

CONTEÚDO DA PROVA DE PROFESSOR EFETIVO PARA O SETOR DE ESTUDO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA A FARMÁCIA

1. TUBERCULOSE ATIVA E LATENTE

Fatores de risco. Imunopatogenia da tuberculose: da transmissão até a formação do granuloma de inoculação. Complexos de micobactérias tuberculosas e não tuberculosas. Evolução da doença ativa: formas clínicas, principais sinais e sintomas, TB primária e pós-primária. Tuberculose miliar. Tratamento da TB ativa acima e abaixo de 10 anos de idade. Uso da estratégia DOTS (Tratamento diretamente observado) no acompanhamento da tomada do medicamento. Parâmetros laboratoriais no diagnóstico e acompanhamento da TB ativa. Limitações e vantagens do uso da baciloscopia de escarro, da cultura, do teste molecular Genexpert. Papel do teste tuberculínico (PPD) no diagnóstico de TB ativa em adultos e em crianças. Critério de diagnóstico da TB ativa em crianças abaixo de 10 anos de idade. Multirresistência primária e secundária. Diferenciação entre TB latente e TB ativa. Papel do PPD e do teste de Quantiferon (IGRA) na TB latente. Quimioprevenção primária e secundária da TB. Quando se indica o tratamento da TB latente. Efeito *booster* e conversão tuberculínica no PPD.

2. HIV E HIV CONGÊNITO

Formas de transmissão. Grupos de risco. Classificação do HIV (tipos, grupos, subtipos, formas recombinantes circulantes). Quasispecies. Cepas indutoras e não indutoras de sincício. Imunopatogenia do HIV: da infecção das células CD4 positivas até a disseminação do vírus para os órgãos. Fases clínicas do HIV e suas características. Definição de AIDS. Controladores de elite. Fármacos utilizados na Terapia anti-retroviral de 1ª linha (protocolo de 2018 do Ministério da Saúde). Sugestão e recomendação de início do tratamento. Situações prioritárias para início de tratamento. Síndrome da reconstituição imune. Profilaxia pré e pós exposição. Prevenção de infecção congênita através de tratamento da gestante (Ministério da Saúde, 2021). Profilaxia como forma de prevenção de infecção no recém nascido. Testes sorológicos e moleculares no diagnóstico de HIV. Fluxogramas de diagnóstico convencional para maiores de 18 meses de idade. Fluxogramas de diagnóstico através de testes rápidos para maiores de 18 meses de idade. Fluxogramas de diagnóstico para menores de 18 meses de idade. Acompanhamento laboratorial do HIV. Fenotipagem e genotipagem viral. Fenotipagem virtual.

3. NOÇÕES DE IMUNOHEMATOLOGIA

Aplicações da imuno-hematologia. Tipo de hipersensibilidade em que está inserida. Hemólise intravascular. Hemólise extravascular. Definição de anticorpos

aglutinantes e não aglutinantes. Definição de anticorpos naturais e imunes. Definição de aloanticorpos e autoanticorpos. Papel do soro de Coombs. Definição de hemácias sensibilizadas *in vitro* e *in vivo*. Papel das glicosiltransferases na classificação do grupo sanguíneo ABO. Fenótipo Bombay. Papel das lectinas na definição do grupo A2 e Fenótipo Bombay. Grupo sanguíneo Rh. Distinção entre D fraco e D parcial. Prova Direta e Reversa ABO. Discrepâncias entre prova direta e reversa. Teste do Rh e de D fraco. Papel do Controcell. Importância dos demais grupos sanguíneos. Influência do potencial zeta no teste de Coombs Indireto. Função da bromelina, polietilenoglicol e da solução de baixa força iônica (LISS). Pesquisa de anticorpos incompletos. Fenotipagem das hemácias. Técnica de gel centrifugação. Prova cruzada ou de compatibilidade maior. Reação hemolítica aguda causada por IgM e anti-ABO. Reação hemolítica tardia causada por anticorpos do isotipo IgG. Provas realizadas pós reação imunológica. Doença hemolítica do recém nascido causada por anti-D e outros dos grupos Rh e Kell e sua gravidade. Manejo terapêutico. Uso do Rhogam na prevenção da DHRN por anti-D. Doença hemolítica do recém nascido causada por anti-A,B e sua gravidade. Manejo terapêutico.

4. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E ARTRITE REUMATOIDE

Lúpus eritematoso sistêmico: Emprego do Fator anti núcleo (FAN) no diagnóstico de LES. Padrões de FAN e anticorpos associados. Fatores de predisposição às doenças autoimunes (papel da proteína AIRE, deficiência de C2 e C4, antígenos HLA, estrógeno). Doença do soro-*like*. Causas do eritema malar e da alopecia não cicatricial. Manifestações clínicas do LES. Lúpus induzido por fármacos. Lúpus neonatal. Nefrite lúpica. Psicose lúpica. Anemia, trombocitopenia, microtrombos causados por anti-fosfolípidos. Critérios clínicos e imunológicos utilizados para o diagnóstico de LES adotados pela Aliança Europeia de Associações para Reumatologia (EULAR, 2019). Critérios laboratoriais e clínicos no seguimento clínico do LES. Papel da velocidade de hemossedimentação (VHS), C3, C4 no seguimento do LES. Atividade clínica do LES através do emprego do SLEDAI (índice de atividade clínica do LES). Manejo terapêutico do LES.

Artrite reumatoide: Papel de Th1 e Th17 e de suas citocinas na AR. Origem e função dos osteoclastos e das metaloproteinases. Composição do tecido inflamatório Pannus. Hipersensibilidade do tipo III e IV na AR. Nódulos reumatoides. Papel do VHS e PCR na AR. Papel do anti-peptídeo citrulinico e fator reumatoide na AR. Papel da periodontite e do tabagismo como fatores de progressão da AR. Critérios clínicos e laboratoriais no diagnóstico e seguimento da AR. Manejo terapêutico da AR.

5. ARBOVIROSES: DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA.

Dengue: Manifestações clínicas na Dengue sem sinais de alarme, Dengue com sinais de alarme, Dengue grave. Fase crítica da Dengue (período de defervescência). Prova do laço. Sangramento espontâneo. Conduta clínico-laboratorial segundo a gravidade da Dengue (grupos A,B, C,D). Fatores de risco para o agravamento da Dengue. Imunidade permanente e imunidade transitória. Teorias que explicam o agravamento da Dengue. Amplificação dependente de anticorpo: fenômeno de *sepse-like*. Associação entre complexos imunes-anti-NS1 e agravamento da Dengue. Possíveis causas da trombocitopenia. Aspectos laboratoriais na evolução da Dengue. Isolamento do vírus da Dengue: quando e como se realiza. Papel da sorologia na Dengue. Manejo terapêutico. Formas de profilaxia: vacina-Dengvaxia (vantagens e desvantagens), vacina LATV/TV003 (fase clínica, eficácia da vacina contra os sorotipos). Modelo de controle do mosquito através do uso da bactéria *Wolbachia pipientis*.

Zika: Manifestações clínicas em um adulto. Presença do vírus em fluidos. Formas de transmissão. Síndrome congênita do vírus Zika. Hipóteses que associam Zika e microcefalia. Síndrome de Guillain-Barré. Diferença entre evento auto-imune e doença auto-imune. Uso da gamaglobulina endovenosa e da plasmáfereze na SGB.

CHK: Grupos de risco. Manifestações clínicas. Formas clínicas atípicas. Fases clínicas aguda, subaguda, crônica. Manejo terapêutico nas diferentes fases clínicas. Mecanismos imunes de CHK na fase aguda e sua associação com a evolução da doença. Possíveis fatores responsáveis pela cronificação da doença. Papel de Th17 na fase crônica de CHK (Artrite reumatoide- *like*). Parâmetros laboratoriais na evolução de CHK. Avaliação funcional dos anticorpos através do teste de neutralização por redução de placas.

6. PARÂMETROS DE VALIDAÇÃO E TIPOS DE TESTES SOROLÓGICOS

Quando se utiliza provas qualitativas, semi-quantitativas, quantitativas. O que é e como se obtém um *cut-off*. O que é e quando se utiliza uma curva padrão. Conceituação dos seguintes parâmetros: Sensibilidade Analítica, Especificidade Analítica, Precisão, Exatidão ou acurácia, erros aleatórios, erros sistemáticos, Sensibilidade Diagnóstica, Especificidade Diagnóstica, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Prevalência da Doença, Variação do Valor Preditivo Positivo de um teste de acordo com a prevalência da doença. Conceituação e explicação sobre quando se utiliza: Teste imunoenzimático (EIA) convencional e quimioluminescente. Diferenciação entre os tipos de EIA: sanduíche e competição para antígenos e anticorpos, indireto, captura de IgM. Conceituação e exemplificação de aplicação sobre imunofluorescência direta/ indireta, imunoperoxidase direta, indireta, citometria de fluxo, *Western-blotting*, testes

rápidos (imunocromatografia, duplo percurso). Conceituação dos seguintes testes moleculares: reação em cadeia de polimerase (PCR), transcriptase reversa- PCR (RT-PCR), PCR em tempo real (qPCR), *branched-DNA*, NASBA. Conceituação dos fenômenos pró-zona e pós-zona nos testes de aglutinação. Conceituação de VDRL e quais são suas aplicações, riscos de falsos negativos e falsos positivos.

7. HANSENÍASE

Cenário atual da hanseníase no Brasil. Desafios no diagnóstico clínico e laboratorial da hanseníase. Agente etiológico, vias de transmissão, sítios de predileção. Papel das células de Schwann na hanseníase. Evolução clínica da hanseníase: da infecção ao aparecimento das primeiras lesões. Fatores predisponentes para o desenvolvimento da hanseníase. Classificação de Madri. Classificação de Ridley e Jopling. Classificação operacional adotado pelo Ministério da Saúde/Organização Mundial da Saúde. Apresentação das diferentes formas clínicas: aspectos macroscópicos e histopatológicos. Manejo terapêutico: fármacos e tempo de duração. Mecanismos imunopatogênicos da hanseníase. Papel do PGL-1 e do anti-PGL-1. Diagnóstico clínico e laboratorial da hanseníase na atenção primária e na atenção especializada (Ministério da Saúde, 2021). Avaliação da alteração de sensibilidade na hanseníase. Definição de caso de hanseníase. Utilidade da baciloscopia de raspado intradérmico e do teste para detecção de anti-PGL-1. Função do estesiômetro na hanseníase. Papel auxiliar do teste de histamina e da pilocarpina. Reações de hipersensibilidade na hanseníase: Eritema nodoso e reação reversa – Tempo de aparecimento, duração, aspectos clínicos e imunológicos, manejo terapêutico.

8. SÍFILIS E SÍFILIS CONGÊNITA

Vias de transmissão, agente etiológico, fatores de virulência, papel da resposta imune, incidência no Brasil.

Sífilis adquirida: Fases - apresentação clínica, duração, riscos de transmissão. Princípios da microscopia de campo escuro e da imunofluorescência direta e sua utilidade de acordo com a fase clínica da sífilis adquirida. Princípio do VDRL (prova qualitativa e semi-quantitativa) e sua utilidade no diagnóstico e acompanhamento laboratorial da sífilis adquirida. Definição de efeito pró-zona em VDRL, riscos de ocorrência a depender da fase clínica da sífilis adquirida, e como evitá-lo. Testes treponêmicos- tipos e utilidade no diagnóstico. Motivo pelos quais não podem ser usados no acompanhamento laboratorial. Riscos de falsos negativos e falsos positivos nos testes treponêmicos e não treponêmicos. Fluxograma convencional e fluxograma reverso (Ministério da Saúde, 2018), que utiliza imunoenensaio enzimático quimioluminescente como triagem. Fluxograma do teste rápido treponêmico (Ministério da Saúde, 2015). Sensibilidade diagnóstica dos

testes não treponêmicos e treponêmicos de acordo com a fase clínica da sífilis. Esquema terapêutico de acordo com a fase clínica da sífilis adquirida. Reação de Jarisch-Herxheimer. Conceito laboratorial de sucesso terapêutico e de cicatriz sorológica. Procedimento em casos de re-infecção ou de falha terapêutica. Neurosífilis - Formas de apresentação clínica, relação temporal com a sífilis adquirida. Neurosífilis sintomática e assintomática. Associação de parâmetros laboratoriais para seu diagnóstico. Efeito pós-zona do VDRL no líquido – necessidade de diluição da suspensão de cardiolipina. Acompanhamento laboratorial. Cuidados na utilização de testes treponêmicos no diagnóstico da neurosífilis. Esquema terapêutico da neurosífilis.

Sífilis congênita: Riscos de transmissão da sífilis durante a gravidez de acordo com a fase clínica em que se encontra a gestante. Esquema terapêutico da gestante sífilítica. Riscos do uso de tratamento não penicilínico. Risco de reação anafilática à penicilina e dessensibilização. Riscos para o embrião/feto da transmissão congênita da sífilis. Sífilis congênita precoce e sífilis congênita tardia - Manifestações clínicas características de cada uma e manifestações comuns a ambas. Utilidade do VDRL no diagnóstico da sífilis congênita. Possíveis definições de caso de sífilis congênita segundo a vigilância epidemiológica (Ministério da Saúde, 2018). Como proceder quando o caso não é definido. Discussão sobre o uso de testes treponêmicos no diagnóstico da sífilis congênita. Parâmetros laboratoriais da neurosífilis congênita no período neonatal e após. Importância do raio X de ossos longos na sífilis congênita precoce e na tardia. Importância do raio X de tórax na sífilis congênita precoce. Fluxograma de procedimento terapêutico com o recém-nascido de mãe sífilítica adequada ou inadequadamente tratada.

9. HEPATITES VIRAIS (Ministério da Saúde, 2018)

Principais tipos de vírus que possuem tropismo pelo fígado. Incidência no Brasil. Vias de transmissão, faixa etária, riscos de cronificação, mortalidade associada. Fases clínicas para cada um dos tipos: Fase de incubação, fase aguda prodrômica ou pré-ictérica e ictérica, fase de convalescença, cura ou cronificação. Conceito de colúria, icterícia, acolia e sua relação com o envolvimento hepático. Conceito de colestase hepática e hepatite fulminante e sua associação ou não com o agravamento da hepatite aguda. Gravidade da hepatite crônica. Conduta laboratorial diante de um indivíduo suspeito de hepatite viral aguda.

Hepatites A e E: Marcadores de diagnóstico na fase aguda e na fase de cura. Formas de prevenção para cada tipo.

Hepatite B: Diagnóstico laboratorial da fase aguda da hepatite B. Janela imunológica do 4º mês na hepatite B. Testagem da hepatite B em gestantes e conduta profilática ou terapêutica. Conduta profilática do recém-nascido de mães diagnosticadas com hepatite B. Significado da utilização do teste rápido da hepatite

B. Utilidade do teste de carga viral na hepatite B. Diagnóstico em crianças abaixo de 18 meses de idade. Riscos de cronificação da hepatite B em crianças. Marcadores na hepatite B crônica: infecção oculta, estado de portador, fase imunorreativa, fase imunotolerante, fase de reativação. Importância da testagem do antígeno HBeAg e conduta laboratorial diante dos riscos deste sofrer mutação. Critérios utilizados para indicação de tratamento da hepatite B crônica. Manejo terapêutico da hepatite B crônica. Riscos de transmissão vertical da hepatite B.

Hepatite C: Riscos de cronificação da hepatite C e sua gravidade. Diagnóstico da fase aguda da hepatite C e suas dificuldades. Diagnóstico da fase crônica da hepatite C. Manejo terapêutico da hepatite C aguda e crônica: fármacos e duração. Estadiamento do grau de fibrose hepática. Contraindicações da biópsia hepática. Princípio e utilidade da elastografia. Genotipagem na hepatite C. Avaliação laboratorial do sucesso terapêutico. Fatores que elevam o risco de fibrose na hepatite C. Fatores de risco da transmissão vertical da hepatite C. Diagnóstico e tratamento da hepatite C congênita.

Hepatite D: Marcadores utilizados para diagnóstico de co-infecção e super-infecção da hepatite D-B. Gravidade dessas condições no indivíduo infectado com hepatites B e D. Formas de prevenção da hepatite D. Tratamento da hepatite D crônica.

10. ASPECTOS GERAIS DA RESPOSTA IMUNE

Imunologia inata, componentes e receptores celulares, sistema complemento, eventos da inflamação (recrutamento e transmigração), moléculas e mediadores químicos envolvidas na inflamação. Imunologia adaptativa, mecanismos de ativação das células T CD4 e CD8, diferenciação em células T efetoras (CD4 e CD8), mecanismos efetores das células T efetoras. Resposta imune humoral: mecanismos de ativação dos linfócitos B, resposta T- dependente e T-independente, troca de classe da molécula de anticorpo, hipermutação somática e maturação da afinidade.