
IMUNIDADE CONTRA MICROORGANISMOS. UMA ANÁLISE EM RELAÇÃO ÀS DEFESAS INATAS E ADQUIRIDAS.

Ana Paula Rubira
Isabela de Araújo Torres Nogueira
Lucas Araujo Almeida

RESUMO

Este artigo tem como objetivo fazer uma exposição sobre as particularidades da imunidade referentes a cada tipo de patógeno. Para isso, utilizou-se o método qualitativo por meio de pesquisa bibliográfica em livros e artigos. As defesas do nosso organismo procuram impedir a entrada de patógenos nas nossas células através das barreiras como pele, mucosas, saliva e proteínas do sangue. Quando o patógeno consegue superar as barreiras defensoras do nosso organismo, entra em ação a resposta primária, conhecida como Imunidade Inata e, posteriormente, Imunidade Adquirida. A pesquisa justifica-se em função da importância do tema diante da fragilidade imunológica encontrada em função da qualidade de vida. A resposta Inata atua sem especificidade ou memória imunológica e conta com mecanismos de resposta rápidas. Essa resposta primária é essencial para o controle de antígenos comuns. Em seguida, diante da necessidade de uma resposta mais vigorosa, começa a atuar a Imunidade Adquirida.

Palavras-chave: Imunidade. Linfócitos. Anticorpos. Antígenos.

ABSTRACT

This article aims to make a presentation on the particularities of immunity related to each type of pathogen. For this, the qualitative method was used through bibliographic research in books and articles. Our body's defenses seek to prevent the entry of pathogens into our cells through barriers such as skin, mucous membranes, saliva and blood proteins. When the pathogen can overcome the defensive barriers of our organism, the primary response, known as Immune Immunity and later, Acquired Immunity, comes into play. The research is justified according to the importance of the theme in face of the immunological fragility found in function of the quality of life. The innate response acts without specificity or immune memory and has fast response mechanisms. This primary response is essential for the control of common antigens. Then, faced with the need for a more vigorous response, Acquired Immunity begins.

Key-Words: Immunity. Lymphocytes. Antigens. Antibodies

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Este artigo tem como objetivo investigar as particularidades da imunidade referentes a cada tipo de patógeno. Para isso, utilizou-se o método qualitativo por meio de pesquisa exploratória bibliográfica tendo objetivos específicos compreender a imunidade a partir da análise de bactérias extracelulares, intracelulares, e as imunidades contra fungos, vírus, e parasitas e as vacinas tratativas.

1- IMUNIDADE CONTRA MICROORGANISMOS

BACTÉRIAS EXTRACELULARES

Como as bactérias extracelulares são capazes de se replicarem no exterior das células do hospedeiro, algumas barreiras iniciais são importantes para limitar a infecção bacteriana, contribuindo na expulsão dos patógenos. Dentre essas barreiras destacam-se os movimentos peristálticos, a secreção de muco do trato gastrointestinal, os movimentos ciliares das vias aéreas, além de um epitélio íntegro que atua como uma barreira física entre o patógeno e o tecido do hospedeiro. No caso de bactérias que habitam o sistema circulatório, essas são removidas pelo baço e fígado, uma vez que estes locais são ricos em células fagocíticas (células de Kupffer) e a circulação sanguínea é lenta, favorecendo assim a eliminação das bactérias extracelulares.,

→IMUNIDADE INATA: Dentre os mecanismos da imunidade inata envolvida na eliminação das bactérias extracelulares destacam-se a ação das enzimas, defensinas, citocinas e do sistema complemento (via alternativa ou das lectinas) (ABBAS, 2005). A importância desse último está no fato de que as bactérias apresentam estruturas capazes de ativar diretamente essa via e, quando revestidos pelo produto C3b, são fagocitadas por macrófagos e neutrófilos através de receptores específicos para o C3b, num processo chamado de opsonização. Além do receptor C3b, outros receptores como de

manose e *scavenger* também podem reconhecer epítomos presentes na superfície desses microrganismos promovendo, assim, a fagocitose dos mesmos.

Além disso, os fragmentos C5a e C3a do sistema complemento são responsáveis pela indução de uma resposta inflamatória aguda, à medida que são capazes de ativar mastócitos e neutrófilos. A ativação dos mastócitos leva a liberação de grânulos contendo mediadores vasoativos como a histamina, favorecendo o recrutamento celular para o local da infecção e promovendo o processo inflamatório. A continuação da cascata do sistema complemento, na superfície do patógeno, resulta na formação do complexo de ataque à membrana e na sua lise direta. A ativação da via das lectinas também é bastante relevante em face da membrana bacteriana ser rica em carboidratos, favorecendo, a ativação do complemento na ausência de anticorpos específicos.

Os receptores do tipo *Toll* também contribuem com o processo de eliminação das bactérias extracelulares, uma vez que essas bactérias possuem estruturas moleculares conservadas. (JANEWAY, 2006)

→IMUNIDADE ADAPTATIVA: Quanto à resposta adaptativa, a imunidade humoral é o principal mecanismo envolvido na eliminação das bactérias extracelulares (JANEWAY, 2006). Os anticorpos, produzidos contra esses patógenos, desempenham Mecanismos efetores importantes como: 1) Neutralização; 2) Oponização seguido de fagocitose, e 3) a ativação do complemento pela via clássica. Na neutralização contra a bactéria ou contra suas toxinas, os anticorpos (IgG, IgA) impedirão a ligação dos mesmos a receptores presentes na superfície das células alvos, ou seja, a ligação dos anticorpos com estruturas bacterianas interfere na capacidade do patógeno em interagir com os receptores celulares, neutralizando, assim, a ação desses microrganismos. (ABBAS, 2005). A presença de IgA em sítios de mucosa como as vias aéreas superiores e vaginal é fator importante para controlar invasão de patógenos bacterianos e virais de importância clínica, prevenindo pneumonias e doenças sexualmente transmissíveis.

A ação dos anticorpos pode ser do tipo opsonização, onde as bactérias são revestidas por anticorpos do tipo IgG e fagocitadas por macrófagos e neutrófilos, através de receptores para a porção Fc presente nessas células. Após a fagocitose, as bactérias são destruídas no fagolisossomo como ocorre com as bactérias intracelulares.

A via clássica do sistema complemento também participa no controle desse tipo de microorganismo. Nesse aspecto a geração e deposição de C3b levará a opsonização do patógeno, seguido pela fagocitose via receptor presente em macrófagos e neutrófilos; a indução de uma resposta inflamatória, e a formação do complexo de ataque à membrana que resultará na lise direta do patógeno (ABBAS, 2005). Adicionalmente, células apresentadoras de antígenos, após a fagocitose e degradação antigênica nos lisossomos, estimulam células TCD4 que reconhecem peptídeos antigênicos no contexto de moléculas de MHC de classe II, levando essas células a produzirem IFN- γ (potente ativador de macrófagos), TNF (citocina inflamatória), que podem favorecer a destruição das bactérias e colaborar com células B para a produção de outros isotipos de anticorpos.

As bactérias extracelulares também possuem mecanismos de escape com o intuito de resistir à imunidade do hospedeiro (ALBERTS, 2010). Dentre desses mecanismos destacam-se a variação antigênica apresentada por algumas bactérias como, por exemplo, *Neisseria gonorrhoeae*, *Echerichia coli* e *Salmonella typhimurium* (ROBBINS, 2004). A presença de cápsula em bactérias extracelulares também inibe a ação de vários mecanismos do sistema imune inato como a fagocitose. A proteína A liberada pelo *Staphylococcus aureus* é um mecanismo engenhoso, desde que a mesma inibe a ação de IgG, funcionando como um excelente mecanismo de escape. Assim, embora haja um arsenal de moléculas do sistema imune adaptado a diferentes microorganismos, a existência de mecanismo de escape, ou a indução de um padrão de ativação de células TCD4 auxiliares não efetivas mantêm alguns casos crônicos de patologias na população.

Nesse contexto, um problema sério de saúde, no entanto, são os danos causados por bactérias extracelulares (ALBERTS, 2010). O choque séptico,

por exemplo, decorrente da infecção por bactérias gram-positivas, como o *Staphylococcus aureus* ou gram-negativas como *Escherichia coli* enteropatogênica que atuam por liberação de entero e exotoxinas respectivamente, levam a produção de TNF- α , a principal citocina envolvida neste processo. Assim, a grande produção de TNF- α ao invés de controlar a infecção, colabora na indução do quadro de choque. Além disso, algumas outras toxinas bacterianas denominadas de superantígenos (*Staphylococcal* enterotoxin B, por exemplo) são capazes de induzir uma ativação policlonal de linfócitos T expressando TCR V β , desencadeando, assim, a produção de diferentes citocinas pró-inflamatórias, resultando em um quadro patológico semelhante ao choque séptico (ROBBINS, 2004) (TRABULSI, 2008). As diarreias causadas por *E.coli* enterotoxigênicas, também são relevantes do ponto de saúde pública, sendo alvo para desenvolvimento de vacinas estimulado pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

BACTÉRIAS INTRACELULARES:

As bactérias intracelulares são geralmente micobactérias, o *M. tuberculosis*, o *M. leprae* e a *L. monocitogenesis*, que possuem a capacidade de sobreviver e replicar dentro dos macrófagos. Sendo assim, quando ocorre a fuga do patógeno para dentro da célula faz com que o sistema imunológico do indivíduo não seja ativado excessivamente, pois pode causar uma lesão tecidual grave (TRABULSI, 2008).

A resposta imunológica adquirida a microrganismos que residem nos fagossomos dos fagócitos é mediada por linfócitos TCD4 efetores, denominados de células Th1, que reconhecem os antígenos microbianos e ativam os fagócitos a destruir os microrganismos ingeridos. Essa destruição ocorre porque os fagócitos estimulam a produção de uma citocina, IL-12, que ativa as células NK a produzirem IFN- γ ativando, assim, os macrófagos e promovendo essa destruição de bactérias fagocitadas. Dessa forma, pode-se afirmar que a imunidade inata foi ativada pelos fagócitos, porém ela pode não erradicar totalmente a infecção.

Por isso, os mecanismos efetores da imunidade mediada por células acentuam as ações microbidas, espécies reativas do oxigênio, óxido nítrico e enzimas lisossômicas, dos fagócitos por meio da liberação de citocina para que o microrganismo seja eliminado definitivamente. Ademais, as células T expressam ligante CD40 e secretam IFN- γ que também estimula a produção de tipos de anticorpos e ativa o sistema complemento para que ocorra a opsonização de bactérias auxiliando a função efetora dos macrófagos (ABBAS, 2008).

No entanto, se os antígenos bacterianos saírem do fagossomo e se deslocarem para o citosol ou escaparem do fagossomo estimula a resposta de TCD8 fazendo com que a célula infectada seja destruída pelos linfócitos T citotóxico. Assim, desencadeará uma cooperação das imunidades, pois os macrófagos serão ativados causando uma lesão tecidual. Essa lesão, pode ser manifestada pelo organismo em forma de hipersensibilidade tardia ou por meio de uma inflamação granulomatosa que pode até gerar uma necrose tecidual ou fibrose.

Imunidade contra fungos

Fungos são basicamente organismos eucarióticos com um só núcleo. Diversos tipos agem em seres humanos causando várias doenças como, por exemplo, micoses. Diante das mais diversas patologias fúngicas manifestadas nos homens, o organismo obviamente desenvolveu resposta imunológica para amenizar ou neutralizar os efeitos da ação dos fungos no corpo. As infecções causadas pelos fungos são muitas vezes resultado da inalação de esporos ou até mesmo da infecção oportunista, ou seja, aquela que se manifesta quando o sistema imunológico da pessoa contaminada se encontra debilitado, tornando o indivíduo mais suscetível e conseqüentemente vulnerável a uma infecção. Não raro, pacientes portadores do HIV, contaminam-se por exemplo com o fungo *Pneumocystis jiroveci*, causando pneumonia (TRABULSI, 2008). Assim como na imunidade relacionada a bactérias por exemplo, no caso dos fungos pode-se ramificar a ação imunológica em duas vertentes: imunidade inata e imunidade adaptativa.

Como existe uma variedade de tipos de fungos, a maneira como estes atingem o organismo não é igual, pois existem fungos que podem agir de maneira extracelular ou pode até mesmo agir dentro de fagócitos (células do sangue que realizam fagocitose de partículas estranhas) (ALBERTS, 2010).

→IMUNIDADE INATA: Basicamente a imunidade inata trabalha sobre a ação dos neutrófilos e macrófagos. Os macrófagos reconhecem os fungos através dos TLR e dos receptores chamados dectinas. Já os neutrófilos liberam substâncias que facilitam a fagocitose para posterior morte intracelular do microorganismo.

→IMUNIDADE ADAPTATIVA: Aqui consiste o mecanismo mais importante na defesa do corpo contra patologias fúngicas. Em pacientes imunossuprimidos, ao se infectarem com fungos a resposta imunológica desencadeada será com base na ação de células TCD4 e CD8, método semelhante ao de defesa a bactérias intracelulares. Além disso em muitos casos, as respostas TH1 são benéficas e as respostas TH2 são prejudiciais para o organismo.

ETAPAS DA DEFESA DO SISTEMA IMUNOLÓGICO CONTRA OS FUNGOS:

- Etapa 1: reconhecimento do antígeno. É a ligação do LTc com o MHC-1, formando o complexo MHC/TCR-CD3.
- Etapa 2: Após o reconhecimento e o contato com as citocinas (INF-gama e Il-2) ocorre a ativação intrínseca dos linfócitos, mediado pelo CD3.
- Etapa 3: Com liberação de enzimas como a perforina, ocorre a formação de poros na membrana da célula-alvo. A toxina celular é também liberada.
- Etapa 4: "Desligamento do LTc"O LTc se desliga da célula-alvo e se afasta.
- Etapa 5: A célula alvo contendo poros em sua membrana vai sofrer tumefação osmótica seguido de lise celular e morte.

Imunidade contra vírus

Os vírus são microrganismos intracelulares obrigatórios, e para entrar nas células do hospedeiro para se disseminarem, utilizam moléculas de superfície celular normais – receptores; após sua entrada, podem causar lesão tecidual e doença por vários mecanismos.

As respostas imunológicas, tanto a inata quanto a adaptativa, vão tentar bloquear a infecção e eliminar as células infectadas. A infecção é prevenida por Interferons do tipo I – imunidade inata – e por anticorpos neutralizantes, que vão contribuir para que a imunidade adaptativa se desenvolva. As células que forem infectadas vão ativar células NK (na imunidade inata) e os TCD8 (na imunidade adaptativa) (ABBAS, 2008).

→IMUNIDADE INATA: tem como mecanismos principais a inibição da infecção por meio da liberação de interferons do tipo I, e a morte de células infectadas devido a ação das células NK (natural killer).

A inibição vai acontecer quando uma quantidade muito grande de vírus estiver infectando as células do hospedeiro; com isso, estas células vão começar a produzir Interferon-I, que tem como função, nessa situação, fazer com que o vírus pare de se reproduzir inibindo sua replicação. Para que possa ser produzido Interferon-I é necessário que uma série de vias bioquímicas desencadeiem esse processo; essas vias vão servir para ativar uma proteína chamada cinase, que vai ser responsável pela ativação de fatores de transcrição IRF que vão estimular a produção de interferon.

As células NK vão reconhecer e destruir as células infectadas, isso vai acontecer pois os vírus causam um bloqueio na expressividade do MHC 1 e dessa forma as células NK reconhecem que tal célula está agindo de forma anormal e a destrói. Tal mecanismo é importante no início da infecção, antes do desenvolvimento da imunidade adquirida.

As células NK são a primeira linha de defesa quando se fala de uma infecção viral, e em especial na AIDS, seu número e sua atividade vão aumentar no início da infecção, e vão perder sua atividade e funcionalidade com o passar do tempo. Também mencionam as células dendríticas PDC (plasmacytoid dendritic cells), que para Landay vão impedir que as células

TCD4 infectadas pelo HIV produzam partículas virais (LANDAY, 2008) (ALTFELD, 2008).

→IMUNIDADE ADAPTATIVA: se trata de um processo mediado por anticorpos, que vão impedir que os vírus se liguem às células e nelas entrem. Além disso, há a eliminação da infecção com a destruição das células infectadas, isso será feito pelo CTL. Podemos dizer que a imunidade adaptativa vai apresentar duas vias, uma humoral e uma celular.

- *via humoral*: os anticorpos vão neutralizar os vírus e impedir que a infecção comece ou progrida, isso vai acontecer com a ligação dos anticorpos ao envoltório do vírus ou aos antígenos presentes nos capsídeos virais, prevenindo a ligação e entrada do vírus na célula hospedeira. Os anticorpos podem ainda, opsonizar partículas virais e ativar o sistema complemento, ambos iram permitir a fagocitose do microrganismo.

Esse tipo de imunidade, dita humoral, quando induzida previamente, seja por vacinação ou pela infecção, será capaz de proteger o organismo de uma posterior infecção viral; no entanto, ela é específica para um tipo sorológico de vírus, e pode não ser eficaz para microrganismos já presentes no organismo, mas que estejam dentro das células.

- *via celular*: quando os anticorpos não conseguem agir antes que o vírus entre na célula, haverá a ativação do TCD8, para destruir essas células, essa ativação será feita pelas células infectadas ou pelo TCD4, por meio do INF-gama. Com essa ativação, haverá uma expansão clonal de células TCD8, e suas células efetoras vão ser responsáveis pela destruição das células infectadas, e também pela ativação de nucleases e pela secreção de IFN-gama, a primeira é responsável pela degradação do genoma viral, e a segunda, pela ativação dos fagócitos.

Existe um tipo de infecção que é chamada de latente, nela o DNA do vírus fica latente no hospedeiro, e esse estado depende da resposta do sistema imune, dessa forma, quando a imunidade do portador cair, o DNA viral volta a se replicar, e haverá o surgimento dos efeitos citopáticos: lise celular ou

proliferação descontrolada das células; sendo uma infecção comum com os vírus do herpes.

Há ainda infecções em que o sistema imune acaba provocando as lesões teciduais, um exemplo desse tipo de infecção é a hepatite B (ROBBINS, 2004).

Até então vimos o que o sistema imunológico faz para evitar uma infecção, no entanto, os vírus realizam algumas particularidades que permitem sua sobrevivência, como por exemplo, a capacidade que o HIV tem de promover uma grande variação de seus antígenos, impedindo que o sistema imunológico do hospedeiro o detecte e combata, por esse motivo não é possível fazer uma vacina específica para a aids, tendo como base esse mecanismo, pois quando a vacina for aplicada, os antígenos contidos nela já não estarão circulando há muito tempo. Além disso, o HIV apresenta outras duas particularidades, a primeira é a sua capacidade de infectar células da imunidade, mais especificamente TCD4, que são as sinalizadoras da resposta imune adaptativa. A segunda é a produção de substâncias que vão gerar uma falha na ativação dos linfócitos T. Existem ainda outros mecanismos, como por exemplo, a capacidade de inibir a apresentação de antígenos proteicos que leva ao impedimento de MHC-1 se expressarem e conseqüentemente, não estimula TCD8 e não ocorre a degradação da célula; ou ainda, a produção de moléculas que vão agir como antagonistas de citocinas e vão inibir a resposta imunológica.

Imunidade contra parasitas

Infecções parasitárias são acusadas por protozoários, helmintos ou ectoparasita. Cerca de 30% da população mundial sofre com alguma infecção parasitária e a malária atinge sozinha, 100 milhões de pessoas. (REY, 2008).

O ciclo de vida das doenças parasitárias consiste em duas etapas: a etapa intermediária é a que acontece no inseto e a outra etapa acontece no homem, onde se infecta através da picada do inseto. Grande parte das

infecções parasitárias é crônica, pois antibióticos parasitários muitas vezes não fazem efeito, e pela capacidade dos parasitas resistirem as respostas imunológicas (REY, 2008). A quimioterapia repetitiva é indicada para áreas endêmicas, pois o indivíduo vai estar em constante contato com o parasita, por isso, o desenvolvimento de vacina profilática é importante em áreas de desenvolvimento devido ao local possuírem condições favoráveis para o desenvolvimento dos hospedeiros intermediários.

→IMUNIDADE INATA: A maior parte dos parasitas conseguem ativar a resposta imunológica natural, porém muitas vezes ela não é eficaz. Porém a principal resposta imunológica natural contra os protozoários e a fagocitose, porém muitos são resistentes e conseguem se desenvolver dentro do macrófago.

Os favoritos também atacam os helmintos e secretam substâncias microbidas para matar esses organismos que são muito grandes para ser fagocitados.

→IMUNIDADE ADQUIRIDA: O principal mecanismo de defesa contra protozoários que sobrevivem dentro dos macrófagos é a imunidade mediada por células, particularmente a ativação do macrófago por citocinas derivadas das células TH1. A resistência da infecção aos parasitas está geralmente associada à ativação de células TCD4 + TH1 específicas para determinada patogenicidade, as quais irão produzir o Interferon alfa e vão ativar os macrófagos para destruírem parasitas intracelulares. Vale ressaltar que contrariamente a TH1, a ativação de células TH2 pelos protozoários resulta em sobrevivência aumentada do parasita e exacerbação das lesões devido as ações supressoras de macrófago das citocinas TH2, especialmente a IL-4 (JANEWAY, 2006). Os protozoários que se replicam dentro de várias células do hospedeiro e lisam estas células estimulam respostas específicas de anticorpos e CTLs de modo semelhante aos vírus citopáticos. Com isso, atualmente parece que a resposta por CTL é uma defesa contra a propagação desse protozoário intracelular. A defesa contra muitas infecções por helmintos é mediada pela ativação das células TH2, a qual resulta na produção de anticorpos IgE e na ativação de eosinófilos. Nesse caso, os anticorpos IgE que

se ligam a superfície dos helmintos podem ativar os mastócitos. Essas ações combinadas de mastócitos e eosinófilos levam a expulsão e destruição dos parasitas. A produção de anticorpo IgE específico e a eosinofilia são observadas frequentemente em infecções por helmintos. Essas respostas são atribuídas à tendência que os helmintos possuem para estimular a diferenciação de células TCD4 + auxiliares naives em subconjuntos TH2 das células efetoras, as quais vão secretar IL-4 e IL-5. As respostas imunológicas adquiridas contra os parasitas podem contribuir para a lesão tecidual, já que, seus produtos induzem respostas granulomastosas com fibrose concomitante.

Vacinas

Um dos métodos mais eficazes de prevenção a determinadas patologias são as vacinas, que é a inoculação de um antígeno, atenuado ou morto, que vai ativar a resposta imunológica e dessa forma haverá a formação de memória imunológica, e num próximo contato com esse antígeno a resposta do organismo será mais rápida e efetiva, fazendo com que a doença seja mais branda ou até mesmo nem seja efetivada.

As vacinas atenuadas, são compostas de microrganismos não patogênicos intactos (não patogênicos pois vão receber um tratamento especial para não provocar a doença no indivíduo que o receber), podendo também apresentar os microrganismos mortos com sua imunogenicidade preservada. Uma grande vantagem desse tipo de imunização é que induz a respostas imunológicas totais, tanto da imunidade inata quanto da adquirida.

Existem vacinas para alguns tipos de microrganismos, como por exemplo, vacinas para bactérias, que vão apresentar um curto período de duração e oferecer uma proteção extremamente limitada; há ainda: vacinas virais, que vão ser as mais eficazes pois vão estimular uma imunidade mais específica, e vai apresentar uma duração muito maior, um exemplo é a vacina da poliomielite, no entanto vai apresentar uma certa limitação para indivíduos

imunossuprimidos, pois esses pacientes podem expressar a doença antes de iniciar a resposta imunológica; e vacinas inativadas, que são constituídas pelo vírus influenza, em forma bivalente inativada, ou seja, o vírus vai estar morto, um bom exemplo é a vacina da gripe; essa vacina deve ser aplicada intramuscularmente.

Já a imunização passiva, realizada por soros, que será utilizada no tratamento de doenças fatais causadas por toxinas, vai iniciar uma resposta rápida do organismo, no entanto as células do sistema imunológico do paciente não serão ativadas, uma vez que esse soro contém os anticorpos específicos para essa toxina, uma consequência disso é a não formação de memória imunológica. Dessa forma, o soro irá apresentar um curto período de funcionamento no organismo, assim como uma 'vida' curta, pois ele só permanecerá no organismo até o fim do controle da toxina em questão.

Referência

ALBERTS, B. et al. **Biologia Molecular da Célula**. 5 ed. Porto Alegre: ArtMed, 2010.

JANEWAY, C.A; et al.. **Imunobiologia.O sistema imune na saúde e na doença**. Editora Artmed, 2006.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. **Robbins - Bases patológicas das doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

KUMAR,V; ABBAS, A. K; FAUSTO, N. **Imunologia Celular e Molecular**,Ed. Elsevier, 6ª. Edição, 2008.

MACHADO, Paulo R. L. et al. **Mecanismos de resposta imune às infecções. Educação Médica Continuada / Continuing Medical Education**. An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 79(6):647-664, nov/dez. 2004.

REY, L. Parasitologia. [S.I]: Guanabara Koogan, 2ª edição,2008.

ROBBINS & COTRAN: Patologia -Bases Patológicas das Doenças. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004

TRABULSI, L.R. e cols. **Microbiologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2008.