



ESCOLA SUPERIOR DE AGRICULTURA LUIZ DE QUEIROZ

DISCIPLINA LZT 0313 ANATOMIA E FISILOGIA ANIMAL

5ª AULA TEÓRICA PROTEÇÃO

Conteúdo.....	PÁGINA
Proteção inata ou resistência inespecífica e componentes:	
Resistência inespecífica (inata)	1, 2
Imunidade específica (adquirida/adaptativa).....	2, 3, 4
Células de proteção;.....	7, 8
Inflamação.....	9, 10, 11, 12, 13
Febre.....	14, 15, 16
Drenagem linfática	17, 18, 19
Imunização	20, 21, 22, 24, 25
Infográfico.....	26, 27



ESCOLA SUPERIOR DE AGRICULTURA LUIZ DE QUEIROZ

DISCIPLINA LZT 0313
ANATOMIA E FISILOGIA ANIMAL

5ª AULA PRÁTICA
SISTEMA URINÁRIO

REFERÊNCIAS

DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G. Tratado de Anatomia Veterinária. 4ª ed. São Paulo: Elsevier Editora Ltda, 2010.

KLEIN, B. G. Cunningham tratado de fisiologia veterinária. 5ª ed. Thomson Digital: Elsevier Editora Ltda, 2014.

KÖNIG, E. H.; Liebich, H. G. Anatomia dos Animais Domésticos. Texto e Atlas. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

TIZARD, I. R. Imunologia Veterinária. 9ª ed. Thomson Digital: Elsevier Editora Ltda, 2014.



FIGURA 1-3 As três principais barreiras que protegem um animal contra a invasão microbiana. Cada barreira forma uma defesa mais eficaz do que a anterior.

Imunidade Inata

As barreiras físicas, apesar de essenciais para excluir microrganismos invasores, não conseguem ser completamente eficientes sozinhas. Com tempo e persistência, um microrganismo acabará conseguindo superar as barreiras físicas. Ainda assim, a maioria das tentativas de infecções microbianas é bloqueada antes mesmo que possam causar doença. Esta é a tarefa do sistema imune inato. Todos os animais e plantas, até mesmo os mais simples, precisam excluir os invasores microbianos. Desta forma, houve o desenvolvimento de diversos mecanismos de defesa inata. O sistema imune inato dos mamíferos é, portanto, uma coletânea de subsistemas distintos que empregam vários mecanismos. Todos respondem rapidamente com células ou substâncias químicas, que bloqueiam a invasão microbiana e minimizam o dano tecidual (Fig. 1-4). A imunidade inata é imediatamente ativada quando um patógeno penetra as barreiras epiteliais, tende a perdurar por poucas horas e é direcionada à rápida eliminação do patógeno. De modo geral, os mecanismos da imunidade inata são baseados no fato de que os micróbios, como bactérias e vírus, são estrutural e quimicamente diferentes dos tecidos animais normais. Os animais sintetizam moléculas que podem matar os invasores de forma direta ou promover sua destruição por células de defesa. Algumas destas moléculas circulam o tempo todo, enquanto a produção de outras é induzida pela presença de bactérias, vírus ou lesões teciduais.

SISTEMAS IMUNES INATOS

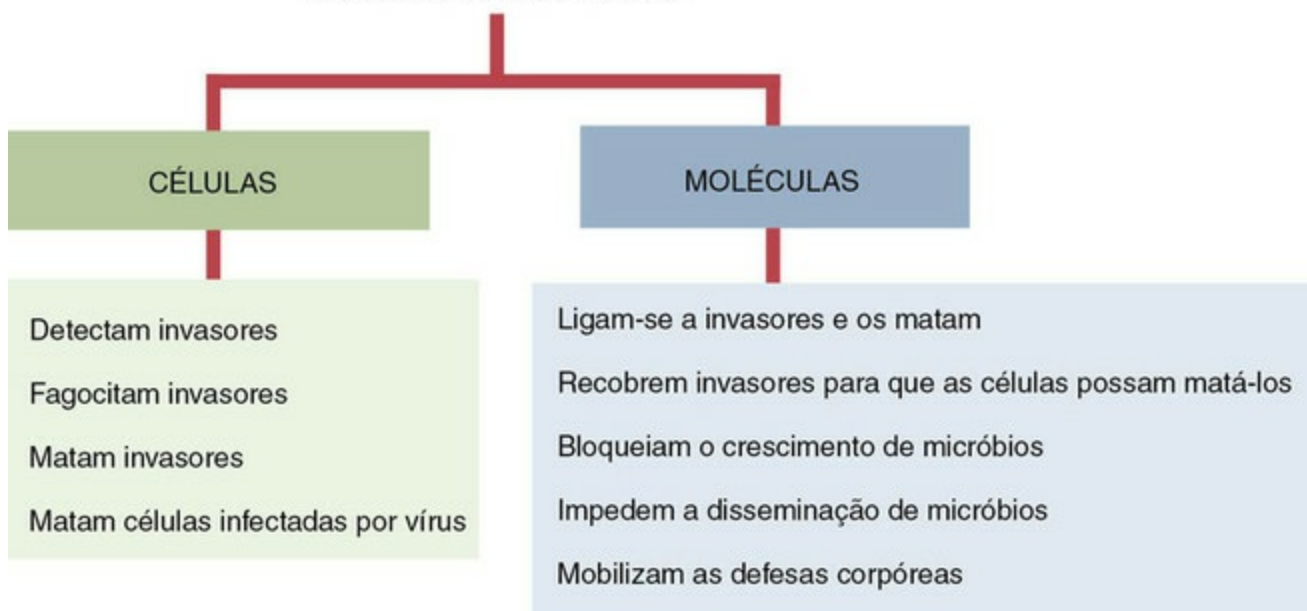


FIGURA 1-4 O sistema imune inato é formado por uma coleção de múltiplos subsistemas, os quais podem ser divididos em células que ingerem e matam invasores e moléculas que se ligam e matam invasores.

Outros subsistemas empregam células sentinelas capazes de detectar as moléculas comumente associadas a microrganismos invasores. As células sentinelas recrutam outras células, chamadas leucócitos, que eliminam a maioria dos microrganismos invasores. Entre os demais subsistemas inatos está o sistema complemento, um conjunto de complexas vias enzimáticas que matam invasores. Após a eliminação dos micróbios invasores, algumas das células envolvidas no processo inflamatório também são capazes de auxiliar no reparo dos tecidos danificados.

O sistema imune inato é uma rede de subsistemas conectados que não apresenta qualquer tipo de memória e, assim, cada episódio de infecção é tratado da mesma forma. Igualmente, a intensidade e a duração das respostas inatas, como a inflamação, não se alteram, independentemente da frequência com que um patógeno é encontrado. Estas respostas, porém, têm um preço: a dor da inflamação e o desenvolvimento da doença são, em grande parte, resultantes da ativação de vias imunológicas inatas. Por outro lado, os diversos subsistemas do sistema imune inato estão “de plantão” e prontos a responder imediatamente quando um invasor é detectado.

Imunidade Adaptativa

A inflamação e os outros subsistemas do sistema imune inato são essenciais à defesa do organismo. Os animais que não forem capazes de estabelecer respostas inatas eficazes morrerão devido à sobrecarga de processos infecciosos. Contudo, esses mecanismos inatos não são a solução final para a defesa do organismo. O que é mesmo necessário é um sistema de defesa capaz de reconhecer e destruir os patógenos e, posteriormente, aprender com todo esse processo; assim, caso haja uma nova infecção pelos mesmos patógenos, estes serão destruídos de forma mais eficaz. Nesse sistema, quanto mais um indivíduo é exposto a um patógeno, mais eficiente será a defesa do organismo contra

esse invasor. Esse tipo de resposta é a função do sistema imune adaptativo, assim chamado por se adaptar às necessidades do animal (este sistema é também chamado “adquirido”). O sistema imune adaptativo passa a ser eficaz após alguns dias ou semanas (Fig. 1-5). Embora progrida lentamente, o desenvolvimento da imunidade adaptativa contra um determinado patógeno faz que a chance de uma segunda infecção por esse mesmo patógeno seja bem-sucedida e caia de forma vertiginosa, sendo o animal considerado imune. O animal pode, de fato, se tornar completamente imune. O sistema imune adaptativo é complexo, sofisticado e responsável pela proteção final do organismo. Sua natureza essencial é logo percebida quando este sistema é destruído. A perda da imunidade adaptativa inevitavelmente leva a infecções descontroladas e à morte.

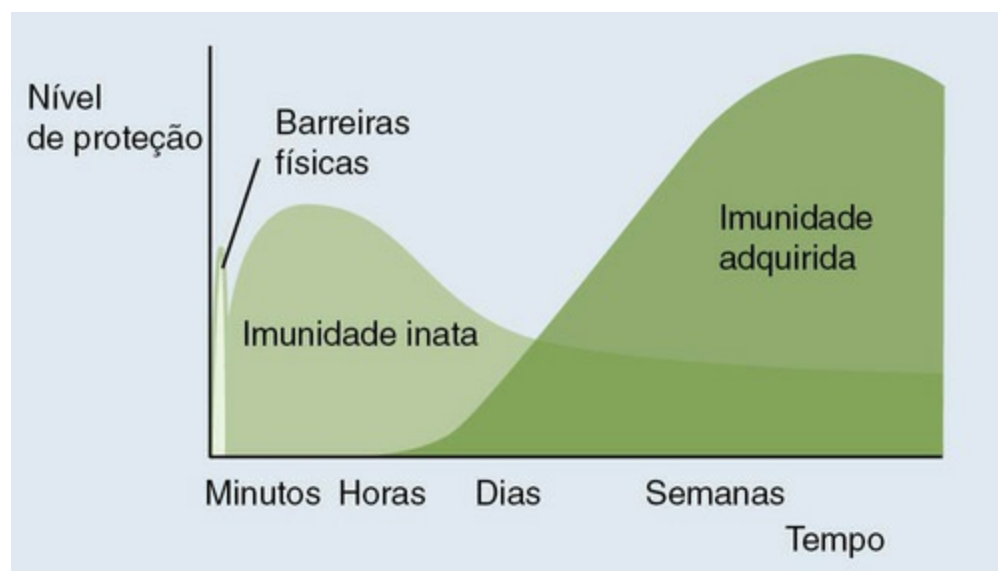


FIGURA 1-5 O curso cronológico das imunidades inata e adaptativa. As barreiras físicas conferem proteção imediata. Os mecanismos inatos conferem proteção rápida, mantendo os microrganismos invasores sob controle até o desenvolvimento da imunidade adaptativa. Pode levar diversos dias e até semanas para a imunidade adaptativa se tornar efetiva.

A principal diferença entre os sistemas imune inato e adaptativo está no uso de receptores de superfície celular para reconhecimento de microrganismos invasores (Tabela 1-1). As células do sistema inato usam um número limitado de receptores pré-formados que se ligam a moléculas comumente expressas pelos diferentes microrganismos. Por outro lado, as células do sistema imune adaptativo produzem grandes quantidades de receptores completamente novos, de estrutura única. Estes receptores são capazes de se ligar a uma enorme gama de moléculas estranhas. Como a especificidade desses receptores é gerada de forma aleatória, não estão destinados a reconhecer uma molécula estranha específica, mas, coletivamente, reconhecem algumas das moléculas presentes em quase todos os microrganismos invasores.

Tabela 1-1

Comparação entre Imunidades Inata e Adaptativa

Células participantes	Macrófagos, células dendríticas, neutrófilos e células <i>natural killer</i>	Linfócitos T e B
História revolucionária	Antiga	Recente
Início	Rápido (minutos a horas)	Lento (dias a semanas)
Especificidade	Estruturas microbianas comuns	Antígenos exclusivos
Potência	Pode ser superada	Raramente é superada
Memória	Ausente	Significativa
Eficácia	Não aumenta	Aumenta conforme a exposição

O sistema imune adaptativo não apenas reconhece um microrganismo invasor, mas também o destrói e guarda a memória desse encontro. Caso o animal encontre o mesmo organismo uma segunda vez, a resposta do sistema imune adaptativo é mais rápida e eficaz. Um sistema tão sofisticado deve necessariamente ser complexo.

Uma das razões dessa complexidade é a grande diversidade de microrganismos invasores, incluindo bactérias, vírus, fungos, protozoários e helmintos (vermes). Estes microrganismos podem ser classificados em duas grandes categorias. A primeira consiste naqueles que têm sua origem fora do organismo hospedeiro. Estes incluem a maioria das bactérias e fungos, assim como muitos protozoários e helmintos. A segunda categoria é formada por aqueles originários ou habitantes do interior das células hospedeiras. Englobam vírus e bactérias intracelulares ou protozoários. Estes micróbios precisam ser combatidos por estratégias diferentes, de modo que o sistema imune adaptativo é composto por duas grandes linhas de defesa. Uma destas linhas é direcionada contra os microrganismos invasores extracelulares (exógenos). Proteínas solúveis, denominadas anticorpos, são responsáveis pela eliminação dos invasores. Esta forma de resposta imune pode ser chamada de *resposta imune humoral*, já que os anticorpos são encontrados nos fluidos corporais (ou “humores”). A segunda linha principal do sistema imune adaptativo é direcionada contra os microrganismos intracelulares (endógenos). Células especializadas são necessárias para a destruição das células infectadas ou anormais, uma vez que os anticorpos não agem no ambiente intracelular. Este tipo de resposta é conhecido como *resposta imune celular*.

Respostas Imunes Mediadas por Anticorpos

Logo depois que Louis Pasteur descobriu que era possível produzir imunidade contra um agente infeccioso por meio da vacinação, percebeu-se que as substâncias responsáveis por esta imunidade poderiam ser encontradas no soro sanguíneo (Fig. 1-6). Por exemplo, caso o soro obtido de um cavalo imune previamente vacinado contra o tétano (ou que tenha sobrevivido a essa doença) seja inoculado em um cavalo normal, o animal receptor se tornará temporariamente resistente ao tétano (Fig. 1-7).



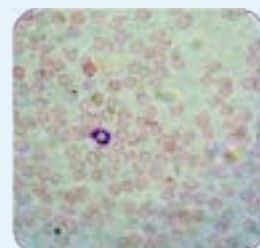
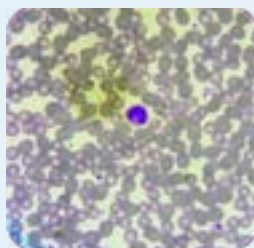
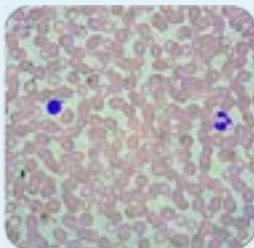
Tecido sanguíneo e hematopoiético

Autor:

Leiny Paula de Oliveira

Revisão:

Lucas José Santos Mascarenhas



SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	3
SANGUE	3
PLASMA	3
ELEMENTOS CELULARES DO SANGUE	3
Hemácias	3
Leucócitos	4
GRANULÓCITOS	4
Neutrófilos	4
Eosinófilo	4
Basófilo	4
Mastócitos	4
AGRANULÓCITOS	5
Linfócitos	5
Monócitos	5
PLAQUETAS	5
HEMOCITOPOESE	5
Células-tronco	6
Medula óssea	6
MATURAÇÃO DOS ERITRÓCITOS, LINFÓCITOS E MONÓCITOS	6
Linfócitos	7
Monócitos	7
ORIGEM DAS PLAQUETAS	7
Megacarioblastos e Megacariócito	7

Laboratório de Anatomia Animal
Universidade Federal de Goiás - Regional Jataí

Cordenador Geral do Projeto:
Valcinir Aloisio Scalla Vulcani

Design e Diagramação:
Guilherme Pinheiro Santos

INTRODUÇÃO

O tecido sanguíneo é considerado um tipo especial de tecido conjuntivo em que células encontram-se separadas por grande quantidade de matriz extracelular (plasma). O plasma corresponde a 10% do volume sanguíneo, sendo composto de componentes de baixo e alto peso molecular.

O processo de regular a produção contínua de células do sangue é chamado de hemocitopoese. O tecido hematopoiético atua na produção dos elementos figurados do sangue. Estão envolvidos os processos de renovação, proliferação, diferenciação e maturação células.

SANGUE

O sangue é um tipo especial de tecido conjuntivo sendo constituído de glóbulos sanguíneos e plasma. Os glóbulos sanguíneos são as hemácias, plaquetas e vários tipos de leucócitos. A função principal do sangue é o transporte de oxigênio, nutrientes, remoção do dióxido de carbono e remoção dos produtos de excreção dos tecidos. Também as funções de defesa são intermediadas pelo sangue através dos leucócitos.

PLASMA

O plasma é o componente líquido do san-

gue contendo componentes de baixo e alto peso molecular, que correspondem a 10% do seu volume. Tem-se 7 % de proteínas plasmática, 0,9% de sais inorgânicos e o restante de compostos orgânicos diversos, como aminoácidos, vitaminas, hormônios e glicose. As principais proteínas são as albuminas, as alfa, beta, gamaglobulinas, lipoproteínas, protrombina e fibrinogênio, sendo as duas últimas participantes da coagulação do sangue. A albumina tem grande importância, pois são fundamentais na manutenção da pressão osmótica do sangue e as gamaglobulinas são anticorpos, sendo assim chamadas também de imunoglobulinas.

ELEMENTOS CELULARES DO SANGUE

Hemácias (eritrócitos)

As hemácias são específicas ao sistema circulatório, transportam oxigênio e dióxido de carbono, são anucleadas com formato bicôncavo e não possuem organelas. São compostas por membrana plasmática, citoesqueleto, hemoglobina e enzimas glicolíticas. Quando ficam velhas, as hemácias são removidas por fagocitose ou destruídas por hemólise no baço. Os reticulócitos substituem as hemácias na circulação, sendo esse processo necessário para completar a síntese da hemoglobina e as sua maturação.



Acesse <https://laan.jatai.ufg.br/> para mais aulas

Visite nossa página no <https://www.facebook.com/laanufg>

Fique por dentro e receba o que há de novo no LAAN UFG

Leucócitos

Leucócitos são incolores de forma esférica e tem função de proteger o organismo contra infecções. São formados na medula óssea ou em tecidos linfóides e permanecem temporariamente no sangue. São classificados como granulócitos ou agranulócitos. Granulócitos tem núcleo de forma irregular e possuem grânulos específicos e quanto os agranulócitos tem o núcleo de forma mais regular e não contem granulações específicas. Agranulócitos são divididos em dois tipos: monócitos e linfócitos. Quando sofrem um estímulo, os leucócitos podem sair da corrente sanguínea (diapedese) e entrar no tecido conjuntivo por um mecanismo de direcionamento , local onde muitos morrem por apoptose.

GRANULÓCITOS

Granulócitos podem ser divididos em 3 tipos : neutrófilos , eosinófilos e basófilos.

Neutrófilos

Neutrófilos é o tipo mais comum de leucócito e utilizam o metabolismo anaeróbico para produzir energia. Em esfregaço sanguíneo, o núcleo é heterocromático e muito segmentado, com lobulações distintas que se unem através de filamentos de cromatina e nucleoplasma. O citoplasma possui vários grânulos intercalados com polissomos, complexo golgiense, glicogênio e às vezes mitocôndrias. Seus grânulos são lisossomos e consistem de grânulos específicos e azurofilos.

Neutrófilos são as primeiras células que defendem o organismo de microrganismos, como por exemplo, bactérias. Eles atuam fagocitando esses microrganismos estranhos e ao mesmo tempo liberando enzimas hidrolíticas na matriz extracelular. Após o início desse processo de fagocitose os neutrófilos morrem, dando origem ao pus que nada mais é que a junção dos materiais estranhos com os neutrófilos mortos.

Eosinófilo

Segundo leucócito mais observado circulando no sangue periférico. O eosinófilo é uma célula que está intimamente envolvido no combate de infecções parasitárias, processos inflamatórios e alérgicos. Produz energia através da respiração anaeróbica. Seu núcleo é polimórfico, bilobulado, sendo menos heterocromático e segmentado que do neutrófilo. Os grânulos são lisossomos e incidem de dois tipos: grânulos específicos e azurofilos.

Basófilo

Basófilos possuem núcleo irregular e volumoso, com forma retorcida. O citoplasma contem muitos grânulos, sendo esses maiores do que dos outros granulócitos. Na membrana plasmática dos basófilos são encontrados receptores para imunoglobulina E. Basófilos constituem uma pequena parte dos leucócitos, sendo o seu aumento chamado de basofilia. Eles secretam citocinas e leucotrienos, sendo estes mediadores químicos.

AGRANULÓCITOS

As células que estão dentro do grupo dos agranulócitos são: Linfócitos e Monócitos.

Linfócitos

Linfócitos tem núcleo redondo, citoplasma basófilo corando-se de azul-claro. Os linfócitos podem ser divididos em 2 tipos principais : linfócitos T, produzidos na medula óssea e maturados no timo e linfócitos B , produzidos e amadurecidos na medula óssea.

Essas células identificam moléculas estranhas contidas em diferentes agente infecciosos, agindo e combatendo-as por resposta humoral e citotóxica. Sendo assim, os linfócitos tem a função de defender imunologicamente do organismo.

Monócitos

Monócitos possuem núcleo oval, ou chamado também de forma de rim ou ferradura. Seu citoplasma contem grânulos pequenos e azurofilos. Os monócitos circulam no sangue por algumas horas ou dias e em seguida vão para o tecido conjuntivo, onde se diferenciam em macrófagos. Já nos ossos, eles se diferenciam em osteoclastos.

PLAQUETAS

Plaquetas são anucleadas, com forma de disco. No esfregaço sanguíneo as plaquetas aparecem em grumos (aglutinação). Elas são frações pequenas do citoplasma derivadas do megacariócitos, sendo estas células gigantes e poliplóides da medula óssea.

Plaquetas evitam a perda de sangue, pelo auxílio da coagulação do mesmo. Também promovem a reparação da parede dos vasos sanguíneos.

HEMOCITOPOESE

O processo de regular a produção contínua de células do sangue é chamado de hemocitopoese. Estão envolvidos os processos de renovação, proliferação, diferenciação e maturação células. Na hemocitopoese é dividida em fases, sendo a primeira a mesoblástica, onde as primeiras células sanguíneas surgem no mesoderma do saco vitelino. Em seguida tem-se a fase hepática, onde acontece o desenvolvimento de eritroblastos, granulócitos e monócitos. Sendo esta fase é muito importante durante a vida fetal. Depois, já no segundo mês de intrauterina tem-se a fase medular, onde a medula óssea hematogênica começa a se formar. Já na vida pós-natal as células-tronco da medula óssea hematogênica começa a formar glóbulos, que dependendo do seu tipo são denominados de : eritropoese, granulocitopoese, linfocitopoese, monocitopoese e megacariocitopoese. Essas células devem passar para o sangue, mas antes disso, elas passam pelos processos de diferenciação e maturação na medula óssea.

Inicialmente todas as células são originárias da medula óssea, sendo a medula e o timo órgãos primários onde o desenvolvimento linfóide ocorre. Já o baço, linfonodos e agregados linfóides são órgãos linfóides secundários.

Células-tronco

As células-tronco são encontradas na medula óssea e podem se diferenciar em qualquer tipo de elemento figurado do sangue. Essa célula possui núcleo indiferenciado com cromatina densa e citoplasma basófilo.

Células-tronco são diferenciadas por características como;

- Capacidade de auto renovação
- Capacidade de gerar grande variedade de tipos celulares
- Capacidade de reconstituir o sistema hemocitopoético

As células originadas pelas células-tronco tem dois destinos. Algumas permanecem como célula-tronco (auto renovação), e outras se diferenciam em tipos celulares com especificidades características.

As células sanguíneas originam-se de um único tipo celular da medula óssea, sendo assim, chamadas de células-tronco pluripotentes. Quando essas células se multiplicam, elas dão origem às células linfóides que formam linfócitos e também as células mielóides que formam eritrócitos, granulócitos, monócitos e plaquetas.

Em geral, o crescimento hemocitopoético pode ser dividido em fatores multipotentes que atuam cedo e em fatores que atuam mais tarde e mais específicos para cada linhagem.

Medula óssea

A medula óssea é um órgão importante desde os primeiros meses de vida de um animal.

É constituída por vários tecidos e dividida em dois compartimentos, sendo o compartimento vascular e o hematopoético. O compartimento vascular é composto pelas artérias, veias e capilares do tipo sinusóide, já o compartimento hematopoético é formado pelo estroma de tecido reticular, células livres e células adiposas.

Existem dois tipos de medula óssea: medula óssea amarela, sendo a cor determinada por ser rica em células adiposas e por não produzir células sanguíneas, e a medula óssea vermelha tem a cor determinada pela presença de numerosos eritrócitos em estágios de maturação diferentes.

Medula óssea Vermelha

Formada por células reticulares e dentre essas células encontra-se um número variado de macrófagos, células adiposas e células hemopoéticas. A medula óssea, além de produzir células do sangue e de destruir eritrócitos envelhecidos, ela também tem armazenado ferro, sendo que este se apresenta da forma de ferritina e de hemossiderina.

MATURAÇÃO DOS ERITRÓCITOS, LINFÓCITOS E MONÓCITOS

A síntese de hemoglobina e a formação de corpúsculo pequenos que da a superfície para a trocas de oxigênio são processos básicos para a maturação dos eritrócitos. Quando a célula esta madura é porque ela atingiu um estagio de diferenciação o qual lhe permite executar todas as suas funções especializadas.

Em cada grau de diferenciação as células eritrócíticas recebem uma denominação, como: proe-

ritroblastos, eritroblastos basófilos, eritroblastos policromáticos, eritroblastos ortocromáticos, reticulócitos e hemácias.

Linfócitos

É a partir do tipo e órgão linfóides periféricos que surgem os linfócitos circulantes no sangue e na linfa. Linfócitos T se diferenciam no timo em plasmócito, e os B na medula óssea. Os linfócitos maduros são formados a partir de linfoblastos e prolifócitos.

O linfoblasto é a célula mais nova da linhagem e também é a maior células linfocítica. Ela da origem ao prolinfócito e este origina o linfócito circulante.

Monócitos

Monócitos dão origem aos macrófagos dos tecidos. Eles são células já diferenciadas, ou seja, que não mais se dividem.

Quem origina os monócitos são os promonócitos, através de duas divisões. Esses monócitos passam para o sangue e depois migram para o tecido conjuntivo e enfim, de diferenciam em macrófagos.

ORIGEM DAS PLAQUETAS

A origem das plaquetas se da na medula óssea vermelha através da fragmentação do citoplasma dos megacariócitos que são formados pela diferenciação dos megacarioblastos.

Megacarioblastos e Megacariócito

O megacarioblastos é uma célula de núcleo grande e oval e o seu citoplasma é intensamente ba-

sófilo. O núcleo contem mais DNA que o normal, sendo poliplóide. Já o megacariócito tem núcleo irregular e citoplasma levemente basófilo, rico em reticulo endoplasmático liso e rugoso.

Quando esta ocorrendo a maturação dos megacariócito aparecem grânulos citoplasmáticos que se distribuem pelo citoplasma e são precursores do hialômero das plaquetas. Com o amadurecimento dos megacariócitos ocorre também um aumento na quantidade de membranas lisas que acabam dando origem a membrana das plaquetas.

A localização dos megacariócitos junto aos capilares sinusóides facilita a liberação das plaquetas para o sangue.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

JUNQUEIRA. L.C; CARNEIRO. J. HISTOLOGIA BÁSICA. Ed. Guanabara Koogan 11ª edição. Rio de Janeiro. 2007.

SAMUELSON. D. A; TRATADO DE HISTOLOGIA VETERINÁRIA. ED. SAUNDERS ELSEVIER. RIO DE JANEIRO. 2007.

A CXCL8 (ou IL-8) é produzida por macrófagos ou mastócitos. A CXCL8 atrai e ativa neutrófilos, liberando o conteúdo de seus grânulos e estimulando o *burst* respiratório (Capítulo 4). Outra importante quimiocina CXC é a CXCL2 (proteína inflamatória de macrófagos 2, MIP-2), que é secretada por macrófagos e também atrai neutrófilos.

As quimiocinas CC atuam predominantemente sobre macrófagos e células dendríticas. Assim, CCL3 e CCL4 (MIP-1 α e 1 β) são produzidas por macrófagos e mastócitos. A CCL4 atrai linfócitos T CD4+, enquanto a CCL3 atrai linfócitos B, eosinófilos e linfócitos T citotóxicos. A CCL2 (proteína quimiotática de monócitos 1, MCP-1) é produzida por macrófagos, linfócitos T, fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais. Esta quimiocina atrai e ativa monócitos, estimulando seu *burst* respiratório e a liberação de enzimas lisossomais. A CCL5 (RANTES) é produzida por linfócitos T e macrófagos. Atrai monócitos, eosinófilos e alguns linfócitos T, ativa eosinófilos e estimula a liberação de histamina pelos basófilos. A regacina 1 é uma quimiocina CC encontrada no soro de bovinos que, junto com CXCL8 e C5a, atrai neutrófilos e exacerba a inflamação.

Duas quimiocinas não se encaixam nas famílias CC e CXC. Uma quimiocina C (apenas um resíduo de cisteína) ou γ , denominada XCL1 (ou linfotactina), é quimiotática por linfócitos. Seu receptor é o XCR1. Uma quimiocina CXXXC (duas cisteínas separadas por três aminoácidos) ou δ , denominada CX3CL1 ou fractalcina, desencadeia a adesão em linfócitos T e monócitos. Seu receptor é o CX3CR1.

A maioria das quimiocinas é produzida por células sentinelas nos tecidos infectados ou lesionados e atrai outras células aos sítios de inflamação ou invasão microbiana. É provável que a mistura de quimiocina produzida por tecidos danificados ou infectados regule a composição precisa das populações de células inflamatórias. Desta forma, o corpo pode ajustar a resposta inflamatória à forma mais eficaz de destruição de diferentes invasores microbianos. Muitas quimiocinas, como CXCL4, CCL20 e CCL5, são estruturalmente similares às proteínas antimicrobianas denominadas defensinas e, como estas, apresentam significativa atividade antibacteriana. As quimiocinas desempenham um papel importante nas infecções e na inflamação em espécies animais domésticas. Essas moléculas regulam o tráfego de células imunes. Foram detectadas em muitas doenças inflamatórias, incluindo a pneumonia (pasteurelose bovina), a mastite bacteriana, a artrite e a endotoxemia. Falhas na migração de neutrófilos são associadas a genótipos específicos de CXCR2 e podem gerar maior suscetibilidade à mastite em bovinos.

Mediadores Inflamatórios

Em sua forma clássica, a inflamação aguda provoca cinco sintomas principais (ou sinais cardeais): calor, rubor, tumor (aumento de volume), dor e perda de função. Estes sintomas são resultantes de alterações nos pequenos vasos sanguíneos, causadas por moléculas “vasoativas” (Fig. 3-4). Imediatamente após a lesão, o fluxo sanguíneo pelos pequenos capilares no sítio de injeção é reduzido. Isto dá aos leucócitos a oportunidade de ligação às paredes de vasos sanguíneos. Logo depois, os pequenos vasos sanguíneos da área danificada se dilatam, e o fluxo sanguíneo para o tecido lesionado aumenta

10 muito. Enquanto os vasos sanguíneos são dilatados, também extravasam, de modo que o fluido passa do sangue para os tecidos, onde provoca edema e aumento de volume.

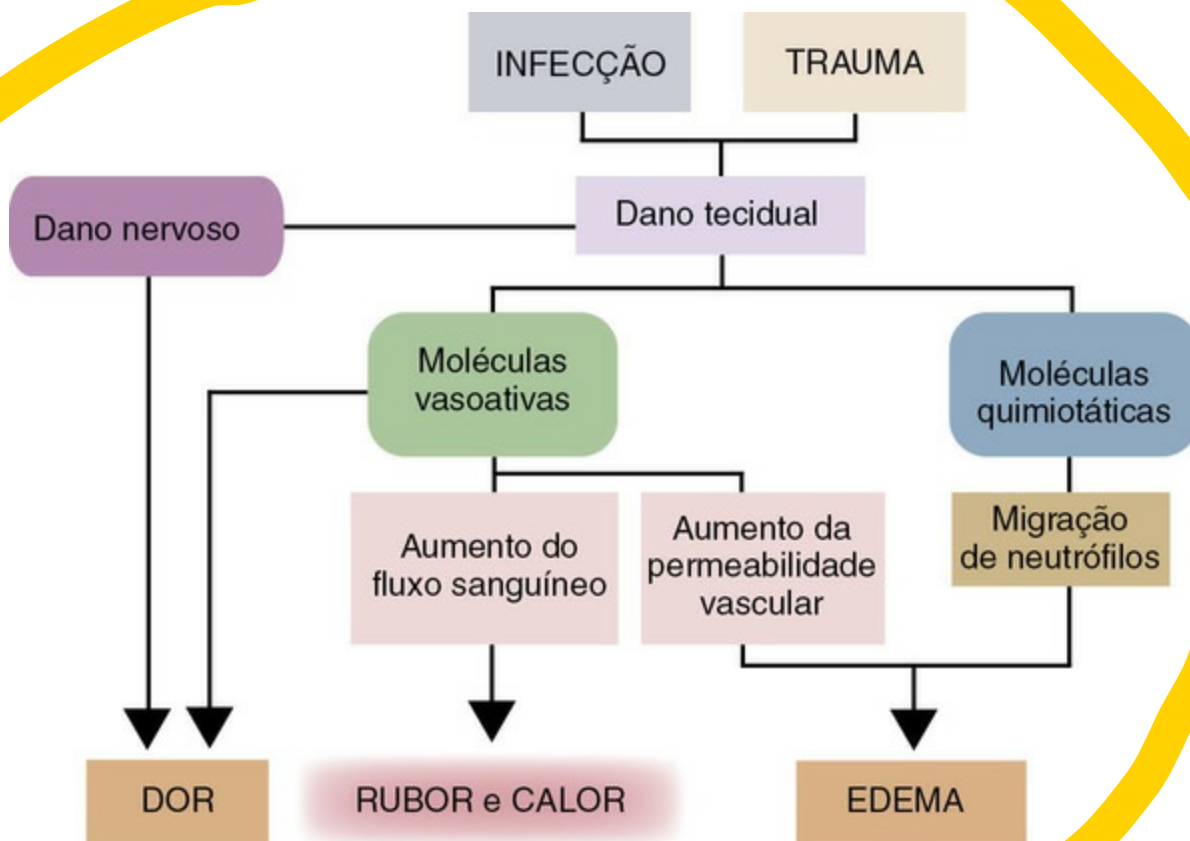


FIGURA 3-4 Os principais sinais da inflamação aguda e sua geração.

Durante essas alterações no fluxo sanguíneo, também ocorrem respostas celulares. Alterações nas células endoteliais que revestem as paredes dos vasos sanguíneos permitem a adesão de neutrófilos e monócitos. Em caso de lesão nos vasos sanguíneos, as plaquetas podem também se ligar aos locais de dano e liberar moléculas vasoativas e coagulantes. Os tecidos inflamados sofrem um aumento de volume, devido ao extravasamento de fluidos dos vasos sanguíneos. Esse extravasamento ocorre em dois estágios. Primeiro, há um aumento imediato do extravasamento, causado pelas moléculas vasoativas produzidas por células sentinelas, tecidos lesionados e nervos (Tabela 3-2). A segunda fase de maior extravasamento ocorre várias horas após o início da inflamação, no momento em que os leucócitos estão começando migrar. As células endoteliais e perivasculares se contraem de modo a se separarem e permitirem o escape de fluido pelos espaços intercelulares. Após a eliminação do agente invasor, o processo inflamatório é interrompido e o fluxo sanguíneo volta ao normal.

Tabela 3-2

Algumas Moléculas Vasoativas Produzidas Durante a Inflamação Aguda

MEDIADOR	PRINCIPAL FONTE	FUNÇÃO
Histamina	Mastócitos e basófilos, plaquetas	Aumento da permeabilidade vascular, dor

INFLAMAÇÃO AGUDA

I- INTRODUÇÃO:

A inflamação é classicamente dividida em aguda e crônica. A aguda é a resposta inicial a lesão celular e tecidual, predominando fenômenos de aumento de permeabilidade vascular e migração de leucócitos, particularmente neutrófilos. Localmente caracteriza-se pelos sinais cardinais da inflamação e o exemplo mais claro é o abscesso. Se a reação for intensa, pode haver envolvimento regional dos linfonodos e resposta sistêmica na forma de neutrofilia e febre, caracterizando a reação da fase aguda da inflamação. Todas estas respostas são mediadas por substâncias oriundas do plasma, das células do conjuntivo, do endotélio, dos leucócitos e plaquetas, que regulam a inflamação e chamadas genericamente de mediadores químicos da inflamação. A inflamação deve portanto ser entendida como uma série de interações moleculares, como aliás ocorre em outros processos biológicos. A inflamação aguda tem como objetivo principal a eliminação do agente agressor, ocorrendo freqüentemente destruição tecidual. Os fenômenos agudos, como o próprio nome diz, são transitórios, havendo posteriormente a regeneração ou cicatrização da área envolvida, ou cronicidade do processo se o agente agressor não for eliminado.

Lesão tecidual → **inflamação aguda** → **regeneração, cicatrização, inflamação crônica.**

II- PERMEABILIDADE VASCULAR- MICROCIRCULAÇÃO

A microcirculação corresponde aos segmentos vasculares envolvidos na nutrição dos tecidos e na reação inflamatória. A morfologia dos pequenos vasos é simples, mas as funções fisiológicas desempenhadas são complexas e ainda não bem conhecidas.

Os capilares normais e possivelmente as vênulas de menor calibre, permitem passar livremente através de suas paredes água, sais, aminoácidos, glicose e outras pequenas moléculas. As moléculas lipossolúveis passam pela célula e as hidrossolúveis pelas junções e canais intracelulares. As proteínas escapam em mínima quantidade, com exceção do fígado e intestinos onde a presença de capilares fenestrados permitem o intercâmbio de moléculas maiores. Nestes vasos de pequeno calibre as pressões hidrostática e osmótica regulam a passagem de líquido através das membranas endoteliais.

III- MORFOLOGIA DOS PEQUENOS VASOS

Os pequenos vasos (pré-capilar, capilar, pós-capilar) diferem entre si pelo diâmetro, apresentando morfologia semelhante. Os segmentos mais próximos às arteríolas formam líquido tecidual e os que estão em continuidade com as vênulas reabsorvem. Os principais fatores envolvidos na formação e reabsorção do líquido tecidual são as pressões osmótica e hidrostática.

O esquema abaixo ilustra a formação e reabsorção do líquido tecidual. Um capilar venoso passa a formar líquido, se a pressão osmótica diminuir e/ou a hidrostática aumentar. Na inflamação a pressão hidrostática aumenta e a osmótica tende a diminuir, devido a saída de proteínas para o espaço intersticial.

VI- PERMEABILIDADE VASCULAR NA INFLAMAÇÃO:

A inflamação inicia-se com a liberação de substâncias vasoativas que provocam a vasodilatação dos pequenos vasos locais. Esta vasodilatação é precedida de uma vaso constrição passageira de origem nervosa, que é fugaz e sem maiores conseqüências. Além de determinar a vaso dilatação, os mediadores químicos modificam o revestimento endotelial provocando aumento de permeabilidade. As células endoteliais se contraem, abrindo as junções intercelulares. Os vasos ficam dilatados, hiperemiados e com circulação mais lenta. A hiperemia é importante na intensidade da permeabilidade vascular. É a razão principal de se usar gelo após traumatismos, para diminuir o edema. Anestésicos com vaso constritor, não só prolongam o tempo de anestesia, como também diminuem a hemorragia e edema.

Majno e cols. (1961) usando o músculo cremáster, descreveram que a histamina e serotonina causam aumento de permeabilidade das vênulas. Nas fases mais tardias da inflamação pode ocorrer também alteração dos capilares. Na inflamação, a permeabilidade vascular aumenta de 5-7x, permitindo a saída de macromoléculas através das funções abertas, que ficam com diâmetro de 0,1-0,4µm.

VII- PERMEABILIDADE VASCULAR NA INFLAMAÇÃO CRÔNICA

Na inflamação crônica a permeabilidade vascular não é proeminente. Provavelmente os mecanismos e mediadores são semelhantes aos da inflamação aguda. Na doença periodontal há constante saída de líquido plasmático (fluido gengival) e contínua migração de neutrófilos através do epitélio juncional. Os vasos com aumento de permeabilidade são vênulas subjacentes ao epitélio juncional. Os vasos neoformados durante a organização do tecido de granulação têm as junções intercelulares pouco organizadas, permitindo o extravasamento de macromoléculas.

VIII- PERMEABILIDADE VASCULAR NAS REAÇÕES IMUNOLÓGICAS:

Nas reações de hipersensibilidade imediata o aumento de permeabilidade é semelhante ao da inflamação aguda, apenas que liberado por mecanismos imunológicos, particularmente IgE.

IX- VASOS LINFÁTICOS:

Os linfáticos são vasos presentes em todas as regiões do corpo, que se iniciam como capilares nos tecidos e drenam líquidos e células (principalmente linfócitos) para a veia cava. Portanto, pode-se considerar os linfáticos como um sistema de continuidade entre o tecido intersticial e o sangue. Os vasos linfáticos têm muitas funções, como remoção de macromoléculas dos tecidos, impedindo, em condições normais, a formação de edema. O linfoedema pode ocorrer quando a drenagem linfática está prejudicada, como após a remoção de linfonodos em cirurgia de câncer. Também no câncer, os linfáticos atuam como barreiras na tentativa de conter a disseminação de células neoplásicas. Assim como bactérias, as células neoplásicas podem cair nos linfáticos e atingir os linfonodos. Infelizmente ao invés de serem destruídas, muitas vezes conseguem proliferar. Os linfáticos drenam para os linfonodos, evitando que substâncias estranhas e bactérias caiam diretamente no sangue. Os linfáticos podem tornar-se secundariamente inflamados (linfangites), assim como os linfonodos (linfadenites). Ferimentos da mão podem ser acompanhados de estrias vermelhas nos braços e nódulos axilares. O linfonodo sofre hiperplasia dos folículos e das células fagocitárias dos seios, com quadro chamado de linfadenite inflamatória ou reacional.

X- MEDIADORES QUÍMICOS DA INFLAMAÇÃO:

Os fenômenos da inflamação são mediados por substâncias químicas, cuja interação é complexa. Estas substâncias são oriundas do plasma, dos leucócitos, das plaquetas, do endotélio e do tecido conjuntivo.

1- HISTAMINA: A histamina é a histidina descarboxilada. É encontrada nos mastócitos, basófilos e plaquetas. A quantidade de histamina é grande nos pulmões, pele e mucosa gastrointestinal. No pâncreas, baço e rins o número de mastócitos é menor. Nos vasos os receptores são do tipo H1. A liberação de histamina ocorre pela degranulação dos mastócitos, através do rompimento da membrana, ou por processo ativo envolvendo energia, microtúbulos e fusão da membrana do grânulo com a plasmática. A inativação da histamina ocorre por metilação no fígado, ou oxidação nos rins e intestinos através da histaminase.

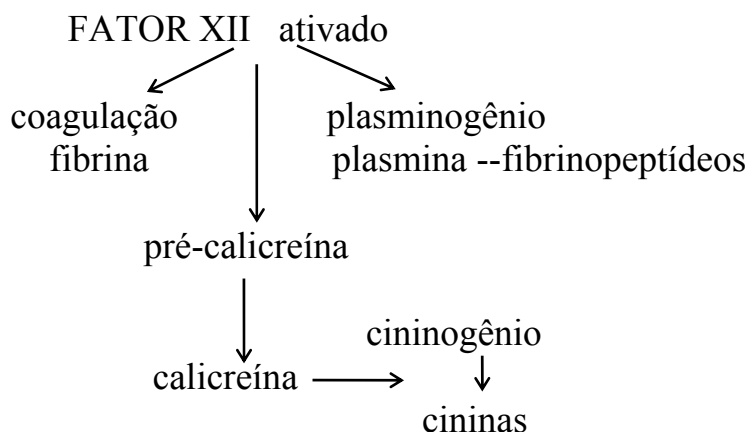
ANTI-HISTAMÍNICOS:

Difenidramina (Benadril)

Prometazina (Fenergan)

Dextroclorofeniramina (Polaramine)

2- CININAS: Em 1949, Rocha e Silva descreveu a formação de uma substância ativa a partir da fração globulínica do soro, pela ação da tripsina ou do veneno de cobra. Foi chamada de bradicinina porque induz contração lenta do músculo isolado do intestino e útero. Também provoca dilatação vascular, aumento de permeabilidade, ativação do Complemento e dor. A bradicinina tem 9 a-a. As cininas são peptídeos de 8-14 a-a derivados das globulinas plasmáticas ativadas pelo fator XII (fator de Hageman), quando ativado por diversas substâncias com superfície de carga negativa como vidro, colágeno, membrana basal, cartilagens, tripsina, plasmina, LPS (lipopolissacarídeos), calicreína.



4- PAF (FATOR ATIVADOR DA PLAQUETA): O PAF é derivado das membranas dos mastócitos, endotélio, basófilos, plaquetas, neutrófilos e eosinófilos. Tem várias atividades, causando agregação e degranulação das plaquetas, migração e degranulação dos neutrófilos e aumento de permeabilidade vascular. É pelo menos 1.000X mais potente que a histamina.

5- PROSTAGLANDINAS E LEUCOTRIENOS: O ác. aracdônico está esterificado aos fosfolípidios da membrana celular, principalmente fosfatidilcolina e fosfatidilinositol. São produzidos localmente pela ação da fosfolipase A₂. As PG e LT são portanto derivados da membrana celular.

As Respostas a Estresse Causado pelo Frio São Vasoconstrição Periférica, Piloereção e Maior Produção de Calor Metabólico por Termogênese Causada por Tremores e Não Decorrente de Tremores

À medida que ocorre a diminuição da temperatura ambiente, inicialmente os animais homeotérmicos conservam calor por vasoconstrição periférica. Isto estabelece um gradiente de temperatura ao longo dos membros e reduz a temperatura da pele, de forma a existir apenas um estreito gradiente de temperatura para a perda de calor por convecção e irradiação (Fig. 53-3). A piloereção proporciona isolamento e também diminui a perda de calor. Um estresse adicional pelo calor desencadeia um aumento na produção de calor metabólico por termogênese decorrente ou não de tremores. Todos os mamíferos adultos são capazes de tremer, e os que nascem em um estado adiantado de desenvolvimento, como cordeiros e potros, também podem fazê-lo. Filhotes de cão e outros recém-nascidos menos desenvolvidos não conseguem tremer e dependem do calor da mãe e do ninho para se proteger contra o frio. Em alguns desses neonatos e em outros mamíferos pequenos, a gordura marrom está presente e fornece uma fonte de termogênese não decorrente de tremores.

A exposição crônica de animais ao frio resulta em aumento da secreção de *tiroxina* e do metabolismo basal, que eleva a produção basal de calor. Quando os animais são alojados em condições nas quais recebem luz natural, a espessura da pelagem aumenta nas épocas frias do ano. O crescimento dos pelos resulta da menor duração do dia à medida que o frio se aproxima.

A Febre é uma Elevação da Temperatura Corporal Decorrente de uma Elevação no Ponto de Ajuste Termorregulatório

A febre, também conhecida como *pirexia*, surge em resposta a uma elevação no ponto de ajuste termorregulador do animal e quase sempre acompanha as doenças infecciosas. Acredita-se que a febre seja uma adaptação evolucionária para o combate de infecções, podendo ser induzida em algumas das espécies mais antigas, como os répteis e os anfíbios. Estudos indicam que o aumento da temperatura corporal durante a infecção intensifica a atividade dos leucócitos. Isto resulta em queda na morbidade e mortalidade dos animais em consequência de infecções.

A indução da febre começa com a produção de pequenos polipeptídeos, conhecidos como *pirógenos*, a partir de vários tipos de células (Figs. 53-9 e 54-6). Isto ocorre quando agentes infecciosos, toxinas ou complexos de lipopolissacarídeos presentes em bactérias Gram-negativas invadem o corpo. Os pirógenos incluem a interleucina-1 (IL-1; considerada como sendo o mais importante), o fator de necrose tumoral (TNF), a interleucina-6 (IL-6), o interferon (IFN) e a proteína inflamatória do macrófago (MIP). Além disso, prostaglandinas (PGs), produtos da cascata do ácido araquidônico que

pro vêm de células endoteliais, são os principais participantes da patogenia da febre. Quando liberados no sangue, os pirógenos atingem uma parte do hipotálamo denominada *órgão vascular da lâmina terminal* (OVLT). Essa região do hipotálamo é altamente vascularizada e quase não existe barreira hematoencefálica nesse local; assim, os pirógenos endógenos e as PGs penetram facilmente no cérebro a partir da corrente sanguínea. Uma vez no hipotálamo, os pirógenos endógenos atuam sobre as células endoteliais produzindo mais *prostaglandina E₂* (PGE₂) e outros metabólitos do ácido araquidônico. Essas PGs provocam elevação do ponto de ajuste.

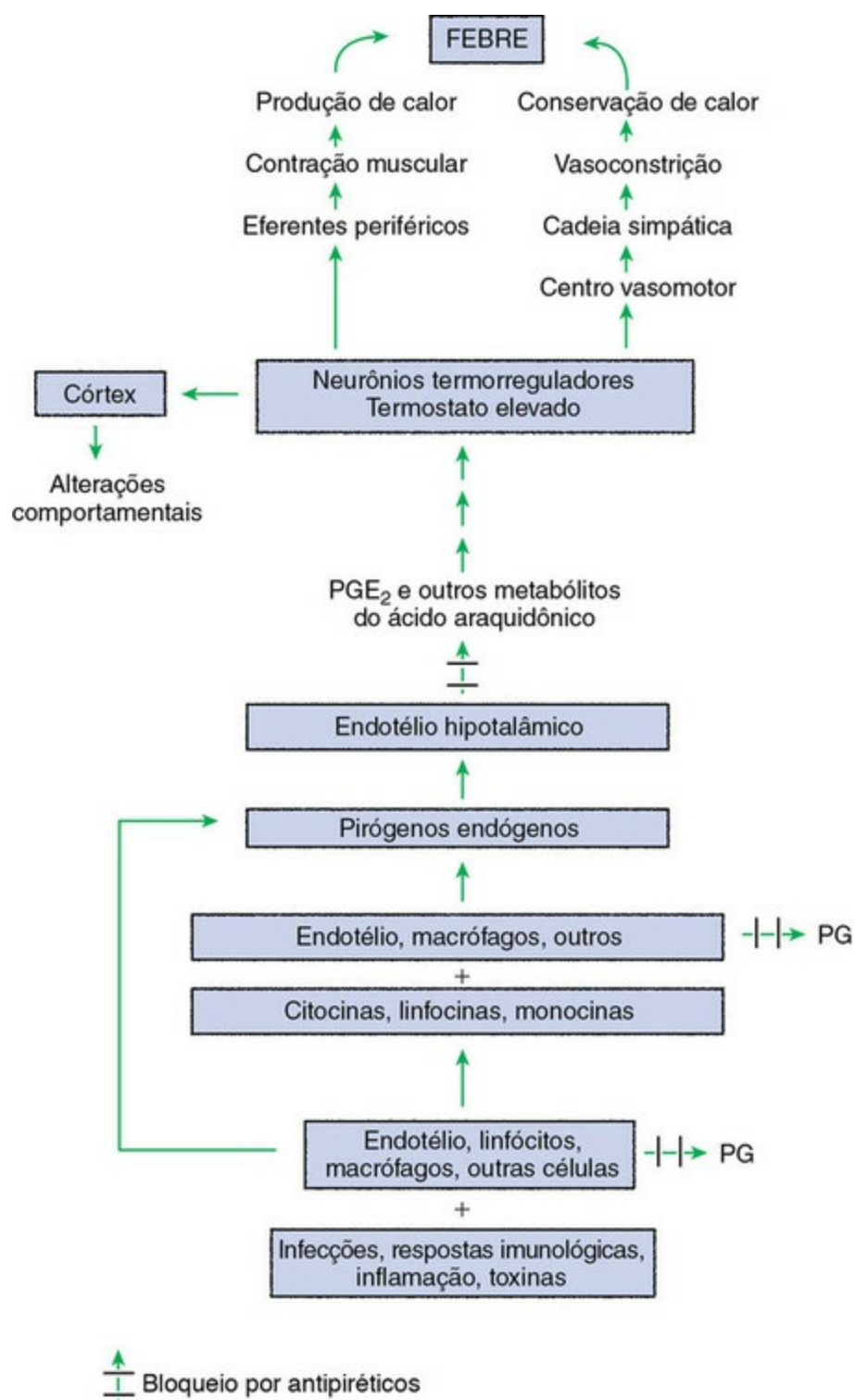


FIGURA 53-9 Mecanismos periféricos e centrais, envolvidos na patogenia da febre. PGE₂,

Quando o ponto de ajuste se eleva, o animal inicia resposta para conservar e produzir calor até que a temperatura corporal atinja o novo ponto de ajuste (Fig. 53-10). Tremores, vasoconstrição periférica, piloereção e comportamento de aglomeração são característicos do início da febre. Quando o novo ponto de ajuste é atingido, o animal mantém seu corpo na temperatura até que o pirógeno seja metabolizado e a produção cesse. Quando isto ocorre, o ponto de ajuste diminui novamente ao normal e o animal inicia mecanismos de perda de calor, tais como vasodilatação e sudorese para baixar a temperatura corporal. Como a produção local de PGE₂ no hipotálamo está envolvida na elevação do ponto de ajuste, empregam-se fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs; p. ex., aspirina, flunixinina, ibuprofeno) para o tratamento da febre. Essas drogas antipiréticas bloqueiam a enzima ciclo-oxigenase, uma enzima integrante da cascata do ácido araquidônico, bloqueando, assim, a produção de prostaglandinas (Fig. 53-9).

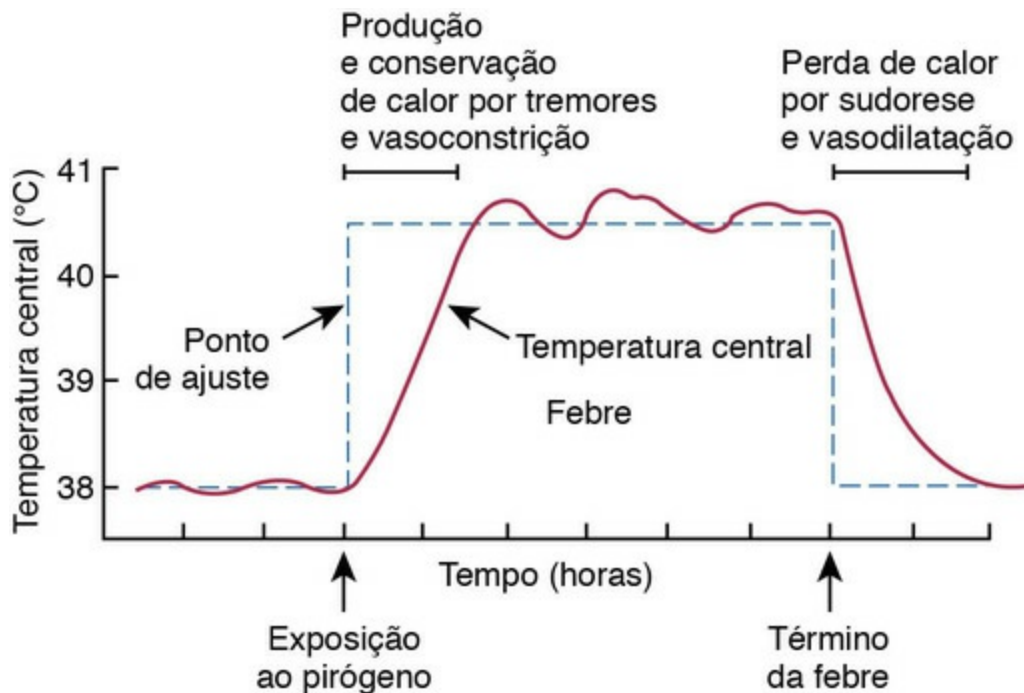


FIGURA 53-10 Eventos envolvidos na febre. A exposição a pirógeno aumenta o ponto de ajuste para o sistema de regulação de temperatura. Isto resulta em produção e conservação de calor para elevar a temperatura corporal, que, por sua vez, resulta em febre. Quando a febre cessa, o ponto de ajuste diminui, e o calor precisa ser perdido pelo corpo por meio de sudorese e vasodilatação.

frequência, são duplicadas, adicionalmente replicadas ou arranjas em plexos.

ESTRUTURAS LINFÁTICAS

O sistema linfático possui dois componentes. O primeiro é formado por um sistema de capilares linfáticos e vasos maiores que retornam o fluido intersticial para a corrente sanguínea. O segundo é composto de diversas agregações, bastante disseminadas, de tecido linfóide, incluindo os muitos linfonodos; agregados linfóides menos discretos, como as tonsilas, serão discutidos mais adiante ([pág. 257](#)).

Vasos Linfáticos

Um plexo de capilares linfáticos disperso por grande parte dos tecidos coleta uma fração do fluido intersticial. Essa fração é desproporcionalmente importante, já que inclui proteínas e outras moléculas grandes que não são capazes de adentrar os menos permeáveis vasos sanguíneos. A maior permeabilidade dos capilares linfáticos também permite que absorvam materiais particulados, ocasionalmente microrganismos. Os capilares linfáticos começam em fundo cego e formam plexos, dos quais se originam vasos linfáticos maiores. Esses vasos maiores são bastante similares às veias em sua estrutura, mas são mais delicados. Uma vez que o fluido (a linfa) que contêm é geralmente pálido, esses vasos raramente são evidentes; entretanto, são facilmente identificados quando observados, já que as válvulas existentes a pequenos intervalos dão a eles, quando repletos, uma aparência de colar de contas. Os vasos maiores seguem trajetos independentes, mas muitos dos menores acompanham vasos sanguíneos e nervos. A árvore vascular linfática acaba por convergir em dois ou três troncos maiores que se abrem, de maneira errática, em veias maiores na junção do pescoço com o tórax ([Fig. 1-34](#)).

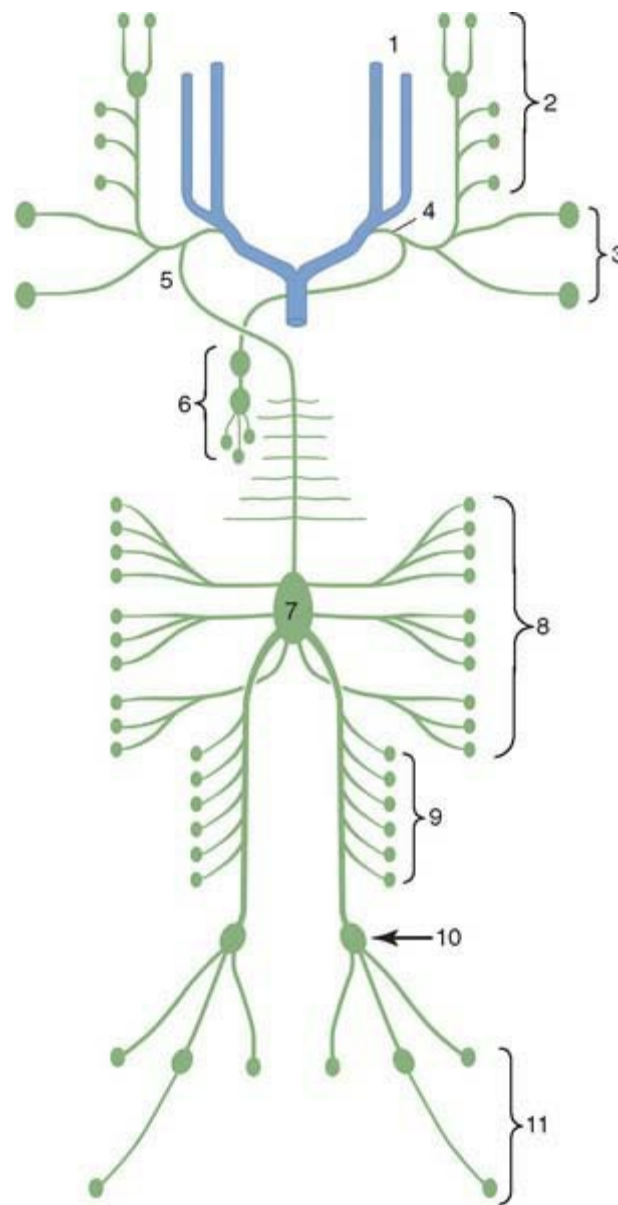


Figura 1-34 Esquema generalizado dos linfonodos e dos vasos linfáticos (vista dorsal). O topo do diagrama representa a região do pescoço. 1, veias jugulares externa e interna; 2, linfa da cabeça; 3, linfa do ombro e do membro torácico; 4, ducto traqueal; 5, ducto torácico; 6, linfa dos órgãos torácicos; 7, cisterna do quilo; 8, linfa dos órgãos abdominais; 9, linfa da região lombar e dos rins; 10, linfonodos da pelve; 11, linfa do membro pélvico.

Linfonodos

Os linfonodos, muitas vezes incorretamente denominados *gânglios* linfáticos, são dispostos pela via linfática em padrão que apresenta considerável variação interespecies e alguma variação individual. Grupos de linfonodos vizinhos constituem linfocentros, cuja ocorrência e territórios de drenagem exibem maior repetibilidade do que a apresentada

Sistema Imune e Sistema Linfático (Systema Immune e Systema Lymphoideum)

H. E. König, R. Fries, P. Paulsen e H.-G. Liebich

13

O sistema imune proporciona **mecanismos de defesa específicos e inespecíficos** para proteger o corpo contra influências externas. Portanto, ele é vital para a manutenção da saúde do animal. O sistema imune pode ser dividido em componentes celulares e vasculares. Os **componentes celulares** incluem o tecido linfático encontrado como células isoladas, espalhadas de forma difusa nos tecidos, como agregados de células linfáticas (tonsilas) ou em órgãos linfáticos (timo, linfonodos e baço). Os **componentes circulatórios** incluem linfócitos, monócitos e células plasmáticas, as quais se encontram em órgãos, no sangue, em espaços de tecidos e na circulação linfática. O sistema vascular linfático inclui **capilares linfáticos, vasos linfáticos e ductos coletores de linfa**.

O timo desempenha um papel essencial no desenvolvimento dos componentes celulares linfáticos ao controlar o crescimento dos órgãos linfáticos antes que os animais atinjam a fase madura.

Os **linfócitos** são o tipo de célula predominante do sistema imune e podem ser divididos em **linfócitos B e T**. Eles são formados na medula óssea e nos órgãos linfáticos e distribuídos nos linfáticos e no sangue. Sua face celular é marcada por receptores específicos, com os quais eles conseguem reconhecer e fazer a

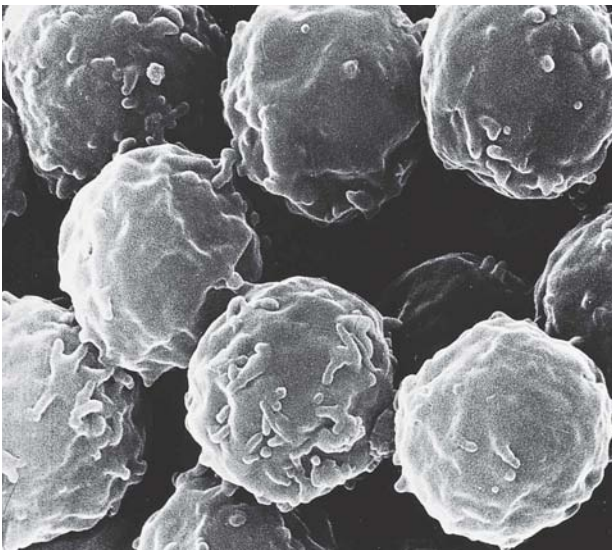


Figura 13-1 Imagem de linfócitos por meio de microscopia eletrônica de varredura.

ligação de moléculas e desencadear reações em cadeia, as quais transmitem uma **resposta imunológica específica**.

Os **macrófagos** fazem parte do **sistema mononuclear de fagocitose (SMF)**, responsável pela resposta imunológica inespecífica. Esse sistema também compreende os macrófagos do pulmão, as células de Langerhans, a mesóglia no sistema nervoso central e o endotélio do fígado, do baço e dos sinusoides da medula óssea. Anteriormente, o SMF era chamado de sistema reticuloendotelial (SRE).

Vasos linfáticos (vas lymphaticum)

Durante a circulação do sangue das artérias até as veias, as proteínas conseguem passar pelas paredes capilares para os espaços de líquido intersticial. Esse transudato transparente se chama linfa e é absorvido pelos capilares linfáticos de terminação cega. Esses capilares linfáticos formam plexos na maioria dos tecidos corporais, dos quais se originam vasos linfáticos maiores. Os vasos linfáticos se abrem em ductos linfáticos, que por fim drenam para a veia jugular ou para a veia cava cranial. Os vasos linfáticos são interrompidos por linfonodos, os quais funcionam como filtros e centros germinativos para linfócitos. Não se encontram vasos linfáticos no sistema nervoso central.

Os **capilares linfáticos** são revestidos por um endotélio contínuo de camada simples com uma membrana basal subjacente incompleta. Ao contrário dos vasos linfáticos, eles **não possuem válvulas**. As aberturas aparecem em intervalos entre células endoteliais adjacentes e permitem a passagem de líquidos ou gorduras emulsificadas (p. ex., dos intestinos) através da parede para o lúmen dos capilares.

Os **vasos linfáticos** possuem paredes mais finas que as veias do mesmo tamanho, porém contêm mais válvulas. As contrações da túnica muscular média relativamente fina são responsáveis pelo fluxo da linfa em direção ao ducto torácico. A quantidade elevada de válvulas sucessivas confere uma aparência característica aos vasos linfáticos que se assemelha a um cordão de pérolas quando distendido. Essa aparência pode ser observada no animal vivo por meio de radiografia de contraste.

Os **vasos linfáticos** que transportam a linfa da região dos capilares para um linfonodo se chamam **vasos linfáticos aferentes**. **Vasos linfáticos eferentes** é a denominação para os vasos que deixam o linfonodo, conduzindo a linfa filtrada e enriquecida com linfócitos.

duração.

- A imunização ativa, utilizando vacinas contendo organismos vivos ou inativados, produz uma imunidade de desenvolvimento lento, mas de longa duração.
- As vacinas vivas tendem, em geral, a estimular uma resposta imune mais eficaz do que as que contêm organismos inativados. No entanto, estas vacinas com organismos inativados tendem a ser mais seguras.
- Técnicas moleculares inovadoras, como o uso de vacinas de DNA ou da vacinologia reversa, podem permitir o desenvolvimento de vacinas contra doenças cujas imunizações atuais são ineficazes ou não são disponíveis.
- Adjuvantes são substâncias adicionadas a vacinas para melhorar sua eficácia.

A vacinação é, de longe, o método mais eficaz e de baixo custo para o controle das doenças infecciosas em humanos e animais. A erradicação global da varíola e da peste bovina, a eliminação da cólera suína e da brucelose em diversos países, além do controle de doenças como a febre aftosa, a cinomose, a raiva, a influenza e a doença de Aujeszky, não seriam possíveis sem o uso de vacinas eficazes. A tecnologia em vacinas segue um rápido avanço, especialmente pelo uso de técnicas moleculares modernas e pela nossa maior compreensão dos mecanismos imunológicos e formas para otimizar respostas imunes para alcançar uma proteção máxima.

Tipos de Imunização

Há dois métodos básicos pelos quais qualquer animal pode se tornar imune a uma doença infecciosa (Fig. 23-1): a imunização passiva e a ativa. A imunização passiva gera imunidade temporária pela transferência de anticorpos de um animal resistente a outro suscetível. Estes anticorpos, transferidos de forma passiva, conferem proteção imediata; no entanto, uma vez que são gradualmente catabolizados, essa proteção diminui em intensidade e o receptor, eventualmente, torna-se suscetível novamente.

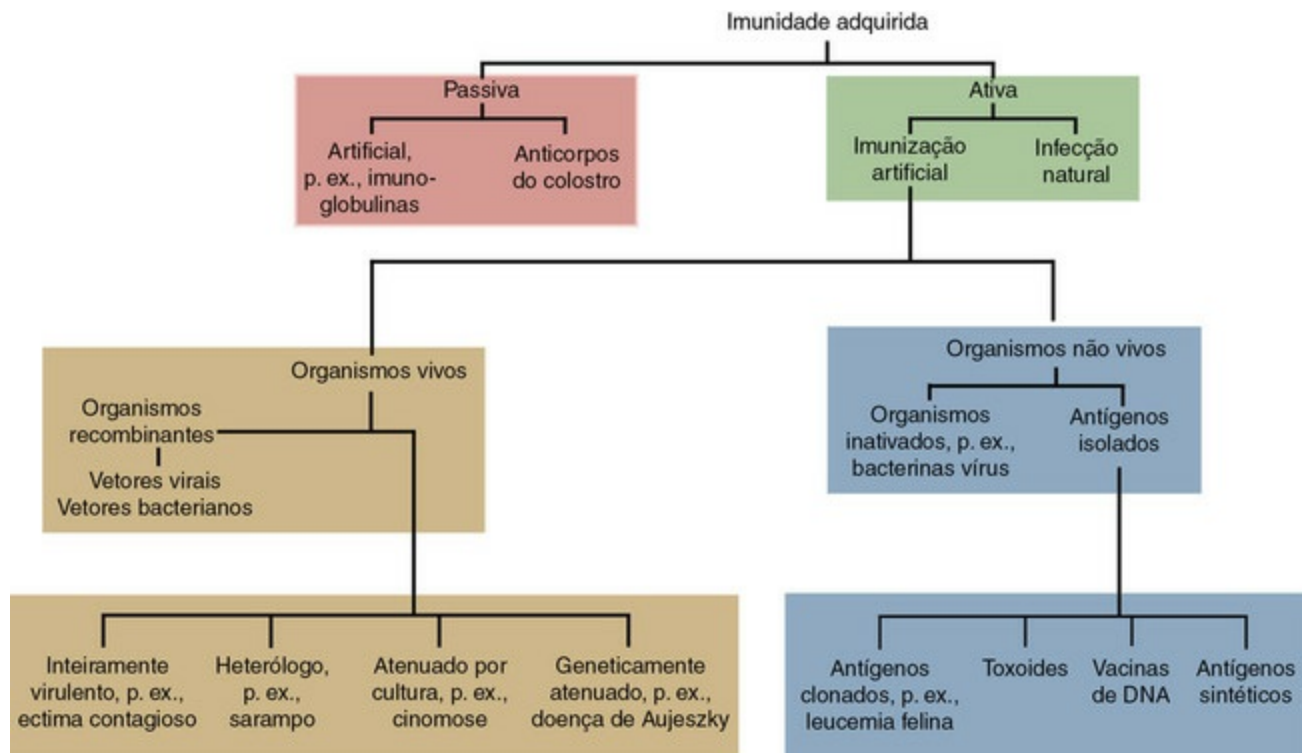


FIGURA 23-1 Classificação dos diferentes tipos de imunidade adaptativa e dos métodos empregados para induzir proteção.

A imunização ativa, em contrapartida, envolve a administração de antígenos a um animal, de forma que ele responda desencadeando uma resposta imunológica. Uma nova imunização ou a exposição do mesmo animal à infecção resultará em uma resposta imunológica secundária e na melhora acentuada da imunidade. A desvantagem da imunização ativa é que, assim como ocorre em todas as respostas adaptativas, a proteção não é conferida imediatamente. Entretanto, uma vez estabelecida, apresenta longa durabilidade e é passível de reestímulo (Fig. 23-2).

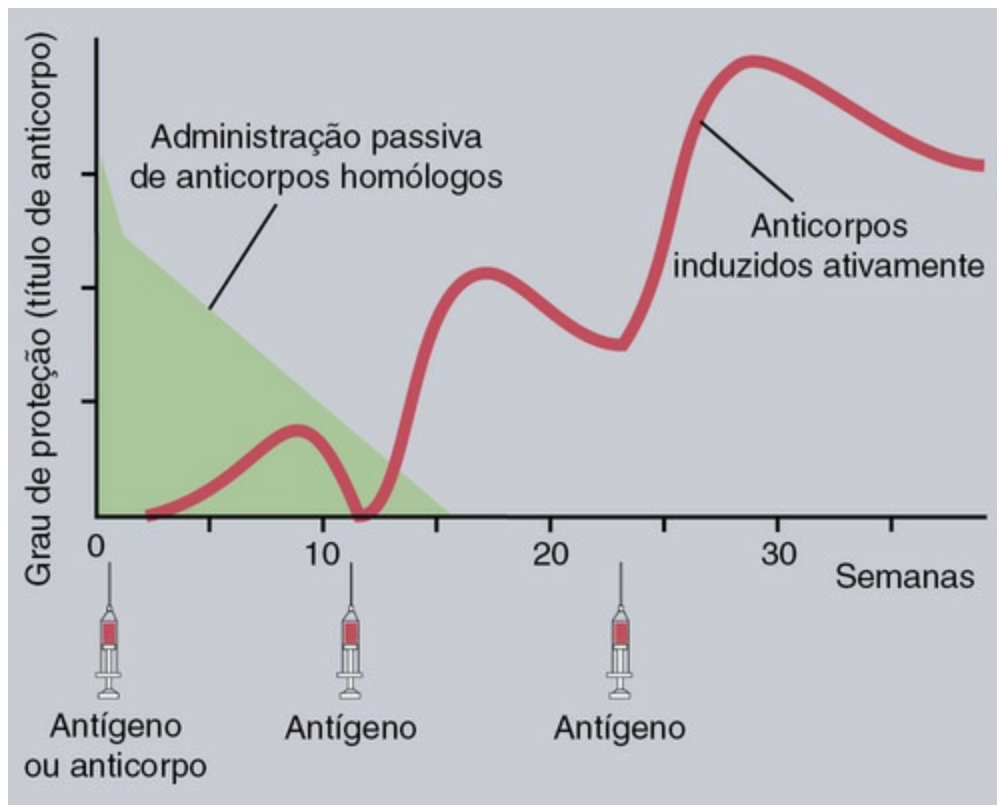


FIGURA 23-2 Títulos séricos de anticorpos (e, conseqüentemente, o grau de proteção) conferidos pelos métodos de imunização ativa e passiva.

Imunização Passiva

A imunização passiva requer a produção de anticorpos por um animal doador, por meio da imunização ativa, e que estes anticorpos sejam administrados aos animais suscetíveis para conferir proteção imediata. Os soros contendo anticorpos (antissoros) podem ser produzidos contra uma ampla variedade de patógenos. Podem, por exemplo, ser produzidos em bovinos, contra o antraz; em cães, contra a cinomose; em gatos, contra a panleucopenia; e em humanos, contra o sarampo. Eles são mais eficazes na proteção dos animais contra organismos toxigênicos, como *Clostridium tetani* ou *Clostridium perfringens*, usando-se antissoros produzidos em cavalos. Os antissoros (ou imunoglobulinas) são produzidos, comumente, em cavalos jovens, mediante uma série de injeções imunizantes. As toxinas clostrídicas são proteínas que podem ser desnaturadas e detoxificadas pelo tratamento com formaldeído. As toxinas tratadas com formaldeído são denominadas toxoides. Os cavalos doadores são inicialmente inoculados com toxoides, contudo, uma vez que os anticorpos são produzidos, as injeções subsequentes poderão conter a toxina purificada. As respostas dos cavalos são monitoradas e, quando os anticorpos atingem títulos suficientemente elevados, o sangue é coletado. A coleta de sangue é realizada em intervalos, até que o título de anticorpos se reduza, momento em que os animais recebem um novo reforço do antígeno. O plasma é separado do sangue do cavalo e a fração das globulinas que contêm os anticorpos é concentrada, titulada e embalada.

Para padronizar a potência de diferentes imunoglobulinas devemos compará-las com um padrão biológico internacional. No caso do soro antitetânico, este processo é

realizado pela comparação da dose necessária para proteger cobaias contra uma quantidade definida de toxina tetânica com a dose da preparação padrão necessária para atingir a mesma proteção. O padrão internacional para a imunoglobulina contra o tétano é uma quantidade determinada pelo State Serum Institute em Copenhagen. Uma unidade internacional (IU) de imunoglobulina antitetânica é a atividade neutralizante específica contida em 0,03384 mg do padrão internacional. A unidade padrão americana (AU) é o dobro da unidade internacional.

A imunoglobulina antitetânica é administrada aos animais para conferir proteção imediata contra o tétano. Devem ser administradas, no mínimo, 1.500 IU de imunoglobulina para equinos e bovinos; 500 IU para bezerros, ovinos, caprinos e suínos; e 250 IU para cães. A quantidade exata deve variar com a extensão da lesão tecidual, o grau de contaminação da ferida e o tempo transcorrido desde a lesão. A imunoglobulina antitetânica é pouco eficaz após a ligação da toxina ao seu receptor alvo e o surgimento dos sinais clínicos.

Embora as imunoglobulinas confirmem proteção imediata, existem alguns problemas associados à sua utilização. Por exemplo, quando uma imunoglobulina antitetânica equina é administrada a uma vaca ou a um cão, as proteínas equinas são reconhecidas como não próprias, desencadeiam uma resposta imune e são rapidamente eliminadas (Fig. 23-3). Para reduzir a antigenicidade, as imunoglobulinas são geralmente tratadas com pepsina para eliminação da região Fc, permanecendo intacta apenas a porção da molécula da imunoglobulina necessária à neutralização da toxina, o fragmento F(ab)'₂.

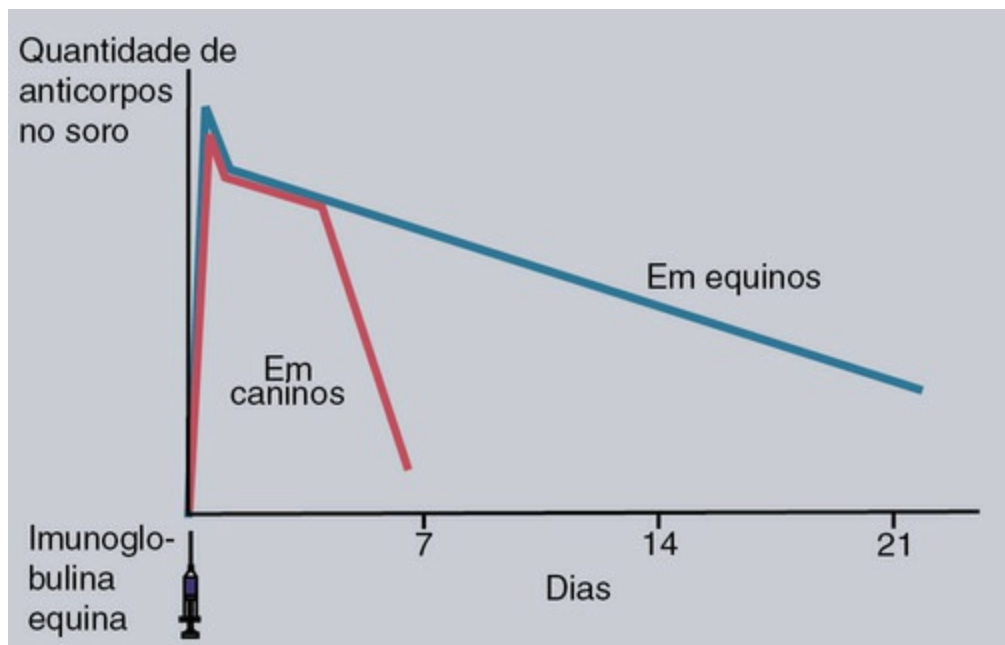


FIGURA 23-3 O destino de imunoglobulinas administradas de forma passiva a uma espécie homóloga (equina) ou a uma espécie heteróloga (canina).

Se ainda houver anticorpos equinos circulantes no momento em que o animal receptor apresentar uma resposta imunológica, os imunocomplexos formados poderão ocasionar uma reação de hipersensibilidade tipo III, denominada doença do soro (Capítulo 30). Se doses repetidas de antissoro equino forem administradas a um animal de outra espécie,

isso poderá levar à produção da imunoglobulina E (IgE) e à anafilaxia (Capítulo 28). Por fim, a presença de níveis elevados de anticorpos equinos circulantes poderá interferir na imunização ativa contra o mesmo antígeno. Este fenômeno é similar ao observado em animais neonatos, protegidos passivamente por anticorpos maternos. Algumas vezes a imunização passiva pode ocasionar efeitos adversos indesejados (Quadro 23-1).

Quadro 23-

1

Hepatite Sérica de Equinos

Em raras ocasiões, equinos podem desenvolver necrose hepática aguda 30 a 70 dias após a vacinação. Este fato tem ocorrido após administração do plasma equino, imunoglobulinas equinas contra o tétano, antraz, adenite equina (garrotilho), influenza e encefalite equina. Também tem ocorrido após a imunização ativa contra a encefalite equina e a rinopneumonite em vacinas preparadas utilizando células fetais equinas. Determinadas misturas séricas ou um único lote de vacina podem estar associados a alta incidência da doença. A etiologia, o mecanismo de transmissão e a patogenia são desconhecidos. Foram descritos casos isolados em cavalos não tratados que viviam com animais afetados, sugerindo que um vírus possa ter transmitido a doença. Entretanto, a transmissão experimental e a avaliação sorológica não revelaram o agente causador. A doença é grave e apresenta 53% a 88% de mortalidade. Os sinais clínicos incluem anorexia, icterícia, sudorese excessiva e anormalidades neurológicas. As análises bioquímicas confirmam uma grave lesão hepática, com concentrações elevadas de enzimas hepáticas, amônia e bilirrubina.

Anticorpos monoclonais constituem outra fonte de proteção passiva aos animais, no entanto são produzidos principalmente por hibridomas de camundongos, sendo imunoglobulinas de camundongos. Conseqüentemente, estes anticorpos serão antigênicos quando administrados a outras espécies. Todavia, os anticorpos monoclonais de camundongos contra os antígenos K99 da fímbria da *Escherichia coli* podem ser administrados, por via oral, a bezerros para protegê-los contra a diarreia causada por esse organismo. Um anticorpo monoclonal de camundongo contra células de linfoma tem sido utilizado com sucesso no tratamento deste tumor em cães.

Imunização Ativa

A imunização ativa apresenta diversas vantagens em relação à imunização passiva. Inclui um período de proteção sustentada, além da memória e do reforço desta resposta protetora por meio de injeções repetidas do antígeno ou pela exposição à infecção. Uma vacina ideal para a imunização ativa deve, portanto, propiciar uma imunidade eficaz e prolongada, a qual deve ser conferida tanto ao animal imunizado quanto a seus fetos, caso existam. Para a obtenção de uma imunidade eficaz, a vacina não pode apresentar efeitos colaterais adversos. (Desta forma, deveria estimular a imunidade adaptativa sem desencadear a inflamação associada com a imunidade inata.) Uma vacina ideal deve ser

25
barata, estável e adaptável à vacinação em populações, além de, preferencialmente, estimular uma resposta imune distinguível da resultante em uma infecção natural, de forma que a imunização e a erradicação possam existir simultaneamente.

Além das exigências descritas anteriormente, as vacinas eficazes devem possuir outras propriedades essenciais. Primeiramente, o antígeno deve ser apresentado de forma eficiente, para que as células apresentadoras de antígenos possam processá-lo e secretar as citocinas adequadas. Em segundo lugar, tanto linfócitos T quanto linfócitos B devem ser estimulados para que gerem grandes números de células de memória. Em terceiro, linfócitos T auxiliares e efetores devem ser gerados para diversos epitopos vacinais, de modo que as variações individuais em polimorfismos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II e nas propriedades do epitopo sejam minimizadas. Por fim, o antígeno deve ser capaz de estimular as células de memória, de tal forma que a proteção seja a mais duradoura possível.

Vacinas Vivas e Inativadas

Infelizmente, dois dos pré-requisitos para uma vacina ideal – antigenicidade elevada e ausência de efeitos colaterais adversos – raramente são compatíveis. As vacinas vivas modificadas infectam as células do hospedeiro e sofrem replicação viral. As células infectadas, então, processam o antígeno endógeno. Desta forma, os vírus vivos desencadeiam uma resposta predominante de linfócitos T citotóxicos CD8+, uma resposta Th1. Este processo pode ser prejudicial, pois os vírus vacinais podem, sozinhos, causar a doença ou uma infecção persistente (denominada virulência residual). Em contraste, os organismos inativados atuam como antígenos exógenos, comumente estimulando respostas de linfócitos CD4+ Th2. Esta pode não ser a resposta mais adequada a alguns organismos, mas a mais segura. Parece, também, que as células dendríticas respondem de forma diferente às bactérias vivas e inativadas. Por exemplo, organismos como a *Salmonella* viva induzem aumento de CD40, CD86, interleucina 6 (IL-6), IL-12 e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), mais do que quando inativados.

As vantagens e desvantagens práticas das vacinas que contêm organismos vivos ou inativados são demonstradas claramente pelas vacinas disponíveis contra *Brucella abortus* para bovinos. *B. abortus* causa aborto em bovinos, e a vacinação tem sido utilizada, historicamente, para o controle da doença. As infecções por *Brucella* são mais bem controladas por uma resposta imune mediada por linfócitos T, e, para o controle dessa infecção, é necessário uma vacina que contenha uma cepa viva avirulenta de *B. abortus*. As vacinas vivas mais antigas contra a *Brucella*, especialmente a cepa 19, produzem imunidade em vacas durante a vida toda e preveniam o aborto com sucesso. Infelizmente, a vacina contra a cepa 19 também causou reações sistêmicas: edema no local de injeção, febre alta, anorexia, apatia e uma queda na produção de leite. A cepa 19 pode causar aborto em vacas prenhes, orquite em touros e febre oscilante em humanos. Para erradicar a brucelose são utilizados testes sorológicos que identificam os animais infectados, e a cepa 19 causa uma resposta mediada por anticorpos que dificilmente é

Por que a saúde animal importa?

O presente infográfico nos dá uma visão geral e contextualizada da importância da saúde animal nos aspectos relativos à saúde humana e ligados à produção de alimentos e a participação da produção animal da geração de renda e subsistência.

Why Does Animal Health Matter?

Animal health is an engine of growth for the world's most vulnerable communities

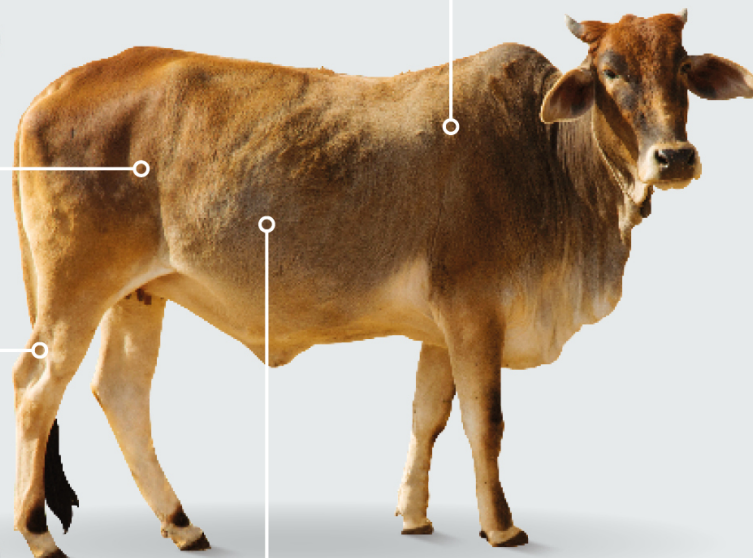
The health of animals is utterly crucial for the 1 billion people across the world who are entirely dependent on livestock to live.

Around 70% of income in the world's poorest countries comes from livestock production.

Feeding a growing population relies on healthy animals

Everyday, we ask livestock farmers to provide us with the milk, meat and eggs that are so essential to our health and wellbeing. This job can only become more difficult as our population grows.

The global population is expected to rise from 7 billion to 9 billion by 2050 – it's like adding the entire population of Africa to our world twice over – and our food supply needs to keep up.



Human lives and livelihoods across the world are dependent on healthy animals

The impact of disease can be catastrophic, impacting animal welfare, food supply and trade.

Over 12 years at the start of the millennium, six international incidents of animal disease caused economic losses of \$US 60 billion – more than the entire gross domestic product of countries like Kenya, Tanzania, Ghana and Uganda.



Controlling animal disease protects our health

Each year, zoonosis – diseases transmitted from animals to humans – sickens 1 in 3 people around the world. Keeping animals healthy controls zoonosis and safeguards our wellbeing.

60% of the infectious diseases we face in our lives originate in animals – only by safeguarding their health can we protect our own.