



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ISABELLA DE SOUZA MOTA

**RELAÇÃO DA REAÇÃO LEUCEMÓIDE NEUTROFÍLICA COM DOENÇAS
INFECCIOSAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado em forma de artigo ao curso
de Biomedicina do UniCEUB sob
orientação da Profa. Ms. Fabiola
Fernandes dos Santos Castro.

BRASÍLIA

2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Profa. Ms. Fabiola Fernandes dos Santos Castro, por me inspirar desde o início do curso a ser uma excelente biomédica com todo seu conhecimento, com sua personalidade incrível, e com suas histórias nos laboratórios e nos hospitais. Obrigada por todo carinho, apoio, por abraçar meu tema de forma tão animada e me auxiliar durante todo o processo, tenho grande admiração pela pessoa e profissional que é.

Agradeço aos meus professores e em especial ao Prof. Dr. Milton Rego de Paula Júnior, que me fez conhecer e compreender como a hematologia é uma disciplina grandiosa, me possibilitando ser monitora por tantos semestres e despertando em mim o interesse de me especializar cada vez mais nessa área. Agradeço por todo aprendizado, as risadas em dias de estágio e companheirismo.

Por fim, agradeço aos meus colegas de curso por todos os momentos marcantes que vivemos, todos os dias de estudo, conversas, risadas e ajuda que demos uns aos outros.

Relação da reação leucemóide neutrofílica com doenças infecciosas

Isabella de Souza Mota¹

Fabíola Fernandes dos Santos Castro²

RESUMO

A reação leucemóide neutrofílica consiste em uma síndrome mieloproliferativa de caráter não maligno, sendo ocasionada por fatores que estimulam uma resposta exacerbada do sistema imune, comum em quadros infecciosos principalmente ocasionados por bactérias, suplementação de fatores de crescimento de colônias granulocíticas ou excreção por tumores. Possui características passíveis de confusão com outras síndromes, como a leucemia mieloide crônica, sendo necessária a realização do diagnóstico diferencial. Analisando a literatura científica, é possível vincular uma maior incidência de casos de reação leucemóide neutrofílica a pacientes com infecções bacterianas, sendo esta ocorrência vinculada aos fatores de virulência bacterianos.

Palavras-chave: reação leucemóide; neutrofilia; infecções bacterianas; virulência.

Relationship of neutrophilic leukemoid reaction to infectious diseases

ABSTRACT

The neutrophilic leukemoid reaction consists of a non-malignant myeloproliferative syndrome, caused by factors that stimulate an exacerbated response of the immune system, common in infectious conditions mainly caused by bacteria, supplementation of granulocytic colony growth factors or excretion by tumors. It has characteristics that may be confusing with other syndromes, such as chronic myeloid leukemia, requiring a differential diagnosis. Analyzing the scientific literature, it is possible to link a higher incidence of cases of neutrophilic leukemoid reaction to patients with bacterial infections, this occurrence being linked to bacterial virulence factors.

Keywords: leukemoid reaction; neutrophilia; bacterial infections; virulence.

¹ Acadêmica de Biomedicina, Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) - Brasília, DF, Brasil.

² Biomédica, mestre em ciências da saúde, professora de microbiologia do curso de Biomedicina no UniCEUB, Brasília-DF, Brasil.

1. INTRODUÇÃO

A reação leucemóide foi descrita em 1926 por Krumbhaar e é compreendida como um grupo de distúrbios mieloproliferativos que não possuem etiologia maligna. Hill e Duncan definiram como uma condição não neoplásica que ocasiona leucocitose (igual ou superior a 50.000 céls/mm³) com intensa liberação de neutrófilos maduros no sangue periférico (contagem absoluta de 30.000 céls/mm³), acompanhado de desvio a esquerda escalonado a mielócito e metamielócito, porém, sem alterações na série plaquetária e vermelha. A mieloproliferação não ocorre em todas as linhagens celulares, tendo como marcador a ausência de eosinófilos e basófilos (CURNUTTE, 2000).

A neutrofilia que acomete a reação leucemóide pode ser confundida com outras doenças de base mieloproliferativas, como a leucemia mielóide crônica (LMC) e a leucemia neutrofílica crônica (LNC). A principal diferença com a LMC é a ausência da translocação entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, que levam a síntese de uma proteína de fusão (híbrida) BCR-ABL, além da fosfatase alcalina neutrofílica negativa e desvio escalonado até mieloblasto. É necessário estudo citogenético e de imunofenotipagem, pois existem relatos onde pacientes com LMC não apresentam a formação da proteína BCR-ABL. Em se tratando da LNC, chega a ser impossível conseguir diferenciá-las, já que ambos os casos possuem alterações morfológicas parecidas e fosfatase alcalina neutrofílica positiva (BOHM et al., 2003).

O processo da reação leucemóide ocorre como resposta exagerada a grandes inflamações, infecções bacterianas, sepse, hemorragias e intensa ativação do sistema complemento (DALE, 2001). Revisando a literatura brasileira e estrangeira, é possível afirmar que a maior parte dos relatos de caso de reação leucemóide estão vinculados a doenças infecciosas.

As infecções, de modo geral, estimulam o aumento da produção de leucócitos pela medula, além do aumento da atividade inflamatória do organismo. Cada processo infeccioso tem sua fisiopatologia própria, ativando células diferentes. As infecções bacterianas, por sua vez, elevam o número de neutrófilos, as virais os linfócitos, as parasitárias os eosinófilos e basófilos (MULLER, 2009).

O diagnóstico é simples e deve ser feito como forma de exclusão para alterações malignas. Por ser uma resposta hematológica anormal que ocorre em

virtude de uma situação de base infecciosa ou tumoral, a correção do problema primário resulta no controle da proliferação granulocítica.

A clínica do paciente concomitantemente ao resultado do hemograma contendo o número elevado de neutrófilos, fosfatase alcalina neutrofílica positiva e ausência da proliferação de blastos neutrofílicos e de hiato leucêmico é um forte indicativo de reação leucemóide. Deve-se realizar o mielograma para melhor avaliação das células, tendo como resultado a ausência de fibrose e células anormais. É necessário avaliar possível exposição do paciente a metais pesados ou intoxicação por etileno glicol, além da suplementação ou secreção por tumores de fatores de crescimento de colônias granulocíticas e/ou macrofágicas (G-CSF e GM-CSF) ou interleucina 3, a qual é estimuladora de todas as linhagens hematopoiéticas (VARELLA et al., 2001; LEONARD et al., 1958).

Quando uma doença de base estimula uma reação leucemóide, geralmente, existem complicações vinculadas. A hiperviscosidade (>100.000 céls/mm³) não é comum, mas é grave, levando a trombozes, anemias, hipotensão e insuficiência renal, sendo necessária a plasmaférese, hidratação e administração de hidroxuriúria (ROATH, 1991). O tratamento da reação leucemóide requer a correção do problema primário. Geralmente, a reação cursa em poucos dias.

Os neutrófilos presentes na reação leucemóide possuem atividade normal. São células que estão relacionadas a defesa do organismo contra patógenos e atuam no processo de englobamento (fagocitose) e destruição, fazendo parte da etapa inicial de defesa. São pertencentes a linhagem mielóide, correspondem a imunidade inata e são os leucócitos mais abundantes na corrente sanguínea (NATHAN, 2006), tendo o valor de referência, no adulto, entre 1800 a 7000 células/ μ L. Seu processo de maturação corresponde a 14 dias, tendo o curto tempo de meia-vida na corrente sanguínea correspondente a 7,6 horas (HAGER et al., 2010).

Possuem alta capacidade fagocitária, microbicida, proteolítica e antioxidante, variando a atividade conforme o estágio de maturação celular e granulocítica (BRATTON et al., 2011).

O objetivo geral deste trabalho é realizar uma revisão da literatura analisando artigos e relatos de caso sobre reação leucemóide e as principais doenças infecciosas vinculadas, buscando como objetivo específico, compreender qual microrganismo está mais associado, quais os motivos e agravantes relacionados.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura científica no formato narrativo, a qual se baseia na união de conhecimentos adquiridos por trabalhos de diferentes autores e formas, como livros, artigos e relatos de caso, não se restringindo a um único autor (BERNARDO, 2004).

Através do levante bibliográfico proveniente de artigos publicados nas plataformas PubMed, ScieLo e Google Acadêmico foi possível explicar porque alguns microrganismos estão vinculados a reação leucemóide neutrofílica.

Foram analisados trabalhos dos últimos dez anos, sendo alguns anteriores a esse período para fundamentar melhor o tema. A trabalho foi composto por artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, sendo reação leucemóide, infecções bacterianas, neutrofilia e virulência as palavras-chave utilizadas.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 *Reação leucemóide*

A reação leucemóide foi descrita através da união entre conhecimentos de Krumbhaar (1926) junto aos de Hill e Duncan (1941) como um distúrbio mieloproliferativo de etiologia não maligna, evidenciando-se como uma leucocitose desregulada frente a necessidade de intensa resposta imune contra microrganismos, hematopoese ectópica ou estimulação da produção leucócitos através da suplementação de interleucina 3 e fatores de crescimento de colônias granulocíticas e/ou macrofágicas (GM-CSF). Algumas drogas como corticosteróides e as catecolaminas podem ocasionar a redução na adesão dos neutrófilos e aumento de sua produção (BUTLER et al., 1984).

Apesar de haver a mieloproliferação, esta é exclusiva dos neutrófilos, havendo ausência de basófilos e eosinófilos. A linhagem plaquetária e eritrocitária permanecem dentro dos padrões referenciais de normalidade para sexo e idade, podendo haver a presença de mielócitos e metamielócitos (CURNUTTE, 2000).

A reação leucemóide neutrofílica é a mais comum, tendo em vista que são os leucócitos mais abundantes no organismo e estão maior vinculados a processos

infecciosos, porém, existem relatos de caso de reação leucemóide ocorrendo em outras células leucocitárias, como eosinófilos, monócitos e linfócitos. Nas bases de dados utilizadas para a pesquisa não foram encontrados relatos de caso acerca de reação leucemóide basofílica, fato este que pode estar vinculado ao número expressivamente pequeno dessas células no organismo, sendo zero um valor referencial normal para ambos os sexos (ZAGO, 2013).

Em adultos, a síndrome está associada a maior taxa de morbidade e mortalidade, sendo 50% dos casos altamente relacionados a doenças infecciosas, sendo sepse e pneumonia as etiologias mais frequentes. A porcentagem também inclui as crianças (POTASMAN et al., 2013), Em crianças, existem estudos, como o de Hoofien et al (2018) que vinculam a reação leucemóide a maior probabilidade de desenvolvimento de pleuropneumonia, apesar de não haver relação com o aumento da mortalidade.

A leucocitose está fortemente associada a hiperproliferação de neutrófilos, fagócito mais abundante na corrente sanguínea. Quando em casos de mieloproliferação não maligna, como na reação leucemóide, toda a linhagem neutrofílica possui citologia normal, sem apresentar vacuolização e sinais de citotoxicidade celular (HILL; DUNCAN, 1941).

3.2 Neutrófilos

Os neutrófilos possuem núcleo multilobulado (dois a quatro lóbulos) interligados por um filamento de cromatina muitas vezes imperceptível através da visualização pelo microscópio óptico. Seu citoplasma é abundante, com granulações, possuindo o diâmetro de 10 a 14 μ m (WILLIAMS, 1990).

Suas granulações são divididas em três partes: primárias (azurófilas), secundárias (específicas), terciárias (gelatinosas) e vesículas secretoras que se diferem de acordo com o estágio de maturação celular. Os grânulos primários estão presentes na fase inicial de maturação, são ricos em mieloperoxidase e pobres em defensinas, proteínas com atividade microbicida. Os grânulos específicos predominam nos neutrófilos maduros e possuem como característica a mieloperoxidase negativa, presença de fosfatase alcalina e lactoferrina, proteína de transporte do ferro que auxilia na diminuição da produção de radicais livres, impedindo também o crescimento de determinados microrganismos. A granulação terciária é considerada um subtipo da

secundária. Contém catepsinas, as quais possuem capacidade proteolítica (ZAGO, 2013).

As vesículas secretoras são uma zona de armazenamento que contém receptores de membrana que estão associados a mecanismos de fase inicial da resposta inflamatória. Possuem β -2 integrinas, receptores para CD14, CD16, CD11b, formilpeptídeo, CR1 (receptor para o sistema complemento). Quando ocorre o processo de rolamento do neutrófilo, os mecanismos contidos nas vesículas secretoras auxiliam principalmente na adesão endotelial. A membrana da vesícula se funde à membrana celular, permitindo a exocitose da integrina e maior adesão ao endotélio (FAURSCHOU; BORREGAARD, 2003).

A quimiotaxia dos neutrófilos ocorre em inflamações e situações patológicas, onde a integridade celular é comprometida. A migração se inicia com o processo de rolamento. Os neutrófilos passam a fluir próximo da parede endotelial através da associação dos receptores de superfície com os das projeções vilosas emitidas por essa célula. As principais moléculas integrantes desse processo são as selectinas (WAGNER; ROTH, 2000).

Por possuírem baixa capacidade de adesão a selectina, os neutrófilos se ligam fracamente ao endotélio e se soltam pela pressão da corrente sanguínea, fazendo com que se desprendem e se liguem novamente, tendo esse processo nomeado de rolamento. A adesão de fato ocorre com a participação das integrinas, sua ligação aos receptores endoteliais e diversos fatores fisiológicos, como a diminuição da pressão arterial, que auxiliam a diapedese (BURG; PILLINGER, 2001).

O rolamento do neutrófilo cessa quando ocorre a conexão da integrina aos seus ligantes na superfície do endotélio. O fator de necrose tumoral (TNF) e a IL-1 favorecem o aumento da expressão desses ligantes. A interleucina IL-8 tem um grande papel de sinalizar os locais de inflamação. Ela é secretada nesses locais levando a modificações na integrina, assim promovendo sua ligação com receptores endoteliais (SHEPPARD et al, 2005).

A principal atuação dos neutrófilos ocorre no processo de fagocitose, podendo muitos lisarem seu citoesqueleto devido ao excesso da atividade. A principal forma de reconhecer o microrganismo é através do processo de opsonização. As principais opsoninas (moléculas que se ligam ao antígeno, facilitando o processo de fagocitose) são anticorpos da classe IgG e a proteína C3b, que leva a ativação do sistema

complemento. Essas partículas vão se aderir a receptores específicos nos neutrófilos, sendo um grupo específico para a proteína C3b e outro grupo para o fragmento Fc das IgGs (BECHARA, 2006).

Após o reconhecimento da partícula e sua fagocitose através do auxílio de seus pseudópodes, ocorre a formação do fagossomo. O microrganismo será digerido tanto pela ação das enzimas presentes nos grânulos, quanto pela produção de espécies reativas de oxigênio. A ação da mieloperoxidase é o que permite que os superóxidos formados sejam convertidos em peróxido de hidrogênio e depois em ácido hipocloroso, o qual possui propriedades desnaturantes para as proteínas presentes no microrganismo (ZAGO, 2013).

Outro mecanismo de proteção que é conferido aos neutrófilos é a NETose, um processo de suicídio celular onde o DNA intracelular é exposto, se ligando a proteínas granulares como a catepsina e a mieloperoxidase, formando um complexo de captura de patógenos, eliminando-os no meio extracelular (KAPLAN, 2012).

3.3 Complicações da reação leucemóide

Nas doenças infecciosas, as complicações estão associadas aos mecanismos de patogenicidade e virulência do microrganismo envolvido. Porém, a leucocitose referente a reação leucemóide pode ocasionar a síndrome da hiperviscosidade, levando a hipotensão e hipoperfusão tecidual, podendo alterar os mecanismos de agregação plaquetária e aumentar o tempo de sangramento. As alterações podem levar a insuficiência cardíaca e óbito, sendo mais comuns em pacientes leucêmicos (>100.000 células/mm³) (ROATH, 1991).

3.4 Mecanismos de ativação dos neutrófilos

Os mecanismos que ativam a leucocitose variam de acordo com os mediadores liberados após a interação com os microrganismos. De modo geral, a ativação do sistema complemento ocorre na maior parte dos casos, sendo o principal mediador de processos inflamatórios no organismo (HESS et al., 1998).

O sistema imune é composto por proteínas solúveis no plasma e as expressas em membrana celular que atuam tanto na defesa inata, a qual consiste na imunidade natural, onde não é necessária uma pré-exposição ao patógeno para que o organismo possa mediar formas de combatê-lo, e adquirida, que ocorre pós-exposição, sendo uma resposta mais específica (ABBAS et al., 2007).

A ativação da imunidade inata confere ação de mecanismos menos específicos, mas eficazes. O processo envolve o reconhecimento direto ou indireto do fagócito com o microrganismo a ser fagocitado, destruição através de enzimas lisossômicas, ou através da produção de óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio, sendo este o mecanismo mais comum quando em infecções por bactérias encapsuladas, como *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*.

Ocorre também o aumento da resposta inflamatória e o processo de citotoxicidade celular sendo ou dependente de anticorpos IgG e IgE (infecções parasitárias), ou mediada por células NK. O processo é finalizado com o recrutamento de mecanismos de reparo tecidual, de estimulação da hematopoiese e da imunidade adaptativa (ROITT, 2014).

O sistema complemento atua através da via clássica, via da lecitina e via alternativa, sendo todas resultantes no processo de opsonização, quimiotaxia de neutrófilos e mediadores inflamatórios, favorecendo o aumento da permeabilidade vascular e por fim, a formação do complexo de ataque à membrana (MAC), sendo inserido na membrana formando poros, permitindo o influxo de água e íons no microrganismo, destruindo-o (SHEN et al., 1997).

Alguns microrganismos desenvolveram mecanismos de defesa para as proteínas presentes no sistema complemento. Os vírus relacionados a herpes conseguem expressar moléculas virais que mimetizam as ações das proteínas reguladoras, impedindo a ação da MAC sobre seu envelope lipídico. Já a *Mycobacterium tuberculosis* é capaz de envolver seu Bacilo Álcool Ácido Resistente (BAAR) com a proteína C3, possibilitando a invasão de macrófagos impedindo a ação do sistema imune (LACHMANN, 1998; KISSELEV et al., 1997).

A imunidade adaptativa ocorre após a primeira exposição da imunidade inata ao patógeno, atuando através da ativação de células especializadas, também sendo mediada pela ação de anticorpos. Sua ação específica confere maior proteção ao organismo. As células atuantes são as apresentadoras de antígenos (APCs), os linfócitos e as células especializadas na eliminação, como os macrófagos.

3.5 Relação entre bactérias e a reação leucemóide neutrofílica

Avaliando os relatos de caso de doenças infecciosas associadas a reação leucemóide, foi possível evidenciar que as intercorrências bacterianas mostraram maior prevalência quando comparadas com os outros tipos de agentes infecciosos, principalmente quando a bactéria possui mecanismos que conferem maior virulência, como endotoxinas, levando a uma resposta imune com ativação massiva do sistema complemento.

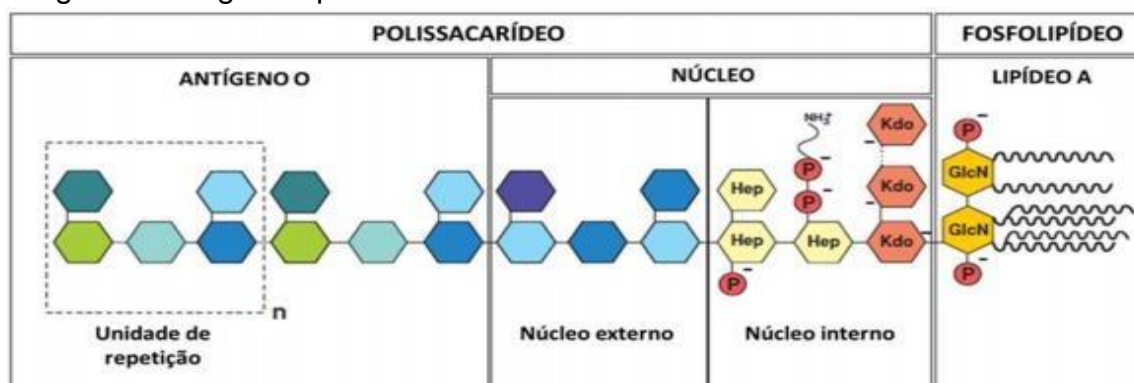
As bactérias Gram-negativas, Gram-positivas e as não coráveis pela metodologia de Gram, como os micoplasmas, treponemas e Bacilos Álcool-Ácido Resistentes (BAAR) possuem citologia diferente, conferindo capacidades distintas de ativar a resposta imune do organismo. De modo geral, possuem como estrutura comum citoplasma, ribossomo, membrana plasmática e nucléolo contendo DNA (TORTORA, 2017).

Existem diversos tipos de mecanismos que conferem maior virulência as bactérias, como o Lipopolissacarídeo (LPS), enzimas, toxinas e fatores de adesão, como a cápsula, podendo induzir uma resposta imune grave, possibilitando a evolução do quadro clínico para uma reação leucemóide neutrofílica.

3.5.1 Toxina LPS

As bactérias Gram-negativas possuem maior capacidade de resultar em choque séptico e intensa produção de granulócitos devida a presença do LPS em sua citologia. Sua estrutura é formada pelo lipídeo A, capaz de mediar intensa resposta inflamatória no organismo, polissacarídeo central, sendo uma identidade entre bactérias da mesma família, e polissacarídeo O, servindo de mecanismo de diferenciação (RIETCHEL, 1994).

Figura 1. Imagem representativa da estrutura do LPS.



Fonte: Alexander e Rietschel, 2001.

Essa toxina inicia seu processo inflamatório após sua ligação com receptores específicos, principalmente de membrana celular, como o TLR4 (Toll-Like 4), proteína LBP (proteína ligante de LPS), proteína CD14 (componente do sistema imune inato), podendo estar circulante no citoplasma ou fixa em uma membrana celular, ou ligandose a proteína mielóide diferenciadora 2 (MD-2) que também pode ser encontrada nas duas formas. Essas proteínas, quando livres no plasma, atuam transferindo o LPS para o receptor TLR4 ou para o complexo formado entre o receptor TLR4 e a proteína MD-2 (SHIMAZU et al., 1999). Esse complexo é considerado como a principal forma de reconhecimento do LPS.

A presença do LPS estimula fortemente a produção de neutrófilos, fibroblastos, macrófagos, células endoteliais, proteínas de fase aguda, ocasionando em uma produção acentuada de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8), levando a apoptose celular. Seus efeitos são mediados principalmente pelo NF κ B, um fator de transcrição de genes que estão relacionados à resposta inflamatória aguda. Ele se mantém inativo no citoplasma e migra para o núcleo após a interação do LPS com seus receptores (RAETZ; WHITFIELD, 2002).

A alta secreção de TNF- α (Fator de Necrose Tumoral alfa) (glicoproteína produzida por macrófagos e células mononucleares), principal proteína inflamatória de ação sistêmica envolvida em processos infecciosos, sendo principalmente estimulada pela presença do LPS, ocasiona morte celular, leucocitose e vasodilatação (má perfusão tecidual), levando a edemas e alterações cardiopulmonares (MEFFERT; BALTIMORE, 2005).

Apesar do seu grande efeito sistêmico, estudos apontam que o LPS é capaz de ativar o sistema nervoso central (SNC) mesmo antes da ativação das proteínas de fase aguda, estimulando o hipotálamo anterior e alterando os mecanismos de termorregulação corporal (RIVEST, 2003). Essa resposta se dá pela presença de receptores CD14 e TLR4 nos órgãos circunventriculares, região altamente permeável, sem a presença da barreira hemato-encefálica (BHE) (LAFLAMME; RIVEST, 2001).

A presença do LPS no organismo leva aumento da expressão do Fator Estimulador de Colônia de Granulócitos Humano (GM-CSF), aumentando a sobrevivência celular, acelerando o processo de diferenciação e proliferação granulocítica principalmente da linhagem neutrofílica, sendo fator importante para o desenvolvimento da reação leucemóide (LUCIDI, 2007).

As toxinas secretadas pela as bactérias possuem capacidade de estimular a reação inflamatória do organismo, ao ponto de se exacerbar em uma reação leucemóide. Elas são divididas pela forma que atuam na célula, podendo levar a lise e morte celular, perfurações na membrana, alteração de metabolismo, sendo grandes fatores de virulência.

3.5.2 Superantígenos

Os “superantígenos” são proteínas bacterianas capazes de estimular grande número de células T. Os estreptococos do grupo A (*Streptococcus pyogenes*) e o *Staphylococcus aureus* são exemplos de bactérias que produzem exotoxinas conhecidas como PTSAs (superantígenos de capacidade pirogênica). Os PTSAs possuem capacidade de desenvolver a síndrome do choque tóxico, também induzindo graves respostas imunes, com super estimulação da medula óssea. Existem estudos associando, também, algumas cepas de estreptococos do grupo B (SISSON, 1993; SCHMALTZ et al., 1995; SCWAB et al., 1995).

De modo geral, os PTSAs são proteínas de baixo peso molecular, possuindo de 20 a 30 KDa. Detém natureza endógena ou exógena. Sua principal diferença entre os antígenos comuns é a capacidade de ativar células T desencadeando as seguintes respostas: anergia, apoptose, pirogenicidade, autoimunidade e mitose de linfócitos T, conferindo a eles a classe dos imunoestimuladores naturais mais potentes (LONE, 1995; LE BON, 1996; VANIER, 1992).

Por serem exotoxinas, possuem composição protéica e são solúveis em plasma, possuindo alto grau de imunogenicidade. De forma convencional, todo antígeno estimula a produção de anticorpos de ação neutralizante, onde irá ocorrer a ativação do linfócito TCD4 (internalização, processamento e reconhecimento entre antígenos e MHC classe II, permitindo a célula APC apresentar o peptídeo para a TCD4) (COICO; SUNSHINE, 2010).

O superantígeno se acopla diretamente ao MHC de classe II e ao TRC (receptor do linfócito T), não passando pela as etapas de internalização e processamento, levando a alta ativação de linfócitos. Com o sistema imune reconhecendo padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) das bactérias, ocorre a diferenciação de linfócitos TH1 e a indução da produção de diversas citocinas associadas, elevando

interferon-gama (INF- γ), interleucinas pró-inflamatórias e TNF- α , favorecendo a alta quimiotaxia de neutrófilos e alterações vasculares (PROFT; FRASER, 2003).

3.5.3 Cápsula

As bactérias extracelulares possuem maior susceptibilidade aos mecanismos de fagocitose dos monócitos, macrófagos e principalmente dos neutrófilos, sendo este o fagócito mais abundante na corrente sanguínea. Visto sua alta exposição, são necessários meios de resistência, como a cápsula. Este fator de proteção também associado a adesão celular possibilita a infecção, multiplicação do microrganismo, e sua disseminação no organismo (TORTORA, 2017). Existem estudos que relacionam o alto grau de contaminação ambiental por metais pesados com uma maior estimulação da produção da cápsula até por bactérias que comumente não a expressariam (OROZCO et al., 1983; BARRETO; KARADJOV, 1985).

A cápsula está localizada ao redor da parede celular e possui diferentes composições, sendo influenciada pelo os aspectos do ambiente em que a bactéria se encontra. As bactérias Gram-negativas, de forma geral, possuem a capacidade de produzirem cápsulas polissacarídicas, sendo a variação dos polissacarídeos determinante para seu potencial antigênico.

Em algumas cepas de *Escherichia coli*, bactéria que reside na microbiota intestinal, é possível encontrar o antígeno K, um polissacarídeo ácido-capsular mucóide fortemente associado com infecções extra intestinais graves, como a septicemia e meningite. A cápsula formada pelo antígeno K possui ácido síalico, sendo pouco imunogênico visto que sua composição coincide com o ácido polissíalico encontrado nas moléculas de adesão das células neuronais (STEIN et al., 2006; JANN, 1997).

Em se tratando do *Streptococcus pneumoniae*, apesar de ser microbiota de nasofaringe, é principal bactéria Gram-positiva causadora de pneumonia, que em casos de imunossupressão, tende a infectar as vias respiratórias superiores e inferiores, podendo levar a septicemia. A diversidade bioquímica da cápsula do pneumococo dita a modulação da resposta imunológica que será desenvolvida no organismo. As diferentes composições do polissacarídeo capsular (PS) determinam a diferenciação da espécie em 91 sorotipos, tendo sua capacidade de virulência

variando entre cada sorotipo, porém, apenas 23 são responsáveis por causar doenças em humanos (RUOFF et al., 2007).

3.5.4 Toxinas A e B do *Clostridium difficile*

A reação leucemóide causada pela infecção gastrointestinal por *Clostridium difficile* possui prognóstico ruim e alto risco de mortalidade em adultos (NAARAAYAN et al., 2015). As principais complicações associadas são hipotermia e hipoalbuminemia, tendo o desenvolvimento da reação leucemóide como fator que aumenta a taxa de mortalidade da infecção, chegando a 100% quando a contagem de leucócitos for superior a 50.000 células/mm³.

Um estudo retrospectivo realizado por Marinella (2004) analisou, entre os anos de 1998 e 1999, relatos de caso de pacientes com teste fecal positivo para *Clostridium difficile* associado a contagem de leucócitos superior a 35.000 células/mm³ obtendo como resultado pacientes com valor aumentado de hematócrito e infecção do trato respiratório. Todos os pacientes com alta contagem de leucócitos morreram (50.000 células/mm³), tendo apenas 10% de mortes nos pacientes com contagem inferior.

As toxinas envolvidas na infecção por *Clostridium difficile* são conhecidas como A e B, a maior parte das cepas que constituem a microbiota intestinal dos animais e do homem as produz. Os mecanismos de atuação dessas toxinas não são totalmente conhecidos, porém, organismos que possuem cepas não produtoras das toxinas não são capazes de sofrerem doenças diarréicas associadas a este microrganismo (BARTLETT, 1990; KELLY et al., 1994).

A toxina A é classificada como enterotoxina, responsável pelo sintomas gastrointestinais e intoxicação alimentar, e a toxina B como citotoxina, possuindo cerca de mil vezes mais potencial citotóxico que a toxina A. Detém em maior parte da sua composição os aminoácidos aspargina, glicina e glutamina, sendo a toxina A composta por uma sequência de 2710 aminoácidos e a B, 2366 (BARROSO et al., 1990; DOVE et al., 1990).

A toxina A estimula a produção de interleucinas pró-inflamatórias, metabólitos do ácido araquidônico, substância P (neuromodulador inflamatório), produção do fator de necrose tumoral e aumento da permeabilidade vascular causado pela destruição das ligações intercelulares. A resposta inflamatória exacerbada associada aos potentes efeitos citotóxicos de alteração citoplasmática e desequilíbrio osmótico da toxina B

interrompem as fibras de actina do citoesqueleto, levando à destruição do epitélio ocasionando a destruição do lúmen intestinal, impossibilitando a absorção de nutrientes e favorecendo a alteração da microbiota e proliferação bacteriana, ocasionando a quimiotaxia de neutrófilos e macrófagos (ANANTHAKRISHNAN, et al., 2009).

3.5.5 *Mycoplasmas*

Os *Mycoplasmas* são as menores bactérias existentes, assemelhando-se ao tamanho de vírus (150 a 300 nm) tendo genoma com dimensões menores comparado ao de outras bactérias, porém, possuem capacidade de ativar o sistema imune de forma massiva quando em casos de imunossupressão, idade elevada ou em crianças. São a segunda maior causa de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), sendo por *Streptococcus pneumoniae* a mais comum (COSTA et al., 2006; WILSON et al., 1976).

A ausência da parede celular confere maior capacidade de polimorfismo e resistência a antimicrobianos β -lactâmicos. Os quadros infecciosos eventualmente evoluem para a cronificação devido sua capacidade de invadir células eucarióticas. Sua patogenicidade está relacionada com a alta capacidade de variabilidade dos antígenos de superfície, indução da expressão dos complexos de histocompatibilidade I e II, produção exotoxinas, proteases, hemolisinas membranares, além de superantígenos (BASEMAN, 1997; WAITES, et al., 2001).

De modo geral, as infecções por *mycoplasma* não evoluem para complicações, a contagem de leucócitos em 70 a 95% dos casos permanece dentro dos valores referenciais para sexo e idade (MARRIE, 1993). Apesar de não haver complicações relacionadas, em 50 a 75% das infecções ocorre a produção de crioaglutininas, resultando em hemólise subclínica, com reticulocitose e leucocitose em 30% dos casos, podendo persistir por até três meses. As intercorrências podem evoluir para um quadro de anemia hemolítica aguda grave associada a reação leucemóide, porém, poucos relatos de caso foram descritos (WILSON, 2007; DAXBOCK et al., 2001; KOTTAYAM et al., 2007).

A reação leucemóide na infecção por *Mycoplasma* está associada a atividade exacerbada da medula óssea em combater os mecanismos de patogenicidade presentes na bactéria e a intensa atividade do sistema complemento em casos de

evolução da hemólise subclínica para anemia hemolítica aguda grave, onde as crioaglutininas se ligam ao antígeno I presente na superfície das hemácias, desencadeando a ação das proteínas do sistema complemento. Existe a possibilidade da bactéria, através da produção de peróxido de hidrogênio, alterar a estrutura do polissacarídeo I tornando-o antigênico, ou de forma desconhecida, ele se tornar uma espécie de receptor para o mycoplasma, fazendo com que os anticorpos se desloquem até esse receptor modificado e iniciem o processo de destruição da hemácia (WAITES, 2004; KIRSCHFINK et al., 1994).

Em algumas regiões do organismo, como no trato urinário, as bactérias precisam de mecanismos de adesão para serem capazes de permanecerem por mais tempo fixados no tecido, possibilitando a infecção. Para que a adesão ocorra de maneira eficaz, é necessário haver compatibilidade físico-química entre as substâncias localizadas na superfície celular bacteriana, como também das características do tecido (CHAVES, 2004).

3.5.6 Adesinas

As principais substâncias envolvidas no processo de adesão são as adesinas. Também conhecidas como fímbrias, as adesinas são estruturas protéicas que podem se apresentar de forma fimbrial com pili compostas por hetero-polímeros de várias subunidades e não-fimbrial constituídas por uma única proteína ou homotrímeros. Algumas bactérias são capazes de expressar diferentes tipos de adesinas ao mesmo tempo, modificando seu potencial de virulência (GERLACH; HENSEL, 2007). Cada tipo de adesina está envolvida em funções diferentes, podendo também levar a formação de biofilmes bacterianos (DUNNE, 2002).

As fímbrias são usualmente mais comuns em bactérias Gram-negativas, porém, estreptococos do grupo B produzem fatores de adesão similares. Elas podem estar dispostas por toda a célula bacteriana ou voltadas a uma extremidade, podendo cada fímbria possuir função diferente. Em sua composição protéica é encontrada a pilina, que forma o pilus após sofrer o processo de polimerização.

A composição química da fímbria indica a forma que ela é capaz de se aderir ao tecido, por exemplo, as pili do tipo I, através de ligação por manose, são capazes de se aderir as uroplaquinas que revestem o urotélio, sendo encontradas em algumas

cepas de *Escherichia coli*, principal bactéria causadora de infecção do trato urinário (NICOLLE, 2001).

A maior capacidade de fixação do microrganismo é fator de risco para um maior estímulo do sistema imune, visto que a bactéria e seus fatores de virulência persistem por mais tempo, causando maior ativação de fagócitos e mecanismos de defesa, como vasodilatação e liberação de citocinas pró-inflamatórias.

3.5.7 Toxina de shiga - *Shigella spp.*

As enterobactérias do gênero *Shigella* são classificadas como bastonetes Gram-negativos imóveis e anaeróbios, fortemente associados a graves desenterias inflamatórias, podendo evoluir para síndrome hemolítico-urêmica e prolapso retal.

Rahaman et al (1975) e Koster et al (1978) reportaram associações entre a reação leucemóide vinculada a *Shigella dysenteriae*, produtora da toxina shiga, e a síndrome hemolítico-urêmica, sendo a reação leucemóide um indicador de mau prognóstico em crianças.

Um estudo realizado por Butler (1984) avaliou se haveria o desenvolvimento de reação leucemóide em 3573 pacientes com shigelose em um hospital em Bangladesh. 136 (3,8%) pacientes internados manifestaram reação leucemóide, sendo 78% crianças com idade inferior a 4 anos. A *Shigella dysenteriae* foi o principal tipo envolvido em pacientes com a reação leucemóide, sendo presente em 71% dos casos (96 pacientes), indicando um possível fator de virulência nesse sorotipo que ocasione a evolução do quadro para a reação. Nos pacientes que cursaram de forma normal a shigelose, 2119 (62%) apresentaram *Shigela flexneri*.

Ao comparar a letalidade entre paciente com e sem reação leucemóide, foi possível observar grande discrepância, sendo 7.3% em pacientes normais e 21% nos pacientes que desenvolveram a reação. Na contagem de leucócitos dos pacientes que apresentaram a reação leucemóide, notou-se uma média de 66.000 células/mm³ incluindo a presença de bastonetes, metamielócitos e mielócitos.

As correlações clínicas que levaram ao óbito os pacientes com reação leucemóide foram anemia hemolítica, insuficiência renal e em 39 pacientes o desenvolvimento da síndrome hemolítica urêmica.

Apesar de não haver nas bases de dados utilizados para a pesquisa artigos que relacionem diretamente as shiga toxinas com o desenvolvimento da reação leucemóide, é de conhecimento que a *Shigella dysenteriae* produz shiga 1 e shiga 2 (stx1 e stx2, respectivamente), responsáveis pela estimulação de IL-8, anteriormente denominada como fator quimiotático de neutrófilos (AMANI et al., 2015) sendo possivelmente um fator diferencial que favoreça o acometimento da reação.

3.6 Outros microrganismos

Os mecanismos de virulência dos fungos como o da paracoicidiodomicose, vírus como o citomegalovírus (CMV) e parasitas como o da toxocaríase, apesar de potencialmente perigosos, não estão fortemente vinculados a reações leucemóides neutrofílicas, tendo poucos casos descritos na literatura. Inclusive, vale ressaltar que existem relatados mais casos de neoplasias como sarcomas associados a reações leucemóides do que infecções, por exemplo, parasitárias, sendo estas mais comuns em animais do que em humanos. Isso se deve a particularidade de cada microrganismo em ativar a resposta imune, sendo as bactérias mais vinculadas a alta proliferação de neutrófilos.

Quadro 1. Resumo relacionando os fatores de virulência bacterianos com o mecanismo de ação correlacionado.

Fator de virulência	Mecanismos de ação
Lipopolissacarídeo	Processo inflamatório agudo mediado por NFKB e intensa estimulação de G-CSF
Superantígenos	Mitose de linfócitos T; quimiotaxia de neutrófilos
Cápsula	Maior persistência no organismo; diversidade bioquímica da composição possibilita diferentes ativações do sistema imune
Toxina A e B do <i>Clostridium difficile</i>	Potente efeito enterotóxico e citotóxico; modificação de microbiota com intensa leucocitose
Mycoplasmas	Polimorfismo e variabilidade dos antígenos de superfície ocasionam maior ativação do sistema imune; produção de crioaglutininas
Adesinas	Aumento do tempo de permanência dos mecanismos de virulência da bactéria, acentuando o processo inflamatório
Toxina de Shiga – <i>Shigella spp.</i>	Intensa ativação de IL-8 (anteriormente descrito como fator quimiotático de neutrófilos)

Fonte: MOTA, Isabella. 2020.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista as informações obtidas através da revisão da literatura, pode-se concluir que a reação leucemóide neutrofílica é uma síndrome mieloproliferativa de simples diagnóstico, porém com tratamento relativo, variando conforme a doença de base que está ocasionando a proliferação granulocítica.

Está fortemente associada a infecções bacterianas, principalmente mediadas pelo lipopolissacarídeo (LPS), sendo um importante fator de virulência por ativar a leucocitose de diferentes maneiras e de forma simultânea. As toxinas A e B do *Clostridium difficile*, os mycoplasmas e a toxina de shiga possuem quadro clínico mais grave quando associados a reação leucemóide, porém, esse vínculo é mais raro.

As bactérias possuem maior relação com o processo de reação leucemóide neutrofílica devido sua gama de fatores de virulência e patogenicidade que implicam em maior exacerbação da atividade do sistema imune frente a outras infecções, como as virais, fúngicas e parasitárias.

5. REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. **Imunologia básica**. 4. ed. Brasil: Elsevier, 2007.

AMANI, Jafar et al. Detection of E. coli O157:H7 and Shigella dysenteriae toxins in clinical samples by PCR-ELISA. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Brasil, v. 19, n. 3, p. 278-284, 2015.

ANANTHAKRISHNAN, A.N.; ISSA, M.; BINION, D.G. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, 2009.

ASSAF, H.; HAVATZELET, Y.B.; SHAI, A.; GABRIEL, C.; GILAT, L. Reação leucemóide na população pediátrica: etiologias, resultados e implicações. **European Journal of Pediatrics**, 2018.

BARROSO, L.A.; WANG, S.Z.; PHELPS, C.L.; JOHNSON, J.L, WILKINS, T.D. Nucleotide sequence of *Clostridium difficile* toxin B gene. **Nucleic Acids Research**, 1990.

BARTLETT, J.G. *Clostridium difficile*: Clinical considerations. **Review of Infectious Diseases**, 1990.

BASEMAN, J.B.; TULLY, J.G. *Mycoplasmas*: Sophisticated, reemerging, and burdened by their notoriety. **Emerging Infectious Diseases**, 1997.

BECHARA, G.H. O processo inflamatório: componentes e eventos celulares. **UNESP**. São Paulo, 2006. Disponível em <https://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/GERVASIOHENRIQUEBECHARA/INFLAM_2006.pdf> Data de acesso: 18/08/2019.

BERNARDO, W.M.; NOBRE, M.R.C.; JATENE, F.B. A prática clínica baseada em evidências. Parte II: buscando as evidências em fontes de informação. **Revista da Associação Médica Brasileira**. 2004, 1-9.

BRATTON, D.L.; HENSON, P.M. Neutrophil clearance: when the party is over, cleanup begins. **Trends in Immunology**, 2011.

BOHM J.; KOCK, S.; SCHAEFER, H.E.; FISCH, P. Evidence of clonality in chronic neutrophilic leukaemia. **Journal of Clinical Pathology**, 2003.

BURG, N.D.; PILLINGER, M.H. The neutrophil: function and regulation in innate and humoral immunity. **Clinical Immunology**, 2001.

BUTLER, T.; ISLAM, M.R.; BARDHAN, P.K. The leukemoid reaction in shigellosis. **The American Journal of Diseases of Children**, 1984.

CHAVES, L. Estudo da Cinética de Formação de Biofilmes em Superfícies em Contacto com Água Potável. 2012. 186 p. Dissertação (Mestrado em Tecnologia do Ambiente) – Departamento de Engenharia Biológica, Universidade do Minho, Braga, Portugal, 2004.

COICO, R.; SUNSHINE, G. **Imunologia**. 6 ed. Brasil: Guanabara, 2010.

COSTA, M.J.M. Infecção por Mycoplasma e Chlamydia. In: LOPES, A.C. **Tratado de Clínica Médica**, São Paulo: Roca, 2006.

CURNUTTE, J.T.; COATES, T.D. Disorders of phagocyte function and number. In: HOFFMAN, R.; BENZ, J.R.; SHATTIL, S.J. **Hematology: basic principles and practice**. 3 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 740.

DALE, D.C.; BEUTLER, E.; LICHTMAN, M.A.; COLLER, B.S.; KIPPS, T.J.; SELIGSOHN, U. Neutropenia and neutrophilia. In: DAVID, C.; KARL, W. **Williams Hematology**. 6 ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 831.

DAXBOCK, F.; ZEDTWITZ- LIEBENSTEIN, K.; BURGMANN, H.; GRANINGER, W. Severe hemolytic anemia and excessive leukocytosis masking *Mycoplasma pneumoniae*. **Annals of Hematology**, 2001.

DOVE, C.H.; WANG, S.Z.; PRICE, S.B.; PHELPS, C.J.; LYERLY, D.M.; WILKINS, T.D.; JOHNSON, J.L. Molecular characterization of the *Clostridium difficile* toxin A gene. **Infection and Immunity**. p. 480-488, 1990.

DUNNE, J.R. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? **Clinical Microbiology Reviews**, 2002.

FAURSCHOU, M.; BORREGAARD, N. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. **Microbes and Infection**, v. 5, n. 14, p. 1317–1327, 2003.

GERLACH, R.G.; HENSEL, R. Protein secretion systems and adhesins: the molecular armory of Gram- negative pathogens. **International journal of medical microbiology**. 2007

HAGERM, M.; COWLAND, J.B.; BORREGAARD, N. Neutrophil granules in health and disease. **Journal of Internal Medicine**, 2010.

HESS, C.; STEIGER, J.U.; SCHIFFERLI, J.A. Complement and its role in immune response. **Schweizerische medizinische Wochenschrift**, 1998.

HILL, J.M.; DUNCAN, C.N. leukemoid reactions 1941. **The American Journal of Medicine**, 1941.

JANN, B.; JANN, K. Capsules of *Escherichia coli*. In: SUSSMAN, M. **Mechanisms of virulence**. England: Cambridge University Press, 1997. p. 113–143

KAPLAN, M.J.; RADIC, M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. **Journal of Immunology**, 2012.

KELLY, C.P.; POTHOUKAKIS, C.; LAMONT, J.T. *Clostridium difficile* colitis. **The New England Journal of Medicine**, 1994.

KIRSCHFINK, M.; KNOBLAUCH, K.; ROELCKE, D. Activation of complement by cold agglutinins. **Infusionsther Transfusionsmed**, 1994.

KISSELEV, A.F.; MENTELE, R.; HELM, K.V.D. Cleavage of the complement system C3 component by HIV1 proteinase. **Journal of Biological Chemistry**, 1997.

KOTTAYAM, R.; ROZENBERG, G.; COHN, R.J. Unusual haematologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. **Journal of Pediatrics and Child Health**, 2007.

KRUMBHAAR, E.B. Leukemoid blood picture in various clinical conditions. **The American Journal of Medicine**, 1926.

LACHMANN, P.J. Microbial immunology: a new mechanism for immune subversion. **Current Biology**, 1998.

LAFLAMME, N.; RIVEST, S. Toll-like receptor 4: The missing link of the cerebral innate immune response triggered by circulating gram-negative bacterial cell wall components. **The FASEB Journal**, 2001.

LE BON, A.; LUCAS, B.; VASSTUR, F. In vivo T cell response to viral superantigen Selective migration rather than proliferation. **Journal of Immunology**, 1996.

LEONARD, B.J.; ISRAELS, M.C.; WILKISON, J.F. Alkaline phosphatase in the white cells in leukaemia and leukaemoid reactions. **The lancet**, 1958.

LONE, S.K.; OLE, B. Superantigens. Do they have a role in skin disease? **Archives of dermatology**, 1995.

LUCIDI, C.A.; TAKAHIRA, R.K. Granulocyte colony-stimulating factor use in neutropenias in dogs and cats. **Ciência rural**, 2007.

MARINELLA, M.A.; BURDETTE, S.D.; BEDIMO, R.; MARKERT, R.J. Leukemoid reactions complicating colitis due to *Clostridium difficile*. **Southern Medical Journal**, 2004.

MARRIE, T.J. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia requiring hospitalization, with emphasis on infection in the elderly. **JAMA Internal Medicine**, 1993.

MEFFERT, M.K.; BALTIMORE, D. Physiological functions for brain NF- κ B. **Trends in Neurosciences**, 2005.

MULLER, V.A. Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. **Circulation Research**, 2009.

NAARAAYAN, A.; ALETA, M.; BASAK, P.; JESMAJIAN, S.; GOLDSTEIN, R. Reação leucemóide à infecção por *Clostridium difficile*. **Anaerobe**, 2015.

NATHAN, C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. **Nature Reviews Immunology**, 2006.

NICOLLE, L.E. Epidemiology of urinary tract infection. **Infections in medicine**, 2001

OROZCO, E.; KARADJOV, Y.; KAMBUROV, G.; TODOROV, B. Mastite experimental em vacas causada por estafilococos, estreptococos e corinebactérias. **Ciência Veterinária**, 1983.

PEDRO, P.V.; WILMA, C. Citokines: a review. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. 2001.

POTASMAN, L.; GRUPPER, M. Leukemoid reaction: spectrum and prognosis of 173 adult patients. **Clinical Infectious Diseases**, 2013.

PROFT, T.; FRASER, J.D. Bacterial superantigens. **Clinical and Experimental Immunology**, 2003.

RAETZ, C.R.; WHITFIELD, C. Lipopolysaccharide endotoxins. **Annual Review of Biochemistry**, 2002.

RIETSCHEL, E.T.; KIRIKAE, T.; SHCADE, F.U.; MAMAT, U.; SCHMIDT, G.; LOPPNOW, H.; ULMER, A.J.; ZHRINGER, U.; SEYDEL, U.; PADOVA, F.D.; SCHREIER, M.; BRADE, H. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. **The FASEB Journal**, 1994.

RIVEST, S. Molecular insights on the cerebral innate immune system. **Brain, Behavior and Immunity**, 2003.

ROATH, S.; DAVENPORT, P. Leukocyte numbers and quality: their effect on viscosity. **Clinical & Laboratory Haematology**, 1991.

ROITT, I.M. **Imunologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

RUOFF, K.L.; WHILEY, R.A.; BEIGHTOB, D. *Streptococcus*. In: MURRAY, P, R. **Manual of Clinical Microbiology**. 9 eds. Washington: ASM Press. 2007.

SISSON, J.G. Superantigens and infections diseases. **The Lancet**, 1993.

SHEN, Y.; HALPERIN, J.A.; BENZAQUEN, L.; LEE, C.M. Characterization of neuronal cell death induced by complement activation. **Brain Research Protocols**, 1997.

SCHMALTS, R.; BHOGAL, B.; WANG, Y. Staphylococcal Enterotoxin is a bovine Tcell superantigen. **Immunological investigations**, 1995.

SCWAB, J.H.; BROWN, R.R.; ANDERLE, S.K. Reactivation of bacterial cell wall. induced arthritis and alteration of T cells by native and mutant superantigen. **The Annals of the Rheumatic Diseases**, 1995.

SHEPPARD, F.R.M. Structural organization of he neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation. **Journal of Biology**, 2005.

SHIMAZU, R.; AKASHI, O.; OGATA, H.; NAGAI, Y.; FUKUDOME, K.; MIYAKE, K.; KIMOTO, M. MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4. **Journal of Experimental Medicine**, 1999.

STEIN, D.M.; ROBBINS, J.; MILLER, M.A. Are antibodies to the capsular polysaccharide of *Neisseria meningitidis* group B and Escherichia coli K1 associated with immunopathology? **Vaccine**, 2006.

TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

VANIER, L.E. Studies on peripheral T-Cell deletion and anergy induced by superantigens. **Journal of Experimental Medicine**, 1992.

WAITES, K.B.; BÉBÉAR, C.M.; ROBERTSON, J.A.; TALKINGTON, D.F.; KENNY, G.E. Laboratory diagnosis of mycoplasmal infections. **Israel Journal of Medical Sciences**, 2001.

WAITES, K.B.; TALKING, D.F. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. **Clinical Microbiology Reviews**, 2004.

WAGNER, J.G.; ROTH, R.A. Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature. **Pharmacological Reviews**, 2000.

WILLIAMS, W.J.; BEUTLER, E.; ERSLEV, A.J.; RUNDLES, R.W. **Hematologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990.

WILSON, M.H.; COLLIER, A.M. Ultrastructural study of *Mycoplasma pneumoniae* in organ culture. **Journal of Bacteriology**, 1976.

WILSON, M.L.; MENJIVAR, E.; KALAPATAPU, V.; HAND, A.P.; GARBER, J.; RUIZ, M.A. *Mycoplasma pneumoniae* associated with hemolytic anemia, cold agglutinins, and recurrent arterial thrombosis. **Southern Medical Journal**, 2007

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013.

