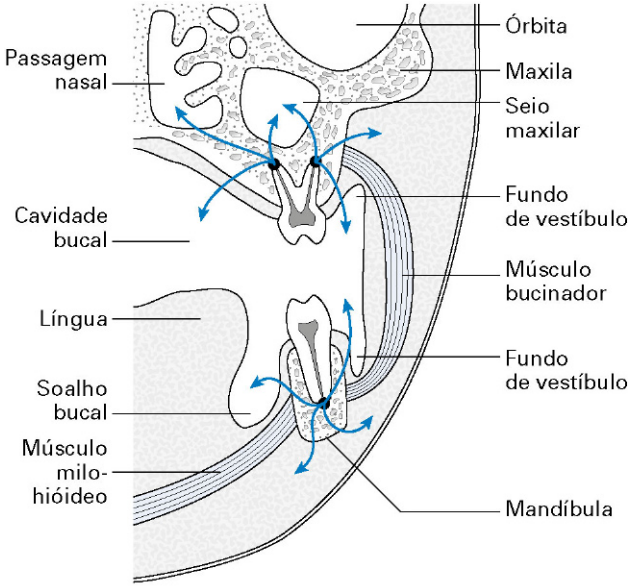


Fig. 34.3 Trajetos através dos quais o pus pode se disseminar a partir de um abscesso dentoalveolar agudo (considerando os primeiros molares).

Fig. 34.4 Extensão de infecção periapical a partir de um canino superior esquerdo até a região infraorbitária em adolescente.

3. Instituir **antibioticoterapia empírica em altas doses** (geralmente penicilina endovenosa com ou sem metronidazol) imediatamente.
4. Coletar amostra de pus antes da antibioticoterapia, se a condição do paciente permitir, ou imediatamente após o início.
5. Mudar o antibiótico prescrito se necessário, uma vez que os resultados bacteriológicos estejam disponíveis.
6. Instituir drenagem cirúrgica tão logo seja possível.
7. Eliminar a causa primária da infecção (p. ex., um dente desvitalizado).

Abscesso periodontal

Um abscesso periodontal é causado por processo destrutivo, agudo ou crônico, no periodonto, resultando em coleção de pus localizada que se comunica com a cavidade bucal através do sulco gengival e/ou de outras regiões periodontais.

Tabela 34.1 Locais de disseminação contígua das infecções dentoalveolares (veja também Fig. 34.3)

Local da disseminação	Dentes maxilares	Dentes mandibulares
Palato	Raízes palatinas de pré-molares e molares; incisivos laterais com raiz curvada em direção ao palato	–
Espaço bucal	Caninos, pré-molares e molares	Caninos, pré-molares e molares
Região infraorbitária/ periorbitária	Caninos principalmente	–
Seio maxilar	Caninos, pré-molares e molares	–
Lábio superior	Incisivos centrais e laterais	–
Espaço massetérico, espaço pterigomandibular e espaço faríngeo lateral	–	Terceiros molares inferiores
Lábio inferior	–	Incisivos e caninos
Espaço submandibular	–	Ápices radiculares abaixo da inserção do milo-hióideo — geralmente molares, mas também pré-molares
Espaço submentoniano	–	Incisivos e caninos
Espaço sublingual		Ápices radiculares acima do milo-hióideo;/ genio-hióideo — geralmente incisivos, caninos e pré-molares, raramente molares

Tabela 34.2 Bactérias comumente isoladas de abscessos dentoalveolares

Anaeróbios facultativos
- *Streptococcus milleri*
- *Streptococcus sanguinis*
- *Actinomyces* spp.

Anaeróbios estritos
- *Peptostreptococcus* spp.
- *Porphyromonas gingivalis*
- *Prevotella intermedia*
- *Prevotella melaninogenica*
- *Fusobacterium nucleatum*

Etiologia

O abscesso provavelmente forma-se pela oclusão ou trauma em profundidade em uma bolsa periodontal, resultando na extensão da infecção a partir da bolsa em direção aos tecidos

de suporte. Esses eventos podem ser resultantes da **impacção de alimentos**, como uma espinha de peixe, uma cerda de escova de dentes que se soltou, da **compressão de uma parede da bolsa** por movimentos ortodônticos ou de forças oclusais incomuns. Normalmente, o abscesso permanece localizado nos tecidos periodontais e seu desenvolvimento subsequente depende:

- da virulência, tipo e número dos micro-organismos causadores
- da saúde dos tecidos periodontais do paciente
- da eficiência dos mecanismos de defesa específicos e inespecíficos do hospedeiro.

Características clínicas

1. O início é repentino, com edema, eritema e sensibilidade da gengiva que recobre o abscesso.
2. A dor é contínua ou relacionada ao ato de mastigar, e pode ser provocada clinicamente pela percussão sobre o dente afetado.
3. Não há características radiográficas específicas, embora comumente haja associação com bolsa periodontal profunda.
4. O pus da lesão geralmente drena ao longo da superfície radicular para a entrada da bolsa periodontal. Em bolsas profundas, o pus pode se estender através do osso alveolar e drenar em uma cavidade que se abre na gengiva inserida.
5. Devido à drenagem intermitente de pus, a infecção tende a permanecer localizada e edema extrabucal é incomum.
6. Abscessos sem tratamento podem levar à severa destruição dos tecidos periodontais e à perda dentária.

Microbiologia

O biofilme subgengival endógeno é a fonte dos micro-organismos dos abscessos periodontais. É uma infecção polimicrobiana, e as seguintes bactérias são comumente isoladas:

- bacilos anaeróbios Gram-negativos produtores de pigmento negro, especialmente *Porphyromonas* e *Prevotella* spp., e fusobactérias.
- estreptococos, especialmente estreptococos hemolíticos e estreptococos anaeróbios
- outros, como espiroquetas, *Capnocytophaga* spp. e *Actinomyces* spp.

Tratamento

1. Obter avaliação clínica abrangente do paciente, incluindo histórico de doenças sistêmicas (p. ex., diabetes).
2. Se o prognóstico for desfavorável, devido à periodontite avançada ou infecção recorrente, e sendo improvável que o tratamento obtenha tecidos periodontais funcionais, o dente deve ser extraído. Se o abscesso for pequeno e localizado, a extração deve ser adiada até que a infecção aguda fique reduzida.
3. Deve-se estimular a drenagem, e uma raspagem subgengival suave deve ser realizada para remover cálculos e corpos estranhos.
4. Irrigar a bolsa com soro fisiológico 0,9% aquecido e prescrever bochechos regulares com solução salina aquecida.
5. Se ocorrer pirexia ou celulite, deve-se prescrever antibióticos: penicilina, eritromicina e metronidazol são os antimicrobianos de eleição.

Osteomielite supurativa dos maxilares

A osteomielite supurativa é uma condição infecciosa relativamente rara que pode ser aguda ou crônica, dependendo de uma variedade de fatores.

Definição

É uma inflamação da cavidade medular da mandíbula ou da maxila, com possível extensão da infecção para o osso cortical e como sequela para o periósteo.

Etiologia

A osteomielite da região da cabeça e do pescoço é muito mais rara que as infecções dentoalveolares, provavelmente devido ao bom suprimento vascular para o osso. Condições que tendem a reduzir a vascularização do osso predispõem à osteomielite; por exemplo, radiação, osteoporose, doença de Paget, displasia fibrosa e tumores ósseos. Ampla variedade de micro-organismos já foi associada à osteomielite dos maxilares, incluindo bactérias endógenas (descritas adiante) e, raramente, organismos exógenos como *Treponema pallidum* e *Mycobacterium tuberculosis*.

1. A origem da infecção é geralmente um **foco contíguo**, entretanto a **inoculação hematogênica** de bactérias pode, raramente, ocorrer.
2. As bactérias multiplicam-se na medula óssea e geram uma reação inflamatória aguda.
3. Isso resulta em aumento da pressão intramedular, levando à estase venosa, isquemia e formação de pus.
4. O pus espalha-se pelo sistema de canais de Havers, rompendo o periósteo com consequente **formação de cavidades** e surgimento de **abscessos em tecidos moles** da mucosa bucal e da pele.
5. Se não houver intervenção, desenvolve-se osteomielite crônica com formação de novo osso (*involucrum*) e separação de fragmentos de osso necrótico (**sequestros**).

Características clínicas

Osteomielite aguda

As características clínicas incluem dor, febre baixa, parestesia ou anestesia da pele adjacente, mobilidade dos dentes e exsudação de pus pelas margens gengivais ou através de cavidades ou fístulas na pele afetada.

Osteomielite crônica

Na osteomielite crônica, há mínima perturbação sistêmica, formação de cavidades crônicas com pouco pus, e a pele fica sensível e endurecida.

Microbiologia

Como a maioria dos casos de osteomielite começa com infecção dentoalveolar, os micro-organismos causadores de ambas

as doenças são similares. Os isolados mais comuns são os **anaeróbios**, por exemplo, *Tannerella*, *Prevotella* e *Porphyromonas* spp., fusobactérias e estreptococos anaeróbios; raramente podem estar presentes **enterobactérias**. *Staphylococcus aureus*, o agente mais comum na osteomielite de ossos longos, raramente é isolado em lesões nos maxilares.

Tratamento

A abordagem da osteomielite é complexa. Os princípios mais importantes são:

1. rápido diagnóstico da doença
2. prescrição empírica de antibióticos (para evitar mais destruição óssea e intervenções cirúrgicas adicionais)
3. coleta de amostra de pus, se possível, para investigação: coletar pus cuidadosamente quando de exsudato do sulco gengival para evitar contaminação por bactérias comensais; aspirar pus de lesões de tecidos moles contíguos
4. enviar a amostra imediatamente para o laboratório em meio de transporte para anaeróbios, para identificação e testes de sensibilidade das bactérias causadoras
5. os antimicrobianos de escolha são a penicilina, penicilinas penicilinase resistentes (p. ex., flucloxacilina) e, em pacientes alérgicos à penicilina, clindamicina e eritromicina
6. Outras opções de tratamento incluem extração dentária, sequestrectomia e ressecção e reconstrução dos maxilares.

Actinomicose cervicofacial

A actinomicose (Cap. 13) é uma doença endógena, granulomatosa, que pode ocorrer nos seguintes locais:

- região cervicofacial — mais comum (60-65%)
- abdome (10-20%)
- pulmão
- pele.

Etiologia

Em seres humanos, o principal micro-organismo que causa actinomicose é *Actinomyces israelii*, o qual é um comensal bucal comum no biofilme dentário, na dentina cariada e em cálculos. Traumatismos maxilares, extrações dentárias e dentes com polpas necrosadas (p. ex., cálculos e biofilme que ficam impactados na profundidade de uma bolsa periodontal no momento da extração) podem precipitar a infecção.

Características clínicas

É predominantemente uma doença de pessoas mais jovens, embora todas as idades possam ser afetadas; a infecção pode se apresentar sob formas **aguda**, **subaguda** ou **crônica**. Geralmente há história de trauma, como extração dentária ou golpe no maxilar. A maioria das infecções começa como edema agudo indistinguível clinicamente de um abscesso dentoalveolar. Segue-se a forma crônica da doença, devido à terapia inadequada ou à falta de terapia, ou a infecção subaguda relacionada ao trauma.

O edema é comum e pode ser localizado ou difuso; se não for tratado, pode progredir para formação de fístulas. Classicamente, o pus extravasado contém grânulos visíveis, sendo arenosos ao toque, amarelos e conhecidos como "**grânulos de enxofre**" (um termo descritivo, já que o enxofre não é encontrado nos grânulos). Esses grânulos no pus são praticamente patognomônicos da doença.

A região submandibular é mais comumente afetada; raramente o seio maxilar, as glândulas salivares e a língua podem ser afetados. A dor é um achado variável. Outros achados, dependendo do local da infecção, são múltiplas fístulas, trismo, pirexia, fibrose em volta do edema e a presença de dentes infectados.

Microbiologia

O agente mais comum é *Actinomyces israelii*, embora o *Actinomyces bovis* e *Actinomyces naeslundii* possam ocasionalmente ser isolados. Em casos mais raros, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* pode ser isolado em cultura mista com *Actinomyces israelii*.

Diagnóstico laboratorial

Se um abscesso flutuante estiver presente, pode-se coletar por aspiração o fluido purulento, usando agulha e seringa, ou coletá-lo e armazená-lo em recipiente estéril se for realizada a drenagem através de incisão externa. Deve-se examinar o pus para verificar a presença de "grânulos de enxofre"; uma análise de esfregaços corados pelo método de Gram pode ser feita das partes granulares do exudato. Os grânulos são lavados e esmagados em trituradores de tecido; é realizada uma cultura em meio ágar sangue sob condições anaeróbias a 37 °C por sete dias. As colônias produzem uma morfologia típica de "dente molar" (Fig. 13.1). Culturas puras são então identificadas usando técnicas bioquímicas. A análise Gram de uma colônia revelará grupos de tamanho moderado a grande de filamentos ramificados Gram-positivos.

Manejo

Lesões agudas

1. Remoção de qualquer foco dentário associado.
2. Incisão e drenagem do abscesso facial.
3. Curso de 2-3 semanas de antibióticos, sendo a penicilina o antimicrobiano de eleição.

Lesões subagudas ou crônicas

1. Intervenção cirúrgica, como nos itens 1 e 2 anteriores.
2. Curso *mais longo* de antibióticos, em média 5-6 semanas.

Se a penicilina não puder ser administrada devido à hipersensibilidade, eritromicina, tetraciclina e clindamicina são boas alternativas, pois apresentam boa penetração óssea.

FATOS-CHAVE

- A cárie dentária são a principal causa de infecção pulpar e periapical; outras vias incluem bolsas periodontais e, raramente, **anacorese** (isto é, inoculação hematogênica).
- As **infecções dentoalveolares** são geralmente de natureza **polimicrobiana** e de origem **endógena** com predominância de anaeróbios estritos.
- *Idealmente,* ***uma amostra de pus aspirado*** *deve ser coletada para exame microbiológico de abscesso dentoalveolar da região da cabeça e do pescoço.*
- *A* ***drenagem do pus*** *é o principal suporte para o tratamento dos abscessos dentoalveolares e periodontais; deve-se considerar a* ***eliminação do foco de infecção*** *e a* ***antibioticoterapia*** *de maneira individualizada.*
- A **angina de Ludwig** é uma infecção disseminativa, bilateral dos espaços submandibulares e sublinguais; é uma infecção que ameaça a vida.
- *A intervenção imediata e a manutenção das vias aéreas são de fundamental importância na abordagem da angina de Ludwig. Também é essencial a antibioticoterapia sistêmica empírica em altas doses.*
- **Abscesso periodontal**: processo destrutivo do periodonto, agudo ou crônico; resulta em coleção localizada de pus que se comunica com a cavidade bucal através do sulco gengival e/ou de outras regiões periodontais (e que não tem origem na polpa dentária).
- O **abscesso periodontal** é uma infecção **endógena**, **polimicrobiana**, com microbita predominantemente anaeróbia e periodontopatogênica.
- *A* ***osteomielite supurativa*** *dos maxilares é* ***incomum****; é mais observada em pacientes imunocomprometidos. Geralmente é uma* ***infecção polimicrobiana*** *que requer tanto intervenção clínica quanto cirúrgica.*
- **Actinomicose cervicofacial**: é uma doença **granulomatosa endógena**, geralmente presente no ângulo da mandíbula e relacionada a trauma ou a história de extração dentária, causada principalmente por *Actinomyces israelii*. *Podem estar* presentes "**grânulos de enxofre**".
- A actinomicose é abordada através de drenagem cirúrgica e de um longo curso de antibióticos, preferencialmente penicilina.

Leituras sugeridas

Brook, I. (2005). Microbiology of acute and chronic maxillary sinusitis associated with an odontogenic origin. *Laryngoscope*, *115*, 823–825.

Brook, I., Frazier, I. H., & Gher, M. E. (1996). Microbiology of periapical abscess and associated maxillary sinusitis. *Journal of Periodontology*, *67*, 608–610.

Dahlen, G., & Moller, A. J. R. (1992). Microbiology of endodontic infections. In Slots, J., Taubman, M. A., & Yankell, S. (Eds.), *Contemporary oral microbiology and immunology.* Ch. 24. St Louis: Mosby Year Book.

Lewis, M. A. O., MacFarlane, T. W., & McGowan, D. A. (1990). A microbiological and clinical review of the acute dentoalveolar abscess. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *28*, 359–366.

Marsh, P. D., & Martin, M. V. (2009). *Oral microbiology* (5th ed.). London: Churchill Livingstone.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas:

34.1 Quais das seguintes afirmações sobre o abscesso dentoalveolar são verdadeiras?

A é frequentemente provocado por bactérias por via sistêmica (anacorese)
B tem etiologia polimicrobiana
C está frequentemente implicado como causa de abscesso cerebral
D frequentemente resolve-se sem antibióticos após drenagem adequada
E é uma coleção localizada de pus com envoltório epitelial

34.2 Quais das seguintes afirmações sobre a angina de Ludwig são verdadeiras?

A a maioria dos casos ocorre devido à sialoadenite submandibular
B pode requerer traqueostomia de urgência
C frequentemente, o paciente apresenta estado de toxicemia
D precisa ser tratada com altas doses de penicilina e metronidazol por via parenteral
E quantidade copiosa de pus é obtida com a drenagem cirúrgica

34.3 Os micro-organismos que estão frequentemente envolvidos na patogênese do abscesso periodontal incluem:

A *Treponema pallidum*
B estreptococos hemolíticos
C fusobactérias
D esfatilococos
E *Porphyromonas* spp.

34.4 Quais das seguintes afirmações sobre actinomicose são verdadeiras?

A lesões abdominais são mais prevalentes que as cervicofaciais
B o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* é um copatógeno associado
C as lesões contêm enxofre
D é causada por um organismo Gram-positivo filamentoso de crescimento lento
E um curso de uma semana de penicilina é adequado

34.1	34.2	34.3	34.4
A F	A F	B V	A F
B V	B V	B V	B V
C F	C V	C V	C F
D V	D V	D F	D V
E F	E F	E V	E F

CAPÍTULO **35**

Infecções da mucosa bucal e das glândulas salivares

Infecções da mucosa bucal

A mucosa bucal, que recobre uma porção significativa da cavidade bucal, é afetada por várias doenças infecciosas. A maioria delas é de origem fúngica (*Candida*) e viral, e são parecidas com infecções observadas em outras superfícies mucosas do corpo, como a vagina. Nesta seção, as infecções por *Candida* serão discutidas primeiramente, seguidas pelas infecções virais.

Candidíase bucal

A candidíase ou candidose bucal é causada principalmente pelas leveduras *Candida albicans,* embora outras espécies de *Candida* frequentemente causem infecções. Todas as formas de candidíase bucal são consideradas **infecções oportunistas**, e o epíteto "**doença dos doentes**" pode ser aplicado a essas infecções, que são observadas principalmente nos "**muito jovens, muito idosos e muito doentes**".

Classificação

A candidíase bucal pode ser classificada da seguinte forma (Fig. 35.1):

1. **Candidíase bucal primária**: infecções por *Candida* **localizadas** presentes **apenas** nos tecidos bucais e peribucais.
2. **Candidíase bucal secundária**: infecções por *Candida* que se manifestam de maneira generalizada **tanto na cavidade bucal como em outras mucosas e superfícies cutâneas** (candidíase mucocutânea sistêmica). As candidíases mucocutâneas ocorrem devido a desordens raras, como aplasia do timo e doenças endócrinas crônicas, e também relacionadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

A **tríade** clássica da candidíase bucal (tanto primária como secundária) inclui:

1. variante pseudomembranosa
2. variante eritematosa (atrófica)
3. variante hiperplásica.

Além disso, existem outras **lesões associadas à *Candida*** nas quais a etiologia é multifatorial. Consistem em candidíases bucais primárias restritas à cavidade bucal apenas. A terapia antifúngica isolada não levará à cura dessas doenças, e cofatores subjacentes que perpetuam a doença precisam ser avaliados e erradicados para que haja resolução. Essas doenças são:

- estomatite por prótese total associada à *Candida*
- queilite angular ou estomatite angular
- glossite romboide mediana
- eritema gengival linear (a etiologia microbiológica não é conclusiva).

Candidíase pseudomembranosa

A candidíase pseudomembranosa, classicamente chamada de "sapinho" (Fig. 35.2), é uma infecção aguda que pode persistir intermitentemente por muitos meses ou mesmo anos em paciente que use corticosteroides (tópicos ou por aerossol), em indivíduos infectados pelo HIV e em outros pacientes imunocomprometidos. Também pode ser observada em recém-nascidos e em doenças terminais, particularmente em associação a condições sistêmicas sérias, como a leucemia.

Características clínicas

Caracteriza-se por pseudomembranas brancas na superfície da mucosa bucal, língua e outras regiões. As lesões desenvolvem-se e formam placas confluentes que parecem leite coalhado e que podem ser removidas, revelando uma base áspera, eritematosa e, às vezes, sangrante. Por isso, alguns consideram as variantes pseudomembranosa e eritematosa um *continuum* e uma entidade única (isto é, dois estágios da mesma doença).

Microbiologia e patologia

As placas brancas consistem em material necrótico e epitélio paraceratótico descamado, invadido por leveduras e hifas, as quais podem alcançar até a camada espinhosa. A candidíase orofaríngea pode, às vezes, se disseminar até a mucosa adjacente, particularmente a do trato respiratório superior e o esôfago. A combinação de candidíase bucal e esofágica é particularmente prevalente na doença pelo HIV.

Tratamento

Preparações antifúngicas tópicas, principalmente que contenham antifúngicos do grupo polieno (nistatina, anfotericina), são administradas sob a forma de tabletes ou pastilhas.

Candidíase eritematosa (atrófica)

A candidíase eritematosa é uma condição pouco compreendida, associada aos corticosteroides, aos antibióticos tópicos ou sistêmicos de amplo espectro ou à doença pelo HIV. Pode ter início como consequência da candidíase pseudomembranosa

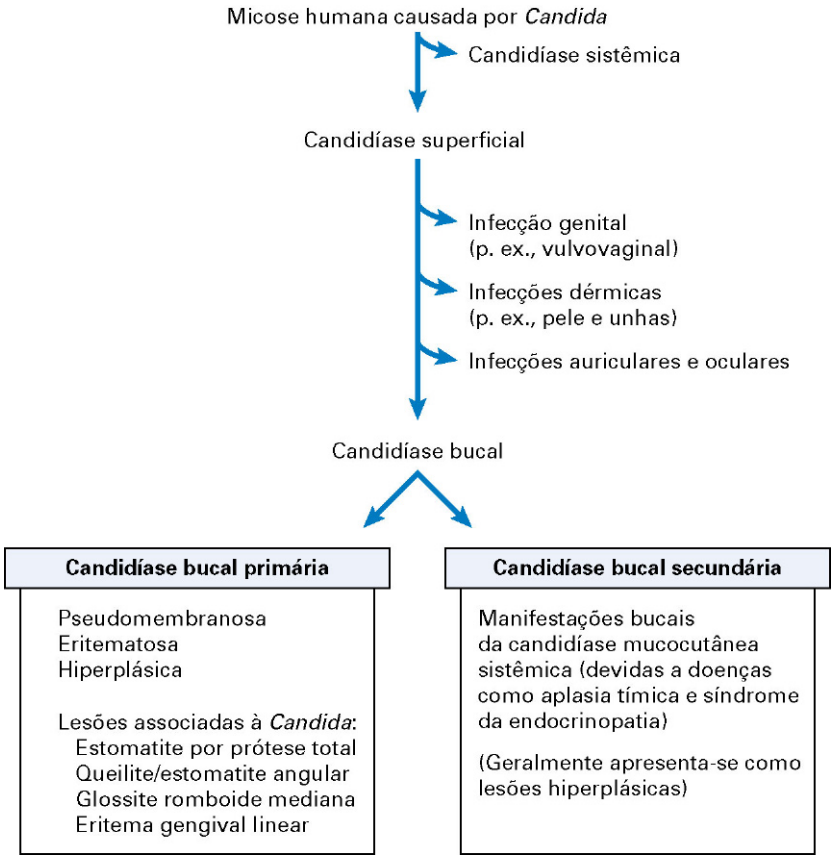


Fig. 35.1 Classificação da candidíase bucal.

Fig. 35.2 Candidíase pseudomembranosa no palato de indivíduo infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Fig. 35.3 Candidíase eritematosa no palato de indivíduo infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

aguda persistente, quando as pseudomembranas são removidas ou se desenvolver *de novo*. A candidíase eritematosa no palato é uma lesão comum associada à *Candida*, frequentemente observada em pessoas mais idosas que usam próteses totais (veja adiante).

Características clínicas

As características clínicas consistem em uma ou mais áreas eritematosas assintomáticas, geralmente dorso da língua, palato ou mucosa jugal (Fig. 35.3). Lesões no dorso da língua apresentam-se como áreas despapiladas; áreas vermelhas frequentemente são observadas na doença pelo HIV.

Pode estar associada à estomatite angular, especialmente a estomatite por prótese total associada à *Candida*.

Microbiologia

Pouco se sabe sobre o papel das leveduras nessa condição, embora a terapia antifúngica leve à resolução das lesões.

Tratamento

O tratamento antifúngico tópico, principalmente com nistatina e anfotericina, é realizado através de comprimidos ou pastilhas. Agentes do grupo azol, como os comprimidos de fluconazol, são úteis na doença pelo HIV.

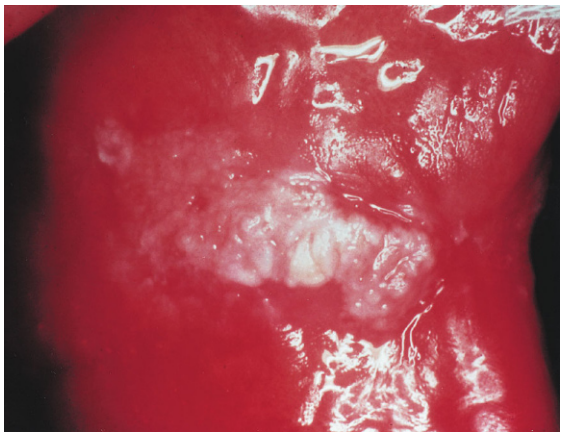


Fig. 35.4 Candidíase crônica hiperplásica nas comissuras da boca.

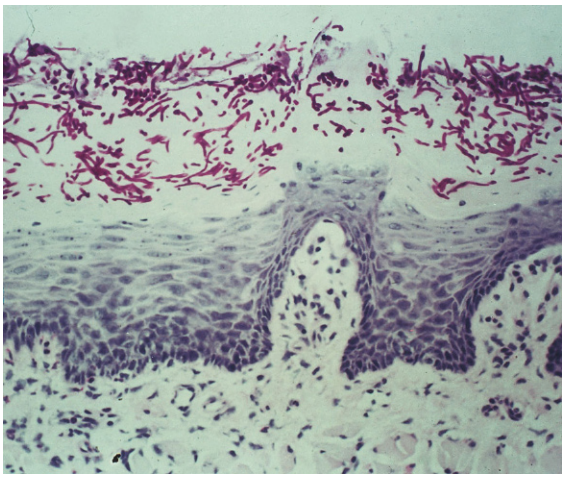


Fig. 35.5 Secção histopatológica de lesão por candidíase crônica hiperplásica mostrando numerosas hifas de *Candida* infiltrando-se nas camadas superficiais do epitélio bucal.

Candidíase hiperplásica (Leucoplasia por *Candida*)

As lesões na candidíase hiperplásica apresentam-se como áreas crônicas, discretamente elevadas, que variam de áreas pequenas, palpáveis, translúcidas, esbranquiçadas, a placas grandes, densas, opacas (Fig. 35.4), endurecidas e ásperas ao toque (lesões do tipo placa). Áreas homogêneas ou áreas salpicadas que não podem ser removidas por fricção (lesões nodulares) também podem ser observadas. As lesões são muitas vezes assintomáticas e, geralmente, ocorrem na superfície interna de uma ou ambas as bochechas (área retrocomissural). O câncer bucal ocorre em 9-40% dos casos de candidíase hiperplásica em comparação ao risco de 2-6% de transformação maligna citado para as placas brancas bucais em geral. Portanto, pacientes com lesões por candidíase hiperplásica recalcitrantes e resistentes a terapias devem ser mantidos sob acompanhamento regular.

Microbiologia e histopatologia

Ocorre paraqueratose e hiperplasia epitelial com invasão por *Candida* restrita às camadas superiores do epitélio (Fig. 35.5). A condição já foi associada a deficiências de ferro e de folato, e a defeitos na imunidade mediada por células. A biópsia é importante, já que essa condição é pré-maligna e mostra graus variáveis de displasia.

Tratamento

O tratamento antifúngico tópico, principalmente com nistatina e anfotericina, é realizado através de comprimidos ou pastilhas. Agentes do grupo azol, como os comprimidos de fluconazol, podem ajudar a resolver as infecções crônicas. Devido à possibilidade de transformação maligna, os pacientes devem ser acompanhados se a condição for crônica.

Lesões associadas à *Candida*

Estomatite por prótese total associada à *Candida*

A estomatite por prótese total associada à *Candida*, também chamada de candidíase atrófica crônica, é uma das doenças mais comuns em usuários de próteses totais; em algumas regiões, como na Escandinávia, foi relatado que 60% dos usuários com mais de 60 anos de idade sofrem com essa condição. Também está associada a pacientes que usam aparelhos ortodônticos ou obturadores para fissura palatina. Os sinais clínicos característicos são eritema e edema da mucosa que está em contato com a superfície da prótese superior. A mucosa abaixo das próteses inferiores dificilmente é afetada.

Características clínicas

O paciente pode ocasionalmente experimentar discreto desconforto, mas geralmente não há sintomas; às vezes, a única queixa é a presença de estomatite angular associada. Dependendo da severidade da inflamação, as lesões podem se apresentar como:

- **eritema pontilhado** da mucosa sob a prótese (tipo 1 de Newton)
- **eritema confluente** e difuso e edema da mucosa sob a prótese (tipo 2 de Newton; Fig. 35.6)
- **hiperplasia papilar** e inflamação, comumente envolvendo a parte central do palato duro e o rebordo alveolar (tipo 3 de Newton; Fig. 35.7).

Etiologia

1. **fatores locais:** higiene deficiente da dentadura, dentaduras mal adaptadas, dentaduras traumáticas, dietas ricas em carboidratos, xerostomia (p. ex., síndrome de Sjögren)
2. **fatores sistêmicos**: deficiência de ferro e folato, diabetes melito, defeitos imunológicos.

Microbiologia e histopatologia

Considera-se geralmente que ocorre devido ao acúmulo de biofilmes com leveduras e bactérias na superfície interna da prótese e na mucosa subjacente. Na variedade papilar hiperplásica, as espécies de *Candida* não invadem o epitélio. Outros fatores etiológicos, com irritação mecânica ou reação alérgica ao material da base da prótese, podem estar relacionados.

Tratamento

A condição é tratada por:

- higiene rigorosa da prótese e remoção das mesmas à noite (essas medidas isoladas, sem antifúngicos, são adequadas na maioria dos casos)

Fig. 35.6 Estomatite por prótese total associada à *Candida* mostrando a mucosa eritematosa e edemaciada subjacente à prótese total (lesão tipo 2 de Newton).

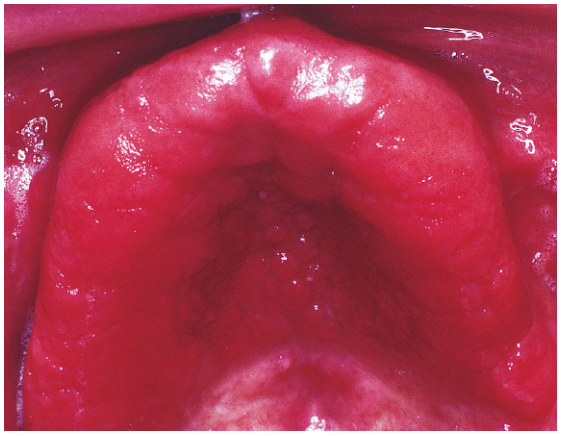


Fig. 35.7 Estomatite por prótese total associada à *Candida* mostrando hiperplasia papilar no palato (lesão tipo 3 de Newton).

- desinfecção regular das próteses com hipoclorito de sódio ou clorexidina para erradicar as células de *Candida* da prótese
- revisão da adaptação da prótese para aliviar o trauma, se houver
- dieta com baixa quantidade de carboidratos fermentáveis
- antifúngicos polienos — nistatina, anfotericina (comprimidos, pastilhas etc.)

Estomatite angular (queilite angular)

As lesões da estomatite angular são observadas em uma ou em ambas as comissuras da boca (Fig. 35.8), especialmente como complicação da estomatite por prótese total associada à *Candida*.

Características clínicas

Caracterizada por irritação local, eritema e formação de fissuras, essa condição é comumente associada à estomatite induzida por prótese. Tanto leveduras quanto bactérias (especialmente *Staphylococcus aureus*) estão envolvidos como

Fig. 35.8 Queilite angular em usuário de prótese total. Observe a formação de crosta amarela devido à infecção estafilocócica.

fatores predisponentes que interagem. Entretanto, a estomatite angular, muito ocasionalmente, é um sinal inicial de anemia ou de deficiência de vitaminas, como vitamina B_{12}, e resolve-se quando a doença subjacente é tratada. A condição é também observada na doença associada ao HIV (Fig. 35.9).

Microbiologia

Candida spp. estão presentes com ou sem infecção conjunta por *S. aureus*. A presença de crostas amarelas pode indicar infecção estafilocócica.

Tratamento

1. eliminar a infecção intrabucal na estomatite por prótese concomitante
2. ajustar a dimensão vertical das dentaduras para evitar retenção de saliva e umidificar os ângulos da boca (*observação*: superfícies corporais úmidas facilitam o crescimento de *Candida*)
3. terapia antifúngica tópica com nistatina, anfotericina B ou miconazol (o miconazol tem tanto atividade antifúngica como antiestafilocócica e é útil em infecções mistas); preparações antiestafilocócicas (determinadas pela investigação microbiológica) incluem o ácido fusídico e a neomicina/clorexidina
4. investigar possíveis doenças subjacentes: deficiência de ferro ou vitamina B_{12}; infecção pelo HIV.

Glossite romboide mediana

A glossite na linha média ou **atrofia papilar central da língua** é caracterizada por uma área de atrofia papilar de forma elíptica ou romboide e simetricamente localizada na linha média da língua, anterior às papilas circunvaladas (Fig. 35.10). Ocasionalmente, a glossite romboide mediana apresenta-se com aparência hiperplásica exofítica ou mesmo lobulada. Além da infecção fúngica, vários cofatores predisponentes já foram relatados, incluindo tabagismo, inalação de corticosteroides e remanescentes do tubérculo ímpar.

Microbiologia e manejo

A condição frequentemente mostra microbiota bacteriana-fúngica mista e responde aos antifúngicos e/ou à melhora da higiene bucal. A lesão também pode regredir espontaneamente.

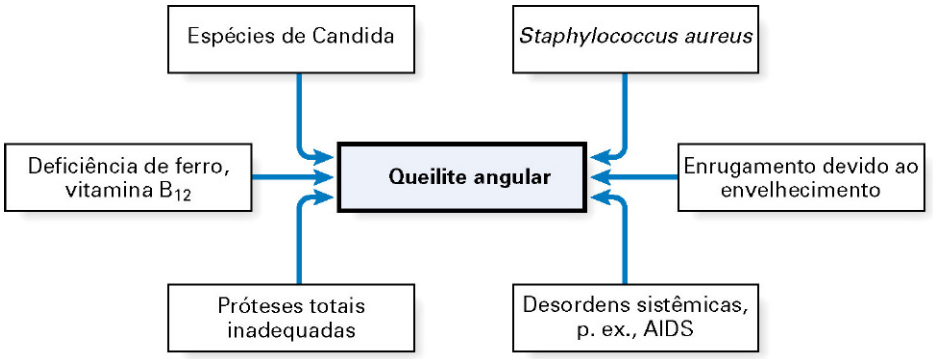


Fig. 35.9 Fatores etiológicos relacionados à queilite angular. AIDS, síndrome da imunodeficiência adquirida.

Fig. 35.10 Glossite romboidal mediana mostrando lesão característica em forma de diamante.

Os pacientes preocupam-se frequentemente com a aparência da lesão e podem demonstrar cancerofobia. Nesse caso, é essencial confortar o paciente.

Eritema gengival linear

Essa condição, definida como uma banda eritematosa localizada ou generalizada que se estende ao longo das margens gengivais (entre as papilas gengivais adjacentes), foi inicialmente descrita em indivíduos infectados pelo HIV; entretanto, essa lesão não está restrita a esse grupo de indivíduos. Embora a *Candida* esteja envolvida na patogênese e, em alguns casos, as lesões resolvam-se após a terapia antifúngica, é provável que outros cofatores, como a higiene bucal, desempenhem um papel igualmente importante.

Candidíase e hospedeiros imunocomprometidos

Poucos pacientes apresentam candidíase crônica em idade precoce, às vezes com um defeito imune determinável, por exemplo, candidíase mucocutânea crônica (Fig. 35.11 e 35.12). As infecções por *Candida* nesses pacientes são observadas na mucosa bucal, na pele e em outras partes do corpo. Essas infecções bucais secundárias por *Candida* aumentaram recentemente devido à alta prevalência da diminuição da resposta imunológica como consequência de doenças como

Fig. 35.11 Paroníquia por *Candida* em paciente com candidíase mucocutânea crônica. (*Nota*: esse paciente também possuía envolvimento bucal e no couro cabeludo.)

Fig. 35.12 Candidíase mucocutânea crônica: lesões hiperplásicas na língua do mesmo paciente mostrado na Figura 35.11.

a infecção pelo HIV, malignidades hematológicas e protocolos de tratamento, incluindo terapias citotóxicas agressivas.

Candidíase bucal na doença pelo HIV

Infecções bucais por *Candida* e esofagite como manifestações clínicas frequentes são as infecções oportunistas mais comuns encontradas na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Também já foi demonstrado que a ocorrência de micose inesperada (tipicamente candidíase bucal) em indivíduo infectado pelo HIV é um indicador de prognóstico desfavorável para o desenvolvimento subsequente do quadro de AIDS (Cap. 30). Entretanto, nas populações infectadas pelo HIV sob terapia antirretroviral, a incidência de candidíase bucal sofreu declínio significativo.

Candidíase sistêmica

A candidíase geralmente é restrita à pele e às membranas mucosas, mas pode ocasionalmente se disseminar e se manifestar sistemicamente (envolvimento multissistêmico). As formas sistêmicas de candidíase podem afetar apenas um órgão ou apresentar disseminação (septicemia por *Candida*, candidemia). Isso ocorre principalmente em pacientes comprometidos; por exemplo, em até 30% de todos os pacientes com leucemia aguda o óbito ocorre devido às infecções sistêmicas por *Candida*.

Diagnóstico laboratorial

Um sumário dos espécimes requeridos para o diagnóstico laboratorial das infecções por candidíase bucal é fornecido na Tabela 35.1.

Manifestações bucais das micoses sistêmicas

Várias infecções fúngicas sistêmicas podem se manifestar como ulcerações ou granulomas bucais. Muitas delas são causadas por fungos dimórficos, e são incomuns no Ocidente, mas observadas em outros países. Essas lesões bucais são geralmente doenças secundárias, sendo que as lesões primárias ficam confinadas aos pulmões e/ou à pele. Como a lesão primária é interna, ela pode passar despercebida até que lesões bucais secundárias apresentem-se como a manifestação inicial aparente da infecção (p. ex., histoplasmose). Geralmente, as lesões cicatrizam sem causar doença, mas na doença progressiva, às vezes relacionada à cavitação pulmonar, a infecção pode se disseminar para pele, mucosas e órgãos internos. Na maioria dos pacientes, a lesão inicial cicatriza, frequentemente de maneira assintomática, e pode se desenvolver hipersensibilidade tardia com teste cutâneo positivo ao antígeno apropriado. Quase todas essas infecções apresentam-se na cavidade bucal como ulcerações.

Tabela 35.1 Espécimes requeridos para o diagnóstico laboratorial das candidíases bucais

Doença	Raspado	*Swab*	Biópsia
Candidíase pseudomembranosa	+	+	–
Candidíase eritematosa	±	+	–
Estomatite por prótese			
Palato	+	+	–
Prótese	+	+	–
Candidíase hiperplásica	+	±	+
Queilite angular	+	+	–
Glossite romboide mediana	+	+	–

+, útil; ±, pode ser útil; –, inadequado.
Observação: um enxaguatório bucal (com 10 mL de solução salina) durante um minuto é necessário para avaliar a carga bucal de *Candida* em termos de unidades formadoras de colônia por mililitro (UFC/mL).

Diagnóstico

Demonstração direta de formas de levedura dos fungos nos exsudatos, escarro ou espécimes de biópsias; isolamento em meio de cultura apropriado e/ou sorologia.

Tratamento

Quase todos os fungos dimórficos são sensíveis à anfotericina; o fluconazol pode ser uma alternativa.

Alguns exemplos dessas infecções são citados a seguir.

Exemplos de infecções fúngicas sistêmicas

Histoplasmose

Agente

Histoplasma capsulatum, um fungo dimórfico.

Principais locais bucais afetados

Mucosa bucal, língua, palato, gengiva e região periapical.

Características clínicas

Massas nodulares endurecidas ou granulares e ulceração; destruição tecidual com erosão óssea.

Frequência da infecção bucal

Em 40-50% dos casos.

Paracoccidioidomicose

Agente

Paracoccidioides brasiliensis, um fungo dimórfico (mais comum em países ocidentais do que na Ásia).

Principais locais bucais afetados

Língua, palato mole e duro, gengiva.

Características clínicas

Pápulas ou vesículas que levam à ulceração.

Frequência da infecção bucal

Comum.

Peniciliose

Agente

Penicillium marneffei, um fungo dimórfico comum no sudeste asiático.

Principais locais bucais afetados

Palato, gengiva, mucosa labial, língua, orofaringe.

Características clínicas

Erosões ou úlceras rasas cobertas com uma membrana branca.

Frequência da infecção bucal

Muito comum.

Infecções virais bucais

A maioria das infecções virais da mucosa bucal deve-se aos vírus do grupo herpes. Ocasionalmente, outros vírus, como o coxsackievírus, o papilomavírus e o paramixovírus (que causam sarampo e caxumba) podem se manifestar com sintomas bucais (Cap. 21).

Infecção primária pelo herpes simples: estomatite herpética

A estomatite herpética é a infecção viral mais comum que afeta a boca, sendo causada pelos herpesvírus humanos 1 e 2 (HHV-1 e HHV-2). O período de incubação é de cerca de cinco dias, e o vírus é transmitido pelo contato com lesões cutâneas ou saliva infectada. Crianças podem ser portadoras do vírus de maneira assintomática ou ser portadoras convalescentes através da saliva por vários meses, mas o vírus raramente é isolado em adultos uma vez que a lesão primária cicatrize. A infecção na infância é geralmente subclínica, frequentemente confundida com período de erupção dos dentes. Quando a infecção ocorre em adultos, os sintomas são óbvios e severos. Em países com altos padrões de higiene, há aumento na frequência de adultos apresentando herpes primário.

Características clínicas

Nos estágios iniciais, ocorre febre moderada a severa e aumento dos linfonodos, com dor na boca e na garganta. A seguir, um número variável de vesículas se desenvolve fortuitamente na mucosa jugal, língua e gengiva. As vesículas rompem-se rapidamente para formar pequenas úlceras superficiais arredondadas ou irregulares com halos eritematosos e bases amarelo-acinzentadas. As gengivas inflamam e a infecção pode ser confundida com gengivite ulcerativa necrosante (GUN) de origem bacteriana. Em alguns casos, a GUN pode se desenvolver secundariamente após a estomatite herpética primária. A boca fica muito dolorida e torna-se difícil se alimentar e engolir. As lesões resolvem-se sem formação de cicatriz em 5-10 dias.

Infecção secundária pelo herpes simples: herpes labial (HHV-1 e HHV-2)

Cerca de um terço dos pacientes que tiveram a infecção primária desenvolve herpes labial posteriormente, como resultado de **reativação do vírus latente**, o qual geralmente reside no gânglio trigeminal. O estímulo para a reativação pode ser:

- estresse
- trauma
- exposição à luz solar
- menstruação
- doença debilitante.

A lesão desenvolve-se na junção mucocutânea do lábio ou na pele adjacente às narinas. Caracteristicamente, as lesões são precedidas, cerca de 24 horas antes, por um sinal premonitório de prurido, picadura ou sensação de queimação. Desenvolvem-se então bolhas que crescem, coalescem, rompem-se, formam crostas e cicatrizam dentro de 10-14 dias (Fig. 21.3).

As infecções intrabucais herpéticas recorrentes são infrequentes; envolvem palato duro, rebordos alveolares e gengiva. Essas lesões desenvolvem-se de maneira similar às dos lábios e aparecem como agrupamento de pequenas úlceras rasas com margens irregulares, vermelhas. A dor não é uma característica comum, e as lesões intrabucais podem ou não recorrer de maneira intermitente ao longo dos anos.

Dermatite herpética e panarício herpético (HHV-1 e HHV-2)

A dermatite herpética primária é localizada e caracteriza-se por prurido, queimação e dor. Aparecem múltiplas vesículas que persistem por 4-5 dias e depois se rompem com formação de crostas que cicatrizam dentro de 2-3 semanas. Os cirurgiões-dentistas que não foram expostos durante a infância podem contrair a dermatite herpética dos pacientes que tenham herpes primário ou secundário. A infecção pode assumir a forma de panarício herpético no dedo, resultando em lesão intensamente dolorosa (Fig. 21.2). O panarício herpético pode recorrer, mas menos frequentemente do que a infecção peribucal.

Diagnóstico laboratorial da infecção herpética

Veja também o Capítulo 6.

Exame direto

Um esfregaço deve receber coloração com antissoro fluorescente monoclonal para o vírus do herpes simples tipo 1 ou 2 (HHV-1 ou 2). Essa técnica é específica e rápida.

Cultura

O vírus do herpes simples é prontamente isolado de amostras de lesões bucais através de vários sistemas para cultura tecidual.

Sorologia

Na infecção primária, um aumento de quatro ou mais vezes da titulação de anticorpos no soro durante a fase aguda e durante a convalescência é indicativo de infecção recente pelo vírus do herpes simples. A demonstração de anticorpos imunoglobulina M (IgM) pelas técnicas de imunofluorescência também pode ser usada no diagnóstico.

Manejo

A estomatite herpética primária moderada a severa é tratada com aciclovir tópico ou por via oral, juntamente com medidas sintomáticas. Entretanto, o uso do aciclovir em infecções herpéticas recorrentes deve ser limitado em pacientes imunocomprometidos e nos que possuem história de lesões severas, extensas ou com recorrências frequentes. Os pacientes devem aplicar o antiviral *antes* da formação das vesículas para obter melhores resultados.

Varicela e zóster (HHV-3)

A **infecção primária** pelo vírus varicela-zóster causa a varicela ou catapora. O zoster ou "cobreiro" é a **infecção secundária**

devido à reativação do vírus incubado sob forma latente nos gânglios sensoriais (p. ex., o gânglio trigeminal para a região facial; Fig. 21.3).

Catapora

A catapora é uma doença infecciosa comum, geralmente contraída na infância.

Manifestações bucais

Antes que o típico *rash* cutâneo se desenvolva, as lesões podem ser encontradas na boca, especialmente no palato duro, pilares e úvula, embora qualquer área da mucosa bucal possa estar envolvida. O *rash* cutâneo característico, que é centrípeto e progride da forma macular para as formas papular, vesicular e pustular antes de formar crostas, ajuda a diferenciar a catapora de outras causas de ulcerações bucais. As lesões bucais consistem em úlceras pequenas circundadas por uma área de eritema. As vesículas rompem-se rapidamente na boca e, portanto, são raramente notadas. As lesões podem ser dolorosas em adultos, mas as crianças raramente queixam-se de desconforto.

Herpes zóster

Trata-se de uma erupção localizada devido à reativação do vírus herpes zóster. Envolve uma área de pele suprida por um ou mais gânglios sensoriais nos quais os vírus estão localizados. Em cerca de 10% dos casos, o zóster reflete um estado de imunodeficiência subjacente, possivelmente devido a neoplasias como linfomas ou à doença pelo HIV.

Manifestações bucais

O nervo trigêmeo é afetado em cerca de 15% dos casos; as divisões oftálmica, maxilar e mandibular são afetadas nessa ordem de precedência. As lesões do herpes zóster podem ser encontradas na pele, na mucosa bucal ou em ambas. Dor bucal localizada e severa frequentemente precede o *rash* e pode mimetizar dor de dente. As regiões intrabucais mais comumente afetadas são a metade anterior da língua, o palato mole e a bochecha. As vesículas intrabucais rompem-se dentro de poucas horas e geram áreas ulceradas muito dolorosas com superfície cinza-amarelada e bordas eritematosas. As lesões bucais cicatrizam mais rapidamente do que as lesões cutâneas e raramente geram cicatrizes.

Diagnóstico da varicela e do Herpes zóster

A apresentação clínica é característica, mas em circunstâncias incomuns a doença pode ser confirmada laboratorialmente:

- pela microscopia eletrônica do fluido vesicular e isolamento do vírus
- pela imunofluorescência do esfregaço de uma úlcera
- pela imunofluorescência do soro da fase aguda ou da fase de convalescência para testar a presença de anticorpos IgM específicos.

Manejo

A catapora é autolimitada, mas a vacina eficaz está disponível para evitar a infecção. Para o zoster, altas doses de aciclovir (800 mg, cinco vezes ao dia) devem ser prescritas o quanto antes, especialmente em pacientes imunocomprometidos.

Infecções pelo vírus Epstein-Barr (HHV-4)

O vírus Epstein-Barr é o agente causador de várias infecções, incluindo a mononucleose, o carcinoma nasofaríngeo, o linfoma de Burkitt, a leucoplasia pilosa bucal e as doenças linfoproliferativas pós-transplante.

Mononucleose infecciosa

A mononucleose infecciosa é uma doença infecciosa aguda, principalmente de crianças e adultos jovens. O agente, o vírus Epstein-Barr, está presente nas secreções orofaríngeas de pacientes que sofrem ou estão em convalescência pela mononucleose infecciosa; a doença é transmitida pelo beijo. Também já foi demonstrado que o vírus está presente na orofaringe de portadores saudáveis.

Manifestações bucais

No início da doença, a garganta fica dolorida e congestionada, mas não há exsudato. Um exantema, que consiste em agrupamentos de pequenas petéquias hemorrágicas, pode ser observado na junção entre os palatos duro e mole (essas lesões também são encontradas em outras infecções virais do trato respiratório). Subsequentemente, uma pseudomembrana branca pode se desenvolver nas tonsilas e em outras partes da mucosa bucal e ocorrer ulceração bucal. Outros sinais presentes podem ser linfadenite submandibular e febre baixa.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da mononucleose infecciosa pode ser possível pela apresentação clínica típica. Testes de laboratório requeridos para confirmar o diagnóstico incluem:

- **hematológico**: contagem diferencial de células sanguíneas brancas para demonstrar a linfocitose e as células mononucleares atípicas (20%)
- **sorologia**:
  - testar uma amostra do soro na fase aguda para a presença de anticorpos IgM para o antígeno (capsídio) do vírus Epstein-Barr (usando uma técnica de imunofluorescência)
  - teste *monospot* ou teste de Paul-Bunnell.

Leucoplasia pilosa

Veja o Capítulo 30.

Manifestações bucais de outros herpesvírus (HHV-5 ao HHV-8)

Outras infecções pelo herpesvírus geralmente levam a menores consequências, com exceção do sarcoma de Kaposi causado pelo HHV-8 (Cap. 21).

Infecções pelo coxsackievírus

Duas doenças causadas pelo grupo A dos coxsackievírus produzem sinais e sintomas bucais:

- **doença das mãos, pés e boca**, causada principalmente pelo coxsackievírus A16 e, menos comumente, pelos tipos A4, A5, A9 ou A10
- **herpangina**, causada pelos coxsackievírus A2, A4, A5, A6 e A8

Manifestações bucais da herpangina

Essa doença febril é caracterizada por faringite, disfagia, anorexia e, ocasionalmente, rigidez cervical. Acompanham os sinais e sintomas bucais, lesões papulovesiculares pequenas de cerca de 1-2 mm de diâmetro, com superfície branco-acinzentada circundada por aréola vermelha, especialmente no palato. Essa doença dura cerca de 3-4 dias, a febre diminui e as lesões bucais cicatrizam prontamente.

Infecções pelo paramixovírus

Os vírus que causam o sarampo, a caxumba, o vírus parainfluenza e o vírus respiratório sincicial são categorizados como paramixovírus. Destes, o sarampo e a caxumba são relevantes em odontologia, já que comumente se manifestam com sinais e sintomas bucais. O sarampo é discutido no Capítulo 21; a caxumba é descrita mais adiante, com as infecções de glândulas salivares.

Manifestações bucais de infecções bacterianas

Sífilis

A sífilis está ressurgindo como doença relativamente comum devido à pandemia pelo HIV e ao aumento da promiscuidade. Como as manifestações bucais estão entre os sinais iniciais da doença, os profissionais de saúde bucal devem estar particularmente atentos.

Sífilis primária

O **cancro duro** é o sinal característico da sífilis primária e, normalmente, aparece na genitália, embora lesões extragenitais, principalmente na cavidade bucal, ocorram em cerca de 10% dos casos. Os locais comumente afetados são os lábios e a língua, e, em menor extensão, a área gengival e tonsilar. As lesões cicatrizam espontaneamente em cerca de cinco semanas após o surgimento. Os linfonodos regionais geralmente apresentam aumento de volume.

Sífilis secundária

As manifestações são placas na mucosa, levemente aumentadas, branco-acinzentadas e brilhantes — as chamadas "placas mucosas" nas tonsilas, palato mole, língua e mucosa jugal (Fig. 35.13); as gengivas raramente são afetadas. As superfícies mucosas que recobrem as lesões apresentam coloração cinza, são facilmente removíveis e contêm muitas espiroquetas. As placas mucosas podem coalescer mais tarde para produzir lesão serpiginosa (**úlcera em forma de caracol**). Os linfonodos cervicais ficam aumentados e endurecidos. As lesões cicatrizam espontaneamente em 2-6 semanas após o surgimento. Entretanto, lesões típicas nem sempre estão presentes devido à antibioticoterapia realizada por outras razões.

Sífilis terciária

O sinal característico desse estágio é a **goma**. O local mais comum de formação da goma na boca é o palato duro, mas o palato mole, os lábios e a língua também podem ser afetados (Tabela 35.2). A lesão começa como pequena área pálida, aumentada e indolor que rapidamente progride para uma zona ampla, necrosada, com exposição óssea e, no caso do palato, pode ocorrer eventualmente perfuração com comunicação com a cavidade nasal. As lesões palatinas geralmente estão na linha média; em casos raros, o palato mole pode ser afetado. Não são encontradas espiroquetas nas gomas.

A **glossite** atrófica ou **intersticial** é outra manifestação da sífilis terciária. Clinicamente, ocorre atrofia das papilas filiformes e fungiformes, o que resulta em superfície lingual lisa e, às vezes, enrugada. Pode-se desenvolver leucoplasia subsequente.

Fig. 35.13 Placas mucosas da sífilis secundária na língua (**A**) e no palato mole (**B**).

Tabela 35.2 Manifestações bucais e infectividade da sífilis

Estágio	Manifestações orofaciais	Infectividade
Primário	Cancro no lábio, língua, gengiva	+++
Secundário	Placas mucosas nas tonsilas, língua, palato mole, bochecha; úlceras em "rastro de caracol"; linfonodos cervicais aumentados e avermelhados	++
Terciário	"Goma" palatina; raramente osteomielite; leucoplasia sifilítica, levando a carcinoma	±
Congênito	Incisivos de Hutchinson; molares "em amora"; deformidades faciais com mordida aberta ou face "em prato"	–

Sífilis tardia e quaternária

O estágio quaternário da sífilis, que pode se desenvolver em 10-20 anos após a sífilis primária, é caracterizado por duas

formas clínicas principais: sífilis cardiovascular e neurosífilis. Nesse estágio, não são observadas manifestações bucais específicas.

Sífilis congênita

As lesões dentárias são resultado da infecção dos germes dentários em desenvolvimento por *Treponema pallidum*. Os dentes decíduos são minimamente afetados; os dentes permanentes podem apresentar malformações ou podem ocorrer falhas no desenvolvimento. As manifestações dentárias mais comuns da sífilis congênita são os **incisivos de Hutchinson** e os **molares em amora**. Na primeira situação, os incisivos centrais superiores são os principais dentes afetados, apresentando forma de barril, e a borda incisal é parecida com uma chave de fenda. Na segunda situação, os primeiros molares permanentes apresentam superfície oclusal hipoplásica, amarela e enrugada, com cúspides pouco desenvolvidas que lembram a superfície de uma amora. Outras manifestações da sífilis congênita incluem bossa frontal e nariz em sela.

Tuberculose

As lesões bucais da tuberculose são geralmente secundárias à infecção primária em outros locais, comumente nos pulmões. As infecções primárias da mucosa bucal causadas por *Mycobacterium tuberculosis* são raras. No caso da infecção secundária, as fontes de infecção são o escarro contaminado contendo bacilos. As lesões são encontradas mais comumente na região posterior da boca e já foi sugerido que isso pode ocorrer devido à propensão relativa ao tecido linfoide nessa região. As principais lesões bucais são:

- ulceração bucal
- linfadenite tuberculosa
- granulomas periapicais e infecções ósseas.

Ulceração bucal

Existe amplo espectro das lesões tuberculosas na mucosa bucal, incluindo **úlceras** indolentes, lesões inflamatórias difusas, **granulomas** e **fissuras**. A dor pode ser leve ou ausente. A língua é mais comumente afetada, mas as lesões já foram observadas na mucosa jugal, gengivas, soalho da boca, lábios e nos palatos mole e duro. A tuberculose primária da mucosa bucal é mais comum em crianças e adolescentes do que em adultos, e geralmente se apresenta como única úlcera indolente, indolor, comumente localizada na gengiva, com linfonodos cervicais aumentados ou como uma placa branca.

Linfadenite tuberculosa

As glândulas cervicais são mais comumente afetadas e, em pacientes com tuberculose pulmonar, a via de infecção ocorre provavelmente através da disseminação linfática ou hematogênica ou via uma abrasão na boca. Em pacientes sem evidências de infecção sistêmica, a via ocorre provavelmente através das tonsilas ou pela mucosa bucal. A apresentação típica consiste em uma massa no pescoço que pode ser dolorosa. O tamanho pode variar e, nos estágios iniciais, o aumento de volume é firme, porém com presença de mobilidade. Mais tarde, a massa torna-se fixa com formação de um abscesso e de fístulas — um **abscesso frio**. As lesões podem ser unilaterais, bilaterais, únicas ou múltiplas.

Granuloma periapical e infecções ósseas

Em pacientes com tuberculose ativa, os bacilos podem ser observados nos granulomas periapicais. A extração dentária pode levar a atraso na cicatrização do alvéolo, que fica preenchido por "**granulações tuberculosas**".

As infecções ósseas não são incomuns na tuberculose: a osteomielite secundária à tuberculose pode afetar a maxila ou a mandíbula. Nesse caso, os bacilos podem atingir o osso através de:

- disseminação hematogênica
- disseminação direta a partir de uma lesão bucal
- saliva infectada que penetra no alvéolo pós-extração ou fraturas.

A osteomielite dos maxilares devida à tuberculose é de natureza crônica, geralmente levando à dor severa e à formação de sequestros ósseos.

Tuberculose das glândulas salivares

Veja adiante.

Hanseníase

A hanseníase é uma doença granulomatosa causada por *Mycobacterium leprae*, e pode ser de dois tipos principais: a variante tuberculoide e a lepromatosa (Cap. 19).

Forma tuberculoide

A lepra tuberculoide não afeta diretamente a mucosa bucal, mas os achados neurológicos associados podem afetar a boca e a face. Tais manifestações variam desde perda das sobrancelhas até um envolvimento nodular de todas as estruturas cutâneas e subcutâneas faciais. Se o nervo trigêmeo for afetado, pode estar presente **hiperestesia** ou **parestesia** da face, lábios, língua, palato, bochechas ou gengiva. Podem ocorrer **alterações oculares** secundárias com subsequente perda sensorial da córnea e/ou conjuntiva. As lesões faciais da lepra tuberculoide incluem placas secas, alopécicas, inestéticas, com bordas aumentadas e bem definidas, as quais são vermelhas em peles brancas e hipopigmentadas em peles escuras.

Forma lepromatosa

Na hanseníase lepromatosa, *M. leprae* está presente em muitos tecidos do organismo e múltiplas lesões eritematosas, bilaterais e simétricas são encontradas na pele da face, braços e pernas. O complexo nasomaxilar é a área primária de destruição na região facial. Alterações esqueléticas faciais, como nariz em sela, atrofia da espinha nasal anterior e recessão óssea pré-maxilar, são comuns, com ou sem perdas dentárias (Fig. 19.2). As deformidades dentárias são limitadas a uma descoloração rósea dos incisivos superiores devido à invasão da polpa por tecido granulomatoso infectado que pode produzir pulpite e necrose pulpar.

A incidência de lesões bucais na hanseníase lepromatosa varia de 10-60%. Nódulos intrabucais já foram descritos como lesões únicas ou confluentes vermelho-amareladas, macias a duras, de base séssil, que tendem a ulcerar. A cicatrização ocorre por segunda intenção com cicatrizes fibrosas. Os locais mais comumente afetados são a gengiva pré-maxilar, os palatos mole e duro, a úvula e a língua. As lesões na língua,

Tabela 35.3 Classificação das infecções de glândulas salivares

Tipo de infecção	Glândula geralmente afetada	Fatores predisponentes
Caxumba (parotidite endêmica)	Parótida	Nenhuma exposição prévia ao vírus
Parotidite supurativa aguda	Parótida	Xerostomia severa (p. ex., síndrome de Sjögren), anormalidades localizadas e difusas das glândulas
Sialadenite obstrutiva	Submandibular	Sialólitos, corpos estranhos, estenoses ductais, tampao mucoso
Parotidite recorrente supurativa e crônica da infância	Parótida	Anormalidades congênitas ou adquiridas do sistema ductal
Várias desordens raras, p. ex., tuberculose, actinomicose e infecções fúngicas	Parótida ou submandibular	Infeccao sistêmica por agentes especificos, p.ex. *Mycobacterium tuberculosis*

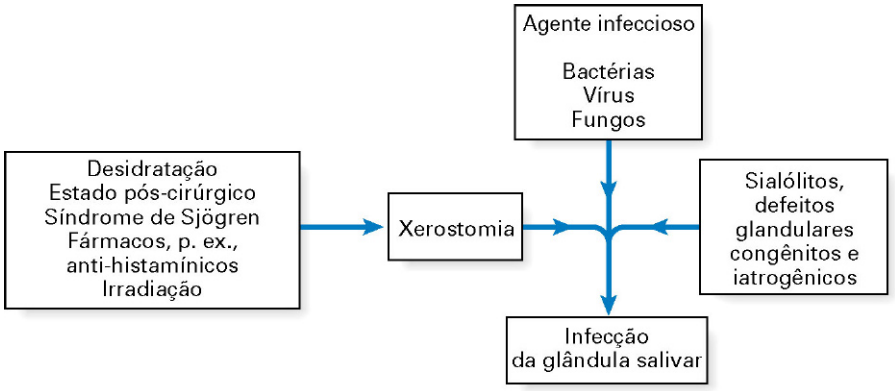


Fig. 35.14 Fatores importantes na patogênese das infecções das glândulas salivares.

particularmente nos dois terços anteriores, consistem em nódulos únicos ou múltiplos que dão aparência pedregosa ou, em algumas situações, podem lembrar a língua geográfica, com áreas eritematosas despapiladas. Como a saliva dos pacientes afetados por lesões bucais comumente contém *M. leprae*, pode ser uma possível fonte de infecção.

Infecções das glândulas salivares

A inflamação das glândulas salivares (**sialadenite**) devida a causas infecciosas não é um fenômeno incomum. A sialadenite pode ser:

- viral (a maioria)
- bacteriana (a minoria).

As glândulas parótidas são mais comumente infectadas do que as glândulas submandibulares, e as infecções das glândulas salivares acessórias são raras (Tabela 35.3). Com exceção da caxumba, as infecções das glândulas salivares são observadas em adultos.

Patogênese

O início e a progressão das infecções das glândulas salivares dependem da **diminuição da resistência do hospedeiro** à infecção:

- **geral**: debilidades, desidratação
- **local**: obstrução dos ductos devido a sialólitos (cálculos salivares), estenoses ou outras patologias e virulência do organismo causador. Fatores importantes nas infecções das glândulas salivares são mostrados na Figura 35.14.

Infecções virais das glândulas salivares

Caxumba (parotidite endêmica)

A caxumba é causada por um paramixovírus RNA que infecta os linfócitos circulantes, especialmente as células T ativadas. Espalham-se pelo sangue, tendo tropismo pelas células epiteliais dos ductos salivares, e sofrem replicação nessas células levando à desintegração acinar, edema periductal e infiltração mononuclear (Fig. 35.15). Subsequentemente, os vírus alcançam a saliva e disseminam-se pela corrente sanguínea, causando a viremia.

Epidemiologia

Essa doença é frequentemente observada no inverno e na primavera. Pode ocorrer infecção clínica ou subclínica em todas as idades, mas é mais comum na infância.

Período de incubação e infectividade

Aproximadamente 14-28 dias; a saliva dos pacientes com caxumba incubada (durante o período prodrômico) é infecciosa por alguns dias antes que a parotidite se desenvolva e por até duas semanas após o início dos sintomas clínicos. A caxumba é transmitida através do contato direto com a saliva e por gotículas espalhadas; portanto, a doença pode ser contraída no ambiente de atendimento odontológico.

Características clínicas

Incluem:

- pirexia, faringite, língua saburrosa, trismo e dor de ouvido
- dor durante a mastigação e/ou dor e sensibilidade se for realizada pressão abaixo do ângulo mandibular (a dor pode ser aguda durante a salivação)

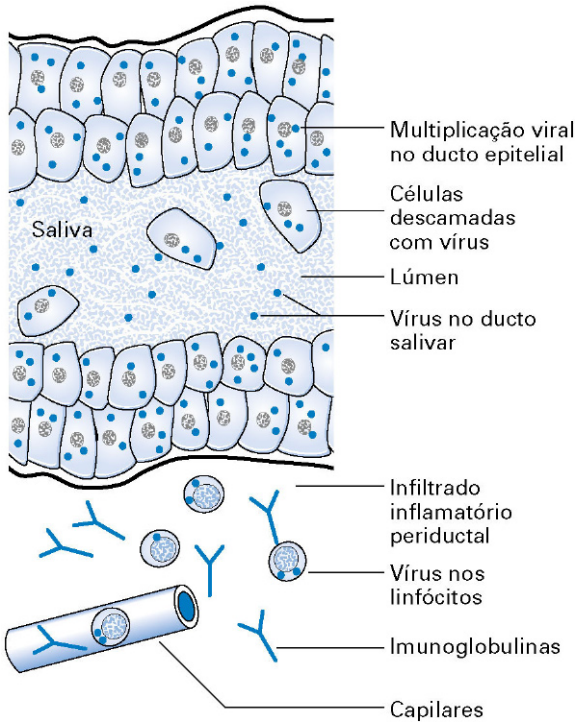


Fig. 35.15 Multiplicação do vírus da caxumba em um ducto de glândula salivar atingindo a saliva.

- enrubescimento da abertura do ducto parotídeo
- aumento do tamanho da glândula e variação na consistência da glândula entre normal a muito endurecida
- baixa taxa de fluxo salivar levando à estomatite inespecífica e halitose
- trismo e dor de ouvido devido ao envolvimento parotídeo
- tanto uma quanto as duas glândulas parótidas podem ser afetadas com um intervalo de até cinco dias entre uma e outra; outras glândulas salivares além das parótidas podem estar aumentadas em cerca de 10% dos casos
- o curso clínico da caxumba apresenta ampla variação, desde leve mal-estar, que dura um dia ou dois, até doença severa com febre alta, que dura até duas semanas; a recuperação severa é comum.

Complicações

As complicações devem-se ao envolvimento de outras glândulas ou tecidos, levando à meningoencefalite (30%) e à orquite (25% dos homens adultos); raramente tireoidite, neurite, miocardite e nefrite.

Diagnóstico

O diagnóstico é normalmente feito com base na clínica. Se a apresentação clínica for incomum, as pesquisas laboratoriais podem ser necessárias e incluem:

- **sorologia**: para demonstrar anticorpos para os antígenos virais da caxumba, usando testes sorológicos, p. ex., a detecção de anticorpos IgM através de imunofluorescência
- **microscopia eletrônica**: a saliva (saliva pura da parótida coletada por canulação) pode ser examinada para verificar a presença de partículas virais típicas.

Doenças das glândulas salivares na infecção pelo HIV

As doenças das glândulas salivares podem ocorrer em uma minoria dos indivíduos infectados pelo HIV. A **xerostomia** e/ou o **aumento** das glândulas salivares maiores são as duas principais apresentações: a xerostomia está presente em cerca de 10% dos casos, enquanto o aumento das glândulas salivares maiores pode ser acompanhado por uma doença que parece a síndrome de Sjögren.

O aspecto histopatológico é variável, com sialadenite linfocítica, hiperplasia dos linfonodos salivares, sarcoma de Kaposi ou linfoma. A etiologia das doenças das glândulas salivares induzidas pelo HIV não é clara.

Outras infecções virais

A caxumba é a causa viral mais comum de sialadenite, mas um membro do grupo dos herpesvírus, o citomegalovírus, pode também causar uma doença clínica, a **doença de inclusão citomegálica** (doença de inclusão da glândula salivar), a qual afeta recém-nascidos, crianças e adultos, e tem múltiplas manifestações sistêmicas, incluindo o aumento das glândulas salivares. A doença também é assim chamada devido aos **corpos de inclusão em forma de "olho de coruja"**, duplamente contornados e de tamanho grande, encontrados dentro do núcleo ou do citoplasma das células do ducto da glândula parótida.

Raramente outros vírus, como o parainfluenza tipos 2 e 3, o ecovírus e o coxsackievírus, foram relacionados às sialadenites não supurativas.

Infecções bacterianas das glândulas salivares

Parotidite aguda supurativa (sialadenite bacteriana)

A parotidite aguda supurativa é mais observada em adultos com anormalidades nas glândulas salivares. No passado, era primariamente uma doença de pacientes desidratados e em pós-operatório, mas, com a aplicação do equilíbrio de fluidos adequado e da antibioticoterapia, a parotidite supurativa é rara nesses grupos.

Etiologia e patogênese

Quando o estado de saúde é adequado, os potenciais patógenos bucais não podem ascender em direção aos ductos salivares e invadir o tecido glandular devido à ação do fluxo salivar. Entretanto, se o fluxo salivar estiver muito reduzido ou mesmo interrompido, pode ocorrer infecção retrógada através do ducto salivar. Fatores predisponentes incluem:

- fármacos que reduzem o fluxo salivar, p. ex., diuréticos, certos anti-histamínicos, tranquilizantes e anticolinérgicos
- anormalidades localizadas das glândulas salivares, p. ex., cálculos, tampão mucoso ou estenoses benignas
- sialectasia generalizada, p. ex., em pacientes que ficaram desidratados após cirurgia gastrointestinal ou pacientes com síndrome de Sjögren (uma doença degenerativa progressiva que afeta os tecidos das glândulas salivares).

Características clínicas

1. Aumento de volume unilateral ou bilateral das glândulas parótidas pode estar presente por dias ou semanas. O edema pode ficar limitado à glândula ou,

Tabela 35.4 Bactérias comumente isoladas na parotidite bacteriana

Isoladas comumente[a]
Estreptococos α-hemolíticos
Staphylococcus aureus
Isoladas menos frequentemente
Haemophilus spp.
Eikenella corrodens
Bacteroides spp.
Streptococcus anaeróbios
Isoladas raramente
Neisseria gonorrhoeae
Mycobacterium tuberculosis
Actinomyces spp.
Treponema pallidum

[a]Infecções polimicrobianas são comuns.

em infecções mais severas, estender-se localmente, afetando as áreas pré-auriculares e retroauriculares. Os lóbulos das orelhas podem ficar deslocados lateralmente.
2. Presença de secreções salivares purulentas drenando pelo orifício do ducto.
3. Trismo resultante da dor ou do aumento de volume.
4. Em geral, não há sintomas sistêmicos, mas ocasionalmente podem ser observados febre, resfriado e leucocitose.
5. Na infecção crônica, surtos recorrentes de exacerbação aguda da infecção, seguidos por períodos de remissão, podem levar à fibrose para substituição.

Investigação microbiológica

- Se possível, deve-se aspirar pus com auxílio de um cateter de polietileno fino, de orifício estreito, conectado a uma seringa ou o pus deve ser coletado assepticamente por "ordenha" do ducto, usando um algodão na coleta, e a amostra deve ser enviada imediatamente para o laboratório. O orifício ductal e a mucosa subjacente devem ser descontaminados com antisséptico, como a clorexidina, antes de coletar o pus.
- A coleta de pus por cateter não deve ser realizada durante a fase aguda.
- O pus deve ser coletado antes da prescrição de antibióticos.

Microbiologia

Tanto infecções monomicrobianas quanto polimicrobianas podem ocorrer. Os organismos mais comumente isolados são estreptococos α-hemolíticos; a frequência de isolamento do *S. aureus* está diminuindo gradualmente (Tabela 35.4).

Tratamento

O tratamento de escolha é a antibioticoterapia parenteral, guiada por cultura do pus e por testes de sensibilidade. A amoxicilina é o agente de escolha ou a eritromicina em pacientes com hipersensibilidade às penicilinas. Um esfregaço do pus com coloração Gram é útil para decidir a terapia antibiótica inicial.

A higiene bucal rigorosa é extremamente importante. Deve-se estimular a salivação através do aumento da ingestão de fluidos (reidratação) e pelo uso de **sialagogos** (p. ex., suco de limão). Em casos severos, deve-se considerar a drenagem cirúrgica do pus.

Uma vez que a condição aguda tenha se resolvido, o paciente deve ser encaminhado para realizar **pesquisa sialográfica** da glândula ou glândulas afetadas para identificar anormalidades corrigíveis da glândula salivar (p. ex., tampões mucosos, estenoses benignas e cálculos) que levam à recorrência da infecção. *Nota*: a sialografia nunca deve ser realizada durante a fase aguda da doença.

Opções de tratamento subsequentes incluem a dilatação do ducto, a remoção das obstruções do ducto ou a revisão cirúrgica dos ductos.

Sequelas

Se a parotidite bacteriana aguda não for tratada, podem ocorrer severas complicações, especialmente em pacientes debilitados. São elas:

- extensão da inflamação e do edema para o pescoço e consequente obstrução respiratória
- celulite na face e no pescoço
- osteomielite nos ossos faciais adjacentes
- raramente, septicemia e morte.

Sialadenite submandibular

A sialadenite submandibular é menos comum do que a parotidite bacteriana aguda supurativa. A maioria das infecções bacterianas das glândulas submandibulares está associada à doença obstrutiva ductal (p. ex., sialolitíase e estenoses ductais). A etiologia, a microbiologia e o manejo das sialadenites submandibulares (submaxilares) são parecidos com as da parotidite bacteriana.

Parotidite neonatal supurativa e parotidite recorrente da infância

Essas doenças raras, de etiologia desconhecida, limitam-se à primeira década de vida. Na parotidite recorrente, a criança passa por frequentes episódios agudos de aumento de volume doloroso da glândula parótida. Os fatores predisponentes sugeridos incluem anormalidades congênitas do sistema ductal, caxumba precedente e corpos estranhos no ducto parotídeo. A abordagem inclui remoção do agente etiológico, terapia sintomática e antibióticos, se necessário.

Infecções bacterianas raras das glândulas salivares

As infecções das glândulas salivares por organismos como *T. pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Actinomyces israelii* e *M. tuberculosis* raramente foram descritas. Essas infecções podem ocorrer devido a:

- infecções endógenas, ascendentes através dos ductos salivares (p. ex., *A. israelii*)
- infecção através de um foco adjacente, contíguo (p. ex., *T. pallidum*)
- reativação de uma lesão antiga (p. ex., *M. tuberculosis*).

FATOS-CHAVE

- A **candidíase bucal,** uma infecção oportunista, é a infecção fúngica bucal mais comum em seres humanos e geralmente é observada nos **muito jovens**, **muito idosos** e **muito doentes**.
- *A **candidíase bucal**, classificada como micose superficial (em oposição à sistêmica) pode ser subdividida em **doença primária** e **secundária**: a infecção primária é estritamente limitada à cavidade bucal, enquanto a doença secundária está presente tanto em regiões da boca como em outras superfícies corporais.*
- *A tríade clássica da candidíase bucal compreende as variantes **pseudomembranosa**, **eritematosa** e **hiperplásica**.*
- Outras **lesões comuns associadas à *Candida*** são a estomatite por prótese, a queilite angular e a glossite romboide mediana.
- Os **herpesvírus** causam a maioria das infecções virais bucais.
- *Em geral, os **vírus herpes simples** tipos 1 e 2 (herpesvírus humano 1 e 2 [HHV-1 e HHV-2] causam infecções acima e abaixo da cintura, respectivamente (isto é, infecções bucais e genitais).*
- *A gengivoestomatite herpética é a infecção primária e o herpes labial é a reativação da infecção causada pelo HHV-1.*
- *O vírus varicela-zóster (HHV-3) causa a catapora (infecção primária) e o herpes zóster (reativação da infecção), e afeta dermátomos bem definidos..*
- *O **vírus Epstein-Barr** (HHHV-4) causa a **mononucleose infecciosa** ou febre glandular, comum em adultos jovens, e várias outras doenças.*
- *O **coxsackievírus do grupo A** causa a **doença das mãos, pés e boca** nas crianças e a **herpangina**; as lesões bucais são papulovesiculares, pequenas e branco-acinzentadas.*
- *As **manifestações bucais da sífilis** são o **cancro** (sífilis primária), as **placas mucosas e as úlceras em forma de rastro de caracol** (secundária), a **goma** e a **glossite intersticial** (terciária).*
- Os **molares em amora** e os **incisivos de Hutchinson** podem ser vistos na sífilis congênita devido à infecção dos germes dentários por *Treponema pallidum*. Outras manifestações são a bossa frontal e o nariz em sela.
- ***Ulceração** bucal, **linfadenite**, **granulomas periapicais** e **infecções ósseas** são as manifestações bucais comuns da tuberculose; elas são secundárias à infecção primária, geralmente dos pulmões.*
- *A hanseníase, uma doença granulomatosa crônica, manifesta-se através das variantes **tuberculoide** e **lepromatosa**. São observados na variante lepromatosa nódulos intrabucais que ulceram e cicatrizam com formação de cicatrizes e desfiguração facial grave.*
- ***A infecção de glândula salivar mais comum** é causada pelo vírus da caxumba; as infecções bacterianas das glândulas salivares são relativamente incomuns.*
- *A **caxumba** caracteriza-se pelo aumento de volume e pela inflamação de uma ou ambas as glândulas parótidas, enrubescimento do orifício do ducto da parótida, pirexia e (às vezes) dor de ouvido.*
- A **xerostomia** e o **aumento das glândulas salivares maiores** podem ser observados na **infecção pelo HIV**.
- *A **parotidite supurativa aguda**, causada principalmente por estreptococos α-hemolíticos e por* Staphylococcus aureus, *é extremamente dolorosa.*
- O **manejo** *da parotidite bacteriana inclui **antibioticoterapia**, boa **higiene bucal**, **reidratação**, **sialagogos** e, se necessário, drenagem cirúrgica.*
- Menos comumente, as infecções de glândulas salivares são causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *Actinomyces* spp., *Neisseria gonorrhoeae* e *Treponema pallidum*.

Leituras sugeridas

Kibber C. C., MacKenzie D. W. R., & Odds F. C. (Eds.). (1996). *Principles and practice of clinical mycology*. Chichester: John Wiley.

Lamey, P. J., Boyle, M. A., MacFarlane, T. W., & Samaranayake, L. P. (1987). Acute suppurative parotitis in out-patients: Microbiological and post-treatment sialographic findings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *63*, 37–41.

Odds, F. C. (1988). *Candida and candidosis* (2nd ed.). London: Baillière Tindall.

Reichart, P., Samaranayake, L. P., & Philipsen, H. P. (2000). Pathology and clinical correlates in oral candidiasis and its variants: A review. *Oral Diseases*, *6*, 85–91.

Samaranayake L. P., & MacFarlane T. W. (Eds.). (1990). *Oral candidosis*. London: Wright.

Samaranayake, L. P., Cheung, L. K., & Samaranayake, Y. H. (2002). Candidiasis and other fungal diseases of the mouth. *Dermatologic Therapy*, *15*, 252–270.

Scully, C., Flint, S. R., & Porter, S. R. (1996). *Oral diseases* (2nd ed.). London: Martin Dunitz.

Sitheeque, M., & Samaranayake, L. P. (2003). Chronic hyperplastic candidiasis (candidal leukoplakia). *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, *14*, 253–267.

Soysa, N. S., Samaranayake, L. P., & Ellepola, A. N. B. (2008). Antimicrobials as a contributory factor in oral candidosis – A brief overview. *Oral Diseases*, *14*, 138–143.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

35.1 Um asmático de 70 anos de idade que fez uso inalatório de budesonida (um esteroide) durante os últimos 15 anos apresenta placa branca na mucosa jugal que pode ser facilmente removida, revelando uma placa vermelha por baixo. Quais das afirmações estão corretas?

A é provável que esse paciente tenha uma infecção oportunista
B a realização de cultura por esfregaço da placa branca em um meio ágar sangue auxiliará no diagnóstico
C provavelmente, o fármaco para o tratamento dessa condição médica causou a placa branca/vermelha
D a administração de amoxicilina poderia piorar a condição
E pastilhas de nistatina são o tratamento de escolha

35.2 Ao observar um paciente com candidíase mucocutânea

apresentando lesões bucais, deve-se estar pronto para:

A procurar uma causa de imunodeficiência
B começar uma terapia antirretroviral
C isolar o paciente, já que ele pode disseminar a infecção para outras pessoas
D perguntar sobre o histórico familiar da doença
E iniciar tratamento antifúngico tópico para as lesões bucais

35.3 Quanto à estomatite por prótese associada à *Candida* (sinônimo: candidíase atrófica crônica):

A geralmente é assintomática
B frequentemente apresenta-se com estomatite angular
C pode ser tratada através de melhora da higiene e pela interrupção do uso da prótese durante a noite
D é comum tanto na mucosa superior quanto na inferior que circunda as próteses
E hiperplasia papilar inflamatória pode ser observada em casos avançados

35.4 Quais afirmações sobre as infecções na cavidade bucal devidas ao herpesvírus humano são verdadeiras?

A a infecção pelo herpesvírus humano 2 (HHV-2) é comum em crianças
B a reativação leva à estomatite herpética em um terço dos pacientes
C a infecção pelo HHV-8 pode causar sarcoma de Kaposi
D odontalgia severa pode ocorrer após infecções pelo herpes zóster bucal
E petéquias palatinas são patognomônicas para infecções pelo vírus Epstein-Barr (EBV)

35.5 Marque o estágio da sífilis que demonstra a característica clínica adequada:

A	cancro	primário/secundário/terciário/congênito
B	goma no palato duro	primário/secundário/terciário/congênito
C	úlceras em rastro de caracol	primário/secundário/terciário/congênito
D	molares em amora	primário/secundário/terciário/congênito
E	placas mucosas	primário/secundário/terciário/congênito
F	nariz em sela	primário/secundário/terciário/congênito

35.6 Quais das seguintes afirmações relacionadas às infecções das glândulas salivares são verdadeiras?

A a caxumba é comum em crianças
B a parotidite supurativa aguda é comum em pacientes em pós-operatório
C na caxumba, as glândulas parótidas estão primariamente envolvidas
D a caxumba pode levar à orquite e pancreatite
E estreptococos β-hemolíticos são os principais agentes etiológicos da parotidite bacteriana aguda

35.1	35.2	35.3	35.4	35.5	35.6
A V	A V	A F	A F	A primária	A V
B F	B F	B V	B V	B terciária	B V
C V	C F	C V	C V	C secundária	C V
D V	D F	D F	D F	D congênita	D V
E V	E F	E V	E F	E secundária	E F
				F congênita	

PARTE SEIS

Controle da infecção cruzada

Os aspectos teóricos e práticos descritos a seguir deverão controlar a infecção cruzada durante a realização de qualquer prática odontológica. Assim, os estudantes são firmemente aconselhados a estar completamente familiarizados com os objetivos do estudo do controle de infecção cruzada. Segue-se literatura, suplementar de livros e artigos recomendados.

Todos os esforços apresentados nesta seção têm por objetivo delinear a atual diretriz internacional de controle de infecção. No entanto, como novas infecções estão constantemente surgindo, o protocolo descrito pode ser necessariamente modificado ou mesmo totalmente revisado diante dessas circunstâncias. Portanto, os alunos são aconselhados a prestar atenção aos cenários em mudança no controle de infecção e manter-se atualizados visitando fontes de informação apropriadas (p. ex., sites dos Centers of Disease Control e da British Dental Association nos Estados Unidos e Reino Unido, respectivamente, e orientações consultivas locais e regionais).

- Princípios do controle de infecção
- Procedimentos de controle de infecção na odontologia

CAPÍTULO **36**

Princípios do controle de infecção

Infecção cruzada

A infecção cruzada pode ser definida como a transmissão de agentes infecciosos entre pacientes e equipe odontológica *dentro de um ambiente clínico*. A transmissão pode resultar do contato de pessoa para pessoa ou através de objetos contaminados (fômites) (Fig. 36.1). Os micro-organismos capazes de causar infecção cruzada em humanos são derivados de:

- outras fontes humanas (a mais importante)
- fontes animais (menos importante)
- fontes inanimadas (de menor importância).

Princípios da transmissão da infecção

A transmissão de infecção de uma pessoa para outra requer:

1. uma **fonte** de infecção — a pessoa com a infecção é chamada de portador
2. um **modo** ou **veículo** pelo qual o agente infeccioso é transmitido; por exemplo, sangue, gotículas de saliva, instrumentos contaminados com sangue, saliva e restos teciduais. (Animais ou insetos podem atuar como veículos ou vetores da transmissão, como, por exemplo, na malária, mas isso não será tratado aqui.)
3. uma **via** de transmissão; por exemplo, inalação, ingestão.

Fonte de infecção

As fontes da infecção em odontologia são sobretudo humanas; elas incluem:

1. **Pessoas com infecções evidentes** que liberam grande quantidade de micro-organismos no meio ambiente (p. ex., gotículas de saliva e secreções vindas da boca ou outros portais; feridas, úlceras e machucados na pele). Felizmente, na rotina odontológica, poucos pacientes com doenças agudas são atendidos.
2. **Pessoas na fase prodrômica de certas infecções.** Durante o período prodrômico ou o período de incubação, os micro-organismos se multiplicam sem que haja evidência de infecção. Embora os pacientes estejam saudáveis nessa fase, eles estão altamente infectados. Infecções virais, como sarampo, caxumba e varicela, facilmente se espalham dessa forma.
3. **Pessoas que são portadoras saudáveis de patógenos** e podem ser classificadas como:
   - portadores convalescentes
   - portadores assintomáticos.

Portadores convalescentes são aqueles que sofrem uma doença e aparentemente se recuperam, porém o sangue e as secreções do indivíduo atuam como reservatório persistente de micro-organismos infecciosos. Por exemplo, após difteria ou tonsilite por estreptococos, os micro-organismos podem persistir na garganta por algum tempo e infectar outras pessoas ou, no caso de pacientes com hepatite B, podem recuperar-se totalmente, porém podem carregar o agente infeccioso no sangue por um período considerável. Este último é chamado de **portador crônico.**

Portadores assintomáticos não apresentam história de infecção porque podem ter tido infecção não aparente ou subclínica (reconhecida apenas por causa da presença de anticorpos específicos no sangue da pessoa). Ainda assim, esses indivíduos podem carregar micro-organismos infecciosos na saliva, no sangue e em outras secreções corporais.

A hepatite B é um exemplo clássico de doença que pode se manifestar com ou sem sintomas e, nessas condições, o clínico pode estar frente a um indivíduo convalescente ou portador assintomático do vírus da hepatite B. *Nota:* um portador convalescente pode ser identificado a partir da história da infecção, ao contrário de um portador assintomático, que não pode ser diagnosticado dessa forma.

Padrão de controle de infecção

É claro que é impossível verificar se o paciente que está em tratamento dentário é portador de algum agente infeccioso. Assim, todos os pacientes devem ser tratados como se fossem reservatórios de patógenos. Os procedimentos de controle de infecção em tal tratamento são denominados **precauções-padrão** (anteriomente denominadoas precauções universais), e todos os procedimentos clínicos realizados em **qualquer paciente** devem ser realizados utilizando o **padrão de controle de infecção**. Assim, nenhuma precaução adicional de controle de infecção deve ser necessária quando um paciente portador de infecção, como a doença HIV, frequentar a clínica. A importância desse conceito não pode ser subestimada e deve ser observada por todos os profissionais da odontologia.

Evolução das precauções universais, precauções-padrão e precauções adicionais (ou precauções baseadas na transmissão)

O primeiro conjunto de recomendações sobre controle de infecção em odontologia, publicado no final dos anos 1980,

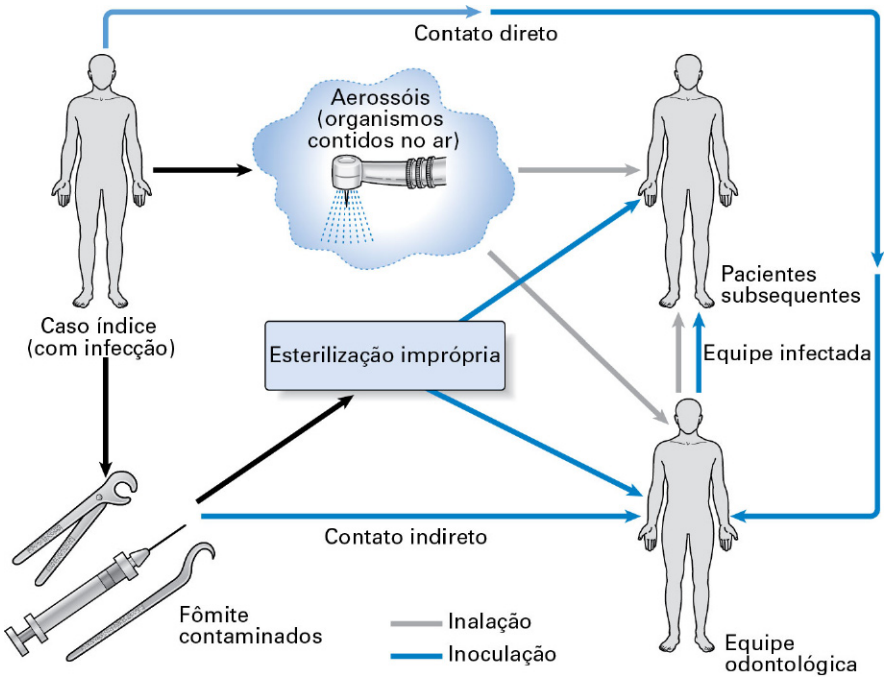


Fig. 36.1 Vias e modos de transmissão de infecção na clínica odontológica.

concentrou-se principalmente na transmissão de patógenos pelo sangue no atendimento odontológico e outras situações clínicas, e foi denominado **precauções universais**. Essas recomendações enfatizaram a necessidade de tratar o *sangue e outros fluidos corporais contaminados com sangue* de todos os pacientes como potencialmente infecciosos.

Porém, a percepção de que substâncias úmidas do corpo são igualmente importantes na transmissão da doença levou ao desenvolvimento das **precauções-padrão** em meados dos anos 1990. Desse modo, precauções-padrão são similares às precauções universais no sentido de serem projetadas para reduzir o risco da transmissão de infecções, tanto infecções reconhecidas como infecções desconhecidas para os pacientes e clínicos. Precauções-padrão aplicam-se ao contato com:

- sangue
- todos os fluidos corporais, secreções e excreções exceto suor, *independentemente de conter sangue*
- pele não intacta
- membranas mucosas.

Para a maioria das doenças infecciosas, incluindo as que podem ser encontradas rotineiramente em ambientes odontológicos, a aplicação das precauções-padrão vai deter a transmissão da doença.

Entretanto, em situações especiais nas quais uma conhecida infecção com alto potencial de transmissão é suspeita ou mesmo encontrada, **precauções adicionais** ou **precauções baseadas na transmissão** devem ser implementadas. Elas incluem situações relacionadas a pacientes que estão ou suspeita-se que estejam infectados com patógenos virulentos transmitidos através de:

- ar ou gotículas (p. ex., tuberculose, influenza, varicela, caxumba)
- contato indireto ou direto com fontes contaminadas (p. ex., *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina [MRSA]).

As chamadas precauções baseadas na transmissão incluem isolamento do paciente, ventilação adequada do ambiente, proteção respiratória para os trabalhadores e adiamento de procedimentos eletivos de odontologia. Portanto, deve ser realizada na rotina odontológica a aplicação de precauções-padrão. As precauções adicionais devem ser implementadas em situações especiais, como em ambiente hospitalar onde esses pacientes são tratados ou durante epidemias, como o surto da síndrome respiratória aguda grave (SARS).

Nota sobre o manejo dos portadores potenciais de encefalopatia espongiforme transmissível ou doenças de príon

As regulamentações nos Estados Unidos estipulam que medidas de controle de infecção-padrão têm de ser modificadas quando se tratam pacientes com doenças por príons que não podem ser destruídos utilizando o protocolo de esterilização de rotina. Quando pacientes com encefalopatia espongiforme transmissível (TSE) são tratados, procedimentos especiais de esterilização são necessários ou, alternativamente, todos os instrumentos precisam ser descartados (Cap. 4). No entanto, de acordo com as diretrizes britânicas, precauções especiais para pacientes com TSE não são necessárias, mas a adesão estrita às precauções-padrão é adequada.

Modo de transmissão

A transmissão de uma infecção pode ocorrer por:

- **contato direto** dos tecidos com secreções ou sangue; esse é o meio menos comum (p. ex., profissional sem luvas com corte no dedo realizando uma extração dentária)
- **gotículas** contendo agentes infecciosos

Tabela 36.1 Alguns agentes infecciosos de interesse na odontologia e suas vias de transmissão

Micro-organismo	Principal via de transmissão
Vírus	
Citomegalovírus	Inalação
Vírus da hepatite	
Hepatite B	Inoculação
Hepatite C	Inoculação
Hepatite delta (hepatite D)	Inoculação
Herpes simples 1 e 2	Inoculação
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	Inoculação
Vírus do sarampo e caxumba	Inalação
Vírus respiratórios	
Vírus da gripe	Inalação
Rinovírus	Inalação
Adenovírus	Inalação
Vírus da rubéola	Inalação
Bactéria	
Neisseria gonorrhoeae	Inoculação
Treponema pallidum (sífilis)	Inoculação
Mycobacterium tuberculosis	Inoculação/inalação
Streptococcus pyogenes	Inalação

- **instrumentos e bordas cortantes contaminados** que foram inadequadamente esterilizados (Fig. 36.1).

Alguns dos agentes infecciosos de interesse na odontologia e suas possíveis vias de transmissão são apresentados na Tabela 36.1.

Infecção no ar

Os organismos infecciosos dispersos no ar na forma de aerossóis infecciosos podem ser inalados, causando doenças como gripe, resfriado comum e tuberculose. Quando os aerossóis são criados, por exemplo, por instrumentos de alta rotação, diferentes tamanhos de gotículas são produzidos. Seus destinos dependem do seu tamanho. Gotículas maiores que 100 μm de diâmetro são chamadas **respingos** e assentam muito rapidamente nas superfícies como resultado da força gravitacional, contaminando o que se encontra imediatamente à frente e atrás do paciente. Pequenas gotículas, menores que 100 μm de diâmetro, são a maioria das gotículas criadas (Tabela 36.2). Evaporam instantaneamente e permanecem suspensas ou **arrastadas** pelo ar por algumas horas como **núcleos de gotículas**, que consistem em saliva seca ou secreções serosas e podem conter micro-organismos. Eventualmente, as gotículas caem no chão. Em termos práticos, isso salienta a importância da ventilação adequada do ambiente clínico, principalmente durante o uso de instrumentos que produzem aerossóis e a desinfecção rotineira das superfícies cirúrgicas.

Tabela 36.2 Características dos aerossóis produzidos pelos instrumentos de alta velocidade

	Partículas	Núcleos das gotículas
Diâmetro	>100 μm	<100 μm
Tempo de suspensão no ar	Minutos	Horas
Penetração no trato respiratório	Improvável	Possível
Possível modo de transmissão	Contato direto ou pela poeira	Inalação

Infecção via instrumentos cortantes e lesões com agulha

As principais vias de infecção cruzada na cirurgia dentária são através da pele ou mucosa, devido a acidentes envolvendo instrumentos com bordas cortantes ou lesões com agulha (Fig. 36.1). Existem evidências de que a transmissão da hepatite B do paciente para o dentista e vice-versa ocorra por esse meio.

Porta de entrada

A transmissão de um patógeno para um novo hospedeiro é, algumas vezes, por **contato direto,** porém é mais frequente como um **processo indireto** envolvendo variados veículos de infecção. Uma vez que o micro-organismo se aproxime do novo hospedeiro, ele pode ingressar pelas seguintes vias:

- inalação
- inoculação ou injeção
- ingestão (doenças diarreicas, Cap. 26)
- transplacentária (p. ex., sífilis congênita ou HIV adquirido no útero).

Inalação, inoculação e, raramente, contato direto são as formas pelas quais os patógenos acessam os tecidos dos hospedeiros no ambiente de clínica odontológica.

Procedimentos de controle de infecção

O número de doenças infecciosas às quais os profissionais de odontologia podem estar expostos durante o dia de trabalho é bastante substancial. Muitas medidas estão disponíveis para a equipe odontológica (dentistas, técnicos de saúde bucal, auxiliares de saúde bucal, técnicos de laboratório dentário e técnicos de radiologia) impedir essa cadeia de infecção cruzada. Essas medidas podem ser categorizadas como:

- avaliação do paciente
- proteção pessoal
- esterilização e desinfecção
- eliminação segura de resíduos
- assepsia laboratorial.

Esses assuntos são tratados em detalhes no próximo capítulo.

FATOS-CHAVE

- Infecção cruzada pode ser definida como a transmissão de agentes infecciosos entre pacientes e equipe **dentro de um ambiente clínico**.
- Fontes **animadas** (p. ex., insetos, humanos) e **inanimadas** (p. ex., sangue, saliva) que carregam e transmitem infecção são denominados vetores e fômites, respectivamente.
- **Transmissão de infecção** de uma pessoa para outra requer uma **fonte** de infecção (o caso índice), um **modo** ou **veículo** de transmissão (p. ex., vetores e fômites) e uma **via** de transmissão (p. ex., inalação, percutânea).
- **Transmissão de infecção na odontologia** pode ocorrer por **contato direto, micro-organismos em suspensão no ar** ou **bordas cortantes de instrumentos contaminadas.**
- As **fontes** de infecção na clínica odontológica são principalmente humanas e constituem (1) **infecções evidentes**, (2) no estágio **prodrômico** da infecção e (3) **portadores** saudáveis de patógenos.
- Os agentes infecciosos podem entrar no organismo por **inalação**, **inoculação** (ou injeção) ou **ingestão**.
- Portadores saudáveis de patógenos são de dois tipos: portadores **convalescentes** e portadores **assintomáticos**.
- *O controle de **infecção-padrão** sustenta o conceito de **tratar todo paciente como potencial portador de doença**. Todos os pacientes na odontologia, independentemente de infecções aparentes ou não, devem ser tratados sob o protocolo de controle de infecção-padrão.*

Leituras sugeridas

Centers for Disease Control and Prevention (2003). Guidelines for infection control in dental health-care settings. *Morbidity and Mortality Weekly Report, 52*, 1–66.

Cottone, J. A., Terezhalmy, G. T., & Molinari, J. A. (1991). *Practical infection control in dentistry*. Philadelphia: Lea & Febiger.

Kohn, W. G., Harte, J. A., Malvitz, D. M., et al. (2004). Guidelines for infection control in dental health care settings. *Journal of the American Dental Association, 135*, 33–47.

Mims, C., Playfair, J., Roitt, I., Wakelin, D., & Williams, R. (1998). Hospital infection, sterilization and disinfection. *Medical microbiology* (2nd ed.). Ch. 34. London: Mosby.

Samaranayake, L. P. (1989). Cross infection prevention in dentistry. Part I: General concepts and surgery attire. *Dental Update, 16*, 58–63.

Samaranayake, L. P., Scheutz, F., & Cottone, J. (1991). *Infection control for the dental team*. Copenhagen: Munksgaard.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

36.1 Quais das afirmativas a seguir, relacionadas à infecção cruzada, são verdadeiras?

A sangue e saliva são considerados fômites com relação à transmissão de infecção
B infecções virais não são suscetíveis de se espalhar durante a fase prodrômica
C portadores convalescentes são diferentes dos portadores assintomáticos em que os portadores assintomáticos têm história de infecção
D príons são resistentes aos métodos de esterilização convencionais
E núcleos de gotículas menores que 100 μm em diâmetro são arrastados pelo ar por muitas horas

36.2 Quais das afirmativas a seguir são verdadeiras?

A a primeira pessoa localizada por ter iniciado uma infecção é denominada caso índice
B infecção evidente refere-se a uma situação em que os portadores não sabem que estão tendo uma infecção específica
C pacientes convalescentes são portadores do agente infeccioso por um período extremamente longo
D precauções-padrão no controle de infecção são aplicadas ao lidar com sangue, fluidos corporais, suor e saliva
E inalação é a principal via através da qual as infecções são transmitidas na cirurgia dentária

36.1 A V B F C F D V E V
36.2 A V B F C F D F E F

CAPÍTULO **37**

Procedimentos de controle de infecção na odontologia

A implementação do **controle-padrão de infecção** em odontologia (previamente chamado precauções universais) implica a prevenção da transmissão de infecção dentro do ambiente odontológico e considera que **TODOS os pacientes são portadores potenciais de doenças infecciosas.** Tal política protege pacientes e funcionários, reduz as preocupações com o quadro de pessoal e previne discriminação contra os pacientes. Neste capítulo, são descritas as características principais que refletem a melhor prática-padrão atual de controle de infecção, mas o leitor é firmemente aconselhado a manter-se atualizado através da literatura, devido à rapidez das mudanças que ocorrem nessa área.

Manejo prático e desenvolvimento de pessoal

Todo o pessoal envolvido na prática odontológica deve ser submetido a um **programa de educação formal**, que inclui a teoria e a prática de controle de infecção em odontologia. Além disso, um **protocolo escrito de controle de infecção** específico para a prática deve estar disponível para inspeção pelos pacientes e outras partes interessadas.

Programa **de treinamento em serviço**, técnicas de atualização e material devem ser fornecidos aos funcionários. Esse programa de treinamento pode ser na forma de frequência regular às reuniões científicas locais e acesso a informações atuais, como jornais e internet.

Controle de infecção: características práticas especiíficas

Há uma série de elementos em um abrangente protocolo de controle de infecção:

- avaliação do paciente
- proteção pessoal
- limpeza, esterilização e armazenamento de instrumentais
- uso de descartáveis
- desinfecção
- assepsia laboratorial
- descarte do lixo
- treinamento dos funcionários, incluindo educação continuada.

Avaliação do paciente

Meticulosa história médica deve ser elaborada para cada paciente e atualizada a cada visita. Tal procedimento não é apenas uma boa prática clínica, mas também pode revelar doença relevante para controle da infecção cruzada e para que o procedimento odontológico possa ser realizado. Quando um questionário é utilizado para esse fim, deve ser sempre apoiado por diálogo direto com o paciente. A história médica não deve ser usada para classificar pacientes como de alto ou baixo risco, como era o procedimento antes da introdução do controle-padrão de infecção. Ao obter a história médica do paciente, o profissional deve identificar a doença infecciosa que preocupa, e questões relevantes devem ser colocadas em um ambiente propício que possibilite a revelação de informações pessoais delicadas. Também é importante que:

- todos os funcionários sejam treinados na **gestão adequada dos registros e fichas**, inclusive em mantê-los longe da vista do público na recepção do consultório, o armazenamento seguro e a manutenção, tendo em conta a legislação adequada à proteção de dados
- um **documento** escrito **sob confidencialidade** deve ser assinado por todos os funcionários
- **detalhes** pessoais **médicos ou odontológicos não sejam divulgados** para outros profissionais de saúde sem o consentimento do paciente.

Proteção pessoal

Esse assunto será tratado sob os seguintes títulos:

- higiene pessoal
- vestimenta clínica
- barreiras de proteção (luvas, óculos de proteção, máscara, isolamento absoluto com dique de borracha)
- procedimentos de imunização.

Higiene pessoal

A higiene pessoal de todos os membros da equipe que entram em contato direto ou indireto com o paciente deve ser escrupulosa. O código de higiene rigidamente seguido reduz muito a infecção cruzada na clínica odontológica. Em geral, ao trabalhar com pacientes, a equipe deve observar as precauções a seguir:

- Evitar tocar em qualquer coisa que não seja necessária para o procedimento propriamente dito. Especificamente, deve manter as mãos afastadas dos olhos, nariz, boca e cabelo, e evitar tocar feridas e abrasões.

- Cobrir cortes e machucados nos dedos com curativo e luvas porque servem como vias de acesso fácil para os patógenos.
- Os cabelos devem ser mantidos curtos ou presos, e um gorro de proteção deve ser usado.

Cuidados das mãos

Os dedos são os veículos de transmissão de infecção mais comuns. Esse fato é pouco reconhecido por todos.

Toda a equipe odontológica deve prestar atenção aos cuidados meticulosos com as mãos:

- Uma pia limpa específica deve ser fornecida na clínica para lavar as mãos, e as torneiras devem ser operadas pelo cotovelo, controles de pé ou, ainda, sensores (técnica de acionamento sem toque).
- Mantenha as unhas curtas e limpas. Joias como anéis devem ser removidas, já que tendem a acumular micro-organismos e danificar as luvas. Não usar unhas artificiais ou extensores ao ter contato direto com os pacientes.
- Lavar cuidadosamente as mãos antes e após o tratamento de cada paciente utilizando um produto antimicrobiano apropriado para tal (p. ex., gluconato de clorexidina) antes de colocar as luvas. As mãos devem ser lavadas antes de deixar a cirurgia por qualquer motivo, bem como ao retornar.
- Uma boa técnica de lavagem das mãos, como mostrado na Figura 37.1, deve ser desenvolvida por todos os funcionários, de modo que todas as áreas das mãos sejam lavadas constantemente (Fig. 37.2).
- Quaisquer cortes ou abrasões óbvias devem ser cobertos com curativos à prova d'água.
- Sabão líquido (não em barra) deve ser usado para a rotina de lavagem das mãos, e líquidos antimicrobianos devem ser usados para lavar as mãos antes dos procedimentos cirúrgicos.
- As mãos devem ser secas, cuidadosamente, com toalhas de papel descartáveis, e as luvas devem ser colocadas como último passo antes do início do tratamento.
- Creme hidratante deve ser usado como rotina no final de cada sessão de tratamento.
- Considerar a compatibilidade das loções e produtos antissépticos e os efeitos de derivados de petróleo ou outro óleo emoliente sobre a integridade das luvas durante a seleção do produto e uso das luvas.

Um protocolo para higiene das mãos e antissepsia é fornecido na Tabela 37.1.

Fig. 37.1 Apresentação esquemática de uma técnica sugerida de lavagem das mãos. *(Cortesia da Organização Mundial da Saúde.)*

Vestuário clínico

Um uniforme ou jaleco deve ser usado por todos os funcionários da clínica. O vestuário deve ser trocado pelo menos diariamente, e mais frequentemente caso fique visivelmente contaminado. Roupas reutilizáveis devem ser lavadas em temperatura apropriada, em máquina de lavar com bom funcionamento. Roupas excessivamente contaminadas devem ser lavadas separadamente.

Usar o vestuário apenas nas instalações da clínica, e não nos corredores, elevadores ou refeitórios. Avental adicional de vinil à prova d'água pode ser usado para proteger o vestuário quando se trabalha na área de limpeza de instrumento ou no laboratório (p. ex., de prótese).

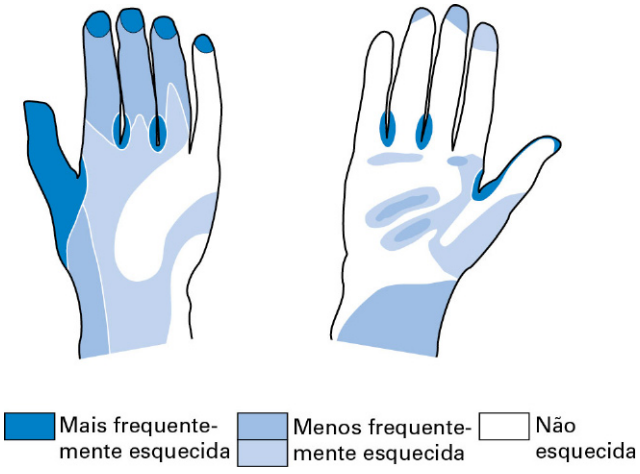


Fig. 37.2 Áreas da mão que não foram cuidadosamente lavadas devido à técnica de lavagem precária.

Tabela 37.1 Um protocolo para higiene a antissepsia das mãos

Métodos	Agente	Objetivo	Área	Duração (mínima)	Indicações
Lavagem das mãos de rotina	Água e detergente (p. ex., sabão)	Remover a sujeira e os micro-organismos transitórios	Pontas dos dedos para o punho	15 s	• Antes e depois de tratar cada paciente (p. ex., antes de calçar as luvas e depois da remoção delas) • Após tirar as luvas, não tocar objetos inanimados que possam estar contaminados por sangue ou saliva • Antes de deixar a sala odontológica • Quando visivelmente sujas • Antes de recolocar as luvas após a remoção de luvas que estão rasgadas, cortadas ou furadas
Antissepsia das mãos de rotina Antisséptico para lavagem das mãos	Água e agente/detergente antimicrobiano (p. ex., clorexidina, iodo e iodóforos, cloroxilenol, triclosan)	Remover ou destruir os micro-organismos transitórios e reduzir a microbiota residente	Pontas dos dedos para o punho, no mínimo	15 s	
ou produto para lavagem das mãos	Produto para lavagem das mãos à base de álcool			Esfregar as mãos até o agente secar	
Antissepsia cirúrgica das mãos	Água e agente/detergente antimicrobiano (p. ex., clorexidina, iodo e iodóforos, cloroxilenol, triclosan)	Remover ou destruir os micro-organismos transitórios e reduzir a microbiota residente (efeito persistente)	Mãos e antebraços até os cotovelos	2-6 min	• Antes de vestir as luvas cirúrgicas estéreis para procedimentos cirúrgicos
	Água e detergente (p. ex., sabão) seguidos de produto à base de álcool para esfregar as mãos			Siga as instruções do fabricante do produto à base de álcool para esfregar as mãos	

Barreira de proteção

As medidas de higiene pessoal reduzem o nível de possíveis patógenos na pele ou nas roupas, embora isso não os elimine completamente. A fim de minimizar ainda mais a propagação de micro-organismos de funcionários para pacientes (e vice-versa), as seguintes barreiras de proteção devem ser usadas:

- luvas
- protetor ocular
- máscaras
- isolamento absoluto com lençol de borracha.

Luvas

Todos os dentistas e o pessoal odontológico de apoio próximo devem rotineiramente usar luvas de látex descartáveis ou luvas de vinil. O objetivo principal de usar luvas na rotina odontológica não é alcançar esterilidade cirúrgica consistente, mas estabelecer um padrão razoável de higiene a fim de salvaguardar tanto a equipe quanto o paciente.

A eficácia das luvas diminui muito se forem perfuradas. Como as luvas podem perfurar durante o procedimento cirúrgico, é aconselhável trocá-las ao menos **de hora em hora** durante longos procedimentos operatórios com o mesmo paciente. As luvas, após calçadas, devem ser imediatamente checadas para detecção de defeitos visíveis e trocadas quando ocorrerem violações; nunca lavar e reutilizar luvas usadas. Raramente **reações alérgicas** às luvas são desenvolvidas pelos funcionários ou pacientes. Creme para pele, microfilme em *spray* sobre a pele ou revestimento de algodão na luva podem ajudar esses indivíduos.

Há três principais tipos de luvas usados em odontologia — seus diferentes usos devem ser claros:

1. **Luvas de látex** limpas e de alta qualidade devem ser usadas sempre que forem realizados exames na boca do paciente ou tratamento dentário de rotina que não envolva procedimento com sangue.
2. **Luvas estéreis** devem ser usadas para procedimentos cirúrgicos ou procedimentos que podem levar a sangramento. O uso de dois pares de luvas durante procedimentos de cirurgia oral leva a uma baixa frequência de perfuração da luva e sangue visível nas mãos do cirurgião; contudo, a eficácia deste último procedimento na prevenção de transmissão de doença não foi demonstrada.
3. **Luvas para trabalhos manuais pesados** (luvas de borracha) devem ser usadas para limpar instrumentos ou superfícies ou manipular produtos químicos.

Deve-se ter cuidado para prevenir o contato entre as luvas e o material incompatível (p. ex., alguns materiais de moldagem) ou fogo (lamparina, bico aceso).

As luvas devem ser removidas tão logo termine o contato com o paciente. As mãos devem ser lavadas, enxaguadas e aplicado um creme de mão para prevenir o ressecamento da pele. Além disso, os profissionais devem lavar as mãos com sabão antimicrobiano antes de deixar a clínica. O pessoal da equipe com **lesões** ou **dermatites exsudativas** não deve ter contato direto com o paciente nem manipular os equipamentos até que a condição se resolva.

Um novo par de luvas deve ser utilizado para cada paciente. Luvas **nunca devem ser reutilizadas**, o que resulta em defeitos

no material da luva que reduzem seu valor como barreira efetiva, e a eliminação adequada dos patógenos do paciente atendido anteriormente não pode ser garantida. Tratar as luvas cirúrgicas como lixo e eliminá-las adequadamente.

Dermatite de contato e hipersensibilidade ao látex

Todos os profissionais de saúde devem ser educados sobre sinais, sintomas e diagnóstico de reações na pele associadas à frequente higiene das mãos e uso de luvas. Os pacientes devem ser rastreados para alergia ao látex através de um questionário de história médica e encaminhados para consulta médica quando há suspeita de alergia ao látex. *Kits* para tratamento de emergência com produtos livres de látex devem estar disponíveis todo o tempo.

Protetores oculares

Os protetores oculares devem ser usados pelos dentistas e assistentes próximos durante todos os procedimentos para proteger a conjuntiva das gotículas e resíduos produzidos pela peças de mão de alta rotação, raspagem (manual ou ultrassônica) e polimento ou limpeza dos instrumentos:

- Protetores oculares e de face devem ser limpos regularmente e quando visivelmente sujos.
- O protetor ocular deve ter proteção lateral.
- Os olhos do paciente sempre devem ser protegidos.

Máscaras faciais

O uso da máscara facial, como a cirúrgica, é uma medida higiênica necessária, especialmente durante a instrumentação em alta rotação, o que previne a inalação de aerossóis contaminados que poderiam levar a infecções do trato respiratório superior e inferior. A eficiência de filtração desses aerossóis depende:

- do **material** utilizado na fabricação da máscara (máscaras de papel são inferiores às de fibra de vidro ou de polipropileno)
- do **tempo que a máscara é usada**: a vida útil da máscara é considerada como cerca de 30-60 min, particularmente se estiver molhada. Assim, deve-se usar uma máscara limpa para cada paciente.

A máscara deve estar bem adaptada para que o nariz e a boca estejam completamente cobertos. Máscaras com prendedores de metal são preferíveis, pois podem ser adaptadas para atender ao perfil do indivíduo.

As máscaras não devem ser tocadas com luvas durante o tratamento ou usadas fora do ambiente clínico; devem ser usadas abaixo dos protetores de face, que apenas oferecem proteção mínima para aerossóis.

Isolamento absoluto com dique de borracha

Sempre que possível, o dique de borracha deve ser usado nos procedimentos operatórios para minimizar a produção de aerossóis de saliva e sangue contaminados. O uso do dique de borracha durante os procedimentos operatórios:

- proporciona um **campo visual claro**, ao retrair os tecidos
- minimiza o contato dos instrumentos com a mucosa (com isso minimiza a lesão tecidual e o sangramento subsequente)
- reduz a **formação de aerossóis**, assim como o acúmulo de saliva não ocorre na superfície do dique de borracha
- minimiza a retração de fluidos orais contaminados para dentro dos sistemas de água e previne o acúmulo de fluidos e a possibilidade de retorno dos fluidos para os tubos de água.

Nota sobre enxaguatório bucal pré-procedimento

Enxaguatório de gluconato de clorexidina (0,1-0,2%), óleos essenciais ou iodo povidine são recomendados antes de um procedimento cirúrgico para reduzir a carga microbiana intraoral, que pode levar à bacteriemia, assim como protege de patógenos contidos no ar. Não há evidência científica que indique que o bochecho pré-procedimento previna ou reduza infecções clínicas entre os profissionais ou pacientes. Entretanto, estudos demonstraram que o bochecho com produto antimicrobiano pode reduzir a quatidade de micro-organismos orais nos aerossóis e nas gotículas geradas durante procedimentos dentários de rotina com instrumentos rotatórios (p. ex., peças de mão ou aparelho de ultrasson).

Aspiração e ventilação

O uso rotineiro de sugadores eficientes de alta potência e boa ventilação minimizará a infecção cruzada por aerossóis. Os sugadores devem ser esterilizados, e os túbulos limpos regularmente de acordo com as instruções do fabricante.

Manipulação de objetos cortantes e lesões associadas

Muitos objetos cortantes e pontiagudos são utilizados na odontologia (p. ex., agulhas, lâminas, brocas, limas endodônticas, fios ortodônticos e matrizes de aço). Uma lista de todos os tipos de objetos cortantes usados na prática odontológica deve ser mantida, identificando aqueles que são descartáveis e aqueles que podem ser reutilizados, e, portanto, precisam ser processados. **Coletores para perfurocortantes** aprovados devem ser utilizados em cada área de trabalho e mantidos o mais próximo possível do ponto de uso. Não devem ser sobrecarregados e devem ser bem fechados para impedir violações. Devem ser eliminados como resíduos hospitalares e, de preferência, **incinerados**.

Deve-se ter extremo cuidado no **reencapeamento** de agulhas; deve-se usar uma técnica de baioneta de uma só mão ou um dispositivo para colocar a capa protetora da agulha (Fig. 37.3) para esse propósito. A equipe deve estar familiarizada com todos os procedimentos de manipulação de objetos cortantes, que deve ser parte integrante do processo de educação de pessoal.

Protocolo de lesões por objetos cortantes

Todas as lesões por objetos cortantes devem ser inseridos em um registro designado e acompanhado. Um protocolo-padrão

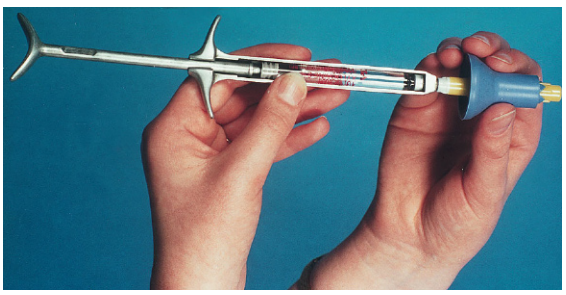


Fig. 37.3 Dispositivo para colocar a agulha na capa protetora.

Tabela 37.2 Princípios norteadores da gestão de acidentes perfurocortantes

Primeiros socorros
- Lavar completamente o local perfurado com sabão e água morna; antissépticos podem ser usados adicionalmente
- Estimular sangramento espremendo a área lesionada
- Secar assepticamente e informar ao supervisor de acordo com o local

Outras ações
- Analisar risco de hepatite B, C e HIV do paciente fonte
- Informar ao paciente fonte do incidente e aconselhar sobre teste de HIV, se indicado
- Providenciar coleta de amostra de sangue do paciente, se o mesmo permitir
- Entrar em contato com as autoridades de saúde ocupacional, de acordo com os regulamentos locais

Ação da autoridade de saúde ocupacional
- Registrar em detalhes as circunstâncias da lesão perfurocortante (informações demográficas do trabalhador exposto, isto é, os detalhes da exposição)
- Verificar o estado vacinal da hepatite B da equipe. Se não vacinados, iniciar *imediatamente* procedimento de vacinação da hepatite B, com imunoglobulina intramuscular da hepatite B
- Oferecer aconselhamento ao receptor com relação ao risco de HIV
- Organizar coleta de amostra de sangue do receptor para níveis séricos basais de anticorpos
- Dispor testes de acompanhamento de anticorpos aos 6 meses ou antes, se o receptor for ansioso
- Retornar detalhes à autoridade de saúde ocupacional e à equipe de controle de infecção, conforme apropriado

HIV, vírus da imunodeficiência humana.

para lesões por obejtos cortantes deve ser apresentado claramente, e pelo menos a um membro da equipe é atribuída a responsabilidade pela prestação de aconselhamento pós-lesão, em primeira instância. No entanto, o aconselhamento detalhado deve ser prestado por especialista nessa área, para dissipar quaisquer preocupações residuais. Orientações para o manejo de lesões por objetos cortantes são apresentadas na Tabela 37.2.

Procedimentos de imunização

Os profissionais de saúde devem manter um registro atualizado de imunização de todos os funcionários e um registro atualizado de imunização da equipe, que deve ser mantido confidencial. Funcionários que se recusam à vacinação e aos testes de acompanhamento devem ser orientados a respeito das implicações de tal ato, e uma declaração de reconhecimento sobre as consequências da recusa deve ser assinada e mantida em arquivo. Uma lista de vacinas disponíveis para os trabalhadores de saúde dentária pode ser vista no Capítulo 10 (Tabela 10.2). No Reino Unido, a vacinação contra o vírus da hepatite B, tuberculose e rubéola (para mulheres) vem sendo recomendada para as equipes clínicas odontológicas, além da rotina de imunização contra tétano, poliomielite e difteria. Nos Estados Unidos, a imunização contra todas as condições anteriormente listadas, exceto tuberculose e influenza, é recomendada. Um breve esboço das vacinas disponíveis para o pessoal da área de odontologia é a seguir apresentado.

Vacina BCG (bacilo Calmette-Guérin)

Micro-organismo

Ativa contra *Mycobacterium tuberculosis.* A vacina contém *Mycobacterium bovis* vivo (denominado bacilo Calmette-Guérin ou BCG) atenuado pelo crescimento em meio de cultura contendo batata e bile bovina. Vacinas com micro-organismos inativados não produzem a resposta imune mediada por células essenciais para proteção contra a tuberculose.

Indicações

No Reino Unido, para toda criança entre 10-14 anos, se o teste tuberculínico não indicar reação.

Administração

Dose única por via intradérmica no músculo deltoide.

Vacina da poliomielite

Micro-organismo

Poliovírus vivo tipos 1, 2 e 3 — vacina Sabin (utilizada no Reino Unido) — ou *poliovírus* inativo — vacina Salk (utilizada em países em desenvolvimento e Escandinávia).

Indicações

Todas as crianças, após três meses.

Administração

Oral (Sabin): três doses espaçadas resultam na multiplicação dos micro-organismos inócuos no intestino (tubo digestivo), na produção de imunoglobulina secretora (IgA-S) e produção sérica de IgG. Dose de reforço deve ser ministrada no início e término do ensino fundamental.

Proteção

Excelentes para ambas as vacinas.

Sarampo-caxumba-rubéola

Micro-organismo

Cepas vivas atenuadas de vírus do sarampo, caxumba e rubéola.

Indicações

Toda criança no segundo ano de vida, para prevenir complicações de febres comuns na infância, como infecção do trato respiratório e encefalite associada ao sarampo, meningite associada à caxumba e infecções congênitas associadas à rubéola. A última é especialmente relevante para mulheres em idade fértil trabalhando em odontogolia.

Administração

Uma dose via intramuscular.

Proteção

Boa.

Vacina tríplice: difteria-tétano-coqueluche

Micro-organismo

Vacina para prevenção contra difteria causada por *Corynebacterium diphtheriae*, coqueluche causada por *Bordetella pertussis* e o tétano

causado pela toxina produzida por *Clostridium tetani*. Contém *B. pertussis* atenuada, toxoide diftérico e toxoide tetânico.

Indicações

Todas as crianças.

Administração

Três doses de injeção espaçadas; doses subsequentes de reforço de difteria e toxoide tétano apenas (vacina dupla).

Proteção

Efetiva, mas doses de reforço de tétano e difteria são necessárias para manter a imunidade.

Toxoide tetânico

Micro-organismo

O toxoide de *C. tetani* foi obtida após tratamento com formol.

Indicações

Imunização ativa de toda a população. Apesar de essa doença ser rara, pode se desenvolver após ferimento trivial.

Administração

Três injeções espaçadas na infância, como um componente da vacina tríplice. Doses de reforço aos cinco anos e em caso de ferimento.

Proteção

Excelente.

Vacina contra hepatite B

Micro-organismo

O antígeno de superfície do vírus da hepatite B, HbsAG (Cap. 29), produzido por leveduras (por recombinação genética e absorvido em sais de alumínio. Uma vacinação bem-sucedida também oferece proteção contra a hepatite delta (hepatite D).

Indicações

Todos os trabalhadores que se encontram em risco especial (específico), incluindo dentistas, higienistas orais, assistentes de cirurgia dentária, trabalhadores de laboratório médico e aqueles que manipulam produtos derivados do sangue (todos os profissionais da área da saúde). Nos países do sudeste da Ásia, onde a doença é endêmica, programas de cobertura de vacinação de todas as crianças foram introduzidos na esperança de erradicar a doença.

Administração

Três doses intramusculares no deltoide (duas doses com intervalo de um mês, seguidas por uma terceira dose após seis meses).

Proteção

Taxa de resposta perto de 95%. Se o nível de anticorpos está subótimo, uma quarta dose (reforço) pode ser ministrada. Indivíduos com o curso inicial de vacinação devem ser submetidos a testes de imunização antes e depois, e aqueles nos quais não foi obtida soroconversão devem ser acompanhados de maneira apropriada.

Há controvérsia sobre a necessidade de dose de reforço. Algumas autoridades no Reino Unido defendem reforço depois de 3-5 anos, dependendo do grau da produção inicial de anticorpo, enquanto outros, especialmente nos Estados Unidos, afirmam que doses de reforço são desnecessárias por causa da resposta anamnéstica do sistema imunológico.

Imunização passiva com imunoglobulina da hepatite B

Imunização passiva com imunoglobulina da hepatite B (HBIG) deve ser instituída no **prazo de 48 horas** se um profissional de saúde **desprotegido** sofrer acidente com sangue ou saliva contendo o antígeno da hepatite B. Isso deve ser seguido por tratamento completo com a vacina da hepatite B; a primeira dose pode ser administrada imediatamente ou dentro de sete dias a contar do acidente. Se a pessoa se recusa a tomar a vacina, uma segunda dose de HBIG deve ser administrada um mês após a primeira dose.

Vacina influenza

Micro-organismo

Geralmente contém duas cepas de virus da influenza A que estão atualmente circulando, em conjunto com a cepa do vírus da influenza B. É importante reconhecer que, devido à modulação antigênica frequente do vírus da influenza, a composição da vacina precisa ser revista e alterada a cada ano, o que representa uma tarefa extremamente complexa. A vacina contém partículas de vírus purificadas, vírus fragmentados ou antígenos de superfície (hemaglutinina e neuraminidase).

Indicações

Normalmente indicada para pessoas idosas com doenças respiratórias e aquelas que estão em unidades residenciais ou por longa permanência em hospitais, porém o pessoal de saúde que cuida de idosos, incluindo os odontólogos, pode requerer a vacinação em caso de surto iminente.

Administração

Uma dose via injeção, repetida a cada inverno, que é o período comum do surto.

Proteção

Relativamente curta (aproximadamente um ano).

Infecções ocupacionais adquiridas

Os profissionais de saúde rotineiramente correm o risco de adquirir infecções em virtude da profissão — as chamadas infecções ocupacionais adquiridas. Preocupações especiais para os trabalhadores de saúde são as infecções virais transmitidas pelo sangue, incluindo hepatites B e C, e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A infecção por hepatite B costumava ser cerca de 10 vezes mais comum entre profissionais da odontologia que entre o público em geral, porém, com o advento extremamente eficaz da vacina contra a hepatite B, o perigo tornou-se mínimo. Os percentuais de risco de transmissão dessas doenças após exposição percutânea ao sangue são:

- HIV: 0,3%
- hepatite C: 1,8%
- hepatite B (HBsAg-positivo): 6,0%
- hepatite B (hepatite B e antígeno [HBeAg]-positivo): 30%

Desse modo, a hepatite B é o mais infeccioso e o HIV menos infeccioso, nesse contexto.

Exceto infecções virais, infecções bacterianas como tuberculose e infecção por legionela podem ser adquiridas por profissionais da odontologia, embora a evivência para essas doenças seja bastante circunstancial.

Nota sobre esterilização, desinfecção e antissepsia

O leitor deve ter claramente em mente as seguintes definições básicas de esterilização, desinfecção e antissepsia, e como esses termos são frequentemente utilizados em clínica odontológica.

- **Esterilização** é um processo que elimina ou remove todos os micro-organismos (e seus esporos) em um material ou objeto.
- **Desinfecção** é um processo que elimina ou remove organismos patogênicos em um material ou objeto, **excluindo esporos bacterianos**, para que eles não representem ameaça de infecção.
- **Antissepsia** é a aplicação de um agente químico externamente sobre uma superfície viva (pele ou mucosa) para destruir micro-organismos ou inibir seu crescimento. Assim, todos os antissépticos podem ser usados como desinfetantes, mas os desinfetantes não podem ser usados como antissépticos por causa da toxicidade.

Em geral, a esterilização envolve extensivo tratamento do equipamento e do material, além de ser cara e trabalhosa. É dependente de:

- conhecimento das curvas de mortalidade das bactérias ou esporos quando eles estão expostos ao processo de inativação. Os esporos variam quanto à sua resistência a agentes esterilizantes: esporos de *Bacillus stearothermophilus* (denominado atualmente de *Geobacillus stearotjhermophilus*) são usados para testar a eficácia das autoclaves a vapor e o vapor químico insaturado, enquanto os esporos de *Bacillus subtilis* ou *Bacillus atropheus* são usados para testar a eficácia do calor seco e esterilização do óxido de etileno
- a capacidade de penetração do agente inativado: o vapor penetra mais eficazmente que o calor seco
- a capacidade do objeto para suportar o processo de esterilização, sem danos apreciáveis para instrumentos e outros materiais (p. ex., corrosão do objeto perfurocortante, perda das arestas cortantes dos instrumentos)
- um procedimento que é simples mas eficiente e relativamente rápido (de maneira que haja fornecimento prontamente disponível de instrumentos esterilizados e materiais): assim, a temperatura da esterilização é de crucial importância, como o período durante o qual o instrumento ou o material é mantido a dada temperatura — esses dois fatores ditam a eficácia do método de esterilização escolhido
- presença de material orgânico, como a saliva e o sangue, aumentando a sobrevivência das bactérias e interferindo no processo de esterilização. Todos os objetos devem ser limpos antes da esterilização.

O ideal é que todos os instrumentos e aparelhos usados em odontologia sejam **esterilizados**, embora alguns itens do equipamento e certas superfícies (p. ex., suportes de mesa ligados à cadeira do dentista) representem problemas. Nessas circunstâncias, a melhor alternativa é **desinfetar** os itens ou superfícies envolvidos.

Descontaminação (sinônimo: reprocessamento)

Descontaminação é o processo através do qual os **itens reutilizáveis são tornados seguros** para utilização posterior e para manuseio do pessoal odontológico. A descontaminação é necessária para minimizar o risco da infecção cruzada entre pacientes, assim como entre estes e os funcionários. O termo descontaminação (ao contrário da esterilização e da desinfecção) ganhou popularidade particularmente nas regiões da Europa e é menos utilizado na América do Norte. A descontaminação é um processo complexo e preciso, e implica:

- limpeza
- desinfecção
- esterilização (Fig. 37.4A).

Descontaminação dos instrumentos

Recepção, limpeza e descontaminação

A remoção dos instrumentos contaminados e dos equipamentos da área de tratamento deve seguir uma rotina estabelecida, evitando a contaminação cruzada entre os instrumentos sujos e os esterilizados. Uma vez que um método efetivo de fluxo dos instrumentos e/ou equipamentos foi elaborado, ele deve ser rigorosamente observado.

Instrumentos reutilizáveis, suprimentos e equipamentos devem ser recebidos, classificados, limpos e descontaminados em uma seção da **área de processamento**. A limpeza deve preceder toda desinfecção e o processo de esterilização, e envolver a remoção dos detritos, bem como a contaminação orgânica e inorgânica.

Remoção de detritos e contaminação é alcançada também por:

- limpeza usando **máquina de lavar para desinfecção** (o método preferido)
- manual combinada com limpeza ultrassônica
- limpeza manual (a menos preferida).

Se os detritos visíveis, independentemente se orgânicos ou inorgânicos, não são removidos, vão interferir na inativação microbiana e podem comprometer a desinfecção ou o processo de esterilização. Depois da limpeza, os instrumentos devem ser enxaguados com água para remover resíduos químicos ou detergente.

Considerações na escolha de métodos de limpeza e equipamentos incluem:

- **eficácia** do método, processo e equipamento
- **compatibilidade** com os itens a serem limpos
- **saúde ocupacional** e exposição de riscos.

Note que a utilização de equipamento de limpeza automática, como um **limpador de ultrassom** ou **máquina de lavar de desinfecção**, não requer embebição ou escovação dos instrumentos. Esses equipamentos, portanto:

- aumentam a eficácia da limpeza e a produtividade
- reduzem o perigo de aerossolização de partículas infecciosas

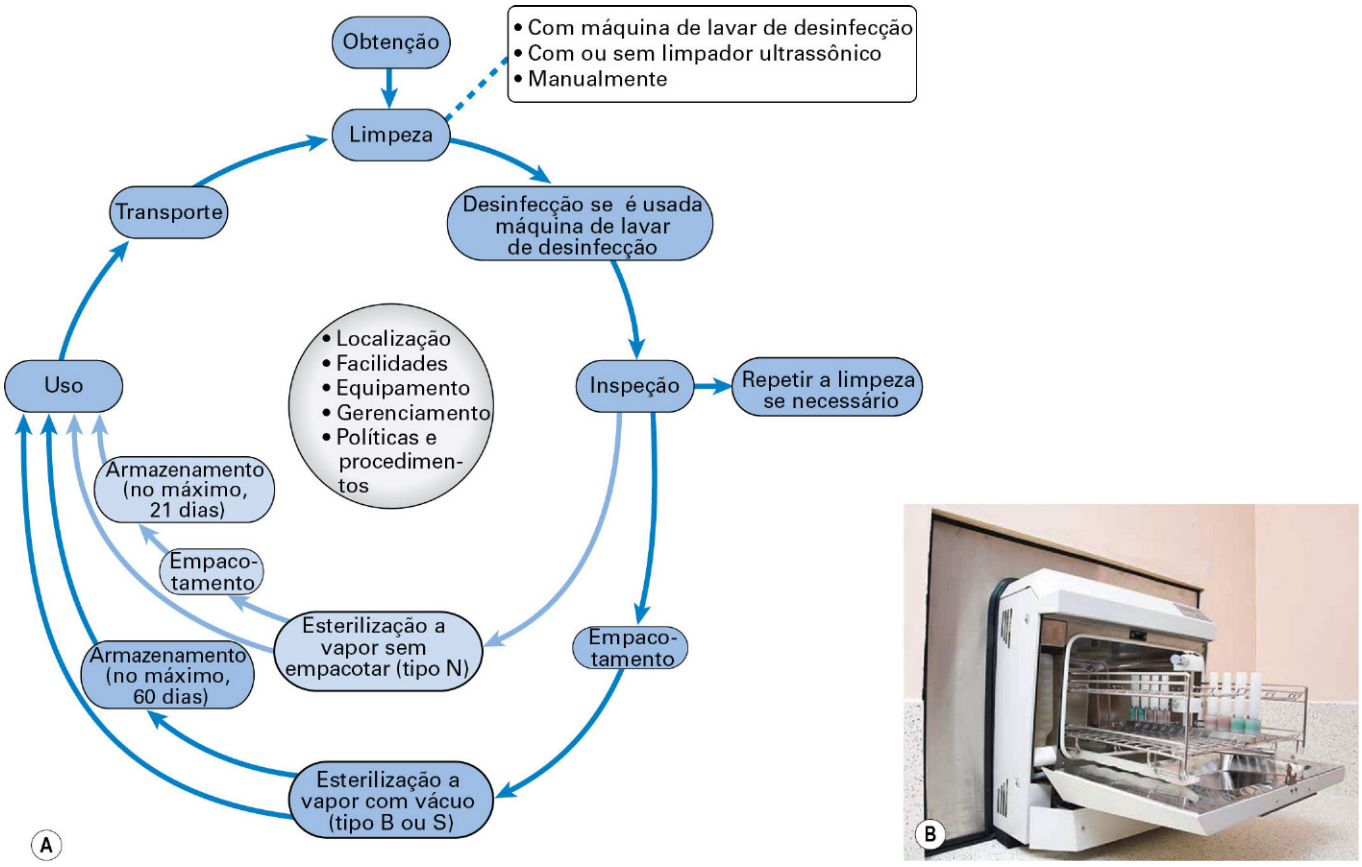


Fig. 37.4 (**A**) Diagrama mostrando o ciclo de descontaminação de instrumento. (**B**) Máquina de lavar de desinfecção (máquina de lavar com ciclo de desinfecção). *(Parte **A** de Health Technical Memorandum 01-05 — Decontamination in primary care dental practices UK 2009, com permissão; Crown Copyright.)*

- reduzem a incidência de lesões cortantes e são, portanto, mais seguros
- reduzem o trabalho manual.

Limpeza pré-esterilização

Sempre que possível, a limpeza deve ser realizada usando um processo automatizado e validado em preferência ao processo manual. A limpeza manual deve somente ser considerada onde as instruções do fabricante especificam que o instrumento não é compatível com o processo automático. Luvas utilitárias domésticas, geralmente de material mais resistente, devem ser usadas durante a limpeza dos instrumentos; proteção para os olhos e máscara facial devem ser utilizados. Os instrumentos devem ser limpos o mais breve possível após o uso. Caso a imediata limpeza não seja possível, colocar os instrumentos em recipiente resistente a perfurações e mergulhados em detergente, desinfetante/detergente ou limpador enzimático, o que evitará a secagem do material orgânico e tornará a limpeza mais fácil e menos demorada. A utilização de esterilizante químico líquido/desinfetante de alto nível (p. ex., glutaraldeído) como solução de manutenção não é recomendada.

Objetos cortantes devem ser manuseados com extremo cuidado durante a escovação para prevenir cortes nas mãos. Agulhas desencapadas nunca devem ser deixadas na bandeja de instrumentos e, após o uso, agulhas e outros objetos cortantes devem ser colocados diretamente em recipiente resistente à punção. Controles relativos à prática do trabalho devem incluir o uso de recipientes próprios (cestas) para remover e manter instrumentos e fórceps para lavagem.

Limpeza automatizada utilizando máquina de lavar de desinfecção (Fig. 37.4B)

A máquina de lavar de desinfecção é o método preferido para limpeza de instrumentos dentários, já que oferece o melhor controle e reprodutibilidade de limpeza; um típico ciclo de máquina de lavar de desinfecção para instrumentos inclui cinco estágios:

- **Jato** — remove a contaminação grosseira, incluindo sangue, tecido e detritos sólidos, fragmentos de osso e outros fluidos. A temperatura da água inferior a 45 °C é usada para impedir a coagulação de proteína e a fixação de detritos nos instrumentos.
- **Lavar** — remove todo tipo de sujeira remanescente. O processo mecânico e químico solta e dissolve a contaminação aderente na superfície do instrumento. Detergentes devem ser compatíveis com os instrumentos utilizados a fim de evitar descoloração, coloração e corrosão.
- **Enxaguar** — remove o detergente usado durante o processo de limpeza. Esse estágio pode conter vários subestágios. A qualidade da água usada é importante; caso contrário, pode levar a problemas de longo prazo, como manchas nos instrumentos.

- **Desinfecção térmica** — a temperatura da carga é elevada e mantida à temperatura de desinfecção pelo tempo exigido para a realização da desinfecção: por exemplo, 80 °C por 10 min ou 90 °C por um min.
- **Secagem** — limpa a carga e a câmara com ar aquecido para remover a humidade residual.

Preparação e embalagem

Em seção separada da área de processamento, os instrumentos limpos e outros materiais devem ser **inspecionados, montados** em conjuntos, colocados em caixas ou bandejas e **acondicionados, embalados** ou colocados nos sistemas de recipientes apropriados para a esterilização. Instrumentos usados na odontologia devem ser embalados para esterilização utilizando:

- um sistema de bandeja aberta selada com saco de esterilização transparente
- caixas perfuradas com coberturas de papel para esterilização
- embalagem individual em sacos de esterilização disponíveis no comércio.

Antes da embalagem, todos os instrumentos com dobradiças devem ser abertos e desbloqueados. Um **indicador químico interno** deve ser colocado em toda embalagem. Além disso, um **indicador químico** externo (p. ex., fita química indicadora) deve ser utilizado quando o indicador interno não puder ser visualizado por fora da embalagem. Para o material desembrulhado, no mínimo um indicador químico interno deve ser colocado na bandeja ou recipiente com os itens a serem esterilizados. Os profissionais da odontologia devem consultar as instruções do fabricante sobre o uso e a colocação correta de indicadores químicos. Instrumentos críticos e semicríticos que serão armazenados devem ser embalados ou colocados em recipientes (p. ex., cassetes ou caixas organizadoras) projetados para manter a esterilidade durante o armazenamento.

Esterilização

Processo de esterilização

Na odontologia, a esterilização é geralmente atingida por um dos três métodos:

1. calor úmido (vapor sob pressão em autoclave)
2. calor seco (forno de ar quente)
3. gases químicos (quimioclave).

Outros métodos de esterilização, não utilizados na odontologia, são gás óxido de etileno e radiação gama (empregados por fornecedores comerciais de produtos plásticos) e filtração (utilizado para esterilização de fármacos injetáveis).

Esterilização por calor úmido (vapor sob pressão)

O vapor é um agente de esterilização muito efetivo que:

- libera calor latente quando se condensa para formar água, potencializando a atividade microbicida
- contrai o volume durante a condensação, reforçando assim a penetração.

Quando a água é aquecida em ambiente fechado, o seu ponto de ebulição é gerado, em conjunto com a temperatura do vapor gerado; por exemplo, em 104 kPa (15 psi), a temperatura do vapor é de 121 °C. Esse fenômeno é utilizado na esterilização a vapor por **autoclave** (Fig. 37.5). Em termos simples, a autoclave é uma panela de pressão doméstica com câmara de parede dupla ou revestida. O vapor circula sob alta pressão no interior da câmara, na qual os objetos de esterilização (a **carga**) foram colocados. Uma vez que o ciclo de esterilização esteja completo, a secagem da carga é realizada pela retirada do vapor. A secagem pode ser acelerada pela injeção de ar quente, filtrando o ar para dentro e através da câmara. É importante para expulsar o ar da câmara no início de um ciclo de esterilização porque:

- a temperatura de uma mistura de vapor de ar em dada pressão é mais baixa que a do vapor puro
- bolsões de ar interferem na penetração do vapor.

Há dois tipos de autoclave:

1. **Autoclaves pré-vácuo** (autoclaves de carga porosa), nas quais o ar é evacuado a partir de uma câmara de metal por sucção a vácuo. Essas autoclaves são usadas, principalmente, em unidades centrais de esterilização nos hospitais. Atualmente estão se tornando populares na odontologia devido à ampla disponibilidade de tamanhos pequenos, as unidades de bancada. Autoclaves a vácuo são mais aconselháveis para a rotina odontológica do que o tipo gravitacional.
2. **Autoclaves gravitacionais** são autoclaves automáticas de bancada. Funcionam sob o princípio do deslocamento descendente do ar como consequência do vapor que entra na parte superior da câmara. Costumavam ser muito populares na odontologia, mas não têm sido mais recomendadas (veja a seguir).

Exemplos de tempo e temperatura de esterilização para autoclaves são mostrados na Tabela 37.3. Das opções apresentadas, o ciclo de esterilização de 134 °C por 3-4 min em 207 kPa é recomendado para instrumentos odontológicos embalados ou não.

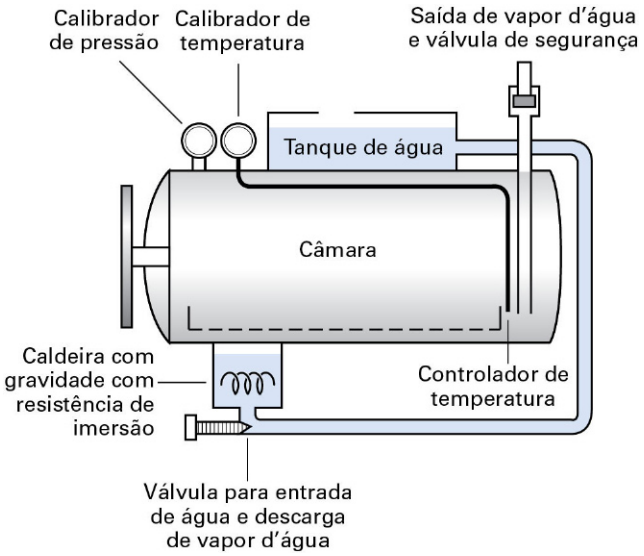


Fig. 37.5 Principais características de uma autoclave pequena utilizada na odontologia.

Tabela 37.3 Exemplos de tempo e temperatura de esterilização para itens embalados

Método	Tempo (min)	Temperatura °C (°F)	Agente biológico de monitoramento
Autoclave a vapor			*Bacillus stearothermophilus*
• Deslocamento por gravidade	30	121 (250)	
• Esterilizador pré vácuo	3-4	134 (272)	
Calor seco			*Bacillus subtilis*
• Ar estático	60	170 (340)	
	120	160 (320)	
	150	150 (300)	
• Ar comprimido	12	190 (375)	
Vapor químico insaturado	30	132 (270)	*Bacillus stearothermophilus*

Autoclaves utilizadas na odontologia

Três diferentes tipos de autoclaves são utilizados na odontologia:

Tipo N: a remoção de ar em esterilizadores tipo N é obtida por **deslocamento passivo com vapor**. São esterilizadores sem vácuo projetados para instrumentos sólidos não embalados.

Tipo B (vácuo): esses esterilizadores incorporam uma **fase de vácuo** e são projetados para reprocessar tipos de carga como materiais ocos, cargas de ar retentivas e cargas embaladas. Vários ciclos diferentes podem ser fornecidos. Cada ciclo deve ser completamente validado e utilizado de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante, tanto do esterilizador quanto do instrumento.

Tipo S: esses esterilizadores são especialmente projetados para reprocessar tipos específicos de carga. O fabricante do esterilizador vai definir exatamente qual carga ou instrumento, os tipos compatíveis, e deve ser utilizado estritamente de acordo com as instruções.

Os tipos B e N são mais frequentemente utilizados na odontologia.

O ciclo de esterilização

O ciclo de esterilização (tanto na autoclave quanto no forno de ar quente) pode ser dividido em três períodos (Fig. 37.6): o **período de aquecimento**, o **período de manutenção** e o **período de resfriamento**. Para a autoclave de bancada (rotineiramente utilizado em odontologia), isso implica:

1. deslocamento do ar para baixo pelo vapor d'água que entra, enquanto a câmara é aquecida até a temperatura selecionada
2. "manter" a carga que está sendo esterilizada, pelo período adequado, na temperatura e pressão selecionados
3. secar a carga até sua condição original por vácuo parcial (auxiliado pelo calor do invólucro)
4. restaurar a câmara até a pressão atmosférica por rápida exaustão do vapor d'água.

Notas sobre o uso correto das autoclaves de bancada

- Autoclaves não devem estar sobrecarregadas com instrumentos e materiais.

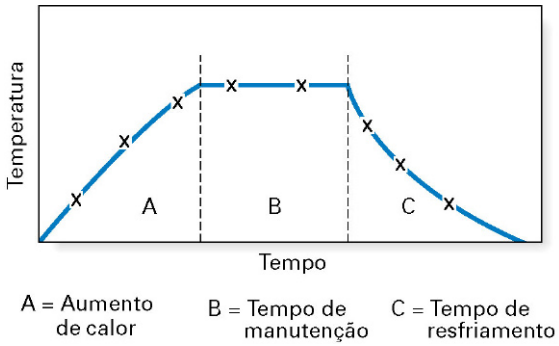


Fig. 37.6 Estágios de um ciclo completo de esterilização. (**A**) aumento de calor; (**B**) tempo de manutenção; (**C**) tempo de resfriamento.

- O reservatório de água deve ser checado diariamente e a água substituída de acordo com as instruções do fabricante, para prevenir acúmulo de resíduos ou lubrificantes.
- Autoclaves devem ser inspecionadas anualmente e deve ser feito livro de registros e defeitos da autoclave.
- Os indicadores mecânicos da autoclave devem ser monitorados rotineiramente como exercício de controle de qualidade.
- Um ciclo de secagem deve ser utilizado para instrumentos embalados.

Esterilização com calor seco

O calor seco penetra menos e é menos eficiente que o calor úmido; consequentemente, temperaturas mais altas e períodos mais longos são necessários para a esterilização. O tempo total de aquecimento, manutenção e resfriamento pode ser de várias horas (Tabela 37.3). Portanto, é essencial que os fornos de ar quente tenham uma **trava de tempo** na porta, de modo que não se possa acrescentar itens ou removê-los durante o ciclo, e um ventilador para distribuir o calor uniformemente. Esterilizadores de calor seco usados na odontologia incluem tipos de ar estático e ar comprimido:

- O **tipo de ar estático** (sinônimo: tipo forno). Aqui, as resistências de aquecimento na parte inferior ou laterais da unidade provoca ar quente para subir no interior da câmara através de convecção natural.

Tabela 37.4 Vantagens e desvantagens da esterilização com autoclave, quimiclave e forno de ar quente

	Autoclave	Quimioclave	Forno de ar quente
Ciclo de esterilização	Curto (3-30 min)	Intermediário (30-45 min)	Longo (>60 min)
Umidade residual	Presente[a]	Presente[a]	Nenhuma
Efeito a longo prazo sobre os instrumentos	Possível corrosão ou oxidação	Corrosão ou oxidação mínima	Afeta a têmpera e a fragilidade das bordas cortantes
Interrupção do ciclo	Impossível	Impossível	Possível
Outros riscos	Não há	Possíveis riscos químicos	Combustão espontânea de papel >175 C

[a]A menos que exista ciclo de secagem.

- O **tipo de ar comprimido** (sinônimo: esterilizador de transferência de calor rápido). O ar aquecido circula por toda a câmara a uma velocidade elevada, permitindo a transferência mais rápida da energia do ar para os instrumentos, reduzindo assim o tempo necessário para a esterilização.

Esterilização com vapor químico (quimioclave)

A combinação de formaldeído, álcoois, acetona, cetonas e vapor d'água em 138 kPa atua como agente esterilizador eficaz (as soluções químicas pré-misturadas devem ser adquiridas do fabricante, pois a proporção dos químicos é crítica). A destruição microbiana resulta da ação dupla dos químicos tóxicos e do calor. Geralmente, as unidades de vapor químico esterilizam mais devagar que as autoclaves (30 min × 15-20 min para instrumentos embalados), mas são mais rápidas que o forno de ar quente. As combinações de temperatura e pressão usuais são 127-132 °C a 138-176 kPa por um período de 30 min, uma vez que a temperatura correta foi atingida (Tabela 37.3).

Esse processo não pode ser utilizado para materiais ou objetos que podem ser alterados pelos químicos ou sejam feitos de material termossensível. A oxidação é incomum se os instrumentos estiverem secos antes da esterilização, pois há umidade relativamente baixa (7-8%) durante todo o processo.

As principais vantagens da quimioclave são a rapidez em relação à esterilização em forno de calor quente, a ausência de corrosão dos instrumentos ou brocas e a disponinibilidade de instrumentos secos assim que o ciclo termina. Deve ser fornecida ventilação adequada para dispersar os vapores residuais liberados quando a câmara é aberta no final do ciclo.

As vantagens e desvantagens da esterilização usando autoclave, quimioclave e forno de ar quente estão resumidas na Tabela 37.4.

Monitoração da esterilização

A obtenção da temperatura e pressão necessárias, conforme a indicação dos calibradores da autoclave (ou de qualquer outro esterilizador) não garante que toda a carga foi esterilizada. Todos os procedimentos de esterilização devem ser cuidadosos e regularmente monitorados para que as falhas sejam detectadas e a esterilização garantida. Os indicadores usados para checar a esterilização são (Fig. 37.7):

- indicadores mecânicos (isto é, os medidores de temperatura e pressão da autoclave)
- indicadores de processo (indicadores químicos)
- indicadores biológicos/monitores.

Os **indicadores de processo** são materiais (líquido ou papel) que mudam de cor na exposição ao ciclo de esterilização apropriado, indicando que a carga foi processada. Note-se que os indicadores de processo **não comprovam** a esterilização, mas apenas verificam que os itens foram sujeitos às condições de processamento; assim, a função principal de um indicador de processo é a de assegurar ao operador que o material passou por um ciclo de esterilização. Pelo menos um indicador de processo deve ser colocado em cada ciclo com toda a carga de esterilização e os resultados devem ser documentados em arquivo de controle de esterilidade.

Em contraste com os indicadores de processo, os **monitores biológicos** são projetados para **comprovar** a esterilização. Os indicadores utilizados nesse sistema são os esporos bacterianos (Tabela 37.3), que requerem temperaturas elevadas durante períodos prolongados para perder a sua viabilidade (considera-se que, se os esporos são mortos, os microorganismos menos resistentes são mortos mais prontamente e a esterilidade é alcançada).

Monitoramento biológico ou **testes de esporos** deve ser usado **uma vez por semana** na odontologia. O monitor deve ser colocado no esterilizador em um ponto onde a esterilização é mais difícil de alcançar (p. ex., dentro de sacos ou caixas). Depois do ciclo, cada tira deve ser enviada para cultura ou cultivada de acordo com as instruções do fabricante. Os

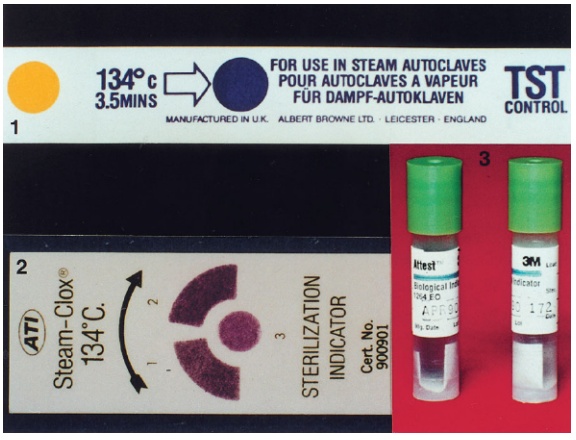


Fig. 37.7 Indicadores de processo (**1**, **2**) e indicador biológico (**3**) usados para monitoramento da autoclave.

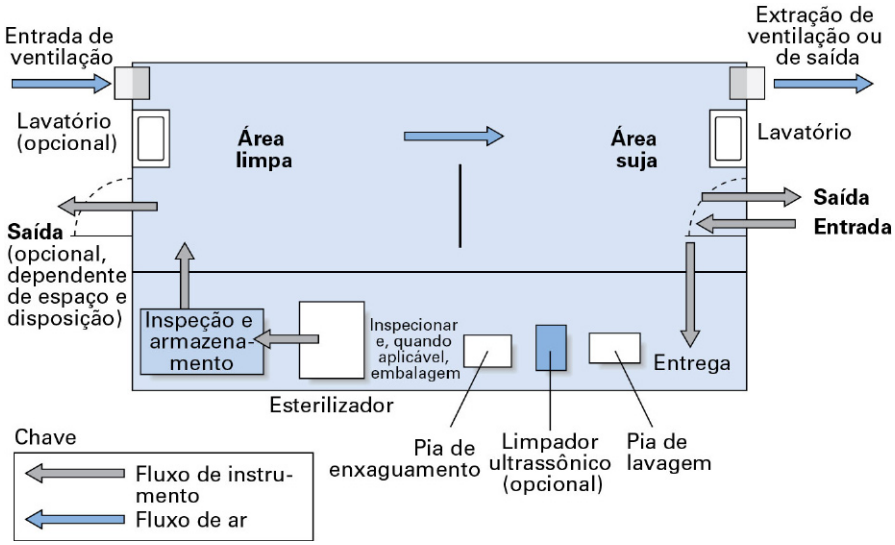


Fig. 37.8 Exemplo de planta para uma sala de descontaminação simples. *(De Health Technical Memorandum 01-05 — Decontamination in primary care dental practices UK 2009, com permissão; Crown Copyright.)*

resultados da monitoração biológica devem ser rotineiramente registrados e mantidos em arquivo de controle de esterilidade. Testes de esporos também devem ser realizados quando for inaugurada uma nova autoclave, após manutenção ou reparos e como parte do treinamento de novos funcionários.

Controle de qualidade de autoclave pequena de bancada

Autoclaves pequenas devem ser utilizadas com a garantia de que estão:

- em conformidade com os requisitos de segurança locais, bem como com as instruções do fabricante
- instaladas, comissionadas, validadas, mantidas e operadas de forma adequada em conformidade com as instruções do fabricante.

Testes diários de autoclaves pequenas

Os testes diários devem ser realizados pelo usuário e consistirão normalmente em:

- um ciclo de aquecimento antes que os instrumentos possam ser processados (para algumas autoclaves)
- um teste de penetração de vapor — testes de Helix ou Bowie-Dick (somente esterilizadores a vácuo)
- um teste de controle automático de acordo com as instruções do fabricante
- registrar os resultados descritos anteriormente no livro de registro, juntamente com a data e a assinatura do operador.

O teste de Bowie-Dick é usado em autoclaves a vácuo para checar a penetração do vapor no centro da carga da autoclave e para sinalizar a presença de qualquer bolsão de ar.

Armazenagem e cuidados com instrumentos/dispositivos estéreis

Uma vez esterilizados, os instrumentos ou artigos devem ser mantidos no estado esterilizado até que sejam utilizados novamente. A armazenagem apropriada dos instrumentos esterilizados é tão importante quanto o próprio processo de esterilização. Armazenagem inadequada pode quebrar a "**cadeia de esterilidade**" e introduzir a possibilidade de **risco de recolonização patogênica**. Uma barreira deve ser mantida entre os instrumentos e o ambiente clínico. As seguintes orientações devem ser seguidas na armazenagem dos instrumentos/dispositivos esterilizados:

- Manter registros rigorosos para identificar todos os instrumentos, pacotes e seus conteúdos e os tempos de armazenamento.
- Use um "princípio FIFO" (*first-in-first-out* — os materiais que foram inseridos no início são os primeiros a ser removidos) ao retirar instrumentos do local de armazenamento.
- Armazenar instrumentos esterilizados em armários especialmente construídos para o armazenamento e que possam ser facilmente limpos.
- A área de armazenamento de instrumentos deve ser dedicada para esse propósito e situada de preferência na área limpa da sala de descontaminação (Fig. 37.8).
- Os instrumentos devem ser armazenados acima do nível do chão, longe da luz solar direta e água em ambiente seguro, seco e fresco.
- Etiquetas codificadas apropriadamente devem ser usadas para indicar o conteúdo quando as embalagens são não transparentes.
- Antes de usar os instrumentos armazenados, verificá-los para assegurar que a embalagem está intacta.
- Não utilize instrumentos armazenados por mais de 21 dias. Eles têm de ser reesterilizados.

Desinfecção

Métodos de desinfecção consistem em:

- aquecimento (pauteurização; fervura em água)
- metodos físicos (ultrassônicos)
- métodos químicos.

Desinfecção por aquecimento

Pasteurização

A pasteurização foi denominada após a descoberta de Louis Pasteur de que o aquecimento leve impede a deterioração do vinho por morte seletiva de micro-organismos indesejados.

Tabela 37.5 Propriedades dos desinfetantes usados em odontologia

	Atividade contra				Inativado por		
Desinfetante	**CGP**	**BGN**	**Esporos**	**TB**	**Proteína**	**Sabão**	**Ação corrosiva**
Glutaraldeído	++	++	++	++	±	–	+
Compostos de cloro	++	++	++	+	++	–	++ ou ±Φ
Iodóforos	++	++	± ou –	+	+	–	–
Fenólicos	++	++	–	+	±	–	+ ou ±
Álcool (70%)	++	++	–	+	++	–	–
Clorexidina	++	+	–	–	+	++	–

CGP, cocos Gram-positivos; BGN, bacilos Gram-negativos; TB, bacilo da tuberculose; ++, alta; +, moderada; ±, baixa; –, nulo; Φ, soluções tamponadas.

Tratamento semelhante é agora aplicado ao leite para retardar sua deterioração devido à atividade microbiana. O leite é elevado a uma temperatura de 63-66° C durante 30 min ou (no método rápido) a 72 °C durante 15 s. Esse procedimento torna o leite livre de contaminação por *M. tuberculosis*, *Campylobacter* e outros patógenos. Deve-se notar que a pasteurização não é um processo de esterilização.

Fervura em água

Se o período de fervura é curto, esporos de bactérias podem sobreviver; a fervura em água é, portanto, inadequada para esterilização de instrumentos odontológicos.

Métodos físicos: ultrassônicos

O ultrassom é uma forma eficaz de destruir as membranas celulares microbianas e é usado para a remoção de detritos antes da autoclavagem.

Métodos químicos

A escolha de um desinfetante químico deve ser feita com cuidado porque um desinfetante utilizado para uma finalidade pode não ser igualmente eficaz para outra. Além disso, a atividade antimicrobiana de um desinfectante químico diminui drasticamente na presença de detritos orgânicos. Produtos que normalmente desinfetam itens ou superfícies não podem fazê-lo quando há contaminação pesada, particularmente contendo micro-organismos resistentes em grande quantidade. Os níveis residuais de micro-organismos após a desinfecção podem ainda representar um risco de infecção para pacientes excepcionalmente suscetíveis.

Mecanismos de ação dos desinfetantes químicos

Os químicos usados para desinfecção geralmente comportam-se como "venenos protoplasmáticos" de três diferentes maneiras:

1. Desinfetantes com atividade de membrana **danificam a membrana celular bacteriana** resultando na perda dos constituintes celulares; clorexidina, compostos de amônio quaternário, álcoois e fenóis são exemplos.
2. A **fixação** da membrana celular e o bloqueio de saída dos componentes celulares parecem ser os mecanismos de ação do formaldeído e do glutaraldeído.
3. Agentes **oxidantes** atuam nos constituintes celulares; desinfetantes halogênicos são exemplos, como hipoclorito e brometos (o primeiro é mais ativo do que o último).

Condições que determinam a efetividade e a escolha de um desinfetante

Espectro de atividade

Os desinfetantes variam muito em sua atividade; por exemplo, alguns são mais ativos contra bactérias Gram-positivas do que bactérias Gram-negativas (Tabela 37.5).

Contato satisfatório

Todas as superfícies contaminadas devem entrar em contato com o desinfetante por um período específico. Restos orgânicos, ar e material gorduroso podem impedir o contato satisfatório, por isso a importância da limpeza total do material ou instrumentos antes da desinfecção.

Concentração

A concentração adequada dos desifetantes é essencial e eles devem sempre ser distribuídos com precisão. É importante a utilização da diluição recomendada pelo fabricante do desinfetante.

pH

A atividade de um desinfetante é frequentemente pH-dependente (o glutaraldeído, p. ex., intervém apenas em pH alcalino, enquanto o fenol age melhor em pH ácido).

Neutralização

Ampla variedade de substâncias, incluindo água sanitária, sabões e detergentes, pode neutralizar o desinfetante.

Estabilidade

Nem todos os desinfetantes são estáveis, especialmente quando diluídos, e podem deteriorar com o tempo ou o armazenamento. As soluções devem ser preparadas no momento do uso e rotuladas com a data de vencimento.

Velocidade de ação

Em geral, os desinfetantes agem lentamente e sua atividade depende da concentração utilizada. Os hipocloritos têm ação

Tabela 37.6 Categorias de itens e como podem ser processados após o uso

Categoria	Definição	Processado por	Exemplos
Crítico	Penetra tecido mole, contata osso, entra em contato com o fluxo de sangue ou outro tecido normalmente estéril da boca	Esterilização	Instrumentos cirúrgicos, seladores, bisturi, lâminas, brocas dentárias cirúrgicas
Semicrítico	Contata as membranas mucosas, mas não penetra no tecido mole, contata osso, entra em contato com o fluxo de sangue ou outro tecido normalmente estéril da boca	Esterilização	Espelho de boca, condensador de amálgama, moldeiras reutilizáveis, peças de mão
Não crítico	Contato com pele intacta	Desinfecção de nível baixo e intermediário	Manguito de pressão arterial, estetoscópio, oxímetro de pulso

rápida, mas em altas concentrações são corrosivos. O glutaraldeído é de ação lenta, mas é um agente esporicida efetivo.

Ausência de toxicidade e odor

Esses atributos são desejáveis para os desinfetantes usados na odontologia.

Custo

Esse é um fator importante quando da escolha de um desinfetante, embora desinfetantes baratos não possam ser usados em detrimento daqueles que têm as propriedades desejadas.

Biodegradabilidade e impacto ambiental

Também devem ser considerados na escolha de um desinfetante.

Potência dos desinfetantes e suas utilizações

Os desinfetantes podem ser classificados como tendo **alta**, **intermediária** ou **baixa potência**, dependendo da sua capacidade de matar os vários grupos de micro-organismos:

- **Desinfetantes de alto nível** são ativos contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, esporos e *M. tuberculosis* (Tabela 37.5).
- **Desinfetantes de nível intermediário** destroem *M. tuberculosis*, bactérias vegetativas, a maioria dos vírus e fungos, mas não atuam em esporos.
- **Desinfetantes de baixo nível** matam a maioria das bactérias e fungos, mas não *M. tuberculosis* ou esporos.

Um guia geral para a utilização dessas três categorias de desinfetantes é apresentado a seguir.

Passo 1

Categorizar os itens que requerem desinfecção ou esterilização em três grupos (Tabela 37.6):

- **itens críticos** são aqueles que penetram na pele ou mucosa e/ou tocam tecidos expostos, incluindo osso (p. ex., lâminas de bisturi, brocas)
- **itens semicríticos** são aqueles que tocam mas não penetram na superfície da mucosa
- **itens não críticos** entram em contato com a pele.

Passo 2

Usar a técnica apropriada (Tabela 37.6):

- esterilização para todos os itens críticos
- esterilização ou desinfetante de alto nível (esterilizante) para itens semicríticos
- desinfetantes de potência intermediária ou baixa para itens não críticos.

Agentes desinfetantes e antissépticos comumente usados na Odontologia

Álcool

O álcool etílico ou álcool propílico (70%) em água é útil para antissepsia da pele antes da canulação, injeção e lavagem da mão antes de atos cirúrgicos. O álcool combinado com aldeídos é utilizado em odontologia para a desinfecção de superfície, mas as autoridades nos Estados Unidos não recomendam álcool para esse propósito, pois evapora de forma relativamente rápida e não deixa qualquer efeito residual. Outras desvantagens são a sua inflamabilidade, atividade esporicida limitada e pronta inativação por material orgânico. No entanto, o álcool ainda é popular por ser mais barato, prontamente disponível e solúvel em água.

Aldeídos

O glutaraldeído é talvez o desinfetante mais utilizado em odontologia, em algumas regiões, enquanto é proibido em outras. É tanto um irritante da pele como um agente de sensibilização, o que resulta, a longo e a curto prazos, em efeitos para a saúde. É usado principalmente para a chamada "esterilização a frio" ou desinfecção de alto nível de equipamentos (como instrumentos de fibra óptica), que não resiste a procedimentos de autoclavagem. Todos os aldeídos são desinfetantes de alta potência.

Os grupos aldeídos livres de glutaraldeído reagem fortemente com os grupos amino livres de proteínas de forma dependente do pH. Isso conduz a atividade microbicida eficaz, sensibilização da pele e, aliás, a ligação cruzada com proteínas, como colágeno, quando utilizado como componente de sistema dentina-adesivo. Assim, conforme o pH diminui, a atividade do glutaraldeído declina, enquanto aumenta a sua estabilidade. Inversamente, quando o pH é alcalino, a atividade é mais elevada e torna-se menos estável. Assim, na prática, o glutaraldeído é comercialmente disponível como solução ácida a 2%, para a qual um "ativador" tem de ser adicionado para levar a solução a ser "durante a utilização" de pH alcalino 8,0. Embora a solução ativada tenha prazo de validade de até 14 dias, isso deve ser interpretado com precaução; as soluções podem tornar-se prematuramente ineficazes devido a outros fatores.

Bisguanidas

A clorexidina é um exemplo de desinfetante bisguanida, amplamente utilizada na odontologia como antisséptico e agente controlador de biofilme dentário. Por exemplo, uma solução em forma de detergente a 0,4% é usada como paramentação cirúrgica (Hibiscrub); gluconato de clorexidina 0,2% em solução aquosa é usado como agente antibiofilme (Corsodyl); e com elevada concentração (2%), é usado como desinfetante de próteses totais. É uma molécula bisguanida catiônica, geralmente preparada como sais de acetato, digluconato, cloridrato e nitrato.

Como a clorexidina tem duas cargas positivas nas suas extremidades polares, é altamente ativa tanto contra microorganismos Gram-positivos quanto Gram-negativos. (*Nota*: todas as bactérias possuem paredes celulares carregadas negativamente na natureza.) Também destroem *Candida* (mas não *M. tuberculosis*). Devido à entrada do desinfetante, a permeabilidade da membrana celular é alterada com o extravazamento do conteúdo das células, com consequente precipitação do citoplasma, levando à morte celular. A sua **substantividade** (isto é, persistência prolongada) na cavidade oral é principalmente devida à absorção na hidroxiapatita e muco salivar.

Compostos halogenados

Hipocloritos e iodo povidona são agentes oxidantes e agem liberando íons haletos. Apesar de baratos e eficazes, prontamente corroem metal e são rapidamente inativados por matéria orgânica. Exemplos de preparações de propriedade são Chloros, Domestos e Betadine. *Nota*: o cloro disponível é uma medida normalmente usada para indicar a capacidade de oxidação dos hipocloritos e é expressa como a quantidade equivalente de cloro elementar. Assim, a equivalência de 1% de cloro corresponde a 10.000 ppm de cloro disponível.

Fenólicos

Desinfetantes fenólicos são líquidos claros, solúveis ou fluidos escuros (não são usados em odontologia). Não irritam a pele e são utilizados para a descontaminação grosseira porque não são facilmente degradados por material orgânico. São pobremente virucidas e esporicidas. Como a maioria das bactérias são mortas por esses agentes, eles são amplamente utilizados em hospitais e laboratórios. Exemplos são Clearsol e Stericol.

O cloroxilenol é também um fenólico não irritante utilizado universalmente como antisséptico, que tem fraca atividade contra muitas bactérias, e a sua utilização é limitada à desinfecção doméstica (p. ex., Dettol).

Um guia de esterilização e desinfecção para itens comumente utilizados em odontologia é apresentado na Tabela 37.7.

Desinfecção ambiental

O consultório odontológico deve sempre ser mantido livre de potenciais patógenos com medidas adequadas de controle de infecção ambiental. Em geral, quando se utilizam desinfetantes ambientais:

- As instruções do fabricante para o uso correto de produtos de limpeza e desinfecção devem ser rigorosamente respeitados.
- Desinfetantes de alto nível para desinfecção de ambiente (contato clínico ou de limpeza) das superfícies não devem ser usados, pois representam um perigo para a saúde dos trabalhadores.
- Sempre usar equipamento de proteção pessoal adequado durante a limpeza e desinfecção de superfícies ambientais (p. ex., luvas de proteção e resistentes a produtos químicos, jaleco, óculos de proteção, protetor facial e máscara).

Tabela 37.7 Guia de esterilização e desinfecção para os itens comumente usados em odontologia

	Autoclave com vapor d'água	Forno de calor seco	Quimioclave	Desinfecção/ esterilização química	Descartável
Peças de mão	+	+	+	+	[a]
Brocas					
Aço carbono	±	+	+	±	++
Aço	+	+	+	±	++
Tungstênio-carbureto	+	++	+	+	[a]
Condensadores	++	++	++	+	[a]
Potes *dapen*	++	+	+	+	[a]
Instrumentos endodônticos (mandris, limas, alargadores)	+	++	++	–	[a]
Cabos de aço inoxidáveis	++	++	++	+	[a]
Cabos de metal não inoxidáveis	–	++	++	–	[a]
Inoxidáveis com cabo de plástico	±	±	±	+	[a]
Moldeiras de flúor em gel					
Plástico resistente ao calor	++	–	±	±	[a]
Plástico não resistente ao calor	–	–	±	±	++
Placas de vidro	++	++	++	+	[a]
Instrumentos manuais					
Aço carbono	±	++	++	±	[a]
Aço inoxidável	++	++	++	+	[a]

Continua

Tabela 37.7 (Cont.)

	Autoclave com vapor d'água	Forno de calor seco	Quimioclave	Desinfecção/ esterilização química	Descartável
Peças de mão					
Autoclavável	++	±	±	−	[a]
Contra-ângulo	++	±	±	+	[a]
Não autoclavável*	±	±	±	+	[a]
Contra-ângulo de profilaxia	+	+	+	+	[a]
Moldeiras					
Metal de alumínio: cromadas	++	++	++	+	[a]
Resina acrílica	−	−	−	+	[a]
Plástico	−	−	−	+	++
Instrumentos em embalagem	++	+	++	[a]	[a]
Bandejas de instrumentos					
Restaurador ou cirúrgico	+	+	+	[a]	[a]
Espelhos	±	++	++	+	[a]
Agulhas	−	−	−	−	++
Alicates ortodônticos					
Inoxidável de alta qualidade	++	++	++	+	[a]
Inoxidável de baixa qualidade	±	++	++	±	[a]
Com partes de plástico	−	−	−	+	[a]
Pinças	++	++	++	+	[a]
Discos e taças de polimento					
Desgaste e corte	−	±	±	−	+
Tecido	++	±	+	−	[a]
Borracha	+	±	±	+	+
Prótese removível	±	±	±	+	[a]
Equipamento para dique de borracha					
Grampos de aço de carbono	±	++	++	±	[a]
Arcos metálicos	++	++	++	+	[a]
Arcos plásticos	±	±	±	+	[a]
Pinças perfuradoras	±	++	++	+	[a]
Grampos de aço inoxidável	++	++	++	+	[a]
Artigos de borracha					
Taças de profilaxia	+	±	±	+	++
Sugadores de saliva					
Plástico de baixa resistência	±	±	±	+	++
Plástico de alta resistência	++	+	+	+	[a]
Pedras					
Diamantada	+	++	++	+	[a]
Polimento	++	+	++	±	[a]
Afiação	++	++	++	±	[a]
Instrumentos cirúrgicos					
Aço inoxidável	++	++	++	+	[a]
Pontas ultrassônicas	+	−	−	+	[a]
Equipamento radiográfico					
Suportes plásticos de filme	±	±	±	±	++
Colgadura	±	−	−	+	[a]

[a]Não aplicável.
+, método efetivo e preferido; ++, método efetivo e aceitável; ±, método efetivo, mas com risco de danificar os materiais; −, método ineficaz com risco de danificar os materiais.
(Adaptada de ADA: Accepted Therapeutics and Dentists' Desk Reference Materials, Instruments and Equipment.)
***Nota da Revisão Científica:** Atualmente, no Brasil, todas as peças de mão produzidas são autoclaváveis.

Superfícies de contato clínico

Superfícies clínicas de contato podem ser contaminadas diretamente a partir de materiais de pacientes, por pulverização direta ou respingos gerados durante procedimentos odontológicos, ou pelo contato com mãos enluvadas contaminadas dos profissionais. Essas superfícies posteriormente contaminam outros instrumentos, dispositivos, mãos ou luvas.Exemplos dessas superfícies são:

- refletores
- interruptores
- aparelho de radiografia odontológica
- cadeira odontológica
- recipientes reutilizáveis de materiais dentários
- gavetas
- torneiras
- bancadas
- maçanetas.

Barreiras de proteção de superfícies e equipamentos podem prevenir contaminação das superfícies de contato clínico, mas são particularmente eficazes para aqueles difíceis de limpar. As barreiras incluem envoltório de plástico transparente, sacos, lençóis, tubos e papel impermeável ou outros materiais impermeáveis à umidade. Como tais revestimentos podem ficar contaminados, devem ser removidos e descartados entre os pacientes, com as mãos enluvadas. Após a remoção das barreiras, a superfície precisa ser limpa e desinfetada apenas se a contaminação for evidente. Caso contrário, após a remoção das luvas e higienização das mãos, barreiras limpas devem ser recolocadas sobre essas superfícies antes do próximo paciente.

Se as barreiras não são utilizadas, as superfícies devem ser limpas e desinfetadas entre os pacientes usando desinfetante de nível baixo ou de nível intermediário quando a superfície está visivelmente contaminada com sangue ou saliva.

Superfícies de limpeza

- Limpar rotineiramente as superfícies de limpeza (p. ex., chão, paredes e pias) com água e detergente ou desinfetante/detergente hospitalar registrado.
- Limpar esfregões e panos após o uso e deixar secar antes da reutilização ou usar material descartável.
- É fundamental que as soluções de limpeza ou de desinfecção sejam diluídas diariamente ou de acordo com as instruções do fabricante.
- Paredes, persianas e cortinas em áreas de atendimento ao paciente devem ser limpas quando estiverem visivelmente empoeiradas ou sujas.

Linhas de água de equipo odontológico: desinfecção e manejo

A questão da qualidade da água nas linhas de água dos equipos odontológicos associadas a peças de mão, ultrassom e seringas tríplices tem sido debatida amplamente. A fonte de água para o equipo odontológico é de abastecimento municipal ou poço e, após entrar no equipo odontológico, passa através de uma caixa de controle multicanal que distribui a água para mangueiras que abastecem vários acessórios, como a peça de mão de alta velocidade, a seringa tríplice e o aparelho de ultrassom. As linhas apresentam orifícios muito pequenos e, portanto, as bactérias tendem a formar **biofilmes** sobre as superfícies internas, a menos que sejam regularmente limpos e desinfetados (Cap. 31). Embora tenha sido questionado se essas bactérias saprófitas inócuas que vivem em reservatórios de água são realmente patogênicas, a legislação tem apresentado orientações para os limites máximos de bactérias e, consequentemente, a qualidade dos recursos hídricos das linhas de água dos equipos odontológicos. Geralmente, a água que entra no encanamento dos equipos odontológicos contém muito poucos organismos: 0-100 unidades formadoras de colônias/mL. No entanto, a água que sai da peça de mão pode conter até 100.000 unidades formadoras de colônias/mL, principalmente porque os biofilmes crescem dentro dos encanamentos.

As orientações da American Dental Association são de que a água fornecida aos pacientes a partir de linhas de água dos equipos odontológicos durante **procedimentos odontológicos não cirúrgicos** não deve conter mais de 200 unidades formadoras de colônias/mL de bactérias aeróbias, mesófilas, heterotróficas em qualquer ponto. A American Dental Association também prevê que, no futuro, todas as unidades odontológicas deverão conter um reservatório de água separado e independente do abastecimento público de água, permitindo que os dentistas tenham melhor controle sobre a qualidade da água utilizada no tratamento do paciente.

Recomendações de cuidados com as linhas de água

- A qualidade da água utilizada para o tratamento odontológico de rotina deve corresponder à dos padrões para água potável (ou seja, ≤500 unidades formadoras de colônias/mL de bactérias heterotróficas).
- Todas as linhas de água dos equipos odontológicos devem ser irrigadas por 2 minutos no começo de cada dia, antes de iniciar o tratamento.
- Todas as linhas de água dos equipos odontológicos devem ser lavadas por 20-30 segundos entre os pacientes para reduzir temporariamente a contagem microbiana, bem como devem ser limpas as linhas de água de materiais que possam ter entrado na boca do paciente. Isso inclui peças de mão, aparelho de ultrassom e seringa tríplice.
- Todas as linhas de água dos equipos odontológicos devem ser equipadas com válvulas para impedir retração e evitar refluxo de material.
- A água das linhas de água do equipo odontológico **nunca** deve ser usada como irrigante em procedimentos que envolvam violações da mucosa e exposição óssea.
- O fabricante de um equipo odontológico deve ser consultado para métodos e equipamentos adequados para manter a qualidade recomendada de água no equipo e suas recomendações seguidas para monitorar e manter a qualidade da água; a necessidade de manutenção periódica dos mecanismos antirretração também deve ser verificada com o fabricante.

Manutenção da qualidade de água do equipo odontológico

Isso pode ser alcançado, atualmente, usando válvulas antirretração, filtros, lavagem a jato, produtos químicos ou purificadores de água.

Válvulas antirretração (verificar válvulas)

As válvulas antirretração são obrigatórias, atualmente, em todos os equipos odontológicos modernos e evitam o retorno de fluido contaminado com a microbiota bucal dos pacientes de

dentro da linha de água. No entanto, sabe-se que as válvulas antirretração não são sempre eficientes, a menos que sejam realizadas manutenções regulares e substituídas periodicamente.

Filtros

Os filtros podem ser instalados, por exemplo, entre a linha de água e o instrumento odontológico. Eles não têm qualquer efeito no biofilme nas linhas de água, mas vão remover micro-organismos da água que é fornecida ao paciente. Os filtros devem ser substituídos periodicamente, e a frequência depende da quantidade de biofilme nas linhas de água.

Lavagem a jato (veja anteriormente)

Esse é um meio simples e eficiente para reduzir a carga bacteriana na linha de água. É reconhecido que lavagens a jato regulares antes do tratamento do paciente descarregam a água estagnada e reduzem o mau cheiro e o mau gosto transmitido para a água por contaminação microbiana. Embora a lavagem possa reduzir o número de bactérias na água expelida, o efeito é transitório e não tem impacto sobre o biofilme da linha de água.

Biocidas e produtos químicos

Eles removem, inativam ou impedem a formação de biofilme. Produtos químicos podem ser infundidos continuamente para dentro ou ser intermitentemente adicionados à água do equipo odontológico por tecnologias diferentes. O cloro, como hipoclorito de sódio ou dióxido de cloro, é o biocida mais comumente utilizado. As preocupações são o possível desenvolvimento de bactérias resistentes aos produtos químicos e a poluição ambiental.

Purificadores de água

Purificadores de água tratam a água que chega ao equipo odontológico (fonte de água). Esses tratamentos de água matam ou removem os micro-organismos por métodos como calor, filtração ou luz ultravioleta. Uma vantagem desse método é que ele pode atrasar a formação de biofilme em linhas de água e ser sinérgico a outros métodos de tratamento.

Diversos

Outros métodos para a fornecimento de água de qualidade incluem a utilização de água estéril e sistemas autoclaváveis (métodos caros).

Avisos de água contaminada

O aviso de água contaminada é emitido pelas autoridades quando o abastecimento público de água é suscetível de ser contaminado com micro-organismos patogênicos ou o número de micro-organismos no sistema está acima do que é compatível com a saúde. Durante esses períodos, nos seguintes casos:

- Não fornecer a água do sistema público para o paciente através do equipo odontológico, aparelho de ultrassom ou outros equipamentos odontológicos ligados ao sistema público de água.
- Não usar a água do sistema público para tratamento odontológico, para o paciente enxaguar a boca ou para lavagem das mãos. Para este último propósito, antimicrobianos contendo produtos que não requerem água podem ser utilizados (p. ex., álcool gel de mão). Se as mãos estiverem visivelmente contaminadas, usar água mineral e sabão para lavar as mãos ou uma toalha de mão antisséptica.
- Uma vez cancelado o aviso, seguir a orientação dada pela empresa local de água na lavagem adequada de linhas de água. Se nenhuma orientação é fornecida, lave as linhas de água e torneiras odontológicas por 1-5 min antes de retomar o atendimento ao paciente. Desinfetar linhas de água odontológicas, conforme recomendado pelo fabricante do aparelho odontológico.

Recomendações sobre cuidados com as peças de mão e outros equipamentos ligados a linhas de ar e água

- Limpar e esterilizar por calor peças de mão e outros instrumentos intraorais que podem ser removidos das linhas de ar e água dos equipos odontológicos após cada sessão de tratamento do paciente. As superfícies devem ser limpas, e os elementos internos limpos e lubrificados de acordo com as instruções do fabricante antes da esterilização.
- Não desinfetar a superfície ou usar esterilizantes químicos líquidos ou óxido de etileno em peças de mão e outros instrumentos intraorais que podem ser separados das linhas ar e de água dos equipos odontológicos.
- A peça de mão deve ser armazenada apropriadamente e ser removido o excesso de lubrificante imediatamente antes da utilização em pacientes.

Radiologia odontológica

- Usar sempre luvas ao tirar radiografias e tratar dos pacotes de filmes contaminados. Se respingos de sangue ou outros fluidos corporais são prováveis, usar vestuário de proteção adequado, como óculos e máscara.
- Usar dispositivos intraorais descartáveis ou termorresistentes sempre que possível (p. ex., posicionador radiográfico). Limpar e esterilizar os dispositivos autoclaváveis entre os pacientes. Se for utilizado material termossensível, em seguida deve ser empregada a desinfecção de alto nível para itens semicríticos.
- Transportar e manipular radiografias expostas de forma asséptica para prevenir a contaminação do equipamento.
- **Sensores de radiografia digital:** dependendo da recomendação do fabricante, o sensor deve ser limpo e autoclavado ou realizada a desinfecção de alto nível entre os pacientes. O sensor é geralmente um item semicrítico. Se o item não pode tolerar esses procedimentos, é recomendado um sistema de barreira ou limpar e desinfectar com desinfetante de nível de atividade intermediário (isto é, tuberculicida). As recomendações do fabricante devem ser seguidas para a desinfecção e esterilização de sensores de radiologia digital e para a proteção de *hardware* relacionado.

Assepsia laboratorial

Os dentistas regularmente enviam material clínico para o laboratório: material de moldagem e próteses para o laboratório técnico de prótese ou amostras patológicas, como pus ou

espécimes oriundos de biópsia para laboratórios de patologia, por exemplo. O dentista é obrigado a entregar todos esses itens de maneira que evite os riscos de infecção, durante o transporte ou dentro do laboratório. Sangue e saliva devem ser cuidadosamente limpos, e trabalhos de prótese devem ser lavados em água corrente e desinfectados; se apropriado, colocados em sacos plásticos antes do transporte para o laboratório. *Sprays* desinfetantes próprios podem ser úteis na descontaminação dos micro-organismos retidos nas superfícies de moldagem.

O laboratório dentário em si deve ser considerado como área limpa (não contaminada), e protocolos apropriados para a desinfecção de superfícies e materiais, bem como renovação regular e periódica de soluções desinfetantes, devem ser estabelecidos. Fumar e comer deve ser proibido.

Os espécimes microbiológicos enviados para o laboratório devem ser firmemente ensacados para evitar a contaminação do pessoal que manipula os itens. O formulário de solicitação deve ser colocado separadamente para evitar a contaminação. O material de biópsia deve ser colocado em recipiente resistente com tampa segura para evitar vazamento durante o transporte. Devem ser tomadas precauções na coleta dos espécimes para evitar a contaminação da superfície externa do recipiente.

Disposição e manutenção do consultório odontológico

A disposição adequada do consultório é a base de um programa efetivo de controle de infecção(Fig. 37.9). As características principais de tal concepção são:

1. Há demarcação clara entre **as áreas contaminadas ou sujas** e as **áreas limpas**, ou seja, a cirurgia e as áreas de esterilização e armazenamento, respectivamente.
2. As áreas de tratamento e do laboratório devem ter poucas, se alguma, superfícies de madeira, cortinas porosas ou pesadas, ou revestimentos de paredes texturizadas, a fim de facilitar a limpeza e a desinfecção.
3. Não é permitido comer ou fumar em áreas contaminadas.
4. Tapetes não devem ser usados nas áreas de tratamento, cujo revestimento deve ser coberto com costura, vinil resistente, a fim de minimizar a carga de poeira e de micro-organismos e para resistir à limpeza frequente.
5. O ideal seria que a ventilação nas áreas cirúrgicas e periféricas fosse centralmente controlada (três trocas de renovação de ar por hora) e planejada para minimizar correntes secundárias de ar de uma área para outra. O filtro de ar, se houver, deve ser periodicamente trocado, e ventilação especial deve ser instalada para limpar o vapor químico nocivo.

Ao escolher um novo equipamento, deve-se sempre ter em mente os requisitos de controle de infecção.

Circulação de instrumentos e disposição do consultório

A fim de conduzir um programa eficiente e de rotina de esterilização, é importante organizar os variados ramos do programa de controle de infecção salientados anteriormente da maneira mais efetiva. Portanto, na prática, é essencial montar o consultório odontológico e a área de circulação de instrumentos (lavagem, esterilização e armazenamento) adequadamente para atingir esse objetivo. A área de circulação de instrumentos deve ser organizada de modo que:

- separe os objetos contaminados dos objetos limpos ou esterilizados
- armazene itens estéreis até que sejam necessários
- facilite a limpeza e a desinfecção
- facilite o fluxo dos itens entre a área contaminada e a área limpa.

Um perfil de circulação de instrumentos adequado é mostrado na Figura 37.10. Outros aspectos dignos de nota são:

- Se possível, o centro de circulação dos instrumentos deve ser próximo da clínica e do laboratório, para facilitar o uso.
- As superfícies de trabalho devem ser lisas, não porosas e sem emendas.
- O sistema de evacuação de ar (baixa intensidade), com movimento contínuo de ar para cima da superfície de trabalho, ajuda a reduzir os micro-organismos contidos no ar e vapores químicos nocivos (estes devem ser regularmente supervisionados e os filtros devem ser trocados apropriadamente).

Eliminação de resíduos médicos

Todo resíduo de material que esteve em contato com fontes humanas está contaminado com micro-organismos potencialmente patogênicos ou possivelmente ajudará no seu crescimento.

Recomendações gerais

Desenvolver um programa de gerenciamento de resíduos médicos. O descarte de resíduos médicos regulamentado deve seguir as normas locais e federais. Assegurar que os trabalhadores de saúde que lidam com resíduos potencialmente infectantes e os descartam estejam treinados no manejo adequado, nos métodos de eliminação e informados sobre os possíveis riscos à saúde e à segurança.

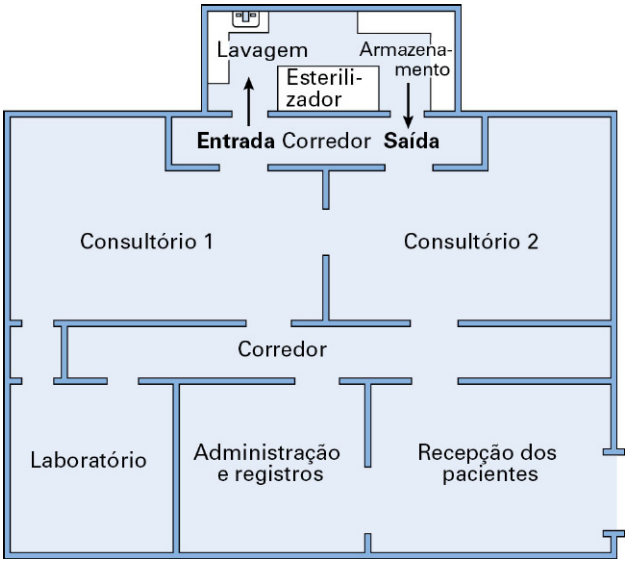


Fig. 37.9 Planta de clínica odontológica desenhada para minimizar a infecção cruzada.

Resíduos hospitalares em alguns serviços de assistência em saúde bucal

Usar recipientes com código de cores ou rotulados que evitem vazamentos (p. ex., saco de risco biológico) para conter resíduos médicos regulados não perfurocortantes.

Todos os objetos perfurocortantes (especialmente agulhas), tecidos e sangue devem ser considerados particularmente perigosos e devem ser manipulados e descartados com precauções especiais. Agulhas descartáveis, bisturis e outros objetos perfurocortantes devem ser colocados intactos em recipientes resistentes à perfuração antes de ser descartados.

Se permitido pelos regulamentos locais, o sangue, os fluidos sugados e outros detritos líquidos devem ser cuidadosamente descartados em dreno conectado a um sistema de esgoto sanitário. Usar vestuário de proteção adequado ao executar essa tarefa. O lixo clínico nunca deve ser misturado ao lixo doméstico, que é uma prática perigosa; também pode levar a processos judiciais.

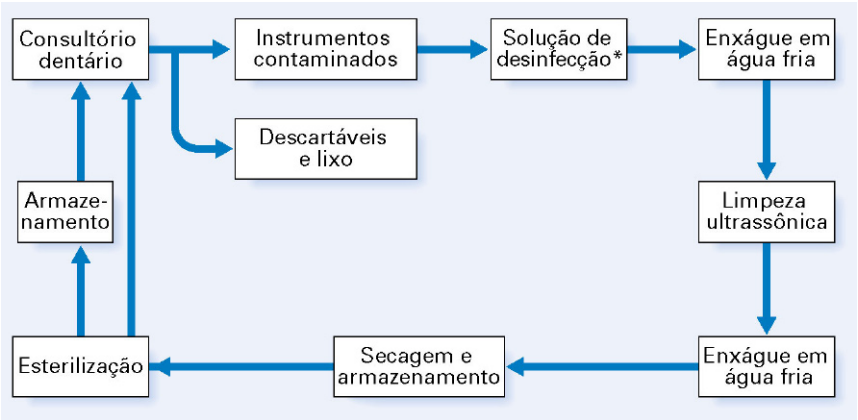


Fig. 37.10 Sugestão de esquema para circulação de instrumentos. *Veja texto para outras opções.

FATOS-CHAVE

- A política de **controle-padrão de infecção** ou precauções-padrão pressupõe que **TODOS** os pacientes são potenciais portadores de doenças infecciosas e deve ser a regra na prática odontológica.
- As principais características de um **protocolo abrangente de controle de infecção** são avaliação do paciente, proteção pessoal, instrumentos de limpeza, esterilização e armazenamento, uso de produtos descartáveis, limpeza e desinfecção de superfícies, assepsia do laboratório, eliminação de resíduos e treinamento de pessoal, incluindo educação continuada.
- A **proteção pessoal** deve incluir roupas clínicas adequadas, higiene pessoal, barreira de proteção (luvas, protetor ocular, máscaras, isolamento absoluto com dique de borracha) e procedimentos de imunização.
- Na medida do possível, o **isolamento absoluto com dique de borracha** deve ser utilizado em procedimentos operatórios para minimizar a produção de aerossol de saliva/sangue contaminado.
- O uso de **sugadores** eficientes de alta velocidade minimiza infecção cruzada por aerossóis.
- Para evitar ferimentos com instrumentos cortantes, os manipuladores devem estar familiarizados com todos os **procedimentos de manipulação de materiais perfurocortantes**, que devem ser parte integrante da formação do pessoal.
- Possuir **registro escrito sobre a vacinação** de todos os funcionários e manter em sigilo o registro de vacinação atualizado para todos os membros da equipe.
- A **descontaminação** é o processo pelo qual os itens reutilizáveis são processados para utilização posterior e para a equipe manusear. A descontaminação é necessária para minimizar o risco de infecção cruzada entre os pacientes e entre os pacientes e a equipe odontológica. A descontaminação inclui etapas de limpeza, desinfecção e esterilização.
- A **esterilização** é um processo que mata ou **remove todos** os micro-organismos (e seus esporos) em um material ou um objeto.
- A **desinfecção** é um processo que mata ou remove os **organismos patogênicos**, em um material ou um objeto, **excluindo os esporos bacterianos**, de modo que não apresentem qualquer risco de infecção.
- **Antissepsia** é a aplicação de um agente químico externamente sobre uma **superfície viva** (pele ou mucosa) para destruir organismos ou para inibir o seu crescimento (todos os antissépticos são desinfetantes, mas nem todos os desinfetantes são antissépticos).
- A esterilização pode ser dividida em quatro etapas: **pré-esterilização**, **limpeza**, **embalagem**, **processo de esterilização** e **armazenamento asséptico**.
- Na odontologia, a esterilização é geralmente obtida por **calor úmido** (vapor sob pressão em autoclave: o mais popular), **calor seco** (forno de ar quente) ou **produtos químicos gasosos** (quimioclave: menos popular).
- O ciclo de esterilização (em autoclave ou forno de ar quente) pode ser dividido em **período de aquecimento**, **período de manutenção** e **período de resfriamento**.
- Os indicadores que devem ser rotineiramente utilizados para verificar a esterilidade são indicadores **mecânicos** (isto é, os medidores de temperatura e pressão da autoclave), indicadores **químicos** ou de **processo** e os indicadores/monitores **biológicos**.
- As principais formas de desinfecção são **calor** (ebulição em água; pasteurização), **física** (ultrassom) e métodos **químicos** (os mais utilizados em odontologia).
- Os desinfetantes podem ser geralmente classificados como tendo **alto, intermediário ou baixo nível**, dependendo da sua capacidade de matar os vários grupos de organismos.
- A água da tubulação do equipo odontológico para procedimentos não cirúrgicos não deve conter mais do que **200 unidades formadoras de colônias/mL** de bactérias aeróbias heterotróficas.
- Ao enviar **material clínico para o laboratório**, **evitar riscos infecciosos** durante o transporte e dentro do laboratório.
- Eliminar os **resíduos clínicos**, incluindo objetos perfurocortantes, de maneira segura.
- A **disposição adequada do consultório** é a base de um programa efetivo de controle de infecção.

Leituras sugeridas

Anonymous, (2009). *Decontamination: Health Technical Memorandum 01-05 – Decontamination in primary care dental practices.* UK: Department of Health.

Beltramy, E. M., Williams, I. T., Shapiro, C. N., & Chamberland, M. E. (2000). Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clinical Microbiology Reviews*, *13*, 385–407.

Centers for Disease Control and Prevention, (2003). Guidelines for infection control in dental health-care settings. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *52*, 1–66.

Franco, F. F. S., Spratt, D., Leao, J. C., & Porter, S. R. (2005). Biofilm formation and control in dental unit water lines. *Biofilms*, *2*, 9–17.

Russell, A. D., Hugo, W. B., & Ayliffe, G. A. J. (1992). *Principles and practice of disinfection preservation and sterilization*. (2nd ed.). Oxford: Blackwell.

Samaranayake, L. P. (1989). Cross infection prevention in dentistry. Part II: Practical procedures. *Dental Update*, *16*, 108–112.

Samaranayake, L. P., Scheutz, F., & Cottone, J. (1991). *Infection control for the dental team*. Copenhagen: Munksgaard.

QUESTÕES DE REVISÃO

Indique quais respostas são verdadeiras e quais são falsas.

37.1 Quais dos seguintes métodos de esterilização são aceitos em uma clínica dentária pequena?

A autoclave
B estufa
C vapor químico insaturado
D radiação
E exposição a glutaraldeído por 30 min

37.2 Quais dos seguintes procedimentos podem ser considerados ótimos para controlar infecção cruzada na clínica dentária?

A usar uma única máscara por três horas
B usar gorro para todos os procedimentos operacionais
C lavar as luvas e reutilizá-las após exame visual de um paciente
D vestir as luvas após remover todos os anéis
E trocar a vestimenta clínica uma vez a cada três dias

37.3 Quais das seguintes vacinas recomendaria para a nova auxiliar de saúde bucal que está começando a trabalhar com você?

A hepatite A
B sarampo-caxumba-rubéola (MMR)
C imunoglobulina hepatite B
D toxoide tetânico
E vacina contra a gripe

37.4 Você trata um paciente infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) na sua clínica. Sua auxiliar de saúde bucal sofre um acidente com agulha ao tentar reemcapar a agulha usada para anestesia local desse paciente. Você:

A culpa a auxiliar de saúde bucal por reencapar a agulha
B lava o local afetado cuidadosamente com água morna, sabão e desinfetante
C revê os procedimentos de controle de infecção que levaram a essa situação
D revê a história médica do paciente para checar o seu *status* de hepatite B
E regista em detalhes as circunstâncias da lesão

37.5 Os seguintes agentes infecciosos são suscetíveis de ser transmitidos em ambientes de tratamento odontológico:

A hepatite G
B *Streptococcus pyogenes*
C *Candida albicans*
D hepatite C
E influenza

37.1	37.2	37.3	37.4	37.5
A V	A F	A F	A F	A F
B V	B F	B V	B V	B F
C V	C F	C F	C V	C F
D F	D V	D F	D V	D V
E F	E F	E F	E V	E V

Glossário de termos e abreviaturas

α_1-antitripsina Proteína de fase aguda que neutraliza as proteases liberadas por bactérias ou pelo tecido lesado

β_2-microglobulina Polipeptídeo associado às moléculas da classe I do complexo principal de histocompatibilidade

abscesso Coleção localizada de pus (*veja* pus)

ácido desoxirribonucleico (DNA) Macromolécula que contém o código genético, formando os genes

ácido hialurônico Mucopolissacarídeo gelatinoso que atua como cemento intracelular do tecido corporal

ácido nucleico Macromolécula constituída de cadeias lineares de nucleotídeos (p. ex., DNA, RNAm, RNAt, RNAr)

ácido ribonucleico (RNA) Há três tipos principais dessa macromolécula: RNA mensageiro (RNAm), RNA ribossômico (RNAr) e RNA transportador (RNAt); é encontrado em todas as células, mas apenas em certos vírus (nos vírus de RNA)

ácido teicoico Polímero encontrado na parede das bactérias Gram-positivas

acidófilo Diz-se de micro-organismo que prefere ambientes ácidos; acidofílico

adição da região N Inserção de um número pequeno de nucleotídeos aleatórios nas junções entre os segmentos de genes V(D)J dos receptores das células B e dos receptores das células T

adjuvante Substância que aumenta a resposta imune a um antígeno

aeróbio obrigatório Organismo que necessita de 20% de oxigênio (a quantidade encontrada no ar atmosférico) para sobreviver

agamaglobulinemia Ausência da fração gama das globulinas séricas ou níveis extremamente baixos dessa fração; termo às vezes utilizado para indicar ausência de imunoglobulinas

agente antimicrobiano Fármaco, desinfetante ou outra substância que elimina micro-organismos ou interrompe seu crescimento

agente bactericida Agente químico ou fármaco que mata bactérias

agente bacteriostático Agente químico ou fármaco que inibe o crescimento de bactérias

agente esporicida Agente químico que mata esporos;

agente fungicida Agente químico ou fármaco que mata fungos; fungicida

agente microbicida Substância química ou fármaco que mata micro-organismos; microbicida

agente tuberculicida Substância química ou fármaco que mata *Mycobacterium tuberculosis*, o agente da tuberculose

agente viricida Substância química ou fármaco que mata vírus; viricida

aglutinação Aglomeração de partículas (inclusive de células e partículas de látex) em solução

AIDS *Veja* síndrome da imunodeficiência adquirida

alérgeno Antígeno capaz de induzir alergia em um indivíduo

alergia Reação de hipersensibilidade imediata que ocorre em pessoas suscetíveis e é causada pela liberação de mediadores farmacológicos de mastócitos e basófilos após a interação da imunoglobulina E ligada à superfície das células com um alérgeno

aminoácidos As unidades básicas das proteínas

anaeróbio aerotolerante Organismo que consegue viver na presença de oxigênio, mas não o utiliza. Cresce melhor em ambiente anaeróbio (ambiente que não contém oxigênio)

anaeróbio obrigatório Organismo que não consegue sobreviver na presença de oxigênio

anaeróbio Organismo que não necessita de oxigênio para sobreviver; organismo capaz de viver em ambientes sem oxigênio

anafilatoxina Produtos oriundos do complemento — C3a, C4a e C5a — que provocam a contração da musculatura lisa e a degranulação de mastócitos

anafilaxia Reação alérgica imediata sistêmica grave e, às vezes, fatal

anergia Ausência de resposta a um antígeno. As células T podem se tornar especificamente anérgicas quando são expostas a um antígeno e não ocorre o segundo sinal de ativação

angioedema Coleções de líquido (edema) na pele, nas membranas mucosas ou nas vísceras por causa da superprodução de anafilatoxinas

ångström Unidade de comprimento que equivale a 0,1 nm; aproximadamente o diâmetro de um átomo

animal gnotobiótico Animal livre de micro-organismos que é infectado intencionalmente com uma população bacteriana ou microbiota conhecidas

antagonismo Eliminação, lesão ou inibição de um micro-organismo por substâncias de outro micro-organismo

antagonismo microbiano Eliminação, lesão ou inibição de um micro-organismo pelas substâncias produzidas por outro.

antibiótico Substância produzida por um micro-organismo que inibe ou destrói outros micro-organismo

anticódon Sequência de três nucleotídeos que complementa um códon; é encontrado na molécula de RNA transportador

anticorpo anti-idiotípico Anticorpo contra as regiões variáveis (V) dos anticorpos, dos receptores das células B ou dos receptores das células T

anticorpo Molécula de imunoglobulina (uma glicoproteína) produzida por linfócitos B em resposta a um antígeno; liga-se especificamente ao antígeno que induziu sua produção; em geral, é protetor

anticorpos monoclonais Anticorpos produzidos por hibridomas. Eles têm pureza e especificidade excepcionais

antígeno associado à função dos leucócitos (LFA) Molécula que interage nas superfícies celulares estimulando o contato célula-célula

antígeno leucocitário humano (HLA) Produto do complexo principal de histocompatibilidade presente nos linfócitos humanos

antígeno Qualquer molécula capaz de induzir uma resposta imune; às vezes, é denominado imunógeno

antígeno sequestrado Autoantígeno normalmente ocultado do sistema imune e que não induz tolerância neonatal. Depois de um dano tissular, esses antígenos podem ser liberados e estimular uma resposta autoimune

antissepsia Prevenção de infecções por meio da inibição do crescimento de patógenos na superfície de pele e mucosas

antisséptico Agente ou substância capaz de efetuar a antissepsia; geralmente se refere a um desinfetante químico que é seguro para uso em tecidos vivos

antissialagogo Substância que evita a salivação

antissoro Soro que contém anticorpo ou anticorpos específicos; também é chamado de soro imune

antitoxina Anticorpo produzido em resposta a uma toxina; com frequência é capaz de neutralizar a toxina que estimulou sua produção

APC *Veja* célula apresentadora de antígenos

apicectomia Cirurgia na qual o ápice de um dente é removido

apoptose Forma de morte celular programada pela qual os produtos da desintegração celular são acondicionados em partículas ligadas à membrana, as quais são rapidamente fagocitadas

apresentação dos antígenos Exposição de peptídeos curtos ligados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade localizadas sobre as células apresentadoras de antígenos; dessa forma, os peptídeos podem ser reconhecidos pelas células T

ativação policlonal Indução de um estado de ativação em proporção alta de linfócitos (em oposição à proporção muito baixa ativada por determinado antígeno)

atrofia Diminuição do tamanho de um órgão ou tecido que resulta da redução do tamanho de suas células

autoclave Aparelho utilizado para esterilizar por meio de vapor sob pressão

autoimunidade Doenças causadas por reações imunes patogênicas contra autoantígenos

autorradiografia Exposição de um gel ou *blot* (decalque obtido por absorção) a um filme radiográfico para a identificação da posição de uma sonda radioativa

autotrófico Organismo que usa dióxido de carbono como sua única fonte de carbono

avirulento Não virulento

B7 Moléculas (B7.1 e B7.2) presentes na superfície das células apresentadoras de antígenos "profissionais"; ligam-se ao receptor CD28 (sinal para ativação) ou ao receptor CTLA-4 (sinal para desativação) da superfície das células T

bacilo Bactéria com forma de bastonete; também um membro do gênero *Bacillus* (bastonetes aeróbios, Gram-positivos, formadores de esporos)

baço Órgão linfoide secundário importante na indução das respostas imunes aos antígenos presentes no sangue

bactéria exigente Bactéria cujo isolamento ou crescimento em laboratório é difícil por causa das necessidades nutricionais complexas

bactérias lofotríquias Bactérias que têm dois ou mais flagelos em uma ou em ambas as extremidades (polos) da célula

bactérias Micro-organismos primitivos, procariontes e unicelulares

bacteriemia Presença de bactérias na corrente sanguínea

bacteriocinas Proteínas produzidas por certas bactérias (aquelas que contêm plasmídeos bacteriocinogênicos) que são capazes de matar ou inibir outras bactérias

bacteriófago Vírus que infecta uma bactéria; também conhecido apenas como fago

bacteriúria Presença de bactérias na urina

basófilo Tipo de leucócito polimorfonuclear com grânulos que se coram com corantes básicos

bcl-2 Inibidor da morte celular programada

blotting Transferência de proteínas para uma membrana de nitrocelulose após eletroforese

cadeia invariante Molécula que estabiliza as moléculas "vazias" da classe II do complexo principal de histocompatibilidade e que pode ser substituída por peptídeos antigênicos

cadeia leve κ Um dos dois tipos de cadeia leve das imunoglobulinas

cadeia leve λ Um dos dois tipos de cadeia leve das imunoglobulinas

cadeias leves substitutas Polipeptídeos que, junto com a região constante da imunoglobulina M, produzem um receptor rudimentar na superfície das células pré-células B

camada limosa Camada não organizada e não fixa de glicocálice que circunda uma célula bacteriana

candidíase Infecção ou doença causada por leveduras do gênero *Candida* — geralmente *C. albicans*; antigamente denominada monilíase; também denominada candidose

candidose *Veja* candidíase

capnofílico Organismo que cresce melhor na presença de concentrações elevadas de dióxido de carbono

capsídeo Cobertura ou revestimento proteico externo de um vírion

capsômeros Unidades proteicas que compõem o capsídeo de alguns vírions

cápsula Camada organizada de glicocálice firmemente aderida à superfície externa da parede celular de uma bactéria

cárie dentária Dissolução localizada do esmalte ou da superfície da raiz por ácido proveniente da degradação microbiana dos carboidratos da dieta

cariogênico Que provoca cárie dentária (p. ex., bactérias, dietas ricas em carboidratos etc.)

CD28 Molécula de superfície das células T que se liga à molécula B7 da superfície das células apresentadoras de antígenos "profissionais" para transmitir o segundo sinal de ativação das células T

CD3 Grupo de proteínas associadas ao receptor de células T que auxilia na transmissão dos sinais de ativação após o acoplamento dos receptores de células T com o complexo peptídeo-complexo principal de histocompatibilidade

CD4 Molécula de superfície de um subgrupo de células T que se liga a moléculas da classe II do complexo principal de histocompatibilidade durante o reconhecimento de um antígeno. É o receptor para o vírus da imunodeficiência humana

CD40 Molécula de superfície das células apresentadoras de antígenos "profissionais" que se liga à molécula CD40L localizada na superfície das células T auxiliares a fim de transmitir o segundo sinal de ativação das células B

CD45RA Molécula encontrada nas células T auxiliares virgens

CD45RO Molécula encontrada nas células T auxiliares de memória

CD8 Molécula de superfície de um subgrupo de células T que se liga a moléculas da classe I do complexo principal de histocompatibilidade durante o reconhecimento de um antígeno

célula B *Veja* linfócito B

célula dendrítica Tipo de célula apresentadora de antígenos "profissional" presente nos tecidos linfoides secundários que expressa níveis altos de moléculas das classes I e II do complexo principal de histocompatibilidade

célula eucariótica Célula que contém núcleo verdadeiro; os organismos que têm essas células são denominados eucariontes

célula *natural killer* ou NK Tipo de linfócito citotóxico do sangue humano que mata células (p. ex., células infectadas por vírus, células tumorais) que expressam níveis baixos de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade

célula T auxiliar Subconjunto de células T necessário para a ativação das funções efetuadoras dos macrófagos, células B, células assassinas naturais e outras células T

célula T reguladora Subconjunto de células T que interrompem as reações imunes produzindo principalmente fator de crescimento transformador β e/ou interleucina 10

célula T supressora Subconjunto de células T que regula negativamente as respostas imunes, geralmente interferindo na função das células T auxiliares

célula T *Veja* linfócito T

células apresentadoras de antígenos (APCs) Células que são capazes de apresentar peptídeos que estão ligados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade para as células T e ativá-las

células pré-linfócitos B Células que estão comprometidas com a linhagem de células B, mas que ainda não expressaram os receptores das células B maduras

células T γδ Células T que utilizam genes das cadeias γ e δ dos receptores de células T em vez de genes das cadeias α e β. Provavelmente são importantes para a defesa contra bactérias

células T αβ Linfócitos T que têm receptores de células T constituídos de duas cadeias: α e β

células T citotóxicas Subconjunto de células T que reconhecem os peptídeos antigênicos apresentados pelas moléculas da classe I do complexo principal de histocompatibilidade e conseguem matar a célula que transporta os peptídeos

célula-tronco hematopoética Progenitor multipotente de todos os tipos de células sanguíneas

celulite Infecção disseminada de tecidos subcutâneos

centríolo Estrutura tubular presente em células de animais e de vegetais inferiores; acredita-se que desempenhe papel na divisão nuclear (mitose) dessas células

centro germinativo local de ativação e diferenciação das células B no tecido linfoide secundário

cervicite Inflamação do colo do útero

choque anafilático Reação imune grave que é mediada pela imunoglobulina E e pode ser fatal por causa da constrição do músculo liso dos brônquios

ciclo lítico Processo que ocorre quando um vírus se apodera do mecanismo metabólico da célula hospedeira, reproduz-se e rompe (lise) a célula hospedeira para permitir que os vírions recém-montados sejam liberados

cílios Organelas delgadas semelhantes a pelos; estão associadas à locomoção

cisto Cavidade patológica repleta de líquido e revestida por epitélio

cístron A menor unidade funcional da hereditariedade; segmento do DNA cromossômico associado a uma única função bioquímica; um gene pode ser constituído de um ou mais cístrons; às vezes, o termo cístron é usado como sinônimo de gene

citocina Mensageiro que se assemelha a um hormônio solúvel e pertence ao sistema imune (p. ex., linfocinas, monocinas)

citoplasma Porção do protoplasma de uma célula que está fora do núcleo da célula

citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos Eliminação de células-alvo cobertas com anticorpos por leucócitos polimorfonucleares, monócitos/macrófagos ou células NK que têm receptores na superfície para a porção Fc da imunoglobulina G

citotóxico Aquilo que é prejudicial para as células ou que provoca a sua destruição

citotoxina Substância tóxica que inibe ou destrói as células (p. ex., verocitotoxina da *Escherichia coli*)

classe I do MHC Classe dos antígenos (A, B e C) do complexo principal de histocompatibilidade que apresentam peptídeos para as células T CD8+

classe II do MHC Classe dos antígenos (DP, DQ e DR) do complexo principal de histocompatibilidade que apresentam peptídeos para as células T CD4+

coagregação Fixação de um micro-organismo ao outro prefixado no biofilme; a fixação se dá por interações moleculares específicas

coagulase Enzima bacteriana que coagula o plasma

coco Bactéria esférica

códon Sequência de três nucleotídeos de uma fita de RNA mensageiro que fornece a informação genética (código) para que certo aminoácido seja incorporado a uma proteína em formação

coenzima Substância necessária para a ação de uma enzima ou que intensifica essa ação; várias vitaminas são coenzimas; um tipo de cofator

colagenase Enzima bacteriana que degrada o colágeno

coloração de Gram Procedimento tintorial diferencial que recebeu esse nome em homenagem ao seu criador, Hans Christian Gram, bacteriologista dinamarquês. Separa as bactérias em dois grupos: bactérias que se coram de roxo (Gram-positivas) e bactérias que se coram de rosa/vermelho (Gram-negativas)

comensalismo Interação bacteriana que é benéfica para uma população bacteriana, mas que não tem efeito sobre outra

competição Rivalidade entre bactérias por nutrientes que limitam o crescimento

complemento Cascata de enzimas que tem mais de 25 componentes (que incluem C1-C9); está envolvida na inflamação, na quimiotaxia, na fagocitose e na lise de micro-organismos

complexo de ataque às membranas (MAC) O estágio final da ativação do complemento que pode resultar na lise das células-alvo

complexo imune Complexo formado por antígeno e anticorpo

complexo imunoestimulante (ISCOM) Preparado de antígeno combinado à saponina, ao colesterol e à fosfatidilcolina; induz respostas imunes fortes que envolvem as células T e B

complexo principal de histocompatibilidade (MHC) Sistema genético complexo que codifica as moléculas da superfície celular que se ligam a peptídeos que, em seguida, são apresentados às células T

comunidade clímax Comunidade bacteriana complexa e estável que se desenvolve pelo processo de sucessão bacteriana e que representa o produto final desse processo

conjugação União de duas células bacterianas para a transferência de material genético; não é um processo reprodutivo

conversão lisogênica Alteração da constituição genética de uma célula bacteriana como resultado da integração de material genético viral no genoma da célula hospedeira

corpúsculo de inclusão Estrutura característica que se forma com frequência no núcleo e/ou citoplasma das células infectadas com certos vírus

cromatina Material genético do núcleo; é constituída de DNA e proteínas associadas; durante a divisão mitótica, a cromatina condensa-se e é vista na forma de cromossomos

cromossomo A forma condensada da cromatina; local onde estão os genes; as células bacterianas geralmente contêm apenas um cromossomo que se divide em dois um pouco antes da divisão binária

CTLA-4 Como o CD28, liga-se à molécula B7, mas, diferentemente do primeiro, induz a desativação das células T

curva de crescimento Representação gráfica da mudança no tamanho de uma população bacteriana no decorrer de um período de tempo; inclui a fase *lag*, a fase log, a fase estacionária e a fase de declínio

dermatófito Organismo fúngico que causa micose superficial ao afetar a pele, os cabelos, os pelos ou as unhas

desinfecção Processo que mata ou remove os organismos patogênicos de um material, exceto esporos bacterianos, de modo que eles não representem ameaça de infecção

desinfetante Agente químico utilizado para destruir patógenos ou inibir seu crescimento; geralmente se refere a um agente químico aplicado sobre material inanimado

desinfetar Destruir patógenos presentes em qualquer material ou inibir o crescimento e a atividade vital desses organismos

desmineralização Dissolução do esmalte ou do cemento dentário pela ação de um ácido

desoxinucleotidil transferase terminal Enzima que leva à adição de nucleotídeos às junções entre os segmentos de genes V(D)J dos receptores das células T e dos receptores das células B

desvio imune Interrupção de uma resposta imune em andamento como resultado da mudança na produção de citocinas: de tipo 1 para tipo 2 ou de tipo 2 para tipo 1

determinante antigênico A menor parte de um antígeno capaz de estimular a produção de anticorpos ou de ativar as células T (*veja* também epítopo)

dipeptídeo muramila Constituinte das micobactérias que é um adjuvante potencialmente útil para vacinas humanas

diplococos Cocos dispostos aos pares

divisão binária Processo de reprodução por meio do qual uma célula se divide em duas

DNA *Veja* ácido desoxirribonucleico

doença aguda Doença que apresenta início súbito e curta duração

doença assintomática Doença que não apresenta sintomas

doença autoimune Doença na qual o organismo produz anticorpos contra seus próprios tecidos

doença crônica Doença de progresso lento e duração longa

doença endêmica Doença que está sempre presente em uma comunidade ou região geográfica específica

doença epidêmica Doença cujo número de casos é maior que o normal em uma população durante determinado intervalo de tempo

doença esporádica Doença que ocorre ocasionalmente e, na maioria das vezes, afeta uma pessoa; não é endêmica nem epidêmica

doença secundária Doença que surge depois da doença inicial

doença transmissível Doença capaz de ser transmitida

dose infectante mínima Número mínimo de micro-organismos necessário para causar infecção

ecologia Ramo da biologia que trata das inter-relações entre os organismos vivos; abrange as relações dos organismos uns com os outros, dos organismos com o ambiente e com o balanço energético inteiro dentro de dado ecossistema

ecossistema Sistema ecológico que inclui todos os organismos e o ambiente no qual eles ocorrem naturalmente

edema Inchaço que resulta do acúmulo de líquido aquoso nas células, tecidos ou cavidades corporais

encefalite Inflamação ou infecção do encéfalo

encefalomielite Inflamação ou infecção do encéfalo e da medula espinhal

endocardite infecciosa Infecção do revestimento interno do coração (endocárdio)

endósporo Corpúsculo resistente formado no interior de uma célula bacteriana

endotoxina A porção lipídica do lipopolissacarídeo encontrado na parede celular das bactérias Gram-negativas;

enterotoxina Toxina bacteriana que afeta especificamente as células da mucosa intestinal

enzima de restrição Enzima que lisa o DNA no local de uma sequência específica de nucleotídeos

eosinófilo Tipo de leucócito polimorfonuclear com grânulos que se coram com corantes ácidos, como a eosina

epidemiologia Estudo das relações entre os diversos fatores que determinam a frequência e a distribuição das doenças

epissomo Elemento extracromossômico (plasmídeo) que pode ou não fazer parte do cromossomo da bactéria hospedeira ou se replicar e funcionar de maneira estável quando separado fisicamente do cromossomo

epíteto específico A segunda parte (segundo nome) do nome de uma espécie

epítopo Menor porção de um antígeno que se liga à região variável (V) de um anticorpo, do receptor das células B ou do receptor das células T

espécie Membro específico de dado gênero (p. ex., *Porphyromonas gingivalis* é uma espécie do gênero *Porphyromonas*). O nome de uma espécie particular é composto de duas partes — o nome do gênero (primeiro nome) e o epíteto específico (segundo nome); "sp." é a abreviatura do singular de espécie e "spp." é a abreviatura do plural de espécie

espiroqueta Bactéria com formato espiral (p. ex., *Treponema denticola*)

esporulação Produção de um ou mais esporos

estéril Livre de todos os micro-organismos vivos, inclusive de esporos

esterilização Destruição de todos os micro-organismos, inclusive de esporos

estreptocinase Cinase produzida por estreptococos

exotoxina Toxina liberada de uma célula; toxina extracelular (o oposto de endotoxina)

exsudato Qualquer líquido (p. ex., pus) que exsuda de tecidos, frequentemente como resultado de lesão, infecção ou inflamação

fagócito Célula que engloba partículas e as digere no interior de vacúolos citoplasmáticos

fase estacionária Fase do crescimento bacteriano durante a qual os organismos estão morrendo na mesma velocidade em que novos organismos estão sendo produzidos; a terceira fase de uma curva de crescimento bacteriano

fase *lag* Parte da curva de crescimento bacteriano durante a qual a multiplicação dos organismos é muito lenta ou pouco perceptível; a primeira fase da curva do crescimento bacteriano

fase log Fase logarítmica; a fase do crescimento bacteriano durante a qual ocorre multiplicação máxima por progressão geométrica; o gráfico do logaritmo (log) do número de organismos pelo tempo produz uma linha reta ascendente; a segunda fase da curva de crescimento bacteriano; também conhecida como fase de crescimento exponencial

fase prodrômica Período entre a infecção e o surgimento dos sintomas

fator de crescimento transformador beta (TGF-β) Citocina com atividade geralmente supressiva contra células secretoras de citocinas

fator de necrose tumoral (TNF) Citocina capaz de lesar células tumorais; o TNF-α e o TNF-β (também conhecido como linfotoxina) são mediadores importantes da inflamação e têm outras funções reguladoras imunes

fator estimulador de colônias Citocinas que estimulam a hematopoiese

fenótipo Propriedades exibidas por um ser vivo ou célula que resultam da expressão de seu genótipo

fermentação Via bioquímica anaeróbia na qual as substâncias são lisadas e há produção de energia e compostos reduzidos; o oxigênio não participa do processo

filamento axial Organela de locomoção das espiroquetas

fímbrias Filamentos curtos e finos, semelhantes a pelos, que partem da superfície da célula bacteriana; sinônimo de *pili* (*veja pili*)

fístula Conduto ou espaço tecidual revestido com epitélio e através do qual drenam pus ou líquidos

flagelo Organela de locomoção que se assemelha a um chicote

fômite Objeto inanimado ou substância capaz de absorver e transmitir um patógeno (p. ex., roupa de cama, toalhas)

fungo Micro-organismo eucarionte não fotossintetizante que é saprófita ou parasita

GALT *Veja* tecido linfoide associado ao intestino

gene de diversidade (D) Genes selecionáveis da região variável (V) das cadeias pesadas (H) do receptor das células B, das cadeias β do receptor das células T e das cadeias δ do receptor das células T, que contribuem para a diversidade dos repertórios de células B e T

gene de junção (J) Genes selecionáveis da região variável (V) dos receptores das células B e dos receptores das células T que contribuem para a diversidade dos repertórios de células B e T

gene Unidade funcional da hereditariedade que ocupa espaço específico (*locus*) em um cromossomo; é capaz de comandar a formação de uma enzima ou proteína

gênero Primeiro nome da nomenclatura binomial; contém espécies que apresentam relação estreita

genes V Genes que codificam a região variável dos anticorpos, dos receptores de células B e dos receptores de células T

gengivite Inflamação ou infecção da gengiva

genômica Estudo dos genes e de suas funções

genótipo Constituição genética completa de um indivíduo; todos os genes de um indivíduo

glicocálice Material extracelular que pode ou não estar firmemente aderido à superfície externa da parede celular (p. ex., cápsula, camada limosa)

globulina hiperimune Preparado que contém anticorpos específicos utilizados para impedir uma doença após exposição ao seu patógeno

gp120 Componente do envelope do vírus da imunodeficiência humana; é responsável pela ligação ao CD4

gp41 Componente do envelope do vírus da imunodeficiência humana; é responsável pela fusão com a membrana das células-alvo

granulócito Leucócito granular; neutrófilos, eosinófilos e basófilos são exemplos

granuloma Coleção de macrófagos, células epitelioides, células gigantes e fibroblastos formada em resposta à estimulação imune crônica, p. ex., após infecção persistente de macrófagos

granzimas Proteases granulares encontradas nas células T citotóxicas e nas células NK

hapteno Molécula pequena não antigênica que se torna antigênica quando combinada a uma molécula grande

HBV Vírus da hepatite B; agente etiológico da chamada "hepatite sérica"

HCV Vírus da hepatite C; agente etiológico da hepatite C

HDV Vírus da hepatite D; agente etiológico da hepatite D ou hepatite delta

hemólise Destruição das células vermelhas do sangue (eritrócitos) de modo que a hemoglobina é liberada para o ambiente circundante

hemolisina Enzima bacteriana capaz de provocar a lise dos eritrócitos, liberando a hemoglobina que eles contêm

hepatite Inflamação do fígado

heterótrofico Organismo que utiliza substâncias químicas orgânicas como fonte de carbono; às vezes é chamado de organotrófico

HGV Vírus da hepatite G; agente etiológico da hepatite G

hialuronidase Enzima bacteriana que quebra o ácido hialurônico; às vezes é denominada fator de difusão ou de disseminação porque possibilita que as bactérias invadam mais profundamente um tecido

hibridoma Célula híbrida produzida pela fusão de uma célula produtora de anticorpos com uma célula de mieloma; os hibridomas são imortais e produzem anticorpos monoclonais

hifas Tubos longos, ramificados e semelhantes a fios que contêm o citoplasma e as organelas de um fungo; são as unidades estruturais entrelaçadas dos bolores

hiperplasia Aumento do tamanho de um órgão resultante do aumento do número de suas células

hipersensibilidade Condição na qual há reação imune exagerada ou inapropriada que causa destruição ou inflamação tecidual

hipogamaglobulinemia Diminuição da quantidade da fração gama da globulina sérica, que inclui quantidade reduzida de imunoglobulinas

HIV Vírus da imunodeficiência humana; agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida

HLA *Veja* antígeno leucocitário humano

homeostase microbiana Estabilidade natural da microbiota residente de um local

hopanoides Moléculas que são semelhantes aos esteróis e estão presentes na membrana plasmática das bactérias

hospedeiro Organismo que alberga um parasita em seu interior ou em sua superfície

ICAM *Veja* molécula de adesão intercelular

idiotipo Regiões variáveis (V) de anticorpos, receptores de células B e receptores de células T

IFN *Veja* interferon

Igα, Igβ Proteínas associadas ao receptor de células B que auxiliam na transmissão dos sinais de ativação das células B

IgA Classe de imunoglobulinas com a importante função de proteger a superfície das mucosas contra patógenos

IgD Classe de imunoglobulinas encontrada na superfície das células B maduras

IgE Classe de imunoglobulinas que protege contra helmintos e é responsável pelos sintomas da alergia

IgG Classe importante de anticorpos da resposta imune secundária

IgM Classe importante de anticorpos da resposta imune primária

IL *Veja* interleucina

imunidade adaptativa Desenvolvimento de células B e/ou T especificamente ativadas após exposição a um antígeno

imunidade adquirida ativa Imunidade ou resistência adquirida como resultado da produção ativa de anticorpos e células T ativadas

imunidade adquirida Imunidade ou resistência adquirida em algum momento da vida de um indivíduo

imunidade inata Mecanismos protetores naturais presentes antes do contato com um antígeno

imunização ativa Estimulação do sistema imune por meio de vacinação com antígenos estranhos

imunização passiva Transferência de anticorpos pré-formados para indivíduo não imune; p. ex., a transferência placentária de anticorpos do tipo imunoglobulina G da mãe para o feto

imunocompetente Capaz de produzir resposta imune normal

imunocomprometido Condição de ser/estar suscetível a infecções que resulta de deficiência ou disfunção do sistema imune

imunodeficiência Estado no qual o sistema imune apresenta deficiência de um tipo específico de resposta imune

imunoglobulina intravenosa Anticorpos de doadores normais que são reunidos e utilizados para fornecer proteção passiva contra infecções em pacientes com deficiência de anticorpos

imunoglobulina Proteínas constituídas de duas cadeias polipeptídicas leves e duas cadeias polipeptídicas pesadas que funcionam como anticorpos

imunossupressão Condição na qual um indivíduo é incapaz de elaborar uma resposta imune normal como resultado de supressão ou depressão de seu sistema imune

in vitro Em ambiente artificial, como o laboratorial

in vivo Em organismo vivo; utilizado em referência ao que ocorre no interior de um organismo vivo

infecção adquirida na comunidade Qualquer infecção adquirida fora do ambiente hospitalar

infecção assintomática Presença de um patógeno no organismo, sem sintomas de doença

infecção generalizada Infecção que se disseminou por todo o organismo; também conhecida como infecção sistêmica

infecção latente Infecção assintomática capaz de manifestar sintomas sob circunstâncias específicas ou quando ativada

infecção nosocomial Infecção adquirida durante hospitalização

infecção oportunista Infecção que apenas ocorre em pacientes imunossuprimidos ou imunodeficientes

infecção sistêmica *Veja* infecção generalizada

inflamação Processo que engloba um complexo dinâmico de reações citológicas e histológicas induzido por lesão ou estimulação anormal realizada por agentes físicos, químicos ou biológicos

interferon (IFN) Classe de pequenas glicoproteínas antivirais produzidas por células infectadas com vírus animal; são específicas para uma célula e também para uma espécie, mas não são específicas para um vírus. Os interferons são mediadores que aumentam a resistência às infecções virais: o IFN-α é produzido pelos leucócitos, o IFN-β pelos fibroblastos e o IFN-γ pelas células T ativadas e pelas células NK; o IFN-γ tem numerosos efeitos sobre a modulação das respostas imunes

interleucina (IL) Mediador envolvido na sinalização entre células do sistema imune

intermediários reativos do oxigênio Produtos citotóxicos de fagócitos responsáveis pela eliminação de micro-organismos

ISCOM *Veja* complexo imunoestimulante

isotipo Classe de imunoglobulina; depende do tipo de gene da região constante (C) da cadeia pesada utilizada

latência incorporação de genes virais nos genes da célula hospedeira sem produção observável de vírions

lecitina Nome dado a vários tipos de fosfolipídios que são constituintes essenciais de células animais e vegetais

lecitinase Enzima bacteriana capaz de lisar a lecitina

leucocidina Enzima bacteriana capaz de destruir leucócitos

leucócito polimorfonuclear Célula fagocítica cujo núcleo é composto de dois ou mais lobos

ligante CD40 (CD40L) Molécula da superfície das células T auxiliares que se liga à molécula CD40 da superfície das células apresentadoras de antígenos e é capaz de transmitir o segundo sinal de ativação

linfadenite Inflamação de um ou mais linfonodos

linfadenopatia Processo mórbido que afeta um ou mais linfonodos

linfocinas Mediadores proteicos solúveis liberados pelos linfócitos sensibilizados; os exemplos incluem os fatores quimiotáticos e as interleucinas; as linfocinas representam uma categoria de citocinas

linfócito B Linfócito derivado da medula óssea, que após estímulo antigênico se diferencia em plasmócitos, os quais produzem anticorpos

linfócito Célula que expressa especificidade imunológica e é responsável pelas respostas imunes adaptativas

linfócito T Subconjunto de linfócitos que reconhece peptídeos antigênicos relacionados com as moléculas das classes I e II do complexo principal de histocompatibilidade. *Veja* célula T citotóxica, célula T auxiliar, célula T supressora

linfocitose Aumento do número de linfócitos no sangue

linfonodo Tecido linfoide secundário que drena líquidos dos tecidos e concentra antígenos estranhos para as células apresentadoras de antígenos

linfotoxina Citocina proinflamatória, também conhecida como fator de necrose tumoral β

liofilização Desidratação por congelamento; método para preservar micro-organismos e alimentos

lipopolissacarídeo Macromolécula composta de lipídio e polissacarídeo combinados; é encontrada na parede das bactérias Gram-negativas

líquido do sulco gengival exsudato semelhante ao soro e que banha o sulco gengival. Tem influência considerável sobre a ecologia dessa região ao levar (1) nutrientes para a comunidade microbiana e (2) componentes do sistema imune e outras defesas do hospedeiro

lisossomo Vesícula envolta por membrana; contém diversos tipos de enzimas digestivas, inclusive lisozima, e é encontrada no citoplasma das células eucarióticas

lisozima Enzima digestiva encontrada nos lisossomos, lágrimas e outros líquidos corporais; destrói principalmente a parede das células bacterianas

MAC *Veja* complexo de ataque à membrana

macrófago Célula fagocítica grande que se origina de um monócito

mal-estar Sensação generalizada de desconforto ou intranquilidade

MALT *Veja* tecido linfoide associado às mucosas

mascaramento antigênico Ligação de moléculas próprias do organismo, normais e não imunogênicas à superfície de um parasita para que a natureza estranha deste último ao corpo humano seja mascarada

mastócitos Células que apresentam receptores para imunoglobulina E e liberam mediadores de inflamação e alergia

maturação da afinidade Introdução de mutações pontuais em genes da região variável de imunoglobulinas; essas mutações aumentam a força de ligação do anticorpo ao antígeno

medula óssea Órgão linfoide primário; local onde ocorre a produção e o desenvolvimento das células sanguíneas

meio enriquecido Meio de cultura que possibilita o isolamento de micro-organismos exigentes colhidos de amostras e seu crescimento em ambiente laboratorial

meio seletivo Meio de cultura que permite o crescimento de certos micro-organismos ou grupo de micro-organismos enquanto inibe o crescimento de todos os demais

membrana celular Limite protoplasmático de todas as células; controla a permeabilidade e participa de outras funções importantes

membrana nuclear Membrana que circunda os cromossomos e o nucleoplasma de uma célula eucariótica

memória imunológica Sobrevida de certas células T e B após o encontro inicial com um antígeno; tais células são capazes de produzir resposta imune acelerada e aumentada ao encontrar posteriormente com o mesmo antígeno

meningite Inflamação ou infecção das meninges

mesófilo Micro-organismos que tem crescimento ótimo sob temperaturas entre 25-40 °C; esses organismos são chamados de mesofílicos

mesossomo Organela das células procarióticas (uma invaginação da membrana citoplasmática) possivelmente envolvida na respiração celular

metabolômica Análise global dos metabólitos — pequenas moléculas geradas no processo do metabolismo

MHC *Veja* complexo principal de histocompatibilidade

micélio Colônia de fungos; é composto de uma massa de hifas entrelaçadas

micologia Ramo da ciência que estuda os fungos

micose Doença causada por fungos

microbiota residente Micro-organismos que vivem sobre organismo saudável ou dentro dele, relativamente permanentes. Também chamada de microbiota nativa ou normal

microbiota transitória Membros temporários da microbiota nativa que estão "em trânsito" (p. ex., *Escherichia coli* na cavidade oral)

micrômetro Unidade de comprimento que equivale a um milionésimo do metro (μm)

mielite Inflamação ou infecção da medula espinhal

miocardite Inflamação do miocárdio (as paredes musculares do coração)

mitose Processo de reprodução celular que consiste em uma sequência de modificações do núcleo que resulta na formação de duas células-filhas com cromossomos e DNA iguais aos da célula original

modulação antigênica Perda do antígeno da superfície celular após a ligação do anticorpo

molécula coestimuladora Molécula que estimula o segundo sinal de ativação

molécula de adesão intercelular (ICAM) Molécula que interage com as superfícies das células para auxiliar o contato entre elas

molécula de adesão Molécula da superfície celular que aumenta as interações intercelulares

monocina Mediador proteico solúvel liberado pelos monócitos e macrófagos ativados; as monocinas representam uma categoria de citocinas

monócito Leucócito mononuclear relativamente grande; os monócitos presentes no sangue diferenciam-se em macrófagos, que residem nos tecidos

monotríquio Que tem apenas um flagelo

morte celular programada Autodestruição de células que não recebem sinais especiais para sobreviver

móvel Que tem a capacidade de se mover

mucocutâneo Que afeta tanto a pele quanto as membranas mucosas

mutação Alteração herdável do caráter de um gene; mudança na sequência dos pares de bases de uma molécula de DNA

mutante Fenótipo no qual uma mutação se manifesta

mutualismo Relação simbiótica da qual ambas as partes se beneficiam

nanômetro Unidade de comprimento que equivale a um bilionésimo do metro (nm)

necrose Morte de tecidos ou células

nefrite Inflamação dos rins

neoplasia Literalmente "crescimento novo" de células, mas o termo geralmente é usado para tumores benignos ou malignos

neurotoxina Toxina bacteriana que atua no sistema nervoso

neutrófilo Tipo de granulócito encontrado no sangue; seus grânulos contêm substâncias neutras que não atraem corantes ácidos nem básicos; também é chamado de célula polimorfonuclear (PMN)

nicho A função ou o papel de um organismo em um hábitat. Consequentemente, as espécies com nichos idênticos competem entre si

NK *Veja* células assassinas naturais; um tipo de linfócito

núcleo A porção de uma célula eucariótica que contém o nucleoplasma, os cromossomos e os nucléolos

nucléolo Porção densa do núcleo; local onde o RNA ribossômico (RNAr) é produzido

nucleoplasma Porção do protoplasma de uma célula que está dentro do núcleo

nucleotídeo Unidade básica ou bloco de construção dos ácidos nucleicos; cada nucleotídeo consiste em uma purina ou pirimidina combinada a uma pentose (ribose ou desoxirribose) e a um grupo fosfato

oclusal Superfície localizada na parte de superior dos dentes posteriores

oligonucleotídeo Substância composta por pequeno número de nucleotídeos; é utilizado para detectar sequências complementares dentro de um gene

oncogene Gene expresso em células malignas; o produto desse gene pode resultar na regulação anormal do crescimento

oncogênico Capaz de causar câncer

ooforite Inflamação ou infecção de um ovário

oportunista Micro-organismo com potencial de causar doença quando surge uma oportunidade (p. ex., infecções por outros micro-organismos quando a resistência está baixa pela ação do vírus da imunodeficiência humana), mas que, sob circunstâncias normais, não causa doença; também chamado de patógeno oportunista

opsonina Substância (anticorpo ou componente do complemento) que intensifica a fagocitose

opsonização Facilitação à fagocitose. Cobertura de partículas com anticorpos ou produtos do complemento para permitir a ligação aos receptores de Fc ou aos receptores de C localizados sobre os fagócitos

órgãos linfoides primários Locais onde ocorre o desenvolvimento dos linfócitos: a medula óssea e o timo

órgãos linfoides secundários Linfonodos, baço e tecido linfoide associados às mucosas são os locais onde os linfócitos se encontram e respondem a um antígeno

osteomielite Inflamação do tecido ósseo causada geralmente por infecção

óxido nítrico Produto citotóxico importante das células fagocitárias; é responsável pela eliminação dos micro-organismos

parede celular Camada rígida mais externa da célula (bacteriana, fúngica e vegetal)

PCR *Veja* reação em cadeia da polimerase

perforina Molécula liberada pelas células T citotóxicas e pelas células assassinas naturais; polimeriza-se sobre a membrana das células-alvo, formando assim canais transmembranares

pericoronite Infecção ao redor da coroa de um dente em erupção

periodontopatógeno Organismo implicado na etiologia da doença periodontal

pielonefrite Inflamação de certas áreas dos rins, quase sempre o resultado de infecção bacteriana

pili Sinônimo: fímbrias; um *pilus* especializado, denominado *pilus* sexual, pode formar uma ligação entre a célula receptora e a célula doadora durante a conjugação bacteriana (principalmente das bactérias Gram-negativas)

***pilus* sexual** *Pilus* especializado por meio do qual uma célula bacteriana (a célula doadora) transfere material genético para outra célula bacteriana (a célula receptora) durante a conjugação

piogênico Que produz pus; que leva à produção de pus

pirimidina Molécula encontrada em certos nucleotídeos e, portanto, nos ácidos nucleicos; a timina e a citosina são pirimidinas encontradas no DNA, e a citosina e a uracila, no RNA

pirogênio Agente que provoca a elevação da temperatura corporal; agente pirogênico

placa dentária Depósito aderente localizado na superfície dos dentes e constituído de bactérias, produtos extracelulares bacterianos e polímeros de origem salivar. Atualmente denominada biofilme dentário.

placas de Peyer Agregados de tecido linfoide localizados na parte inferior do íleo

pleiotropia Que tem várias atividades diferentes. Utilizado especialmente na descrição das citocinas

população autóctone Membro característico da comunidade microbiana de um hábitat

portador convalescente Pessoa que não exibe mais os sinais de determinada doença infecciosa, mas que continua a hospedar e a transmitir o patógeno durante o período de convalescência (p. ex., hepatite B)

portador Indivíduo com infecção assintomática que pode ser transmitida para outros indivíduos suscetíveis

precauções universais Medidas de segurança adotadas pelos trabalhadores da área da saúde para se proteger de infecções cruzadas; como regra, todos os pacientes são tratados como se fossem portadores de infecção

primeiro sinal Sinal de ativação liberado por intermédio do receptor das células B ou do receptor das células T; sozinho, esse sinal não é suficiente para ativar as células B ou T

príon Partícula proteinácea infecciosa que é o agente de doenças crônicas lentamente progressivas como a nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vCJD); o menor agente infeccioso conhecido

procedimentos imunodiagnósticos Procedimentos de exames diagnósticos que utilizam os princípios da imunologia; usados para detectar antígenos ou anticorpos de amostras clínicas

processamento dos antígenos Digestão de moléculas antigênicas complexas até a formação de peptídeos curtos, montagem dos complexos peptídeo-complexo principal de histocompatibilidade e transporte dos complexos para a superfície celular das células apresentadoras de antígenos

processamento endógeno Processamento de proteínas intracelulares, inclusive daquelas dos patógenos intracelulares, seguido da associação do produto às moléculas da classe I do complexo principal de histocompatibilidade para posterior reconhecimento pelas células T citotóxicas

processamento exógeno Processamento de proteínas extracelulares endocitadas que são associadas às moléculas da classe II do complexo principal de histocompatibilidade para reconhecimento pelas células T auxiliares

profilaxia Prevenção de uma doença ou de um processo que pode levar a uma doença

proteína C reativa Proteína de fase aguda que facilita a fagocitose de bactérias

proteínas de fase aguda Proteínas cuja concentração se eleva rapidamente nos líquidos corporais após lesão tecidual ou infecção e que reduzem o dano inflamatório tecidual

proteômica Estudo em grande escala das proteínas, particularmente da estrutura e da função de cada uma

proteossomo Organela responsável pelo processamento de proteínas citoplasmáticas em peptídeos que posteriormente são apresentados como antígenos

protoplasma Substância semilíquida encontrada no interior das células; o citoplasma e o nucleoplasma são exemplos de protoplasma

protozoários Eucariontes unicelulares encontrados na água e no solo; alguns são patogênicos (p. ex., *Entamoeba oralis*, encontrada na boca)

proximal Superfície entre dentes adjacentes

purina Molécula encontrada em certos nucleotídeos e, portanto, em ácidos nucleicos; a adenina e a guanina são purinas encontradas tanto no DNA quanto no RNA

pus Produto líquido da inflamação que contém leucócitos, fragmentos de tecidos e bactérias mortas.

quimiocina Citocina pertencente a uma família de citocinas de baixo peso molecular que está envolvida no tráfego de linfócitos

quimiotaxia Migração de células, sobretudo de fagócitos, para local com alta concentração de um fator quimiotático

quitina Polissacarídeo encontrado na parede das células fúngicas, mas não na parede das células de outros micro-organismos

reação em cadeia da polimerase (PCR) Método de produção de várias cópias de DNA que utiliza enzimas denominadas polimerases; esse processo de amplificação pode ser usado para detectar micro-organismo presente em número pequeno de células

reatividade cruzada Ligação de um anticorpo, receptor de células B ou receptor de células T a um antígeno diferente daquele que induziu a ativação

receptor das células T (TCR) Heterodímeros (αβ ou γδ) da superfície das células T que reconhecem os peptídeos antigênicos apresentados pelas moléculas do CPH da superfície das células apresentadoras de antígenos e se ligam a eles

receptor de células B (BCR) Moléculas de superfície (Ig) encontradas nas células B; reconhecem os antígenos e ligam-se a eles

receptores de Fc Moléculas de superfície de fagócitos e células NK que se ligam às células-alvo cobertas de anticorpos

redundância Que tem a mesma atividade de várias outras moléculas. Termo usado principalmente na descrição de citocinas

região C Região constante de um anticorpo, do receptor das células B ou do polipeptídeo do receptor das células T

região V Parte de um anticorpo, do receptor de células B ou do receptor de células T responsável pela ligação a um epítopo específico

reservatório de infecção Material vivo ou não vivo dentro do qual ou sobre o qual um patógeno se multiplica e/ou se desenvolve

resistência à colonização A capacidade da microbiota residente de impedir a colonização por espécies exógenas

resposta anamnésica Resposta imune que ocorre após a exposição a um antígeno para o qual o indivíduo já foi sensibilizado; também conhecida como resposta secundária ou resposta de memória

resposta primária Resposta imune que ocorre na primeira exposição a determinado antígeno

resposta secundária Resposta imune que ocorre quando as células B ou T de memória encontram um antígeno pela segunda vez (ou terceira vez ou quarta etc.)

retículo endoplasmático Rede de túbulos e sacos achatados citoplasmáticos presentes em uma célula eucarionte

retrovírus Vírus que transcreve seu RNA em DNA e depois em RNA novamente; esse processo é realizado na presença da enzima transcriptase reversa

ribossomo Organela presente nas células procarióticas e eucarióticas; é o local da síntese das proteínas

RNA mensageiro (RNAm) Tipo de RNA que contém exatamente a mesma informação genética que um único gene da molécula de DNA

RNA polimerase Enzima necessária para a transcrição (*veja* transcrição)

RNA ribossômico (RNAr) Tipo de molécula de RNA encontrado nos ribossomos

RNA transportador (RNAt) Tipo de molécula de RNA que é capaz de se combinar com um aminoácido específico e, dessa forma, ativar-se; está envolvido na síntese de proteínas (tradução); o anticódon localizado em uma molécula de RNAt reconhece o códon localizado em uma molécula de RNAm

RNAm *Veja* RNA mensageiro

RNAr RNA ribossômico

saprófita Nome dado ao organismo que vive de matéria orgânica morta ou em decomposição

segundo sinal Segundo sinal de ativação necessário para ativar uma célula linfoide; no caso das células T, o segundo sinal é mediado pela ligação de CD28 à molécula B7 localizada em uma célula apresentadora de antígenos; no caso das células B, a molécula CD40 precisa se ligar ao ligante CD40L localizado na superfície das células T auxiliares

seleção clonal Processo por meio do qual um antígeno induz um linfócito específico para esse antígeno a proliferar a fim de produzir grande quantidade de células filhas que reagirão a um antígeno idêntico

seleção negativa Depleção de timócitos com receptores de células T que se ligam fortemente ao complexo peptídeos próprios-complexo principal de histocompatibilidade

seleção positiva Processo que permite a sobrevivência dos timócitos cujos receptores de células T se ligam com baixa afinidade aos complexos autopeptídeos-moléculas do complexo principal de histocompatibilidade

seleção tímica Deleção de timócitos potencialmente autorreativos e retenção de timócitos capazes de reconhecer os peptídeos estranhos apresentados pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade

septicemia Presença de grande quantidade de bactérias na corrente sanguínea, com consequente invasão de orgãos e tecidos

sequestro Região de tecido ósseo necrosado

sialadenite Infecção das glândulas salivares

sialagogo Substância que estimula a produção de saliva

sialólito Cálculo da glândula salivar

simbiose Convivência ou associação estreita de dois organismos diferentes

sinapse imunológica Complexo de sinalização formado entre uma célula apresentadora de antígenos e uma célula T

sincício Célula gigante multinucleada formada pela fusão de várias células

síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) Estágio final da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana na qual o paciente apresenta contagem baixa de células T $CD4^+$ e sofre infecções oportunistas, tumores malignos e/ou encefalopatia/demência

síndrome de Sjögren Síndrome caracterizada por secura na boca (xerostomia) e olhos, e artrite reumatoide

sinergia Conforme utilizado neste livro, trata-se da ação conjunta de dois ou mais micro-organismos, de modo que a ação combinada é maior que a ação de cada um tomada de modo isolado (p. ex., quando dois micro-organismos têm ação maior do que a ação que cada um poderia realizar sozinho)

SLPI Inibidor da protease dos leucócitos da saliva (proteína rica em prolina encontrada na saliva que inibe vírus, como o vírus da imunodeficiência humana)

sorologia Ramo da ciência que trata do soro e dos testes sorológicos

subgengival Abaixo da margem da gengiva; por exemplo, relativo a uma amostra colhida do sulco gengival ou da bolsa periodontal

substrato Substância que é afetada ou modificada por uma enzima

sucessão autogênica Sucessão bacteriana influenciada por fatores microbianos; por exemplo, o metabolismo da espécie pioneira reduz o potencial de oxidorredução durante o desenvolvimento da placa e esse fato permite que anaeróbios obrigatórios colonizem o local

sucessão bacteriana Padrão de desenvolvimento de uma comunidade de micro-organismos

sulco gengival Hábitat protegido formado onde os dentes irrompem da gengiva

superantígeno Molécula que estimula um subconjunto de células T ao se ligar à cadeia β V do receptor das células T e ao complexo principal de histocompatibilidade de classe II

superinfecção Supercrescimento de um ou mais micro-organismos específicos, frequentemente de micro-organismos que são resistentes a um agente antimicrobiano que o paciente está recebendo

taxonomia Classificação sistemática de seres vivos

tecido linfoide associado ao intestino (GALT) Acúmulos de tecido linfoide secundário associados ao trato gastrointestinal

tecido linfoide associado às mucosas (MALT) Agregados dispersos, não encapsulados e compostos de células linfoides; estão posicionados para proteger as principais passagens pelas quais os micro-organismos entram no organismo (tratos alimentar, respiratório e geniturinário)

técnica antisséptica Medidas que são tomadas para garantir a ausência de patógenos vivos

tecnologia do DNA recombinante Manipulação artificial de segmentos do DNA de um organismo para o DNA de outro organismo para permitir a clonagem do gene e a síntese do produto genético específico

tempo de geração Tempo necessário para que uma célula se divida em duas; também denominado tempo de duplicação

termófilo Micro-organismo que prolifera à temperatura de 50 °C ou superior; esses organismos são denominados termofílicos

teste de aglutinação Procedimento laboratorial que resulta em aglutinação, geralmente após a reação entre anticorpos e determinantes antigênicos de partículas

teste sorológico Teste imunodiagnóstico realizado no soro

tetanolisina Neurotoxina produzida pelo bacilo do tétano

tetanospasmina Neurotoxina produzida pelo *Clostridium tetani*; causa tétano

TGF *Veja* fator de crescimento transformador

T_H0 Célula T auxiliar recém-ativada que secreta ampla gama de linfocinas

T_H1 Célula T auxiliar que produz interleucina 2, interferona γ e linfotoxina, e induz a ativação de macrófagos

T_H2 Célula T auxiliar que produz interleucina 4 (IL-4), IL-5 e IL-10 e induz a ativação das células B

timo Órgão da cavidade mediastinal localizado na frente do coração e acima dele. Órgão linfoide primário relacionado ao desenvolvimento dos linfócitos T

timócito Precursor das células T maduras

TNF *Veja* fator de necrose tumoral

tolerância periférica Indução de responsividade inespecífica nas células T antiantígenos próprios que sobreviveram à seleção negativa no timo

tolerância Reatividade inespecífica a um antígeno

tonsilas Tecido linfoide secundário da faringe

toxemia Presença de toxinas no sangue, principalmente durante a septicemia

toxigenicidade Capacidade de produzir uma toxina — uma medida da virulência; o organismo capaz de produzir uma toxina é denominado toxigênico

toxina botulínica Neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*; causa botulismo

toxina Conforme utilizado neste livro, trata-se de uma substância tóxica produzida por um micro-organismo

toxina eritrogênica Toxina bacteriana que produz vermelhidão, geralmente na forma de exantema

toxoide Toxina que foi modificada artificialmente com o fim de destruir sua toxicidade, mas que retém sua antigenicidade; os toxoides são utilizados como vacinas (p. ex., toxoide tetânico)

tradução Processo por meio do qual RNAm, RNAt e ribossomos dão origem a proteínas a partir de aminoácidos; síntese de proteínas

transcrição Transferência do código genético de um tipo de ácido nucleico para outro; geralmente, a síntese de uma molécula de RNAm a partir de uma fita-molde de DNA

transcriptase reversa Enzima que converte RNA em DNA

transcriptômica O estudo do transcriptoma, o conjunto completo de transcritos de RNA produzidos pelo genoma em qualquer momento

transdução Transferência de material genético (e de sua expressão fenotípica) de uma célula bacteriana para outra por intermédio de bacteriófagos

transfecção Introdução de um segmento de DNA em genes de outro organismo

transformação Em genética microbiana, é a transferência de informação genética entre bactérias por meio da captação de DNA livre. As bactérias capazes de captar DNA livre são denominadas "competentes"

transportador associado ao processamento de antígenos (TAP) Molécula responsável pelo transporte de peptídeos do proteossomo para o retículo endoplasmático para posterior associação ao complexo principal de histocompatibilidade de classe I

tratamento empírico Aquele que é prescrito (geralmente antibióticos) sem ter como base exames laboratoriais

troca de isotipo Mudança da expressão de um gene de cadeia pesada da imunoglobulina na extremidade 5′ por uma célula B para a expressão de um gene de cadeia pesada a jusante da sequência

trombo Coágulo de sangue dentro de um vaso

uretrite Inflamação ou infecção da uretra

urticária Reação vascular da pele frequentemente causada por reação alérgica

vacina anti-idiótipo Anticorpo antipatógeno com propriedades imunoestimulantes similares àquelas do patógeno

vacina de micro-organismos vivos atenuados Vacina constituída de micro-organismos cuja virulência está reduzida como resultado de cultura sob condições desfavoráveis

vacina de subunidades Vacina que emprega apenas subunidades imunogênicas de um patógeno, e não o organismo inteiro

vacina inativada Organismos inteiros mortos, produtos de organismos ou partes de organismos que desencadeiam respostas imunes protetoras

vacina recombinante Vacina produzida pela tecnologia do DNA recombinante

vacina sintética de peptídeos Vacina que emprega apenas epítopos peptídicos de um patógeno

vacinação Estimulação de resposta imune específica contra determinado patógeno a fim de fornecer proteção contra a exposição natural a esse patógeno

vacinas genéticas Segmentos de RNA ou DNA específicos de um patógeno que são capazes de induzir a expressão de proteínas do patógeno, a imunidade mediada por células e a imunidade humoral

vacúolo Espaço de armazenamento celular limitado por membrana

variação antigênica maior Troca de segmentos grandes de material genético entre vírus que resulta em alterações significativas na antigenicidade

variação antigênica menor Pequenas alterações estruturais nos antígenos virais resultantes de mutações pontuais

variação antigênica Modificação da estrutura dos antígenos do patógeno

vegetação Coágulo de sangue localizado no revestimento interno do coração ou endocárdio

vetor Animal invertebrado (p. ex., ácaro, mosquito) capaz de transmitir patógenos entre os vertebrados

via alternativa Ativação do complemento independemente de anticorpos e, com frequência, induzida por produtos bacterianos, como endotoxinas e lipopolissacarídeos

via clássica Ativação do complemento por complexos antígeno-anticorpo

vírion Partícula viral infecciosa completa

virulência Medida da patogenicidade; a capacidade de invasão e a toxigenicidade contribuem para a virulência

vírus da imunodeficiência humana (HIV) Vírus que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida

vírus Micro-organismo acelular que é menor que uma bactéria; parasita intracelular

xerostomia Secura da boca, geralmente causada pela disfunção das glândulas salivares

zoonose Doença infecciosa ou infestação transmissível dos animais para os humanos

Índice

Páginas com números seguidos por "f" indicam figuras e por "t" indicam tabelas.

A

abscesso apical *ver* infecções dentoalveolares
abscesso cerebral, 196
abscesso dentoalveolar, 277–278
  amostras de pus, 278
  características clínicas, 278
  disseminação
    direta, 277
    indireta, 277–278
  manejo, 278
  microbiologia, 278, 280f
  sequelas, 277–278, 279f
  vias de infecção, 277
abscesso frio, 293
abscesso/periodontite periapical *ver* infecções dentoalveolares
abscesso periodontal, 280–281
abscesso peritonsilar, 178
abscessos
  análise laboratorial do pus, 47–48, 49f
  cerebral, 196
  dentoalveolar, 277–278
  "frio", 293
  na osteomielite supurativa, 281
  periapical/apical *ver* abscesso dentoalveolar
  periodontal, 267t, 280–281
  peritonsilar, 178
  renal, 209f
aciclovir, 65t, 73–74, 74f
  para hepatite C, 225
  para herpes simples, 161, 290
  para varicela-zóster, 162
acidentes com agulhas, 302
ácido fusídico, 65t, 72
  na osteomielite, 198
  para estafilococos, 120
  para lesões associadas à *Candida*, 287
ácidos micólicos, 9
acne, 216
actinomicose, 125
actinomicose cervicofacial, 282
Actinomyces spp., 125, 245
  A. bovis, 282
  A. gerencseriae, 125
  A. israelii, 125–126, 271, 282, 296
  A. naeslundii, 263, 271, 282
  A. odontolyticus, 263
  A. viscosus, 260–261
  coinfecção, 125, 133
  colônias em ágar sangue, 125, 126f
  histopatologia da lesão, 126f
  na cárie, 260–261
  na cavidade oral, 252
  na gengivite, 271
açúcares, cariogênico, 259
adenovírus, 28, 159
  doenças causadas, 159
  e câncer, 168
adesão/aderência, 8–9
  a superfícies do hospedeiro, 36
  Candida spp., 171
  coagregação (coadesão), 253
  e colonização, 266
  e sistema complemento, 82
  E. coli, 138
  F. nucleatum, 147
  formação do biofilme dentário, 252
aeróbios obrigatórios, 15, 15f, 15t
aerossóis, 302t, 307
aflatoxina, 170–171
ágar, 50, 52t
  preparo/inoculação, 52f
  seletivo, 51t
ágar chocolate, 52t
ágar CLED, 52t
ágar dextrose e batata, 170
ágar extrato de levedura e carvão, 51t
ágar MacConkey, 51t
ágar manitol salgado, 51t
ágar *mitis salivarius*, 51t
ágar nutriente, 52t
ágar para teste de sensibilidade de antibióticos, 52t
ágar Sabouraud, 51t, 170
ágar sangue, 50–53, 52t
ágar TCBS, 51t
ágar Thayer–Martin, 51t
agentes/terapia antimicrobiana, 64–74
Aggregatibacter spp., 131, 246–247
  A. actinomycetemcomitans, 92, 92t, 133, 282
    na periodontite agressiva, 268, 273
    na periodontite crônica, 272
    testes microbiológicos, 275
aglutinação, 55
aglutinação ao látex, 55, 118–119
aglutininas, 251t
agrupamento de Lancefield, 115
água
  água fervente, segurança da, 315
  recipientes para ferver água, 320–321
  ver também canetas de alta rotação (*dental unit water lines* — DUWLs)
água fervente, segurança da, 315
água peptona, 52t
AIDS *ver* HIV/AIDS
alcoóis, 317
"álcool do açúcar", 259
álcool propílico, 317
aldeídos, 317
alergia, 86
ambiente bucal, 248–250
amigdalite (dor de garganta), 178
amilase, salivar, 90
aminoglicosídeos, 140
  resistência à, 68t
amostras de pus
  análise, 47–48, 49f
  coleta, 59, 278, 282
  vias de infecção, 278f
amostras *ver* espécimes/amostras
amoxicilina, 69–70
  dosagem, 67
  e β-lactamase, 69, 69f
  na sialadenite bacteriana, 296
  para actinomicetos, 125–126
  para *Borrelia*, 149
  para bronquite, 182
  para endocardite infecciosa, 192t
  para estafilococos, 120
  para gonorreia, 209
ampicilina, 65t, 69–70
  causando diarreia, 128, 204
  para bronquite, 182
  para endocardite infecciosa, 192t
  para *Haemophilus*, 132
  para *Shigella*, 202
amplificação molecular
  diagnóstico rápido
    bacteriana, 61t
    viral, 61, 61t
  ver também reação em cadeia da polimerase
amplificação randômica de DNA polimórfico (RAPD), 23–24
anaeróbios facultativos, 15, 15f, 15t
anaeróbios obrigatórios, 15, 15f, 15t
"anaeróbios pigmentados de negro", 247
análise de enzimas de restrição, 24
análogos de DNA, 173
anestesia, geral, 186
anfotericina, 65t, 73
  para candidíase, 173, 284, 286
  para criptococose, 174
  para infecções por fungos dimórficos, 175
  para lesões associadas à *Candida*, 287
angina de Ludwig, 278–280
angina de Vincent, 147, 149, 181
antibacterianos, 68–72
antibióticos
  e diagnóstico microbiológico, 47
  na actinomicose, 282
  na cólera, 141
  na osteomielite supurativa, 282
  no abscesso dentoalveolar, 278
  no abscesso periodontal, 281
  para patógenos do biofilme dentário, 269

supercrescimento de *C. albicans*, 208
antibióticos de amplo espectro, 65
antibióticos de espectro estreito, 65
anticorpos, 95
detecção, 55–56
na doença periodontal, 267
ver também imunoglobulinas; *anticorpos específicos*
anticorpos anti-idiotípicos, 101, 108f
como vacinas, 111, 112f
anticorpos anticapsulares, 37
anticorpos anticardíacos, 104–105, 105f
antifúngicos, 72–73, 72t
recentes, 73
antígeno do treponema, 211–212
antígeno lipoidal, 211
antiprotozoários, 71
antipseudomonas, 68t
antissepse, 309
definição, 310
antissépticos
cuidado das mãos, 306t
na odontologia, 317
antitoxina
difteria, 123
tétano, 128
antitripsina α1, 81
antivirais, 73–74
natural, na saliva, 89
aortite, 189f
aparelho ortodôntico como hábitat, 250
aparelhos ortodônticos (dentários), microbiota oral, 250, 252
aparelhos protéticos como hábitat, 250
apolactoferrina, 251t
apoptose *ver* morte celular programada
apresentação do antígeno, 97–99, 99f
aprons, 305
archaea, 6
características diferenciais, 7t
armazenamento/cuidado com equipamento estéril, 314–315
artrite
reativa, 197
séptica aguda, 197
assepsia, laboratorial, 321
ataque à membrana, 83f
ativação, 96–97
atrofia papilar central da língua, 287–288
autoclaves, 312f, 314t
controle de qualidade, 314
guia para itens odontológicos, 318t–319t
na odontologia, 312
tempo de esterilização, 313t
testes diários, 314
tipos, 312
uso correto dos, 313–314
autoimunidade, 86–87
na doença por protozoários, 109
na febre reumática, 179
autótrofos, 14
azitromicina, 192t
azois, 73, 173

B

Bacillus spp., 128–129
B. anthracis, 104, 129
B. cereus, 40, 129, 204
B. stearothermophilus, 129
B. subtilis, 129
formação de esporos, 10
testes para esporos, 310
bacilos, 8
bacitracina, 65f, 65t
bactéria
acidorresistentes, 9
adesão, 8
características diferenciais, 7t
crescimento de
anaeróbia/aeróbia, 15
ciclo, 14
necessidades, 14
regulação, 14–15
taxa, 14
espécies não cultiváveis, 12, 23f, 24, 248
estrutura, 8–10
fisiologia, 14–15
formas L, 9
genética, 15–20
identificação, 9
espécies não cultiváveis, 23f, 24
imunidade para, 104–105
invasividade, 37–38
mecanismos de defesa do hospedeiro, 104
evasão, 104
fagocitose, 37, 104
morfologia, 6–8, 8f
motilidade, 8
nutrição, 14
pilus sexual, 8
produção de enzimas, 9
reprodução/replicação, 6, 10, 14
taxonomia, 11–12
tipagem, 11–12, 24, 119
tipo sorológico, 9
ver também bactéria Gram-negativa; bactéria Gram-positiva; *microrganismos específicos*
bactéria acidogênica, 261
bactéria acidorresistente, 9
bactéria acidúrica, 261–262
bactéria aeróbia, 15, 15f, 15t
bactéria anaeróbia, 15f, 15t
pigmentação negra, 247
cultura, 53
"bactéria comedora de carne", 215–216
bactéria do complexo vermelho, 145–146
bactéria Gram-negativa
exotoxinas, 39t
infecções cutâneas, 216
taxonomia, 12f
bactéria Gram-positiva
exotoxinas, 39t
taxonomia, 11f
bactérias do complexo laranja, 146
bacteriemia, 188
bacteriocinas, 215
bacteriófagos, 17
Bacteroides spp., 136, 144, 145t, 247
B. fragilis, 144, 145t
infecção dos ferimentos, 217
infecções cutâneas, 216
na artrite, 197
sinusite, 182
barreira de controle de infecção, 305–307
barreira plaquetária de fibrina, 190
benzilpenicilina (penicilina G), 69
Betadine®, 317
Bifidobacterium dentium, 246
biofilme, 37f, 250
biofilme, 36, 250, 252–256
aderência, 252–253
composição/distribuição, 252
desinserção, 253
formação, 249f, 252–253
inibição por antimicrobianos, 267
biologia molecular, 253, 268
e higiene oral, 267
espécies/clones novos, 248t
formação espiga de milho (*corn-cob*), 245, 246f, 255f
hipótese do biofilme específico/inespecífico, 260, 268–269
hipótese ecológica do biofilme, 259f, 261–262, 269, 269f
metabolismo, 261
micrografias, 255f
microrganismos de ligação, 147
na cavidade oral, 252
nomenclatura, 250f, 252
subgengival, 252, 255f
espécies novas, 248t
microrganismos, 267
supragengival, 252
biofilme subgengival, 252 , 255f, 256
espécies novas, 248t
microrganismos, 267
resposta imune a, 266
biofilme supragengival , 252
biofilmes, 8, 253–254
definição, 36
dental, 36
formação, 36–37
infecções humanas, resistente, 36–37
resistência antibiótica, 36, 38f
subgengival, 256
ultraestrutura, 36, 37f *ver também* biofilme
biologia molecular, 253
biotipagem, 54
bisguanidas, 317
Blastomyces dermatitidis, 174, 175t
blastosporos, 172, 173f
Bordatella spp.
B. pertussis, 131–134, 308
exotoxinas, 39t, 40
Borrelia spp., 148–149
B. burgdorferi, 149
botox, 128
Branhamella catarrhalis, 182
bronquite, 182
Brucella spp.
na artrite, 197
na osteomielite, 197

C

cálculo, 254, 272f
estrutura, 254
formação espiga de milho (*corn-cob*), 254
formação, 254
caldo de selenita F, 52t
caldo nutriente, 52t
calprotectina, 88
Calymmatobacterium granulomatis, 210t
camada de muco, intraoral, 89–90
camada limosa (glicocálix), 8

Campylobacter spp., 141–142
doença diarreica, 200
na artrite, 197
câncer, 166
e vírus, 167–168
adenovírus, 168
hepadnavírus, 168
papovavírus, 167
vírus Epstein-Barr, 168
vírus herpes simples, 168
oral, 286
câncer bucal, 286
cancro oral (*cancrum oris*) (noma), 147, 166, 274, 296f
cancroide, 210t
cancros, 210, 292, 292t
Candida spp., 171, 252
biofilmes, 171
C. albicans, 92, 92t, 172–173
biofilme, 38f
blastoconídeos, 172, 173f
clamidoconídeos, 172
diagnóstico, 173
em ágar Pagano–Levin, 172f
formas de leveduras/hifas, 171f
infecções orais, 284
patogenicidade, 172–173
supercrescimento após antibioticoterapia, 208
teste do tubo germinativo, 61–62, 62f, 172
transmissão, 172
tratamento/prevenção, 173
C. dubliniensis, 172
clamidoconídeos, 172
teste do tubo germinativo, 61–62, 62f, 172
C. tropicalis, 172f
como infecções oportunistas, 284
e próteses/aparelhos, 250
identificação, 62f
importância, 170
infecções cutâneas, 216
na xerostomia, 240
ver também estomatite por prótese
candidemia, 173
candidíase (candidose), 61–62, 212
associada ao HIV, 231, 235, 289
coleta/transporte do espécime, 59
eritematosa (atrófica), 285–286, 285f
esofagiana, 235
hiperplásica (leucoplasia por cândida), 286, 286f
hospedeiros imunocomprometidos, 288–289
identificação, 62f
mucocutânea, 173
mucocutânea crônica, 288f
mucosa, 172–173
oral, 284–286
classificação, 284, 285f
diagnóstico laboratorial, 289
espécime necessário, 289t
fatores predisponentes, 172t
no HIV/AIDS, 289
pseudomembranosa, 284, 285f
sistêmica, 171–173, 289
superficial, 171–173
teste do tubo germinativo, 61–62, 62f
xerostomia, devida a, 240
candidíase eritematosa (atrófica), 285–286, 285f
candidíase hiperplásica (leucoplasia por *Candida*), 286, 286f
candidíase mucocutânea, 173
candidíase mucocutânea crônica, 288f
candidíase mucosa, 172–173
candidíase pseudomembranosa, 284, 285f
canetas de alta rotação (*dental unit water lines* — DUWLs), 317
desinfecção/cuidado, 320–321
recomendações, 320
diretrizes de qualidade da água, 320
dispositivos de encaixe, cuidado, 321
manutenção da qualidade, 320
Capnocytophaga spp., 134, 247
na gengivite, 271
na periodontite agressiva, 273
na periodontite crônica, 272
capsídeos, 26
capsofungina, 73
capsômeros, 26
cápsula
bacteriana, 9, 37
e imunidade, 104
criptococos, 174, 174f
carbapenems, 65f
carboidratos, 259
poliol, 259
carbúnculos, 215
carcinoma hepatocelular, 168
carcinoma nasofaríngeo, 163, 168
carcinoma verrucoso, 159
cardíacos, odontologia e, 191
cardiolipina, 211
cardiopatia congênita, 190
cárie dentária *ver* cárie
cárie radicular, 260, 263
cáries, 256, 258–264
apresentação clínica, 258
bactéria, papel da
Actinomyces spp., 260–261
estreptococos do grupo *mutans*, 260
lactobacilos, 260
Veillonella spp., 261
classificação, 258, 259f
coleta/transporte do espécime, 59
descrição/definição, 258
diagnóstico, 258
e biofilme, 250
e metabolismo do biofilme dentário, 261
epidemiologia, 258
etiologia, 258–262, 259f
fatores do hospedeiro, 259
hipótese do biofilme específico/inespecífico, 260
hipótese ecológica do biofilme, 259f, 261–262
lesões de "mancha branca", 258
manejo, 262–264
avaliação do paciente, 262–263
testes microbiológicos, 262
microbiologia, 260–261
cárie radicular, 263
microrganismos protetores, 261
prevenção, 263–264
xerostomia, devida a, 240
casos-índice, 202
catapora (varicela) *ver* varicela
catelicidinas, 78, 79t, 88
cavidade bucal
fatores de defesa do hospedeiro, 251t
mecanismos de defesa, 87–92, 87f, 88t
imunidade inata, 87
caxumba (parotite endêmica), 294–295, 294t
vacinação *ver* vacina para sarampo–caxumba–rubéola (MMR)
cefalexina, 192t
cefalosporinas, 65f, 65t, 70
causando colite, 204
interações medicamentosas, 67t
para estafilococos, 120
para *Neisseria*, 130
para *P. aeruginosa*, 140
cefamicinas, 70
cefazolina, 192t
ceftriaxona
para endocardite infecciosa, 192t
para gonorreia, 209
células apresentadoras de antígeno (APCs), 84, 95, 97
células B (derivadas da medula óssea), 84, 91
células B de memória, 102–103
células CD4
na imunidade, 84–86, 91
memória imunológica, 102
processamento do antígeno, 98–99
regulação, 102
subgrupos T *helper* (T auxiliares), 100
no HIV/AIDS, 29t, 89, 231, 234
supressão de células T, 84
células CD8
na imunidade, 84–86, 91
células-alvo, 100
memória imunológica, 102
processamento do antígeno, 98
regulação, 101–102
subgrupos T *helper* (T auxiliares), 100
supressão de células T, 84
células de Langerhans, 251t
células gigantes (policariócitos) (sincícios), 29
infecção bacteriana, 105
na infecção viral, 43, 107f
células *natural killer* (NK), 80, 80f, 84
associadas ao HIV, 236
características clínicas/etiologia, 273–274
célula-alvo, 100–101
fascite necrosante, 215–216, 239
gengivite ulcerativa necrosante (estomatite de Vincent), 181, 267t, 273–274
manejo, 274
microbiologia/diagnóstico, 274
na doença viral, 106
ver também gengivite ulcerativa necrosante aguda
células T (dependente do timo), 84, 91
células T de memória, 102–103
células T regulatórias, 86, 101–102
células-alvo, 100–101, 100f
citotóxicas, 106
ativação, 101
células-alvo, 100–101, 107f
processamento do antígeno, 98, 99f
diferenciação, 85–86
diversidade, 85
em tecidos gengivais, 267
inativação, 108f

infecção de, 106
regulação da imunidade, 101
células T citotóxicas *ver como* células T
células T de memória, 102–103
células T *helper* (auxiliares), 102
ativação de células B, 96–97
ativação de macrófagos, 101
diferenciação de células B, 86
em tecidos gengivais, 267
inibição, 108f
memória imunológica, 102
na adesão, 86
processamento do antígeno, 98–99, 99f
próprias, 86
regulação da imunidade, 101–102
subconjuntos, 84, 100, 100f, 102
células T regulatórias, 86, 101–102
células T supressoras, 84, 101–102
células-tronco hematopoiéticas, 84
celulite, 215, 217 *ver também* angina de Ludwig
ceratite, 160
cervicite, 209, 209f
"chatos" (piolhos pubianos), 210t
Chlamydia spp., 156
C. pneumoniae, 156
C. psittaci, 156
na pneumonia, 183, 183t
C. trachomatis, 156, 209, 210t
características diferenciais, 7t
na artrite, 197
choque por endotoxina, 136
ciclo de esterilização, 312, 313f
ciprofloxacina
para *Campylobacter* spp., 200
para febre entérica, 206
para *Legionella*, 154
cirurgia de terceiro molar, 192
cirurgia de valva protética, 192
cirurgia dentária, 192
citocinas, 95–96
no periodonto, 256
produtores/ações, 98t
regulação da imunidade, 102, 104
citomegalovírus (CMV), 29, 29t, 159–160, 164
citoplasma
bacteriano, 10
inclusões, 10
citotoxicidade celular dependente de anticorpo, 104–105
citotoxinas
A. actinomycetemcomitans, 133
B. pertussis, 133
C. difficile, 204
Campylobacter rectus, 142
E. coli, 203
N. gonorreia, 130
S. aureus, 120
Shigella spp., 201
Citrobacter spp., 137t
Clamidoconídeos, 172
claritromicina, para endocardite infecciosa, 192t
classificação da doença gengival, 267t
clavulanato, 69, 69f
Clearsol®, 317
clindamicina, 65f, 71
causando colite, 204
distribuição, 67
efeitos adversos, 128
na actinomicose, 282
na osteomielite supurativa, 282
na osteomielite, 198
para *B. fragilis*, 144
para endocardite infecciosa, 192t
resistência à, 68t
clofazimina, para *Mycobacterium*, 153
clonagem genética, 20
cloranfenicol
para febre entérica, 206
para *Rickettsiae*, 156
resistência ao, 68t
clorexidina, 317
inibição do biofilme, 267
para lesões associadas à *Candida*, 287
cloro, 317
cloroxilenol, 317
Clostridium spp., 122, 126–128
C. botulinum, 40, 126t, 128
C. difficile, 126t, 128, 204
C. novyi, 217
C. septicum, 217
C. tetani, 126t, 127–128, 196
exotoxinas, 39–40, 39t
patogenicidade, 128, 128f
vacinação, 308–309
C. welchii, 126t, 127, 217
doença diarreica, 203
exotoxinas, 39t, 40
doenças causadas, 126t
formação de esporos, 10
infecção de ferimentos, 217
reação de Nagler, 127
toxinas, 127
clotrimazol, 173
cloxacilina, 65t, 70
co-amoxiclav, 69, 69f
coagulação intravascular disseminada (DIC), 188
coagulase, 37, 119
cobreiro (zóster) *ver* zóster
Coccidioides immitis, 174, 175t
cocos anaeróbios Gram-positivos (GPAC), 118
colagenase, 37
cólera, 203–204
coleragen, 203
colicinas, 19
colite, 201f
hemorrágica, 203
pseudomembranosa, 128, 204
Salmonella spp., 202
colite associada a antibióticos, 128, 204
colite pseudomembranosa, 128, 204
colonização da superfície cementária, 266
coloração de Gram, 8
características, 50
técnica, 50
coloração dos dentes, 71f
comensais
oral, 131, 189, 238, 240, 248
pele, 215
trato gastrointestinal, 136
trato respiratório, 178
complemento
ataque à membrana, 82
efeitos biológicos, 82, 83f, 106
na cavidade oral, 251t
nos tecidos periodontais, 267
via de ativação alternativa, 81
via de ativação clássica, 70, 81–82, 82f, 105
complexo antígeno-anticorpo, 95
complexo de ataque à membrana (MAC), 82
e imunidade, 104
complexo de histocompatibilidade principal (MHC), 85, 95
ações das citocinas, 98t
ativação de células B, 96–97
ativação de macrófagos, 101
célula-alvo, 100, 100f
células com MHC deficiente, 80f
diferenciação de células T, 85–86
MHC, 1, 80, 80f
na imunidade, 104–106
processamento do antígeno, 97–99, 99f
reconhecimento do antígeno, 85, 95
compostos halogenados, 317
condiloma, 210
confidencialidade, 304
conjugação, 17, 19f
conjuntivite, 160
controle de infecção, 300–302
assepsia do laboratório, 321
avaliação do paciente, 304
canetas de alta rotação (*dental unit water lines* — DUWLs), 320–321
descarte de resíduos, 323
descontaminação, 310–312
desinfecção/higiene, 315–321
esterilização/desinfecção, 309–310
manutenção/projeto cirúrgico/ambulatorial, 321–323, 322f
padrão, 300–301
portadores de doenças por príons, 301
precauções, evolução das, 301
procedimentos, 302
na odontologia, 304–324
proteção pessoal, 304–309
ver também proteção da equipe
radiologia, 321
recursos práticos, 304–315
coqueluche (*pertussis*), 131, 133, 183
vacinação *ver* vacina para difteria-tétano-coqueluche (DTP)
coração, infecções do, 188–192
coronavírus, 30
coronavírus (SARS-CoV), 183t
corpos de inclusão tipo "olho de coruja", 295
Corsodyl®, 317
Corynebacterium spp., 122–124
C. (antes *Bacterionema*) *matruchotti*, 124
C. difteriae, 123–124, 181, 308
exotoxinas, 39t, 40
C. ulcerans, 124
comensais do trato respiratório, 178
produção de toxinas, 123
cotrimoxazol, 72
para bronquite, 182
para febre entérica, 206
para *P. carinii*, 185
Coxiella burnetii, 157, 183, 183t
coxsackievírus, 167, 216
manifestações orais, 291–292
crepitação, 218
cromossomo, bacteriano, 16–17, 16f
genes, 17

plasmídeos, 18–20
recombinação, 18
replicação, 16–17, 16f
Cryptococcus neoformans, 173–174
cápsula, 174, 174f
cuidado/limpeza das mãos, 305, 305f, 306t
cultura de tecido, 60
curva de Stephan, 261

D

dapsona, 153
defensinas, 78, 79t, 88
defesas do sistema locomotor, 196
deiscência da ferida, 217
dente
como hábitat, 250, 250f
estrutura, e cárie, 259
dentifrícios (pasta de dentes), 254
dermatite de contato, 306–307
dermatite herpética, 290
dermatite na equipe odontológica, 306–307
descamação epitelial, 251t
descarte de resíduos, 323
descontaminação, 310
automática, 311
ciclo de descontaminação de instrumentos, 311f
definição, 310
limpeza pré-esterilização, 310
preparo/empacotamento, 311–312 *ver também* desinfecção; esterilização
descontaminação da sala, 315f
desinfecção 309–310, 315–321
ambiente, 317–320
superfícies de contato do profissional, 320
superfícies de limpeza, 320
canetas de alta rotação (*dental unit water lines* — DUWLs), 320–321
definição, 309–310
guia para itens odontológicos comuns, 318t–319t
por calor, 315
por substâncias químicas, 315–316
por ultrassom, 315
ver também descontaminação; esterilização
desinfetantes, 315–316
escolha/eficiência, 315–316
modo de ação, 315
na odontologia, 317
propriedades, 316t
potência/usos, 316
desinfetantes ativos de membrana, 315
desinfetantes oxidativos, 315
desmineralização, 258, 259f, 261
e pH, 261–262
desordens de sangramento, 188
desvio imune, 102
Dettol®, 317
diagnóstico microbiológico, 11, 47–48
análise laboratorial, 47–48
Bacillus spp.
B. cereus, 204
bacteriano, 200–204
C. difficile, 204
C. welchii, 128, 203
Campylobacter spp., 200
ciclo de eventos, 48f
Clostridium spp.
coleta/transporte do espécime, 47
doença diarreica, 202–203
doença diarreicas, 200–206
doença viral, 206
E. coli, 138, 202–203
epidemiologia, 200
espécimes, adequado, 58t
febres entéricas, 204–206
interpretação, 48
menos comuns, 204–206
patógenos, 200, 201t
protozoários, 206
relato, 48
Salmonella spp., 139, 202
Shigella spp., 200–202
solicitação clínica, 47
Staphylococcus aureus, 203
ver também métodos laboratoriais
Vibrio spp., 141
diarreia do viajante, 202–203
didanosina, 236
dieta, 251
e cárie, 259
difteria, 122, 181
nasal *versus* laríngea, 181
difteroides, 124
disenteria
amebiana, 206
bacilar, 200–201
disgeusia, 240
dispositivo de reencapamento de agulhas, 307, 307f
disseminação linfática da infecção, 277–278
distúbios renais, 209f
distúrbios autoimunes, relacionados à AIDS, 233
distúrbios do sistema imune, 86–87
DNA ligases, 20
DNA, bacteriano, 10
transposons, 20
DNAses (estreptodornases), 115
doença de Creutzfeldt–Jakob, 32
doença de Creutzfeldt–Jakob variante, 32
doença de inclusão citomegálica, 295
"doença do beijo", 163
doença do legionário, 154, 183t, 184
doença valvar, 179
predisposição à infecção, 190t
doença/infecção cardiovascular, 188–192
fatores de risco, 256
microbiota oral na, 254–255
doença/infecção periodontal, 266–275
apresentação clínica, 270
classificação, 266, 267t
coleta/transporte do espécime, 59
e biofilme, 250
e saúde periodontal, 269
estudos experimentais, 267
fatores etiológicos, 266–270
anticorpos, 267
leucócitos polimorfonucleares, 267
mecanismos de defesa do hospedeiro, 266–267, 268t
tecidos hospedeiros, 266
fatores que influenciam, 269
microbiologia, 270t
suscetibilidade do hospedeiro, 269
testes microbiológicos, 275
vírus na, 269–270
xerostomia, devida a, 240
ver também gengivite; periodontite
doenças das mãos, pés e boca, 167, 216, 291
doenças de notificação compulsória, 35
doenças infecciosas/infecções, 35
adquirida no exercício da profissão, 309
causas mundiais, 105t
fontes de, 300
história natural, 35
imunidade, 104–112
lesões por instrumentos perfurocortantes, 302
odontologia, preocupação na, 302t
período prodrômico, 300
por via aérea, 302
portadores de, 35, 300
e controle de infecção, 304
precauções baseadas na transmissão (adicionais), 301
precauções universais, 301
precauções-padrão, 301
transmissão
modos, 300–302, 301f
vias de, 300, 301f, 302, 302t
doenças sexualmente transmissíveis, 208–212
Domestos®, 317
donovanose (granuloma inguinal), 210t
dor articular mediada pelo complemento, 104–105

E

ecologia da bolsa periodontal, 266
ecossistema oral, 248–252
fatores que modulam o crescimento microbiano, 250–252
fatores anatômicos, 250
fatores microbianos, 251
fatores misturados, 251
fluido crevicular gengival, 250–251
saliva, 250
educação/desenvolvimento da equipe, 304
efeitos semelhantes à endotoxina, 39
Eikenella spp., 134, 247
E. corrodens, 272
eletroforese de enzimas *multilocus* (MLEE), 54
eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE), 24, 54
empiema, 185
encefalite, 160, 195
causas, 195t
encefalopatia espongiforme transmissível (TSE), 301
endocardite, 188, 189f
trombótica não bacteriana, 190
ver também endocardite infecciosa (bacteriana)
endocardite bacteriana *ver* endocardite infecciosa (bacteriana)
endocardite infecciosa (bacteriana), 189–191
características clínicas, 189
e odontologia, 191
etiologia, 189, 190t
infecciosa (bacteriana), 117–118, 133
após procedimentos odontológicos/cirúrgicos, 179
morbidade pós-operatória, 191
odontologia preventiva, 191
pacientes de risco, 191

patogênese/epidemiologia, 190
profilaxia, 191–192
necessidade do paciente, 191–192
sinais/sintomas/diagnóstico, 190
tratamento, 190–191
vegetações bacterianas, 190, 191f
endocardite trombótica não bacteriana, 190
endotoxinas, 104, 38–39
A. actinomycetemcomitans, 133
B. fragilis, 144
características, 39t
e imunidade, 104
efeitos, 38–39, 39t
em biofilmes subgengivais, 256
N. gonorreia, 208
Salmonella spp., 205
enocina, 251
ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), 55
Entamoeba spp., 248
E. histolytica, 206
Enterobacter spp., 139
doenças causadas, 137t
enterobactéria, 136–140
Escherichieae, 137–138
Enterococcus spp.
E. faecalis
na endocardite, 189
no abscesso cerebral, 196
na endocardite, 190t
enteroinvasividade, 138
enterotoxinas, 40, 119
B. cereus, 204
C. difficile, 204
E. coli, 138
S. aureus, 203
Shigella spp., 201
V. cholerae, 203
enterovírus, 29, 201f
enxaguante à base de clorexidina, 263, 307
enxaguantes bucais
clorexidina, 263, 307
pré-procedimento, 307
enzimas de restrição, 20
epidermodisplasia verruciforme, 159
epitélio crevicular, 250
epitélio da "bolsa", 272
equinocandinas, 73, 173
equipamento de proteção individual, 236
luvas, 306, 310
máscaras, 307, 310
óculos, 307, 310
para descarte de resíduos, 323
para limpeza, 310
roupa, 305
equipamento de reprocessamento *ver* descontaminação
erisipela, 215
eritema difuso (*pinpoint*), 286, 287f
eritema linear gengival, 235, 288
eritromicina, 65f, 65t–66t, 70
efeitos na parede celular, 118
excreção, 67
interações medicamentosas, 67, 67t
na actinomicose, 282
na osteomielite supurativa, 282
na sialadenite bacteriana, 296
natureza bacteriostática, 64
para abscesso dentoalveolar, 278
para bronquite, 182
para *Campylobacter* spp., 200
para *Chlamydia*, 156
para estafilococos, 120
para estreptococos, 117–118, 180
para gonorreia, 209
para *Legionella*, 154
resistência à, 68t
erupção dentária, microbiota oral, 252
Escherichia coli, 137–138
doenças causadas, 138
exotoxinas, 39t, 40
infecção de ferimentos, 217
na mucosite, 238
síndromes hemorrágicas, 203
escotocromógenos, 154
escova de dentes, 263
escrofuloderma, 153
esferoplastos, 9
espécies não cultiváveis, 12
identificação, 23f, 24, 61t
microbiota do biofilme, 268
microbiota intestinal, 200
microbiota oral, 244, 248
espécimes de tecidos *ver* espécimes/amostras
espécimes/amostras
acondicionamento, 321
coleta/transporte, 47, 321
espécimes médicos, 58–59
infecções orais, 58–59, 59t
médicas adequadas, 58t
momento da coleta, 66
espectinomicina, 209
espiroquetas, 148, 148f, 150f
coinfecção, 147
microscopia, 211
motilidade, 8
na gengivite, 271
na gengivite ulcerativa necrosante, 268
na periodontite crônica, 272
esplenectomia, 238
esporos
bacterianos, 10–11
ciclo de esporulação, 11f
esterilização, 309–310
relevância clínica, 10–11
testes de esterilização, 310, 314, 314f
e água fervente, 315
resistência ao calor, 204
esporos bacterianos, 10–11
ciclo de esporulação, 11f
relevância clínica, 10–11
esquistossomose, 108–109
mecanismos de defesa do hospedeiro, 108
estaterina, 90
estavudina, 236
esterilização, 309–310, 312–315
"cadeia de esterilidade", 314
de instrumentos, 310–312
definição, 309
e matéria orgânica, 310
guia para itens odontológicos comuns, 318t–319t
limpeza pré-esterilização, 310
métodos
calor seco, 313, 313t–314t
calor úmido, 312, 314t
ver também autoclaves
vapor de substâncias químicas, 313, 313t–314t
monitoramento, 313–314
indicadores, 311–314
indicadores de processo, 314, 314f
testes de esporos, 310, 314, 314f
processo de esterilização, 312
risco de recolonização pelo patógeno, 314
tempos/temperaturas, 313t
ver também descontaminação; desinfecção
estomatite
angular *ver* queilite angular
de Vincent (gengivite ulcerativa necrosante), 181
gangrenosa *ver* cancro oral (*cancrum oris*)
herpética, 235, 290
prótese *ver* estomatite por prótese
estomatite associada à *Candida*, 171f, 285–286, 287f
estomatite de Vincent (gengivite ulcerativa necrosante), 181
estomatite gangrenosa *ver* cancro oral (*cancrum oris*)
estomatite herpética, 235, 290
estomatite por prótese, 216, 250
associada à *Candida*, 171f, 285–286, 287f
estreptocinase, 115
estreptocos bucais *ver como Streptococcus* spp
estreptodornases (DNAases), 115
estreptolisinas *ver* leucocidinas
estudos sobre a microbiota do biofilme periodontal, 268
etambutol, 152, 185
etil álcool, 317
Eubacterium spp., 245
eucariotos, 6, 170
exantema súbito (roséola infantil), 164, 216
exotoxinas, 39–40
C. difteriae, 123, 181
características, 39t
efeitos, 39t
estreptococos do grupo A, 115
exemplos importantes, 39t

F

fagócitos, 79
atração (quimiotaxia), 82
cavidade bucal, 88
fagocitose, 9, 79
bactéria, 37, 104
evasão, 104
mecanismos de defesa do hospedeiro, 104–105
na cavidade oral, 251, 251t
vírus, 42
fagos *ver* bacteriófagos
fagotipagem, 119
Salmonella spp., 205
farmacodinâmica, 67
fase estacionária, 14
fase *lag*, 14
fase *log* (logarítmica) (exponencial), 14
fator de crescimento transformador (TGF), 98t
fator de necrose tumoral (TNF), 38, 98t, 101, 101f
fator estimulador de colônia (CSF), 98t
fatores de virulência
A. actinomycetemcomitans, 133

B. pertussis, 133
Candida spp., 171
N. gonorreia, 130, 208
P. aeruginosa, 140
patógenos periodontais, 269, 271t
fatores iatrogênicos no ecossistema oral, 251
febre de Pontiac, 154
febre escarlate, 178
febre glandular, 216
febre maculosa, 157
febre Q, 157
febre reumática, 104–105, 116–117, 179, 180f, 190
febres entéricas, 201f, 202, 204–206
fenólicos, 317
fenoximetilpenicilina (penicilina V), 69
para abscesso dentoalveolar, 278
"feridas do frio" (herpes labial), 161f, 216, 290
ferimentos por instrumentos cortantes, 302
manejo, 308t
protocolo, 307
fermentação de lactose, 136
fervura, 215
fezes "em água de arroz", 204
fibrose cística, 182–183
filamento axial, 8
fímbrias (*pili*), 8, 20
Finegoldia spp., 118
F. magnus, 245
flagelos, 8, 8f
flora cariogênica da placa, controle da, 263–264
flucitosina
para candidíase, 173
para criptococose, 174
flucloxacilina, 70
na osteomielite, 198
na osteomielite supurativa, 282
para estafilococos, 120
fluconazol, 73
para candidíase, 173, 286
associado ao HIV, 286
para criptococose, 174
fluido crevicular gengival (GCF), 79t, 89
na hipótese ecológica do biofilme, 269
na resposta imune, 266, 268t
no ecossistema oral, 250–251, 266
fluido crevicular *ver* fluido crevicular gengival
fluido do biofilme, 87f
fluoreto/fluoretação, 263
fômites, 185–186, 202, 217, 300
formação "espiga de milho" (*corn-cob*), 254
biofilme, 245, 246f, 255f
formação de fístula, 277, 281
formação de granuloma, 105
formaldeído, 315
fotocromógenos, 154
frutanas, 261
frutosil transferases, 261
fungos, 6
características diferenciais, 7t
classificação, 170
cultura, 53, 170, 172
dimórficos, 170, 171f
causando úlceras orais, 175t
e doença oral, 174–175
filamentoso (mofo), 170
e doença oral, 174–175
imunidade para, 109
morfologia, 170
odontologia, relevantes para, 170–175
patogenicidade, 170–171
reprodução, 170
ver também hifas
Fusobacterium spp., 147, 148f, 247
F. nucleatum, 92t, 147, 247
na periodontite crônica, 272
na cavidade oral, 252
na gengivite ulcerativa necrosante, 268
no abscesso dentoalveolar, 278

G

gangrena gasosa (mionecrose), 39t, 40, 127, 217–218
"gangrena por estreptococos", 215–216
gastroenterite, 201f
C. jejuni, 142
infantil, 202
Salmonella spp., 139
gastroenterite infantil, 202–203
genes *jumping* (transposons), 20
genética, 7t
bacteriana, 6, 9, 15–20
cromossomos, 16–17
genes, 17
mutação, 17
transferência de genes, 17–18, 19f
variação genética, bacteriana, 17–18
viral, 15
gengivite marginal crônica, 270–271
e periodontite, 270–273
microbiologia, 270t, 271
patogênese, 271
transição para periodontite, 271
tratamento, 271
gengivite ulcerativa necrosante aguda, 71, 149
coleta do espécime, 59
esfregaço corado com Gram, 148f
F. nucleatum, 147
gengivite, 272f
e higiene oral, 267
estudos experimentais, 253, 267
fluido crevicular gengival na, 250
início da, 266
microbiologia, 270f, 270t, 271
relação com periodontite, 270
transição para periodontite, 271 *ver também* gengivite marginal crônica; gengivite ulcerativa necrosante
gengivoestomatite, 160
genoma bacteriano, 6
genômica, 24
gentamicina, 196
Giardia lamblia, 206
giardíase, 206
glicocálix (camada limosa), 8
glicoproteínas
gp120, 107f
variante de superfície (VSG), 108
glomerulonefrite, 104–105
aguda, 180–181
glossite
atrófica (intersticial), 292
linha média, 287–288
romboide mediana, 287–288, 288f
glossite de linha média, 287–288
glossite intersticial (atrófica), 292
glossite romboide mediana, 287–288, 288f
glucanas, 261
glucosil transferases, 261
glutaraldeído, 315, 317
goma, 210, 292, 292t
gonococos *ver Neisseria* spp., *N. gonorreia*
gonorreia, 208–209, 210t
granuloma inguinal (donovanose), 210t
"grânulos de enxofre", 125, 282
granzimas, 100
gripe aviária, 165

H

hábitat bucal, 244, 249–250
Haemophilus spp., 131–132, 132t, 246
comensais do trato respiratório, 178
doenças causadas, 132t
H. influenzae, 132, 132t
fagocitose, 104
infecções de ouvido, 182
na artrite, 197
na bronquite, 182
na osteomielite, 197
na pneumonia, 183, 183t
hanseníase, 153, 153f, 153t, 216, 293
hanseníase lepromatosa, 153, 153f, 153t, 293
hanseníase tuberculoide, 153, 153t, 293
Helicobacter pylori, 142
helmintos, 108
hemadsorção, 43, 131
hemaglutinina, 164
hemólise, 115, 115f
hemolisinas *ver* leucocidinas
hepadnavírus, 29, 168
hepatite, 217
crônica persistente, 223f, 225
epidemiologia/características clínicas, 221t
HAV, 220–221, 221t
e odontologia, 221
HBV, 210t, 221–224, 221f, 221t
concentração nos fluidos corporais, 224, 224t
danos devido à resposta imune, 106
diagnóstico, 224
e carcinoma hepatocelular, 168
e odontologia, 224
epidemiologia, 222, 222f
estado de "portador saudável", 222–224, 223f
grupos de alto risco, 221t
infecção adquirida no exercício da profissão, 309
infecção anictérica, 222
marcadores sorológicos, 222, 223f, 224, 224t
portadores, 222–224
sequelas da exposição, 223f
tratamento, 224
vacina, 110t, 111, 227, 309
HCV, 221t, 224–226
crônica persistente, 225
diagnóstico/características clínicas, 225
e carcinoma hepatocelular, 225
etiologia/epidemiologia, 225, 225f
infecção adquirida no exercício da profissão, 309
manifestações orais, 226

prevenção, 226
sequelas da infecção, 225
tratamento, 225
vacina, 226
HDV (hepatite delta), 221t, 226–227
características clínicas/diagnóstico, 226
como coinfecção/superinfecção, 226
e odontologia, 227
epidemiologia, 226
profilaxia, 227
sequelas da infecção, 227f
vias de transmissão, 226–227
HEV, 221t, 224–225, 227
HFV, 228
HGV, 221t, 228
e odontologia, 228
sinais/sintomas, 220
vacinas/vacinação, 221–222, 221t, 224, 227
vias de transmissão, 220
viral, 220–228
hepatite delta *ver* hepatite, HDV
herpangina, 167, 291
manifestações orais, 292
herpes genital, 160, 210t, 212, 216
herpes labial (feridas do frio), 161f, 216, 290
herpes zóster (cobreiro) *ver* zóster
herpesvírus, 28–29, 159–160
e câncer, 168
evasão da resposta imune, 106
infecções cutâneas, 216
infecções orais, 290
manifestações orais, 291
nomenclatura, 29, 30t
ver também herpesvírus humano
herpesvírus humano (HHV)
HHV-1/2 *ver* vírus herpes simples
HHV-3 *ver* vírus varicela zóster
HHV-4 *ver* vírus Epstein–Barr
HHV-5 *ver* citomegalovírus
HHV-6, 164, 216
HHV-7, 164
HHV-8, 164, 168
infecções cutâneas, 216
herpesvírus, 28–29, 159–160
e câncer, 168
evasão da resposta imune, 106
infecções cutâneas, 216
infecções orais, 290
manifestações orais, 291
nomenclatura, 29, 30t
ver também herpesvírus humano
heterotróficos, 14
hialuronidase, 37, 115, 117
Hibiscrub®, 317
hidrogênio, 14
hifas, 170
dimórficas, 171f
pseudo-hifas, 172
higiene oral e biofilme, 267
hiperplasia papilar, 286, 287f
hipersensibilidade ao látex, 306–307
hipersensibilidade *ver* alergia
hipocloritos, 317
hipótese do biofilme específico, 260, 268
hipótese ecológica do biofilme, 261–262, 269, 269f
implicações clínicas, 269
hipótese inespecífica do biofilme, 260, 268–269
implicações clínicas, 269
Histoplasma spp.
H. capsulatum, 174, 175t, 289
H. duboisii, 174, 175t
histoplasmose, 289
HIV/AIDS, 29–30, 106–108, 210t, 212, 231
AIDS, 231, 233–236
em desenvolvimento, 234
história natural, 233–234, 233f
infecções oportunistas/neoplasmas, 233–234, 234t
candidíase na, 289
como pandemia global, 231, 233
diagnóstico, 236
doença de glândula salivar no, 295
doença por HIV, 231
doenças definidoras de AIDS, 231, 234
e infecções fúngicas do trato respiratório, 185
e tuberculose, 185
epidemiologia, 231, 233
grupos de risco, 233
HDV (hepatite delta), sequelas da infecção, 226
HIV, 231–233
ciclo de vida, 106, 107f
e saliva, 89, 233
estabilidade do, 232
estrutura, 232, 232f
latência, 29t, 106–108
transmissão, 232–233, 236–237
infecção adquirida no exercício da profissão, 309
infecção pelo HIV, 231
classificação, 232t
manejo, 236
manifestações orofaciais, 234–236, 235t
membro de equipe odontológica infectado pelo HIV, 237
patogênese, 106–108, 107f–108f
período assintomático, 231
prevenção, 236–237, 237f
risco para equipe odontológica, 236–237
sorodiagnóstico, 236
terapia, 108, 237f
vias de entrada, 36t

I

idade e infecção viral, 44
identificação bacteriana, 53–55
árvore de decisão, 53f
coloração, 50
cultura, 50–53
imunologia, 55–56
microscopia, 48–50
preparação/inoculação, 51
sondas genéticas, 50
subtipagem, 54
testes bioquímicos, 53–54
sistemas comerciais, 54, 54f
tipagem genética, 54–55
identificação de microrganismos, 9
bactéria *ver* identificação bacteriana
espécies não cultiváveis, 23f, 24
identificação viral, 59–61
diagnóstico rápido, 61
isolamento/identificação, 60
microscopia direta dos tecidos, 59–60
sistemas de antígenos múltiplos, 61
sorodiagnóstico, 60–61
idiotipos, 101
imidazol, 173
impetigo, 215
implantes dentários, 192
impressões, descontaminação, 321
imunidade, 104–112
para bactéria, 104–105
para fungos, 109
para protozoários, 108–109
para vírus, 105–108
imunização *ver* vacinas/vacinação
imunodeficiência, 78, 87
imunofluorescência, 55, 56f
imunoglobulinas
antígeno exógeno para crianças, 95
classificação, 95
deficiência de IgA secretora, 91
estrutura, 96f–97f
IgA, 37, 91
na saliva, 233
IgA-S, 91
IgG, 91, 95
IgM, 91
imunidade, bacteriana, 104
imunização passiva para HBV, 309
na cavidade oral, 251t
na doença fúngica, 109
na doença por protozoários, 108–109
no fluido crevicular gengival, 267
propriedades/funções, 96f–97f
ver também anticorpos
imunossupressão, 84
parasitária, 108–109
incisivos de Hutchinson, 211, 292t, 293
indução de células, 102f
infecção adquirida no exercício da profissão, 309
infecção cruzada, 185–186, 300
infecção de ferimentos, 217
infecção da ferida cirúrgica, 217
infecção de ferimentos, 217–218
cirúrgica, 217
clostrídios, 217–218
diagnóstico, 217
queimaduras, 217
infecção de ferimentos/queimadura, 217
infecção dentária periapical crônica *ver* infecções dentoalveolares
infecção viral latente, 29, 29t, 44, 44f, 159–160
infecção/doença bacteriana
adquirida no trabalho, 309
associada ao HIV, 235, 238t
causas mundiais de, 105t
cutâneas, 215–216
diagnóstico, 216
formação, 37f
gastrointestinal, 201f
glândulas salivares, 295–296
infecções raras, 296
invasividade, 37–38
manifestações orais, 292–293
odontologia, preocupação na, 302t
patogênese, 36–40
toxigenicidade, 38–40
transmissão, 36

vias de entrada, 36, 36t
infecção/doença das glândulas salivares, 226, 294–296
bacteriana, 295–296
classificação, 294t
no HIV/aids, 295
patogênese, 294, 294f
viral, 294–295
infecção/doença viral
adquirida no exercício da profissão, 309
associadas ao HIV, 235, 238t
causas mundiais, 105t
determinantes do hospedeiro, 44
disseminadas, 41f, 42–43
linfática, 42
local, 42
viremia, 42, 43f
entrada, 40–42, 40f–41f
pele/mucosa, 41
trato geniturinário, 42
trato intestinal/orofaringe, 41
trato respiratório, 41
gastrointestinal, 201f
glândulas salivares, 294–295
infecção aguda, 43, 44f
infecção crônica, 44, 44f
infecção latente, 44, 44f, 159–160
infecção oncogênica, 44
infecção persistente, 43
infecções lentas, 44, 44f
interação vírus–célula hospedeira, 43–44
infecção não permissiva, 43–44, 43f
infecção permissiva, 43, 43f
liberação, 40f
odontologia, preocupação, 302t
oral, 290–292
órgão-alvo, 41f, 42
órgão-alvo/disseminação, 42
patogênese, 40–44
pele, 216
infecção/lesão/inflamação metastática, 255–256
infecções brônquicas, 182–183
infecções cutâneas, 215–216
bacteriana, 116, 120, 149, 215–216
diagnóstico, 216
fúngica, 216
viral, 216
infecções da mucosa, 59
infecções da mucosa oral, 284–289
infecções de seios paranasais, 181–182
infecções de traqueia, 182–183
infecções dentoalveolares, 277–282
apresentações, 277
disseminação, 280f, 280t, 281
estendendo para área infraorbitária, 280f
microrganismos, fonte de, 277
infecções do ouvido médio, 181–182
infecções do sistema locomotor, 196–198
causas, 197f
infecções do sistema nervoso central, 194–196
infecções do trato gastrointestinal, 200–206
patógenos, 200, 201f
probióticos, 206
infecções do trato genitourinário, 208–213
e odontologia, 213
infecções do trato respiratório, 178–186
agentes causadores, 179f
e odontologia, 185–186
na equipe odontológica, 185–186
trato inferior, 178, 185
trato superior, 178–181
infecções do trato urinário, 209f, 212–213
características clínicas/diagnóstico, 212–213
patógenos, 212
tratamento, 213
infecções emergentes, 1–2, 2f
infecções fúngicas (micoses)
associadas ao HIV, 235, 238t
cutâneas, 216
diagnóstico, 61–62
histopatologia, 62
humanas, 171
oportunistas, 171
sistêmica (profunda), 171
subcutânea, 171
superficial, 171
oportunistas, 171
sistêmicas, 289–290
manifestações orais, 289–290
teste do tubo germinativo, 61–62, 62f
trato respiratório inferior, 185
infecções orais
e doença periodontal, 256
manuseio do espécime, 58–59
metastáticas, 256
infecções ósseas, tuberculosa, 293
infecções piogênicas, 277
infecções por dermatófitos, 171, 216
Infecções por fusoespiroquetas, 147, 148f, 149
angina de Vincent, 181
P. gengivalis, 145f
infecções por protozoários, associadas ao HIV, 238t
infecções pulmonares, 183–185
infecções reemergentes, 1–2, 2f
infecções subclínicas, 35
inflamação, 38, 83
biofilme, resposta a, 269
na periodontite, 272
inflamação granulomatosa, 38
inflamação piogênica, 38
influenza, 165
aviário (gripe aviária), 165
classificação, 164
drift/*shift* antigênico, 106
drift/*shift*/variação antigênica, 164–165
vacina, 110t, 165, 309
inibição bacteriana pela saliva, 250
inibidor da protease de leucócito secretor (SLPI), 89, 251t
inibidores análogos da transcriptase reversa, 236
inibidores da transcriptase reversa, 236
inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos, 236
inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos, 236
inibidores de protease, 236
doença de soroconversão, 234
insônia familiar fatal, 32
instrumentos
categorias de processamento, 317t
ciclo de descontaminação, 311f
esterilidade, armazenamento/cuidado com, 314–315
esterilização, 310–312
recirculação, 323, 323f
risco de recolonização do patógeno, 314
instrumentos cortantes
eliminação, 323
manipulação, 307, 310
interações medicamentosas, 67, 67t
interatômicos, 25
interferon α, na doença viral, 181
na doença viral, 105–106
produtores/ações, 98t
interferons, 81
interleucinas, 95, 101, 101f
IL-1, 38
produtores/ações, 98t
intoxicação alimentar, 200
C. botulinum, 128
C. welchii, 127
S. aureus, 203
invólucro, 281
iodo-povidine, 317
isolamento absoluto com dique de borracha, 307
isolamento de pacientes, 217
isoniazida, 152, 181, 185
itraconazol, 73, 175

K

kits de teste de protease, 275
Klebsiella spp., 139
doenças causadas, 137t
infecção da ferida, 217
K. pneumoniae, fagocitose, 104
na mucosite, 238
kuru, 32

L

β-lactamase
atividade/inibição, 69, 69f
efeitos adversos, 128
Moraxella, 131
N. gonorreia, 130, 208
S. aureus, 120
sensibilidade/resistência, 66t, 68t, 69–70, 120
β-lactâmicos, 65f, 65t, 68–70
resistência à, 68t
Lactobacillus spp., 122, 245
contagem salivar de, 59, 122, 262
na cárie, 260–262
na cárie radicular, 263
na cavidade oral, 252
lactoferrina, 251t
lamivudina, 236
lavadoras automáticas, 310–311, 311f
lecitinase, 218
Legionella spp., 154
L. pneumophila, 154
na pneumonia, 183t, 184
Leishmania spp.
mecanismos de defesa do hospedeiro, 108
evasão, 108–109
lentivírus, 30, 231
Leptospira spp., 148, 150
Leptotrichia spp., 147–148, 247
lesão do nervo trigêmeo, 162
lesão do tecido cardíaco, 104–105, 179
lesões associadas à *Candida*, 284, 286–288
lesões de cárie em "mancha branca", 258

lesões de Newton, 287f
lesões tipo 1/2/3 de Newton, 286, 287f
leucocidinas (hemolisinas) (estreptolisinas), 37, 115, 180–181
leucócitos polimorfonucleares (PMNLs), 267
leucoplasia pilosa, 163–164, 235, 235f
leucoplasia por *Candida* (candidíase hiperplásica), 286, 286f
leucotoxina, 133
leveduras, 170–174
  coleta do espécime, 59 *ver também* fungos, dimórficos
limpeza *ver* descontaminação. desinfecção; esterilização
limpeza dos dentes, mecânica, 263
limpeza ultrassônica, 310, 315
linfadenite, 293
linfadenite tuberculosa, 293
linfadenopatia
  cervical, 235
  generalizada persistente (PGL), 234
linfocinas, 84, 95, 105
linfócitos
  autodiscriminação, 84
  na cavidade oral, 251t *ver também* células B; células *natural killer*; células T
linfócitos intraepiteliais (IELs), 91
linfogranuloma venéreo, 210t
linfoma de Burkitt, 163, 168
linfomas, 233, 235
linfotoxinas, 98t
língua
  dorso, 249–250
  na hanseníase, 293
lipopolissacarídeos (LPS), 9
  choque por endotoxina, 136
  e imunidade, 104
  no biofilme subgengival, 256
líquen plano, 226
lisozima, 79t, 89, 215, 251t

M

macrófagos, 79
  ativação, 101, 101f
  em doenças por protozoários, 108
  fagocitose, 79, 104
  infecção dos, 105–106
  na cavidade oral, 251t
  na doença viral, 105–106
manchas de Koplik, 166
"manchas róseas", 204
manutenção de registros, 304
manutenção/estrutura cirúrgica, 321–323, 322f
manutenção/estrutura do consultório, 321–323, 322f
material nuclear (nucleoide), 10
matriz extracelular, 253
meio de cultura
  bacteriológico, 51
  incubação, 53
  líquido, 52, 52t
  meio de transporte, 52
  para cultura de sangue, 52, 52f
  para fermentadores de lactose, 136
  seletivo, 51t
  sólido, 52t
    necessidades atmosféricas, 53
    preparação/inoculação, 51, 52f
meio de Löwenstein–Jensen, 51t, 152–153, 153f
meio de transporte
  bacteriológico, 52
  viral, 52
meio extrato de carne de Robertson, 52t
membrana citoplasmática, bacteriana, 10
memória imunológica, 102–103
meningite, 194–195
  bacteriana (poligênica) (polimorfonuclear), 194–195
  C. *dubliniensis*, teste do tubo germinativo, 172
  criptococos, 173–174, 194
  estreptococos, 117–118, 194
  fluido cerebrospinal na, 195t
  H. influenzae, 194
  L. interrogans, 194
  L. monocytogenes, 194
  meningococos, 130–131, 194
  neonatal, 117, 138
  tratamento, profilaxia, 132
  tuberculosa, 194
  viral (asséptica) (linfocítica), 194–195
    causas, 195t
  virulenta, 132
meningococos *ver Neisseria* spp., *N. meningitidis*
mesófilos, 15
mesossomo, 10
metabolômicos, 24–25
metagenômicos, 12
meticilina, 70
métodos de diagnóstico experimentais, 258
métodos laboratoriais, 48–53
  cultural, 48, 50–53
  ver também meio de cultura
  imunológicos, 48, 55–56
    detecção de anticorpos séricos, 55–56
    ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), 55
    imunofluorescência, 55, 56f
    testes de aglutinação, 55
  infecção persistente, 44f
  sem cultura, 48
    colorações, 50
    microscopia, 48–50
    sondas de genes, 50
    ver também diagnóstico microbiológico
metronidazol, 65t, 71–72
  avaliação de MIC/MBC, 57, 57f
  interações medicamentosas, 67t
  para abscesso cerebral, 196
  para abscesso dentoalveolar, 278
  para *B. fragilis*, 144
  para *Clostridium*, 127–128
  para disenteria amebiana, 206
  para *Fusobacterium*, 147
  para *Treponema*, 149
  resistente à β-lactamase, 70
micobacteriose, atípica, 234
miconazol, 73
  para candidíase, 173
  para lesões associadas à *Candida*, 287
micoplasmas
  características diferenciais, 7t
  estrutura, 9
micoses *ver* infecções fúngicas
micoses oportunistas, 171
micoses sistêmicas (profundas), 171, 173
micoses subcutâneas, 171
micoses superficiais, 171
  candidíase, 172–173
microaerófilos, 15, 15f, 15t
microbioma, 12
microbiota cutânea, 215
  comensal, 215
  defesa contra invasão, 215
Microbiota do trato gastrointestinal, 200
  comensais, 136
    transitória, 136
microbiota do trato genitourinário, 208
microbiota do trato respiratório, 178
microbiota normal *ver* comensais
microbiota oral, 244–248
  anaeróbios facultativos/capnofílicos, 246–247
  anaeróbios obrigatórios, 247–248
  bactéria Gram-negativa
    bacilos, 246–248
    cocos, 246
  bactéria Gram-positiva, 246
    bastonetes/filamentos, 245–246
    cocos, 244–245
  colonização, 252, 253f
  colonizadores secundários, 266
  comensais, 131, 189, 248
    em pacientes imunocomprometidos, 238
    na xerostomia, 240
  comunidade clímax, 252–253
  espécies não cultiváveis, 244, 248
  espécies pioneiras, 252–253, 266
  interações microbianas, 90
  no ecossistema oral, 248
  nomenclatura, 244
  normal, 244
    aquisição da, 252
  nutrição da, 251–252
  papel na infecção sistêmica, 254–256
  protozoários, 248
  terapia de reposição, 263–264
  transitório, 248
microbiota periodontopatogênica, quantificação da, 21
Micrococcus spp., 240
micrococos, 120
Micromonas spp., 118
  M. micros, 245
microscopia de campo claro (óptica) (padrão), 48–49
microscopia de campo escuro, 49, 268
microscopia de contraste de fase, 49
microscopia de fluorescência, 50
microscopia eletrônica, doença viral, 60
miocardite, 189f
mionecrose *ver* gangrena gasosa
modulação antigênica, 108
mofo *ver* fungos, dimórficos. fungos, filamentosos
molares "em amora", 211, 292t, 293
moléculas *quorum-sensing*, 36, 253
moléculas regulatórias da apoptose, 92t
molusco contagioso, 29
monobactâmicos, 65f
monocinas, 95
mononucleose

com linfadenopatia cervical, 164
infecciosa, 163, 291
mononucleose infecciosa, 163, 291
Moraxella (antes *Branhamella*) spp., 131
Morganella spp., 137t
morte celular programada (MCP)
células-alvo, 100–101
granzimas, 100
micro-organismos orais, em resposta a, 92
moléculas regulatórias, 92t
na diferenciação das células T, 85–86
respostas recentemente descobertas, 92t
motilidade, 8
movimentação mucociliar, 78
danos ao, 118
MRSA (*S. aureus* resistente à meticilina), 70
mucinas, 89–90, 251t
mucopeptídeo *ver* peptidoglicano
mucosa bucal, 249–250
mucosite, pós-irradiação, 238
mureína *ver* peptidoglicano
mutação, 17
mutação de deleção, 18f
mutação de inserção, 17, 18f
Mycobacterium spp., 152–153
infecção dos macrófagos, 105
M. africanum, 152
M. bovis, 152–153
M. leprae, 152–153, 216
hanseníase lepromatosa, 153, 153f, 153t
hanseníase tuberculoide, 153, 153t
M. marinum, 154
M. tuberculosis, 152–153, 184
infecções de glândulas salivares, 296
na artrite, 197
na osteomielite supurativa, 281
vacinação, 307–308
outros diferentes do bacilo da tuberculose (MOTT), 152–154
Mycoplasma spp., 157
M. pneumoniae, 157
na bronquite, 182
na pneumonia, 183–184, 183t
micoplasmas orais, 157

N

necessidade de carbono, 14
necessidade de oxigênio, 14–15
nefrotoxinas, 180–181
Neisseria spp., 130–131, 246
comensais, 131
comensais do trato respiratório, 178
N. gonorreia (gonococos), 130–131, 208
coloração do esfregaço, 210f
infecções de glândulas salivares, 296
na artrite, 197
N. meningitidis (meningococos), 130–131
N. mucosa, 246
N. sicca, 246
N. subflava, 246
na cavidade oral, 252
na xerostomia, 240
neomicina, 287
neuralgia pós-herpética, 162
neuraminidase, 164
neurossífilis, 210
neurotoxinas, 39t, 127
neutrófilos, 251t
nevirapina, 236
nistatina, 65t, 72–73
para candidíase, 173, 284, 286
para lesões associadas à *Candida*, 287
Nocardia spp., 125–126
noma (*cancrum oris*/cancro oral), 147, 166

O

oncostatina, 98t
oncovírus, 30, 231
opistótonos, 128, 128f, 196
oral mucosa, 88–90
comprometida, 88
mecanismos de defesa, 87f, 88
na diferenciação das células T, 85–86
organismos bacteriostáticos/bactericidas, 64, 65t
organismos oportunistas, 35
organização celular, 6, 7t
órgãos/tecidos linfoides, 84–85
oral, 91
ortomixovírus, 29–30, 164–167
osteomielite, 197–198
aguda, 281
crônica, 281
devido a abscesso dentoalveolar, 277
dos maxilares, 198
supurativa, 281–282
osteomielite por irradiação, 198
osteomielite supurativa dos maxilares/mandíbula, 281–282
osteonecrose associada ao bisfosfonato, 238
osteorradionecrose, 238
otite média, 178, 182
supurativa crônica, 182

P

pacientes cardíacos
consciência dos riscos do tratamento odontológico, 191
necessidade de profilaxia antibiótica, 191–192
pacientes comprometidos *ver* pacientes imunocomprometidos
pacientes imunocomprometidos
imunodeficiência primária, 237
imunodeficiência secundária, 237–238, 238t
devido a doença, 237
devido a terapia, 238
infecções em, 237–240, 238t
infecções orais em, 238–239
apresentação clínica, 239
cofatores, 239
mecanismos, 237–238
prevenção de infecção em, 239–240
isolamento, 239
manejo durante tratamento, 240
manejo, pré-tratamento, 239–240
uso de antibióticos, 239
vigilância, 239
padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), 79–80
panarício herpético, 160, 160f, 216, 290
pancardite, 179
papiloma, escamoso oral, 159, 160f
papilomavírus, 28, 29t, 210t
papomavírus, 28
papovavírus, 159, 216
e câncer, 167
Paracoccidioides brasiliensis, 289
paracoccidioidomicose, 289
paralisia de Bell, 160
paramixovírus, 30, 165
manifestações orais, 292
parasitas protozoários
causas de doenças mundiais, 105t
evasão, 108–109
imunidade para, 108–109
mecanismos de defesa do hospedeiro, 108–109
memória imunológica, 103
parede celular de Gram-positivas/negativas, 9f
bactérias acidorresistentes, 9
estrutura/bioquímica, 9f–10f
parede celular, bacteriana, 9
defeituosa, 9
proteínas protetoras, 37–38
parotite, 165–166
ascendente, 240
endêmica (caxumba), 294–295, 294t
recorrente, da infância, 294t, 296
supurativa aguda (sialadenite bacteriana), 294t, 295, 296t
supurativa neonatal, 294t, 296
partículas Dane, 221f, 222–224
parvobactéria, 131
parvovírus, 29
parvovírus humano B19, 216
pasteurização, 315
patogênese das doenças microbianas, 35–45
bacterianas, 36–40
doenças por príons, 33
viral, 40–44
patogenicidade, 36–38
patógenos
cultura, 53
definição, 35
modulação PCD nas células hospedeiras, 92, 92t
patógenos periodontais
espiroquetas, 149, 150f
F. nucleatum, 147
fatores de virulência, 269, 271t
P. gengivalis, 144–145
Prevotella spp., 146
T. denticola, 144–145
T. forsythia, 144–145
patógenos periodontais *consensus*, 144–145
PCD *ver* morte celular programada
PCR *ver* reação em cadeia da polimerase
PCR em tempo real, 23
PCR multiplex, 22
PCR *nested*, 22
peças de mão, cuidado recomendado para, 321
película do esmalte (salivar), 89
película, salivar (esmalte), 89

formação, 252–253
penicilinas, 65f, 65t, 68–70
amplo espectro, 68t
resistente à β-lactamase, 70
sensível à β-lactamase, 69–70
destruição pela β-lactamase, 17
dimórfico, 174
efeitos na parede celular, 9, 65t
espectro de atividade, 65
espectro estreito, 68t
interações medicamentosas, 67, 67t
na difteria, 123
na meningite, 194
na osteomielite supurativa, 282
no tétano, 196
para actinomicetos, 125–126
para *Clostridium*, 127
para estafilococos, 120
para estreptococos, 117–118, 180–181
para *Fusobacterium*, 147
para *Neisseria*, 131
para *Treponema*, 149
prescrição, 64
profilático, 117
resistência à, 67–68
suscetibilidade da bactéria, 8
suscetibilidade de grupos de micro-organismos, 7t
tipos, 68t
tratamento, 67
penicilinas de amplo espectro, 68t
sensível à β-lactamase, 69–70
penicilinas de espectro estreito, 68t
peniciliose, 289–290
Penicillium marneffei, 174, 175t, 289
pentamidina, 185
peplômeros (espículas), 26
peptidoglicano, 9
Peptostreptococcus spp., 118
P. anaerobius, 245
perforina, 100
pericardite, 189f
período de incubação, 35
período prodrômico, 35
periodontite
crônica, microbiologia da, 270t
e gengivite marginal crônica, 270–273
início, 266
microbiologia, 270f, 270t
na doença sistêmica, 267t
relação com gengivite, 270
ver também periodontite crônica
periodontite agressiva (juvenil), 267t, 272–273
A. actinomycetemcomitans na, 268
características da doença, 272–273
localizada/generalizada, 272–273
manejo, 273
microbiologia/imunologia, 270t, 273
periodontite crônica (adulto), 267t, 271–272
destruição tecidual, 272
microbiologia, 272
migração da inserção epitelial, 272
morbidade/apresentação clínica, 271–272
patogênese, 272
periodontite do adulto *ver* periodontite crônica (adulto)
periodontite juvenil *ver* periodontite agressiva
periodontite ulcerativa necrosante, 236, 267t
periodonto, 266
progressão saúde–doença, 268f
saudável, microbiologia do, 270f, 270t
perleche *ver* queilite angular
peroxidase, 79t, 89
pertussis ver coqueluche
pH, 251
crescimento bacteriano, 15
e desmineralização, 261–262
e estreptococos *mutans*, 260–261
na cárie, 260–262
saliva, 250
Phthirus pubis, 210t
picornavírus, 29, 166
pili (fímbrias), 8, 20
pilus sexual, 8, 17
pinta, 149
piolhos pubianos, 210t
pirazinamida, 152, 185
pirossequenciamento, 12, 24, 55
placa dentária *ver* biofilme
"placas mucosas", 210, 211f, 292, 292f, 292t
plasmídeo F (fertilidade), 17
plasmídeos, 17–20
relevância clínica, 19–20
plasmídeo F (fertilidade), 17
transmissível/não transmissível, 19
transferência de DNA, 17, 20
Plasmodium spp.
mecanismos de defesa do hospedeiro, 108
evasão, 108–109
pneumococos *ver Streptococcus* spp., *S. pneumoniae*
Pneumocystis spp.
P. carinii, 185
pneumonia no HIV/aids, 231, 234
pneumolisinas, 183
pneumonia, 183–184
atípica primária (viral), 156–157, 183–184, 183t
broncopneumonia, 183, 183t
lobar, 183–184, 183t
P. carinii (PCP), 231, 234
policariócitos *ver* células gigantes
polienos, 65t, 72–73, 173
polimixina, 140
polimorfismos de comprimento de fragmento de restrição (RFLP), 24, 54–55
polimorfos, 79, 104
poliomavírus, 28, 167
poliomielite, 166, 195
vacinação, 166, 195, 308
poliovírus, 166
polissacarídeos, extracelulares, 8
e imunidade, 104
porinas, 9
Porphyromonas spp., 144–145, 145t, 247
coinfecção, 144
em abscesso dentoalveolar, 278
na cavidade oral, 252
na osteorradionecrose, 238
na periodontite crônica, 272
P. endodontalis, 247
P. gengivalis, 92, 92t, 144–145, 247
devido a abscesso dentoalveolar, 278
na gengivite, 271
na periodontite agressiva, 273
na periodontite crônica, 272
portadores convalescentes, 300
portadores/carreadores de doenças *ver* infecções, portadores
postulados de Koch, 44–45
potencial oxidação–redução, 251
poxvírus, 29
evasão da resposta imune, 106
prescrição, 66
Prevotella spp., 144–146, 145t, 247
em abscesso dentoalveolar, 278
na cavidade oral, 252
na fascite necrosante, 239
na osteorradionecrose, 238
na periodontite crônica, 272
P. intermedia
na gengivite, 271
na periodontite crônica, 272
príons/doenças por príon, 30–33
patogênese/transmissão, 33
portadores, 301
prevenção, 33
probióticos, 206
cárie, 263–264
ver também tifoide
procariotas, 6
procedimentos odontológicos
e bacteriemia, 191f
necessidade de profilaxia antibiótica, 192
processamento do antígeno, 97–99
antígeno endógeno, 98, 99f
antígeno exógeno, 99, 99f
produção de anticorpos, 95
células B de memória, 102–103
diferenciação, 86
diversidade, 85
imunidade, bacteriana, 104
infecção das, 106
nos tecidos gengivais, 267
regulação da imunidade, 101
produção de enzimas, 9
e invasividade, 37
estreptococos, 115
Staphylococcus aureus, 120
profilaxia, 66
hepatite, 105t, 110t, 111, 221, 226–227
HIV/AIDS, 236
meningite, 132
ver também profilaxia antibiótica
profilaxia antibiótica, 117–118, 179
endocardite infecciosa, 191–192
condições de miscelânea, 192
necessidade do paciente, 191–192
procedimentos odontológicos necessários, 192
regime farmacológico, 192t
meningite, 194
prevenção de infecção de ferimentos, 217
tétano, 196
Propionibacterium spp., 124, 245–246
P. acnes, 124, 216, 245
P. israelii, 124
P. propionicus (anteormente *Arachnia propionica*), 124, 245
proteases, 144
proteção da equipe odontológica
aspiração/ventilação, 307
barreira de proteção, 305–307
cuidado com as mãos, 305, 305f, 306t
enxaguante pré-procedimento, 307
higiene pessoal, 304–305

imunização, 307–308
recomendações, 307–308
infecção adquirida no exercício da profissão, 309
isolamento absoluto com dique de borracha, 307
material perfurocortante, 307
roupa de proteção, 236, 305–307, 310
proteína A, 119
proteína C reativa, 81
proteína ligante de manose, 81
proteínas de fase aguda, 80–81
proteínas ricas em histidina (estatinas), 89, 251t
proteínas ricas em prolina, 89
proteômicos, 24–25
Proteus spp., 137t
protoplastos, 8–9
Providencia spp., 137t
pseudo-hifas, 172
Pseudomonas spp., 139–140
P. aeruginosa, 139–140
biofilmes, 36–37, 182–183
fagocitose, 104
infecção da ferida, 217
infecções cutâneas, 216
infecções em queimaduras, 217
na fibrose cística, 182–183
psicrófilos, 15
psitacose, 156

Q

queilite angular (estomatite angular), 216, 235, 287, 287f
associado ao HIV, 287
fatores etiológicos, 288f
quimiocinas, 95
quimiotaxia, 104

R

radiografias, 258
radiologia, 321
radioterapia e imunocomprometimento, 238
RAPD (amplificação randômica de DNA polimórfico), 23–24
reação de Nagler, 127
reação de Quellung, 9
reação em cadeia da polimerase (PCR), 22f, 50
diagnóstico bacteriano, 61t
diagnóstico viral, 61
espécies não cultiváveis, 23f, 61t
materiais, 21
método, 21–22
usos, 23–24
variações, 22–24
reações anafiláticas, 86
reatividade cruzada
na febre reumática, 179
na glomerulonefrite, 180–181
receptores de células B (BCRs), 84, 86, 96f–97f
diversidade, 85
memória imunológica, 102
pré-BCRs, 86
regulação imune, 101
receptores de células T (TCRs), 84, 95
célula-alvo, 100
diversidade, 85
processamento do antígeno, 97–99, 99f
próprios, deleção de, 85–86
regulação da imunidade, 101
receptores de reconhecimento-padrão (PRRs), 80
receptores Toll-*like* (TLRs), 80, 80f, 88
recipientes para ferver água, 320–321
recombinação, 18
reconhecimento do antígeno, 85
regulons, 269
remineralização, 258
replicação *ver* reprodução/replicação
reposição articular do quadril, 192
reprodução/replicação, 7t
bacteriana, 6, 10, 14
esporos bacterianos, 10–11
replicação cromossômica, 16–17, 16f
resistência, 33
viral, 6, 31–32, 31f
ver também resistência antibiótica; sensibilidade antimicrobiana
resfriado, 165, 167, 181
resistência à penicilina, 120
resistência adquirida, 68
resistência antibiótica, 19
adquirida, 68
bactéria, 67–68, 68t
biofilmes, 36–37, 38f
emergência e papel do clínico, 68
mecanismos, 68, 68t
mediada por plasmídeo, 68t
primária (intrínseca), 67–68
resistência a multifármacos, 120–120
resistência cruzada, 68
S. aureus, 120
tuberculose, 152
ver também antibióticos específicos
resistência cruzada, 68
resistência intrínseca, 67–68
resistência medicamentosa e biofilmes, 253–254
resposta de fase aguda, 83
resposta imune, 95–103
anticorpos, 95
anticorpos anti-idiotípicos, 101
apresentação do antígeno, 97–99
ativação de células B, 96–97
ativação de macrófagos, 101
biofilme subgengival, 266
células T regulatórias, 101–102
citocinas, 95–96
danos ao hospedeiro, 104–106, 109
eliminando células-alvo, 100–101
gengivite, 271
memória imunológica, 102–103
células B de memória, 102
células T de memória, 102–103
processamento do antígeno, 97–99
regulação, 101–102
subgrupo T *helper* (T auxiliares), 100
retrovírus, 30, 168, 231
ribavirina, 225
ribossomos, 10
ribotipagem, 55
Rickettsia spp., 156–157
Rickettsiae, 156–157
características diferenciais, 7t
rifampicina
para candidíase, 152
para *Legionella*, 154
para *Mycobacterium*, 153, 185
rinovírus, 167
riso sardônico (*risus sardonicus*), 39–40, 128, 128f, 196
roséola infantil (exantema súbito), 216
rotavírus, 204–206
Rothia dentocariosa, 246, 263
rubéola, 167, 216
vacinação *ver* vacina para sarampo–caxumba–rubéola (MMR)

S

S. epidermidis (anteormente *albus*), 118–120
na endocardite, 189
na pele, 215
resistência antibiótica, 120
S. saprophyticus, 118–119, 120
infecções cutâneas, 215
saliva
anfifuncionalidade, 90
e cárie, 259
mecanismos de defesa, 79t, 87f, 88–89, 251t
no ecossistema oral, 250
Salmonella spp., 138–139
doença diarreica, 202
doenças causadas, 137t, 139
na artrite, 197
na osteomielite, 197
portadores, 202
S. paratyphi, 202, 204–205
S. typhi, 202, 204–205
S. typhimurium, 202
salmonelose ocupacional, 138
sarampo, 216
sarcoma de Kaposi, 164, 168
relacionado à AIDS, 231, 233, 235
Sarcoptes scabiei, 210t
sarna (escabiose), genital, 210t
SARS *ver* síndrome respiratória aguda grave
satelitismo, 132, 132f
selantes, 263
selantes de fissuras, 263
Selenomonas spp., 248
sensibilidade antimicrobiana, 54, 56, 57f
avaliação MIC/MBC, 57, 57f
testes para, 56–57
sensibilidade *ver* sensibilidade antimicrobiana
sensibilidade/resistência à penicilinase *ver* sensibilidade/resistência à β -lactamase
sensores radiográficos, digital, 320
septicemia, 188
E. coli, 138
fatores predisponentes, 189t
Salmonella spp., 139, 202
sequestro, 281
Serratia spp., 139
doenças causadas, 137t
Shigella spp., 200–202
doenças causadas, 137t
na artrite, 197
S. boydii, 201

S. dysenteriae, 201–202
S. sonnei, 201
sialadenite, 294
bacteriana *ver* parotite supurativa aguda obstrutiva, 294t
sialadenite bacteriana (parotite supurativa aguda), 295
sialadenite submandibular, 296
sialografia, 296
sicose da barba, 215
sífilis, 148–149, 209–212, 210t
características clínicas, 210–211
congênita, 210–211, 211t, 292t
manifestações orais, 293
diagnóstico, 211–212
estágios, 210, 211t
doença congênita, 211
história natural, 211f
infecciosidade dos estágios, 292t
latente, 210–211, 211t
manifestações orais, 292–293, 292t
testes sorológicos, 211t
tratamento, 212
sífilis cardiovascular, 210
sinal de Kernig, 194
sincício *ver* células gigantes
síndrome da "bochecha estapeada", 216
síndrome da imunodeficiência imune (aids) *ver* HIV/AIDS
síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), 188
síndrome de dor de garganta, 178
síndrome de Gerstmann–Straussler–Scheinker, 33
síndrome de Ramsay Hunt, 162
síndrome de Stevens–Johnson, 157
síndrome inflamatória da reconstituição imune (IRIS), 239
síndrome respiratória aguda grave (SARS), 184
síndrome séptica, 188
síndrome urêmica hemorrágica, 203
síndromes hemorrágicas, 197, 203
sinusite, 178, 182
infecção crônica, 182
maxilar secundária, 277
sistema da sialoperoxidase, 251t
sistema imune, 78–87
adaptativo (adquirido), 78, 83–84
oral, 90–92
autorreatividade, 85–86
células, 84–87, 84f
células B, 86
células T, 85–86
tolerância periférica, 86
complexo de histocompatibilidade principal, 85
constituintes da defesa salivar, 90
diversidade celular BCR/B, 85
diversidade de células T/TCR, 85
e microbiota residente, 90
epitélio da mucosa oral, 88–90
substâncias químicas de defesa nas secreções, 88–90
hiperatividade, 79f
ver também alergia; autoimunidade
hipoatividade, 79f
ver também imunodeficiência
inata (natural), 78–83
barreiras mecânicas/químicas, 78
células *natural killer* (NK), 80
complemento, 81–82
defensinas/catelicidina, 78, 79t
inflamação, 83
interferon, 81
oral, 87
proteínas de fase aguda, 80–81
reconhecimento do patógeno, 79–80
ver também fagocitose
mecanismo de defesa oral, inespecíficos, 87–92
órgãos, 84–85, 84f
MCP e microrganismos orais, 92
reconhecimento do antígeno, 85
regulação, 101–102
tecidos linfoides, 84–85
oral, 91
tolerância, 78
sistema imune adaptativo *ver* sistema imune
sistema imune adquirido *ver* sistema imune
sistema imune inato *ver* sistema imune
sistema imune natural *ver como* sistema imune
sistemas para cultura de sangue, hemocultura, 52, 52f
sondagem, 258
sondas de ácido nucleico, 50
sondas de DNA, 20
na microbiologia oral, 21
sondas de genes, 20–21, 50
sondas de oligonucleotídeos, 20
sondas de RNA, 20
na microbiologia oral, 21
sorodiagnóstico, 60–61
sorologia
doença viral, 60
sífilis, 211–212
Streptococcus spp., 115
sorotipagem, 119
bacteriana, 54
Salmonella spp., 138–139, 205
Vibrio spp., 141
Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA), 120
Staphylococcus aureus resistente à vancomicina (VRSA), 120
Staphylococcus spp., 118–120
fagocitose, 104
na cavidade oral, 252
na endocardite, 189, 190t
na sinusite, 182
infecção de ferimentos, 217
infecções cutâneas, 215–216
na osteomielite supurativa, 281–282
na pele, 215
na xerostomia, 240
resistente à vancomicina (VRSA), 120
tipagem, 119
no abscesso cerebral, 196
resistência antibiótica, 120
S. aureus, 118–120
biofilmes, 36–37
colônias, 119f
comensais do trato respiratório, 178
doença diarreica, 203
exotoxinas, 39t
infecção de queimaduras, 217
infecções, 119–120
na artrite, 197
na cavidade oral, 252
na endocardite, 189
na fibrose cística, 182–183
na osteomielite, 198
na osteorradionecrose, 238
na pneumonia, 183
na queilite angular, 287, 287f
resistência antibiótica, 70, 120
resistente à meticilina (MRSA), 120
vacinas recombinantes, 111
Stericol®, 317
Stomatococcus mucilagenosus, 120, 245
Streptococcus spp.
cadeias de células, 115f
cultura, 115
estreptococos anaeróbios, 245, 278
estreptococos nutricionalmente variantes, 118
estreptococos orais, 117–118, 244
fagocitose, 104
grupo A, 104–105, 115–117
grupo *anginosus*, 116t, 245
grupo B, 115, 117
grupo C, 115
grupo D, 115
grupo *mitis*, 116t, 245
grupo *mutans*, 115, 117–118, 116t, 244
colônias, 118f
contagem salivar, 262
imunização contra, 264
microrganismos, 260
na cárie radicular, 263
na cárie, 260–262
grupo *salivarius*, 116t, 244
grupo *viridans*, 115, 117
hemólise, 115, 115f
infecções, 115
complicações, 117, 179–181
dor de garganta, 178–179
pele, 215
na artrite, 197
na cavidade oral, 252
na endocardite, 189, 190t
na fasciíte necrosante, 239
na osteomielite, 197
portador transitório, 178
S. agalactiae (grupo B), 117
infecção congênita, 208
S. australis, 245
S. constellatus, 245
S. cristatus, 245
S. ferus, 244
S. gordonii, 245
S. infantis, 245
S. intermedius, 245
S. milleri, 196, 278
S. mutans, 118, 244
adesão, 8
contagem salivar, 59
na cárie, 260
na cavidade oral, 252
S. oligofermentans, 245
S. oralis, 245
S. parasanguinis, 245
S. peroris, 245

S. pneumoniae, 118
fagocitose, 104
na artrite, 197
na bronquite, 182
na endocardite, 189
na fibrose cística, 182–183
na osteomielite, 197
na pneumonia, 183, 183t
nas infecções do ouvido, 182
no abscesso cerebral, 196
tipo sorológico, 9
S. pyogenes (grupo A), 115–117
infecção de queimaduras, 217
infecções do ouvido, 182
na amigdalite, 178–179
na endocardite, 189
na febre reumática, 180
na osteomielite, 197
nas infecções cutâneas, 215–216
S. salivarius, 92t, 244, 251–252
na cárie, 261–262
S. sanguinis (anteriormente *sanguis*), 115–118
na cárie, 261–262
na cavidade oral, 245, 252
S. sinensis, 245
S. vestibularis, 244
sorologia, 115
tétano, 196
substituição de base, 17
substitutos do açúcar, 263
sucrose, 259
sulco gengival, 250
ecologia, 266
sulfonamidas, 65f, 72
para *Chlamydia*, 156
resistência à, 68t

T

Tamiflu®, 165
Tannerella spp., 144–145, 145t
coinfecção, 144
na periodontite crônica, 272
taxonomia
bactéria Gram-negativa, 12f
bactéria Gram-positiva, 11f
bactéria, 11–12
genotípica *versus* fenotípica, 11–12
hierarquia, 12, 12t
vírus, 28–31, 28t
tecido gengival, 248
técnica de Ziehl–Neelsen, 50
tecnologia do DNA recombinante, 20–24
temperatura, crescimento bacteriano, 15
teoria da infecção focal, 255
terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), 108, 231, 236
terapia com anticorpos monoclonais, 264
terapia com imunoglobulina, 226
terapia combinada, 65–66
HIV/aids, 236
terapia de reposição microbiana, 263–264
terbinafina, 73, 173
termófilos, 15
teste de Bowie–Dick, 314–315
teste de coagulase, 119, 119f
teste de difusão do disco, 56–57, 56f–57f
teste de Elek, 123
teste de Mantoux, 185
teste de neutralização de toxinas, 127
teste de Paul–Bunnell, 163
teste de ponto de corte (*break-point*), 56
teste de Schick, 123–124
teste de Widal, 205
teste do tubo germinativo, 61–62, 62f
testes de aglutinação, 55, 246–247
testes de sensibilidade aos antibióticos, 48, 49f
testes sorológicos
doença viral, 61
enterobactérias, 136
sífilis, 211t
tétano, 128, 196, 217
neonatal, 196
profilaxia, 196
toxoide, 309
vacinação *ver* vacina para difteria-tétano-coqueluche (DTP)
tetanospasmina/tetanolisina, 39–40, 127, 196
tetraciclinas, 65f, 65t, 71
interações medicamentosas, 67, 67t
na actinomicose, 282
na bronquite, 182
no cólera, 141
para *Aggregatibacter*, 133
para *Borrelia*, 149
para *Chlamydia*, 156
para micoplasmas, 156
para *Rickettsiae*, 156
para *Shigella*, 202
para *Treponema*, 149
resistência à, 68t
suscetibilidade de grupos de microrganismos, 7t
tifo, 156–157
tifoide, 139, 204
patogênese, 205, 205f
portadores, 204–205
tipagem de bacteriocina, 54
tipagem de RNA ribossômico, 11–12
tipagem genética, 24
ver também reação em cadeia da polimerase
tipos sorológicos, 9
togavírus, 167
tolerância antibiótica, 120
tolerância periférica, 86
tonsilas, 87f
tonsilite, folicular aguda, 178
toxicidade dos fármacos, 64, 67
toxigenicidade, 38–40
ultraestrutura, 38f
toxina botulínica, 39, 39t
toxina diftérica, 39–40, 39t, 123
antitoxina, 123
toxina eritrogênica, 178
toxina tetânica, 39–40, 39t, 127
toxinas
C. difteriae, 123
Clostridium spp., 218
C. tetani, 127
C. welchii, 127
enterobactéria, 136
eritrogênica, 178
estreptococos, 180–181
N. gonorreia, 130
na cavidade oral, 251
reumáticas, 179
S. aureus, 120
S. pyogenes, 178 *ver também* endotoxinas; enterotoxinas; exotoxinas
toxoides, 110, 123, 196
Toxoplasma spp., 108–109
no HIV/aids, 234
transcrição reversa, 20
transcriptômicos, 25
transdução, 17, 19f
transformação, 18, 19f, 20
transmissão por via aérea, 185–186, 302
transporte associado a processamento do antígeno (TAP), 98
transposição, 18, 19f
transposons (genes *jumping*), 20
tratamento com interferon
HBV, 224
HCV, 225–226
tratamento de curto prazo diretamente observado (DOTS), 185
trato respiratório, 181
defesas antimicrobianas, 179t
comensais, 178
travamento da mandíbula (trismo), 39–40, 128, 128f, 196
Treponema spp., 148–149, 248
na osteomielite supurativa, 281
na periodontite crônica, 272
T. carateum, 149
T. denticola, 92, 144–145, 248
T. pallidum, 148–149, 210
atravessando a placenta, 210
infecções de glândulas salivares, 296
no dente, 293
subespécie *pertenue*, 149
T. socranskii, 248
treponemas orais, 149
Trichomonas spp., 248
T. vaginalis, 210t
tricomoníase, 212
trimetoprim, 65f, 72, 202
trombospondina, 1, 89
Trypanosoma spp.
mecanismos de defesa do hospedeiro, 108
evasão, 108–109
tuberculose (TB), 152, 293
granuloma periapical, 293
grupos de risco, 185t
infecções ósseas, 293
linfadenite tuberculosa, 293
resistente a multidrogas, 185
respiratória
infecção pós-primária, 185
infecção primária, 185
TB respiratória, 184–185
ulceração oral, 293
tumores malignos bucais, 226

U

ulceração oral, causada por fungos, 174
úlceras "serpiginosas", 210, 211f, 292, 292t
Ureaplasma urealyticum, 209
uretretite, 208, 209f
inespecífica, 209
uretrite inespecífica, 209, 210t

V

vacina BCG *ver* vacina com bacilo Calmette–Guérin (BCG)
vacina com bacilo Calmette–Guérin (BCG), 110t, 111, 152–153, 185, 308
vacina DTP *ver* vacina para difteria-tétano-coqueluche (DTP)
vacina MMR *ver* vacina para sarampo-caxumba-rubéola (MMR)
vacina para cárie, 264
vacina para difteria-tétano-coqueluche (DTP), 110t, 123, 128, 133, 181, 183, 196, 308
vacina para sarampo–caxumba–rubéola (MMR), 110t, 167, 308
vacina Sabin, 166, 195, 308
vacina Salk, 166, 195, 308
vacina tríplice *ver* vacina para difteria-tétano-coqueluce (DTP)
vacinas/vacinação, 109–112, 139
  calendário de imunização, 110t
  cárie, 264
  caxumba, 165–166
  cólera, 141
  coqueluche, 133
  difteria, 123–124, 181
  H. influenzae, 132
  hepatite, 221–222, 221t, 224, 227
    HBV, 110t, 111, 227, 309
    HCV, 226
  HIV, 236, 237f
  imunização ativa, 109–110, 110t
  imunização passiva, 109
  natural/artificial, 109f
  novas abordagens, 110–112
  para equipe odontológica, 307–308
  poliomielite, 166, 195, 308
  rubéola, 167
  S. pneumoniae, 9, 118, 184
  sarampo, 166
  tétano, 128, 196
  tifoide, 139, 206
  tuberculose, 152–153, 185
  vacinas anti-idiotípicas, 111, 112f
  vacinas de peptídios sintéticos, 111
  vacinas genéticas, 111–112
  vacinas recombinantes, 111, 111f
    vivo, 111
  vírus varicela zóster, 162
vaginite, 209f, 210t
vancomicina
  para *Clostridium*, 128
  para estafilococos, 120
variação/*drift*/*shift* antigênico, 106, 108
varicela (catapora), 161–162, 216, 290–291
  diagnóstico laboratorial, 291
  manejo, 291
  manifestações orais, 291
vegetações bacterianas, 190, 191f
Veillonella spp., 131, 246
  na cárie, 261–262
  na cavidade oral, 252
  na xerostomia, 240
  V. parvula, 131, 246
verotoxina, 138
verruga, 159, 216
  genital, 210, 210t
  oral, 159
verrugas genitais, 210t
via de administração, 67
  alvos celulares, 65t
  dosagem, 67
  e ecossistema oral, 251
  escolha do fármaco, 66
  espectro de atividade, 65
  falha do tratamento, 67–68
  farmacodinâmica, 67
  início/duração, 66–67
  modo de ação, 64, 65f
  odontologia, fármacos usados na
    antibacterianos, 68–72
    antifúngicos, 72–73, 72t
    antivirais, 73–74
  organismos bacteriostáticos/bactericidas, 64, 65t
  para microbiota cariogênica, 263
  prescrição, 66
  princípios, 64–66
    escolha do fármaco, 64
  profilaxia, 66
  terapia combinada, 65–66
  teste do tubo germinativo, 62f
  ver também resistência antibiótica
Vibrio spp., 141
  V. cholerae, 141, 200, 203–204
    exotoxinas, 39t, 40
V. parahaemolyticus, 141
vidarabina
  para herpes simples, 161
  para varicela zóster, 162
viroides, 30–31
virulência, 35
  fatores de, 38t
vírus, 6, 26–31
  características diferenciais, 7t
  características, 26
  e câncer, 167–168
  estrutura, 26–28, 27f
    ácido nucleico, 26
    componentes, 27f
    lipídios/carboidratos, 26, 27f
    proteína, 26
    simetria, 27f, 29
  imunidade para, 105–108
  infecção latente, 29, 29t
  isolamento, 59–61
  latência, 105
  mecanismos de defesa do hospedeiro, 105–106
    evasão, 106
  odontologia, relevância para, 159–168
  relevante para odontologia, 29t
  replicação, 6, 31–32, 31f
    adsorção (inserção), 31
    desencapsulamento/eclipse, 32
    penetração, 31
    síntese/montagem/liberação, 31–32
    transcrição, 32
  taxonomia, 28–31, 28t
vírus da caxumba, 165–166
vírus da imunodeficiência humana (HIV) *ver* HIV/aids
vírus da leucemia de células T humano (HTLV), 168
vírus de DNA, 28–29, 28t
  odontologia, relevância de, 159–164
  replicação, 31f
vírus de RNA, 28t, 29–30, 164–167
vírus do sarampo, 166
vírus Epstein–Barr (EBV), 29, 29t, 159–160, 162–164
  danos devido à resposta imune, 106
  e câncer, 168
  infecções, 291
  mecanismos de defesa do hospedeiro, 105
vírus herpes simples (HSV), 29, 29f, 29t, 159–161, 210t
  distribuição por idade, 161f
  e câncer, 168
  infecções cutâneas, 216
  infecções orais, 290
    diagnóstico/manejo, 290
  infecções primárias/recorrentes, 160
  reativação de vírus latente, 290
vírus oncogênico, 167–168
vírus papiloma humano (HPV), 159
vírus parainfluenza, 165
vírus SEN, 228
vírus símio, 38, 167
vírus sincicial respiratório (RSV), 166
vírus transmitido por transfusão (TTV), 228
vírus varicela zóster (VZV), 29, 29t, 159–162, 162f, 216, 290–291
VTEC *E. coli*, 203

W

Wolinella spp., 142, 247–248
  na periodontite crônica, 272

X

xerostomia
  e infecção, 240
  enterobactéria na, 136
  pós-irradiação, 238
  sequelas, 240
xilitol, 259

Y

Yersinia spp., 137t, 197

Z

zalcitabina, 236
zidovudina (azidotimidina) (AZT), 236
zóster (cobreiro), 161–162, 162f, 216, 290–291
  diagnóstico laboratorial, 291
  manejo, 291
  microbiota oral, 291