

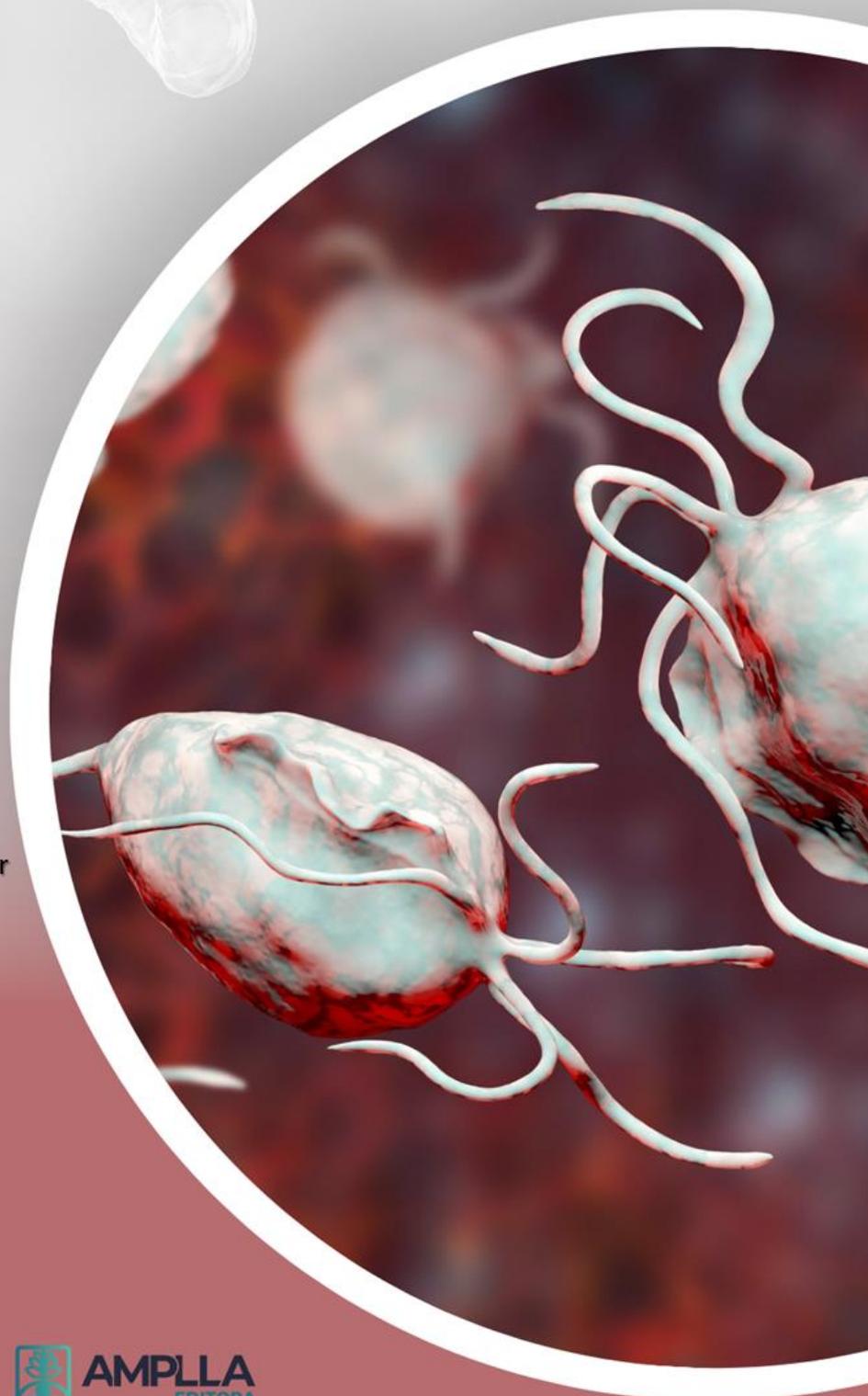
# DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS NO CONTEXTO BRASILEIRO

VOLUME IV



## ORGANIZADORAS

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur  
Denise Barguil Nepomuceno



# DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS NO CONTEXTO BRASILEIRO

VOLUME IV



## ORGANIZADORAS

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur  
Denise Barguil Nepomuceno



**2023 - Editora Ampla**

**Copyright** © Editora Ampla

**Editor Chefe:** Leonardo Pereira Tavares

**Design da Capa:** Editora Ampla

**Diagramação:** Higor Brito

**Doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro – Volume 4** está licenciado sob CC BY 4.0.



Esta licença exige que as reutilizações deem crédito ao criador. Ele permite que os reutilizadores distribuam, remixem, adaptem e construam o material em qualquer meio ou formato, mesmo para fins comerciais.

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Editora Ampla. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores. Todos os direitos para esta edição foram cedidos à Editora Ampla.

**ISBN:** 978-65-5381-121-8

**DOI:** 10.51859/ampla.dip3118-0

**Editora Ampla**

Campina Grande – PB – Brasil  
contato@amplaeditora.com.br  
www.amplaeditora.com.br



**2023**

# CONSELHO EDITORIAL

Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Antoniele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Aryane de Azevedo Pinheiro – Universidade Federal do Ceará  
Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará  
Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais  
Bruno Ferreira – Universidade Federal da Bahia  
Caio Augusto Martins Aires – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe  
Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista  
Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande  
Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires  
Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas  
Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará  
Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Dandara Scarlet Sousa Gomes Bacelar – Universidade Federal do Piauí  
Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande  
Darlei Gutierrez Dantas Bernardo Oliveira – Universidade Estadual da Paraíba  
Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais  
Diogo Lopes de Oliveira – Universidade Federal de Campina Grande  
Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano  
Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí  
Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará  
Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador  
Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Fredson Pereira da Silva – Universidade Estadual do Ceará  
Gabriel Gomes de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas  
Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará  
Givanildo de Oliveira Santos – Instituto Brasileiro de Educação e Cultura  
Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande  
Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande  
Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso  
Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas  
Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará  
Jaqueline Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas  
João Henriques de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina  
João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas  
João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo  
Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba  
Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro  
Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife  
Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará  
Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis  
Katia Fernanda Alves Moreira – Universidade Federal de Rondônia  
Laís Portugal Rios da Costa Pereira – Universidade Federal de São Carlos  
Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador  
Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Luana Maria Rosário Martins – Universidade Federal da Bahia  
Lucas Araújo Ferreira – Universidade Federal do Pará  
Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário

Luciana de Jesus Botelho Sodré dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão  
Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central  
Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande  
Marcelo Alves Pereira Eufrazio – Centro Universitário Unifacisa  
Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará  
Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz  
Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia  
Maria Carolina da Silva Costa – Universidade Federal do Piauí  
Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal do Amazonas  
Mário César de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia  
Michele Antunes – Universidade Feevale  
Milena Roberta Freire da Silva – Universidade Federal de Pernambuco  
Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais  
Natan Galves Santana – Universidade Paranaense  
Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte  
Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso  
Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Paula Milena Melo Casais – Universidade Federal da Bahia  
Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão  
Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos  
Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará  
Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras  
Renan Gustavo Pacheco Soares – Autarquia do Ensino Superior de Garanhuns  
Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília  
Ricardo Leoní Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará  
Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande  
Rubia Katia Azevedo Montenegro – Universidade Estadual Vale do Acaraú  
Sabryna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais  
Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará  
Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia  
Silvana Carlotto Andres – Universidade Federal de Santa Maria  
Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca  
Tatiana Paschoalette R. Bachur – Universidade Estadual do Ceará | Centro Universitário Christus  
Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Thiago Sebastião Reis Contarato – Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba  
Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras  
Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology  
Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande  
Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima  
Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande  
Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz  
Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande



**2023 - Editora Ampla**

**Copyright ©** Editora Ampla

**Editor Chefe:** Leonardo Pereira Tavares

**Design da Capa:** Editora Ampla

**Diagramação:** Higor Brito

**Catálogo na publicação**

**Elaborada por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166**

D651

Doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro - Volume 4 / Organizadoras Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur, Denise Barguil Nepomuceno. – Campina Grande/PB: Ampla, 2023.

Livro em PDF

ISBN 978-65-5381-121-8

DOI 10.51859/ampla.dip3118-0

1. Infecção. 2. Doenças contagiosas. 3. Epidemiologia. 4. Prevenção. 5. Saúde pública. I. Bachur, Tatiana Paschoalette Rodrigues (Organizadora). II. Nepomuceno, Denise Barguil (Organizadora). III. Título.

CDD 617.15

Índice para catálogo sistemático

I. Infecção : Doenças contagiosas

**Editora Ampla**

Campina Grande – PB – Brasil

[contato@amplaeditora.com.br](mailto:contato@amplaeditora.com.br)

[www.amplaeditora.com.br](http://www.amplaeditora.com.br)



**2023**

# PREFÁCIO

O que lhe vem à mente ao ler o termo “doenças infecciosas e parasitárias”? E se adicionarmos “no contexto brasileiro” - sua resposta mudaria?

É certo que as doenças infecciosas e parasitárias (DIP) não escolhem alvos, mas sabemos que as condições climáticas, socioeconômicas e sanitárias do Brasil tornam nosso país e, em especial, determinados grupos populacionais, mais vulneráveis a elas. Em certa medida, sabemos o que precisa ser feito para diagnosticar, tratar, combater e prevenir as DIP. Porém, mesmo uma base científica sólida pode ser insuficiente para impedir os danos causados por um patógeno e a doença a ele associada. Em algum nível seremos afetados; e, para minimizar o impacto do desconhecido, a busca por conhecimento deve ser contínua.

Em 2021, enfrentávamos o ápice da pandemia de COVID-19 e os entraves à produção científica brasileira. Naquele contexto desafiador e de emergência sanitária, por idealização da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Tatiana Bachur, A Editora Amplla lançou a chamada para produção de capítulos para o e-book “Doenças Infecciosas e Parasitárias no Contexto Brasileiro”. A obra lançada naquele ano contou com dois volumes, totalizando 70 capítulos resultantes de pesquisas altamente qualificadas realizadas por acadêmicos, pós-graduandos, docentes e pesquisadores de diversas instituições brasileiras.

Estamos em 2023. As marcas da pandemia de COVID-19 continuam presentes e as doenças infecciosas e parasitárias permanecem afligindo as populações mais vulneráveis. O ensino, a pesquisa e a inovação produzidos por instituições nacionais são constantemente desafiados, mas a ciência brasileira resiste e continua gerando trabalhos de alta qualidade, pois conta com o comprometimento dos que a fazem.

Ao longo desses dois anos, algumas DIP foram controladas – a exemplo da própria COVID-19; outras, as quais julgávamos eliminadas do Brasil, retornaram e voltaram a assolar o país – como o sarampo; e aquelas há tempos consideradas negligenciadas, permanecem negligenciadas – como a doença de Chagas. Ao longo desses dois anos ocorreram mudanças climáticas, alterações na epidemiologia de doenças, surgiram novas informações sobre as interações entre patógeno/hospedeiro. Inúmeros fatores influenciam a dinâmica de ocorrência das doenças e é imprescindível

que nós, acadêmicos, pós-graduandos, docentes e pesquisadores, estejamos em constante estudo e atualização.

Neste cenário, temos o prazer de apresentar a obra “Doenças Infecciosas e Parasitárias no Contexto Brasileiro” em dois novos volumes, os quais reúnem mais de 50 capítulos que agregam conhecimentos atualizados sobre as mais diversas DIP. Esperamos que esta obra seja lida como um referencial, que fomente ideias, promova debates e seja vista como exemplo de força da produção científica nacional.

Desejamos boa leitura!

*Com carinho, as organizadoras*

*Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur*

*Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Denise Barguil Nepomuceno*

# SUMÁRIO

|   |            |
|---|------------|
| <b>CAPÍTULO I - ASPECTOS CLÍNICOS EPIDEMIOLÓGICOS DA FEBRE DE CHIKUNGUNYA E SUA DISPERSÃO NO BRASIL .....</b>   | <b>10</b>  |
| <b>CAPÍTULO II - SÍNDROME DA COVID LONGA NO BRASIL: UMA REVISÃO DE LITERATURA .....</b>   | <b>23</b>  |
| <b>CAPÍTULO III - BACTÉRIAS MULTI-DROGAS RESISTENTES E AS NOVAS OPÇÕES DE ANTIBIÓTICOS PARA TRATAMENTO DE SUAS INFECÇÕES: UMA REVISÃO DE LITERATURA .....</b> | <b>37</b>  |
| <b>CAPÍTULO IV - RESISTÊNCIA À POLIMIXINA EM KLEBSIELLA PNEUMONIAE NO CONTEXTO BRASILEIRO: UMA REVISÃO DA LITERATURA .....</b>                                | <b>47</b>  |
| <b>CAPÍTULO V - A INFECÇÃO PELO VÍRUS HPV E O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO NO CONTEXTO BRASILEIRO .....</b>  | <b>65</b>  |
| <b>CAPÍTULO VI - TOXOPLASMOSE CEREBRAL E INFECÇÃO POR HIV: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA .....</b>  | <b>78</b>  |
| <b>CAPÍTULO VII - COINFECÇÕES PARASITÁRIAS EM PACIENTES COM HIV: UMA REVISÃO NARRATIVA .....</b>  | <b>88</b>  |
| <b>CAPÍTULO VIII - COINFECÇÃO CANDÍDIASE ESOFÁGICA E HIV: UMA REVISÃO DE LITERATURA .....</b>   | <b>102</b> |
| <b>CAPÍTULO IX - OCORRÊNCIA DE PATOLOGIAS TRANSMITIDAS POR CARRAPATOS: UMA REVISÃO .....</b>  | <b>112</b> |
| <b>CAPÍTULO X - DIAGNÓSTICO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA – BREVE REVISÃO DE LITERATURA .....</b>   | <b>120</b> |
| <b>CAPÍTULO XI - DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA SÍFILIS – BREVE REVISÃO DE LITERATURA .....</b>   | <b>127</b> |
| <b>CAPÍTULO XII - COMO DEVE SER DIAGNOSTICADA E TRATADA A LEISHMANIOSE TEGUMENTAR? – UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA .....</b>                                | <b>135</b> |
| <b>CAPÍTULO XIII - ACOMETIMENTO DA TUBERCULOSE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL – BREVE REVISÃO DE LITERATURA .....</b>   | <b>144</b> |
| <b>CAPÍTULO XIV - ACOMETIMENTO CARDÍACO NA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA – UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA .....</b>   | <b>153</b> |
| <b>CAPÍTULO XV - ASPECTOS GERAIS SOBRE A ESQUISTOSSOMOSE MANSONI – UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA .....</b>  | <b>161</b> |
| <b>CAPÍTULO XVI - FATORES DE RISCO PARA RECIDIVA DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM PACIENTES COINFECTADOS POR LEISHMANIA/HIV .....</b>                              | <b>170</b> |
| <b>CAPÍTULO XVII - COMPLICAÇÕES FETAIS E MATERNAS DA INFECÇÃO POR DENGUE EM GESTANTES – UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA .....</b>                             | <b>180</b> |
| <b>CAPÍTULO XVIII - O IMPACTO DA MENINGITE BACTERIANA NA AUDIÇÃO – BREVE REVISÃO DE LITERATURA .....</b>  | <b>189</b> |
| <b>CAPÍTULO XIX - QUAIS AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DA MPOX NO CONTEXTO BRASILEIRO? .....</b>   | <b>196</b> |
| <b>CAPÍTULO XX - HANSENÍASE: UM PROBLEMA GRAVE DE SAÚDE PÚBLICA .....</b>   | <b>204</b> |
| <b>CAPÍTULO XXI - VACINAÇÃO COMO FORMA DE PREVENÇÃO DA CAXUMBA – BREVE REVISÃO DE LITERATURA .....</b>  | <b>219</b> |
| <b>CAPÍTULO XXII - DOENÇAS INFECCIOSAS DETECTÁVEIS NO TESTE DA MAMÃE .....</b>  | <b>226</b> |
| <b>CAPÍTULO XXIII - ENCEFALITE COMO COMPLICAÇÃO NEUROLÓGICA DA DENGUE GRAVE .....</b>   | <b>238</b> |

|  |     |
|--|-----|
| <b>CAPÍTULO XXIV - REPERCUSSÕES CLÍNICAS DA NEUROCISTICERCOSE</b> .....  | 247 |
| <b>CAPÍTULO XXV - FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À MENINGITE BACTERIANA NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA</b> .....               | 259 |
| <b>CAPÍTULO XXVI - AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA, MICROBIOLÓGICA E CITOTÓXICA DA FRAÇÃO ACETATO DE ETILA DA CAVALINHA (<i>EQUISETUM ARVENSE</i>)</b> ..... | 269 |
| <b>CAPÍTULO XXVII - FISIOPATOLOGIA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O VÍRUS EPSTEIN-BARR E A ESCLEROSE MÚLTIPLA</b> .....                                       | 285 |
| <b>CAPÍTULO XXVIII - ANEMIA FALCIFORME COMO UM MECANISMO DE RESISTÊNCIA À MALÁRIA – UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA</b> .....                      | 294 |

# CAPÍTULO I

## ASPECTOS CLÍNICOS EPIDEMIOLÓGICOS DA FEBRE DE CHIKUNGUNYA E SUA DISPERSÃO NO BRASIL

EPIDEMIOLOGICAL CLINICAL ASPECTS OF CHIKUNGUNYA FEVER AND ITS SPREAD IN BRAZIL

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-1

Emanuelle Pereira dos Santos <sup>1</sup>  
Débora Maria Sousa Alexandre <sup>1</sup>  
Taís Rocha Morais de Santiago <sup>1</sup>  
Estelita Lima Cândido <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Medicina. Universidade Federal do Cariri – UFCA

<sup>2</sup> Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Federal do Cariri – UFCA

### RESUMO

A febre Chikungunya é uma doença viral transmitida ao homem pela picada de mosquitos fêmeas de espécies tais quais *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Embora apresente baixa letalidade, alguns casos deixam sequelas permanentes. O objetivo deste estudo foi descrever os aspectos clínicos epidemiológicos da CHIKF e sua dispersão no Brasil. Realizou-se uma revisão de literatura narrativa com base em documentos de referência do Ministério da Saúde do Brasil e em artigos científicos. O texto apresenta o histórico da doença, sua origem e dispersão, a cadeia epidemiológica, a história natural, o quadro clínico com caracterização de suas fases, o diagnóstico e o tratamento.

**Palavras-Chave:** Chikungunya. *Aedes aegypti*. Arbovíruses. Epidemiologia.

### ABSTRACT

Chikungunya fever is a viral disease transmitted to humans by the bite of female mosquitoes of species such as *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. Although it has low lethality, some cases leave permanent sequelae. The aim of this study was to describe the clinical epidemiological aspects of CHIKF and its spread in Brazil. A narrative literature review was carried out based on reference documents from the Brazilian Ministry of Health and scientific articles. The text presents the history of the disease, its origin and spread, the epidemiological chain, the natural history, the clinical picture with characterization of its phases, diagnosis and treatment.

**Keywords:** Chikungunya. Arboviruses. *Aedes aegypti*. Epidemiology.



## 1. INTRODUÇÃO

A febre Chikungunya (CHIKF) é uma doença infecciosa febril causada pelo vírus CHIKV, transmitido ao homem pela picada de mosquitos fêmeas vetores, como *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (AMARAL et al., 2019). Porém, há relatos de transmissão vertical em alguns surtos entre 2008 e 2016 na Índia, Tailândia e no Sri Lanka (WIMALASIRI-YAPA et al., 2019).

A doença foi descrita pela primeira vez na Tanzânia, em 1952, de onde origina o nome que significa “aquele que se curva” (CAVALCANTI et al., 2022) em referência à postura curvada dos pacientes acometidos com artralgia intensa. A literatura mostra que essa doença está associada a uma poliartralgia debilitante na maioria das pessoas infectadas devido à resposta imunológica do organismo contra o vírus, como o aumento dos níveis de interleucina 6 (IL-6) e do fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) (KHONGWICHIT et al., 2021).

O objetivo deste estudo foi descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos da CHIKF, destacando o cenário brasileiro.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. HISTÓRICO

A CHIKF vem causando surtos em diversas regiões do mundo, principalmente na Ásia, na África e nas Américas Central e do Sul, desde a sua descoberta há mais de 70 anos (CAVALCANTI et al., 2022). Foi registrada pela primeira vez na Tanzânia, no continente africano, em um surto que durou de julho de 1952 até março de 1953 (WEAVER, 2014). No início de 1953, o vírus CHIKV foi isolado a partir do sangue de pacientes infectados, o que tornou possível sua detecção em humanos e em mosquitos de outros países da África subsaariana, especialmente em áreas rurais de clima tropical (AZEVEDO; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2015).

No fim da década de 60, o vírus da CHIKF foi identificado no continente asiático, sendo o primeiro registro em Bangkok, Tailândia, representando um incipiente surto da doença em regiões urbanas. No Caribe, na América Central, o primeiro surto de CHIKF foi registrado no fim de 2013, na ilha San Martin (ZELLER; VAN BORTEL; SUDRE, 2016). A partir disso, foram identificados diversos casos em todo o continente americano,



incluindo o Brasil, totalizando mais de 1,2 milhões de notificações da doença, de 2013 a 2014 (OPAS, 2014).

No Brasil, os primeiros casos importados foram notificados em 2010, provindos provavelmente de Sumatra e Jacarta, na Indonésia, e Rajasthan, na Índia (BRASIL, 2010). No entanto, os primeiros registros de casos autóctones datam de 2014, sendo Oiapoque, no Amapá, e Feira de Santana, na Bahia, as primeiras cidades a notificarem o vírus CHIKV no país. Desde então, foram registrados casos da doença em todo o território brasileiro, com destaque para a região Nordeste, devido ao clima propício para a reprodução dos vetores do vírus CHIK, ao abastecimento irregular de água e à coleta de lixo insuficiente (SILVA, 2018).

Em 2014, no estado do Ceará, os primeiros casos importados de CHIKV foram identificados em Brejo Santo e Fortaleza, com provável local de infecção na República Dominicana, e em Acopiara, com possível infecção em Suriname (SIMÃO, 2019).

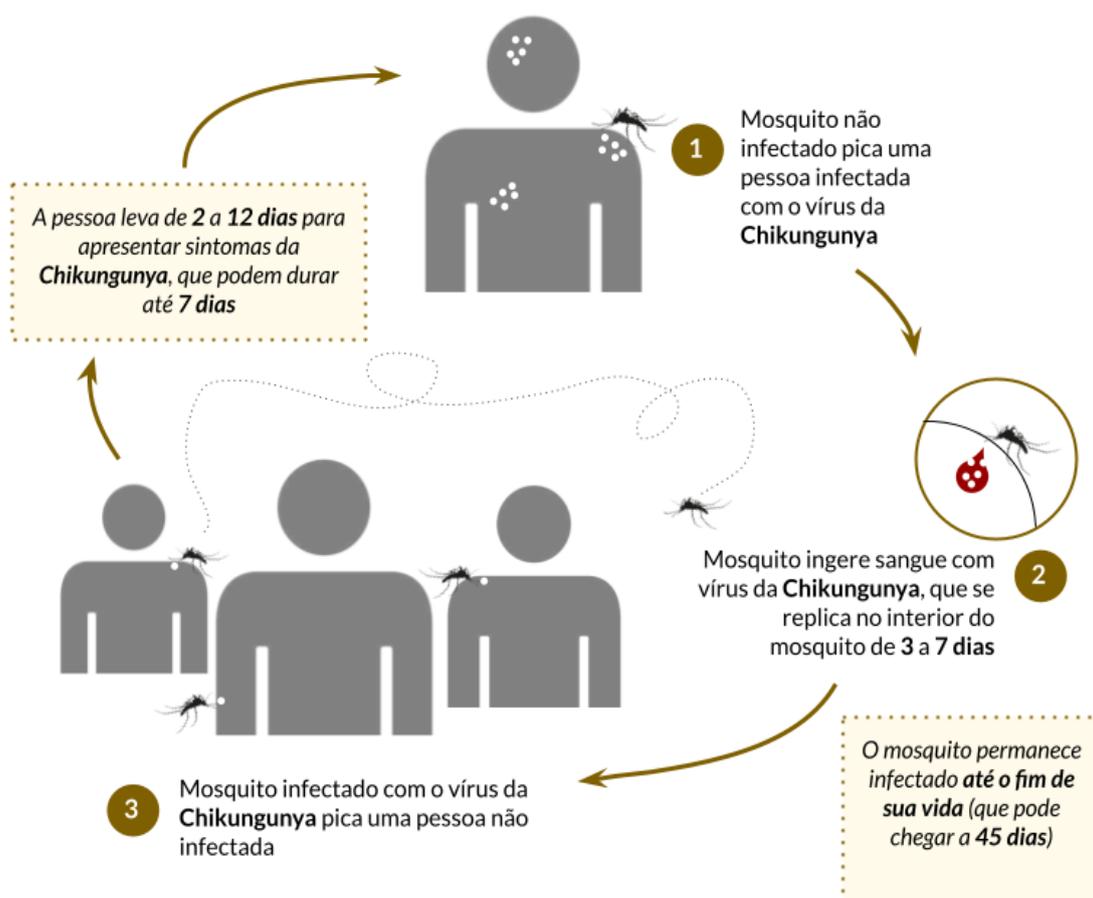
Em 2016, o Ceará apresentou os primeiros casos autóctones confirmados da CHIKV, dos quais 17.778 dos 188.253 ocorreram na capital Fortaleza (BRASIL, 2017a). Em 2016 e 2017, houve picos epidêmicos da doença, com incidência de 365,5 e 1.174,9 casos por 100 mil habitantes, respectivamente. Em 2018, houve uma diminuição expressiva dos casos, sendo a taxa de incidência de 15,6 casos por 100 mil habitantes (SIMÃO, 2019). Desde então, o número de casos tem sido crescente em todo o estado, tornando-se uma doença endêmica de notificação compulsória. Em 2022, a região Nordeste foi a mais afetada, sendo o Ceará o estado que concentrou o maior número de óbitos, 39 (41,3%) (BRASIL, 2023).

## 2.2. HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

O CHIKV é um *Alphavirus* da família *Togaviridae* classificado como vírus artritogênico, pois causa doenças articulares debilitantes como poliartralgia e artrite. O ciclo de vida do CHIKV, no qual ocorre a transmissão aos humanos, é o ciclo urbano apresentado na Figura 1. Após a infecção, o período de incubação do CHIKV nos humanos dura de 3 a 7 dias, manifestando sintomas na maioria dos pacientes.



Figura 1 - Ciclo urbano do vírus da febre Chikungunya.



Fonte: de Lima MS, 2022.

### 2.3. QUADRO CLÍNICO

A CHIKF é uma doença infecciosa geralmente autolimitada que, clinicamente, apresenta-se de forma assintomática ou sintomática, com quadro clínico típico (fases aguda, subaguda e crônica), ou atípico (quando evolui para casos graves). Em diversos estudos, as principais características sintomáticas do quadro clínico típico, relatadas durante a infecção por CHIKV são febre aguda, cefaleia, artralgia, mialgia, artrite, erupção cutânea maculopapular, edema, náusea, vômito e calafrios (WIMALASIRI-YAPA et al., 2019; LEMOS et al., 2021).

Os sinais e sintomas só diferenciam-se da Dengue ou da Zika, devido à artralgia intensa, muitas vezes, persistente ou acompanhada de edema (BETTIS et al., 2022). A Figura 2 apresenta essas diferenças. Os sintomas dos pacientes que apresentam o quadro clínico típico podem ser divididos em 3 fases: aguda, subaguda e crônica. A primeira, manifesta-se principalmente por febre alta, dor articular e edema, possuindo duração de 4 a 7 dias na maioria dos casos. Já a fase subaguda é caracterizada pela



persistência dos sintomas no intervalo de 8 a 90 dias, servindo como prognóstico para artrite crônica. Esta última fase inicia-se quando o paciente apresenta duração de sintomas por mais de 3 meses, podendo durar até 10 anos. Varia de poliartralgia a poliartrose simétrica incapacitante e, por vezes, permanentes (LEMOS et al., 2021; LÁZARI et al., 2023).

Foi observado ainda que há maior prevalência de acometimento e intensidade das dores nas articulações distais dos membros inferiores e superiores, como punhos, joelhos e tornozelos. Além disso, o sexo feminino possui maior fator de risco para cronificação do que o masculino, mas não foi elucidado o que justificaria tal prevalência (LEMOS et al., 2021; LÁZARI et al., 2023).

Figura 2 - Diferença dos sintomas da Dengue, Chikungunya e Zika.



Fonte: <https://www.saude.ba.gov.br/temasdesaude/perfil-das-doencas-dengue-zika-e-chikungunya/>.

As manifestações atípicas estão relacionadas à resposta imunológica, aos efeitos diretos do vírus no organismo ou à toxicidade de medicamentos, incluindo alterações cardíacas, renais, oculares ou neurológicas (Quadro 1). A alta viremia do vírus se relaciona tanto com a gravidade quanto com a disseminação da doença para o SNC (CAVALCANTI et al. 2022). Além disso, segundo Gonçalves Júnior et al. (2022), o tropismo do vírus por células desse sistema está relacionado à ocorrência de manifestações neurológicas mais graves.

Tabela 1 - Formas atípicas da febre Chikungunya.

| Sistema        | Manifestações   |
|----------------|---|
| Cardiovascular | Miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmia, instabilidade hemodinâmica e isquemia miocárdica.  |
| Renal          | Nefrite e insuficiência renal aguda.  |
| Nervoso        | Meningoencefalite, encefalopatia, convulsões, Síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebelar, paresias, paralisias e neuropatias.                                       |
| Oculares       | Neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite e uveíte.   |
| Pele           | Erupção maculopapular, hiperpigmentação por fotossensibilidade, dermatoses vesiculobolhosas e ulcerações aftosa-like.   |
| Outros         | Discrasia sanguínea, pneumonia, insuficiência respiratória, hepatite, pancreatite, síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético e insuficiência adrenal. |

Fonte: Adaptado de Rajapakse S., Rodrigo C. e Rajapakse A., 2010

Diversos estudos referem que a mortalidade da doença é baixa, ocorrendo com maior frequência em pacientes com comorbidades ou sem comorbidades que estão em extremos de idade (crianças e idosos), enquanto adultos saudáveis geralmente apresentam a forma autolimitada da infecção (WIMALASIRI-YAPA et al., 2019). Ademais, pacientes que necessitem de internação em unidade de terapia intensiva, ou que apresentem risco de morte também são classificados como portadores da forma grave da doença (BRASIL, 2017b).

## 2.4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de um caso suspeito de CHIKF pode ser feito quando o paciente apresentar febre maior que 38,5 °C, de início súbito, e artralgia ou artrite intensa de início agudo, descartadas outras causas, e se houver relato de moradia ou de visita em áreas endêmicas ou epidêmicas por um período de até 2 semanas antes do início dos sintomas, bem como tenha vínculo epidemiológico com caso confirmado. Já a confirmação pode ser obtida por detecção de RNA viral (RT-PCR) e/ou de anticorpos IgM específicos para CHIKV (ELISA) na análise laboratorial (CEARÁ, 2022; KHONGWICHIT et al., 2021).

## 2.5. TRATAMENTO

O tratamento de pacientes infectados pelo CHIKV baseia-se no suporte com o uso de analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais, opióides e corticosteróide para



alívio sintomático, além de fisioterapia, orientações posturais e exercícios específicos, não havendo ainda tratamento antiviral específico (CAVALCANTI et al. 2022; LEMOS et al., 2021). O manejo é feito de acordo com as fases da doença (aguda, subaguda ou crônica). Além disso, nos diferentes níveis de atenção, deve-se triar os pacientes a partir do estadiamento clínico, com a identificação da presença dos sinais de gravidade e critérios de internação (acometimento neurológico, sinais de choque, dispneia, dor torácica, vômitos persistentes, neonatos, descompensação de doença de base, sangramentos de mucosas) e dos grupos de risco (gestantes, > 65 anos ou < 2 anos e pacientes com comorbidades) (BRASIL, 2017b).

### 2.5.1. FASE AGUDA

Os quadros leves devem ser manejados nas Unidades Básicas de Saúde, atentando-se aos grupos de risco. O retorno à unidade deve ser orientado na persistência de danos articulares, febre por mais de cinco dias e/ou aparecimento de sinais de gravidade. Pacientes que apresentam critérios de internação (neonatos ou aqueles com sinais de gravidade) devem ser internados. Aqueles que manifestarem instabilidade hemodinâmica irão demandar a avaliação das funções hepática, renal e cardíaca, da hemoconcentração, da trombocitopenia, e dos sinais e sintomas neurológicos (irritabilidade, sonolência, dor de cabeça intensa e persistente, crises convulsivas e déficit de força) e, se preciso, iniciar terapia de reposição de volume (BRASIL, 2017b).

O alicerce do tratamento da CHIKF é o manejo correto da dor (Figuras 4, 5 e 6), sendo a sua abordagem inadequada uma das principais causas de cronificação das dores articulares, capazes de incapacitar e impactar substancialmente na qualidade de vida dos pacientes acometidos. Para avaliar a dor, uma ferramenta bastante utilizada é a escala visual analógica - EVA (Figura 3), que pode ser aplicada por qualquer profissional de saúde.

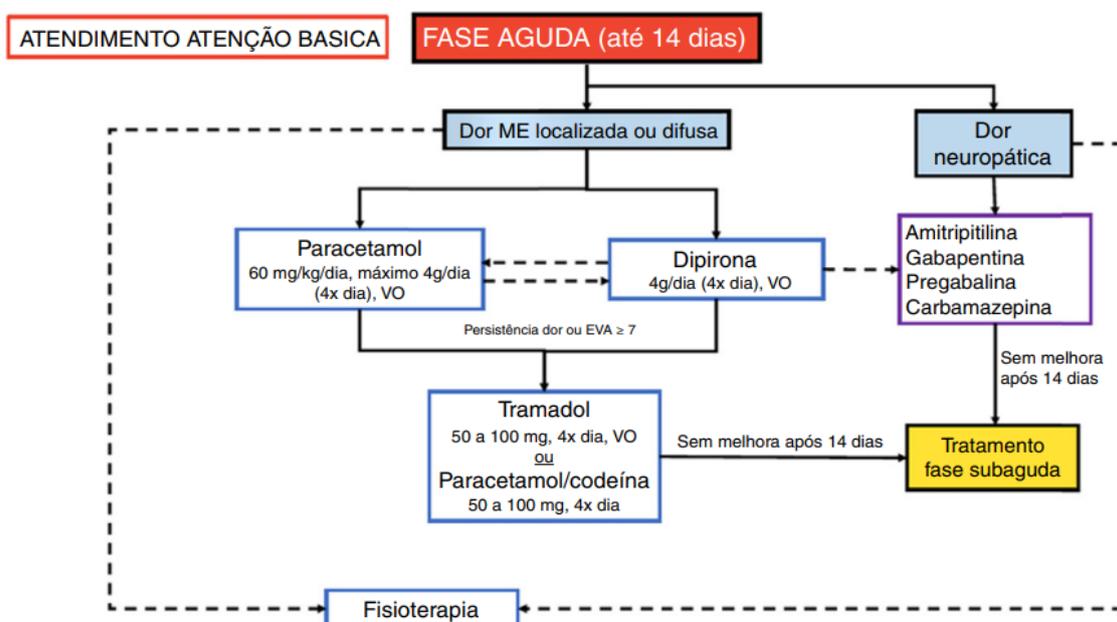
Figura 3 - Escala Visual Analógica (EVA)



Fonte: <https://www.joinville.sc.gov.br/wp-content/uploads/2017/05/Exame-Escala-Visual-Anal%C3%B3gica-EVA.pdf>

Na infecção pelo CHIKV existe um grande fator inflamatório. No entanto, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não está indicado como drogas de primeira linha, devido ao risco aumentado de manifestações hemorrágicas e de insuficiência renal (BRASIL, 2017b). Além do manejo adequado da dor, a hidratação oral, o repouso relativo, o uso de compressas geladas, a fisioterapia e a crioterapia são indicados para o alívio da dor e redução do edema, podendo contribuir para limitar a evolução para as fases subaguda e crônica. Ademais, é imprescindível orientar o paciente acerca do conhecimento da doença, das suas fases e estratégias de tratamento, da possibilidade de sequelas articulares, dos riscos da automedicação e dos sinais associados à gravidade (MARQUES et al., 2017).

Figura 4 - Fluxograma de tratamento da fase aguda da febre Chikungunya.



ME: musculoesquelética; VO: via oral; EVA: escala visual analógica.

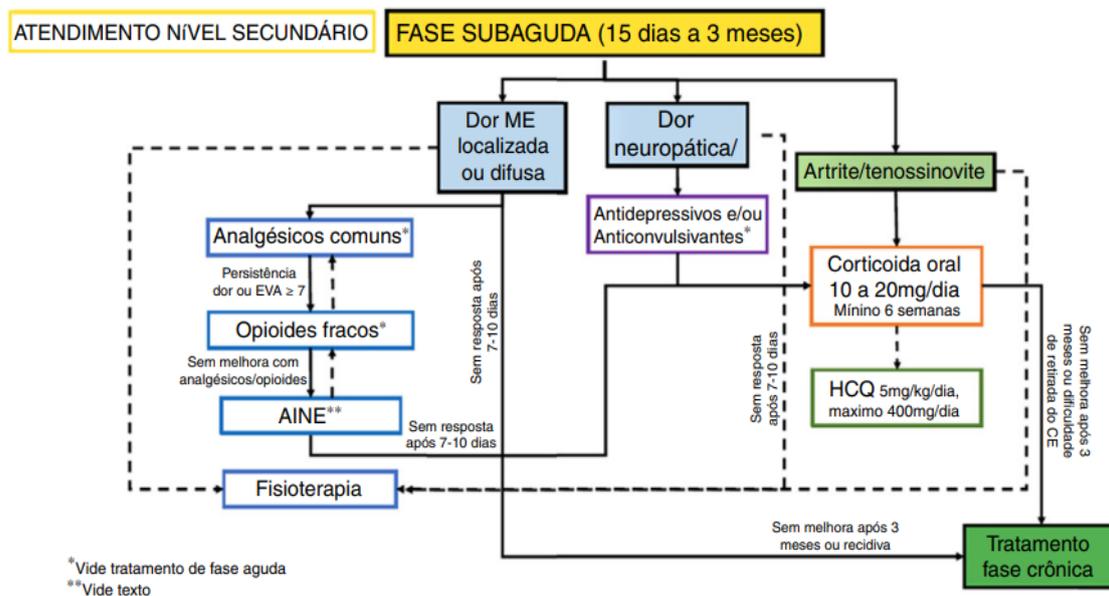
Fonte: Marques et al., 2017

### 2.5.2. FASE SUBAGUDA

Fora da fase de viremia, os pacientes com quadro de dor moderada a intensa se beneficiam do uso de corticoides. A medicação padrão é a Prednisona na dose de 0,5 mg/Kg de peso/dia pela manhã, em caso de remissão completa da dor, a terapia deve ser mantida por mais 3 a 5 dias, antes de ser suspensa. A dose inicial pode ser mantida por até 21 dias (BRASIL, 2017b).

O uso de corticosteróides está proscrito em pacientes com diabetes, hipertensão de difícil controle, histórico de fratura por osteoporose documentada, transtorno de humor bipolar, insuficiência renal crônica em diálise, síndrome de Cushing, obesidade grau III, arritmias e/ou coronariopatias. Além da dor, os pacientes podem apresentar outros sintomas associados às lesões articulares, tais quais sono não reparador, inapetência, urgência e incontinência urinária, alterações do humor e comprometimento laboral e de atividades diárias (BRASIL, 2017b).

Figura 5 – Fluxograma de tratamento da fase subaguda da febre chikungunya



ME: musculoesquelética; EVA: escala visual analógica; AINE: anti-inflamatório não esteroidal; HCQ: hidroxicloroquina.

Fonte: Marques et al., 2017

### 2.5.3. FASE CRÔNICA

O atendimento na fase crônica deve ser realizado em unidade de referência e o diagnóstico diferencial com outras patologias que causam acometimento articular é

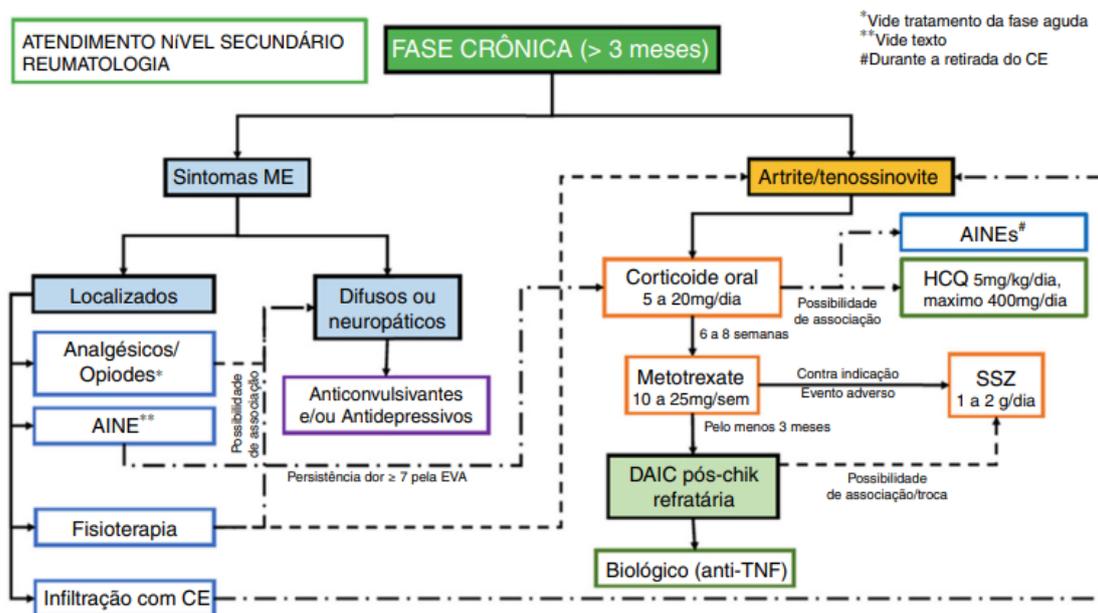
imprescindível. Os medicamentos desta fase de tratamento necessitam de monitorização clínica e laboratorial específica, antes e durante o uso (BRASIL, 2017b).

O Ministério da Saúde (2017) recomenda o uso de hidroxicloroquina na dose de 6 mg/kg/dia (dose máxima 600 mg/dia) via oral, por um período de seis semanas, como primeira escolha, por seus conhecidos efeitos anti-inflamatórios no controle da artrite e da dor musculoesquelética (BEN-ZVI, 2012), potencial ação antiviral (THIBERVILLE, 2013), mas principalmente por ser um fármaco mais seguro quando comparado ao metotrexato. Após seis semanas, se a dor cessar por completo, interrompe-se o tratamento. Porém, se persistir e a EVA for menor do que 4, o tratamento pode ser mantido por mais semanas associando-se a analgésicos (BRITO et al., 2016). Caso a EVA seja maior do que 4, associa-se sulfassalazina 500 mg, dois comprimidos de 12/12h (2 g/dia), combinação que tem se mostrado eficaz em casos refratários (ARROYO-ÁVILA; VILÁ, 2015).

Se a EVA manter-se maior do que 4 após mais seis semanas de tratamento, a associação deve ser trocada por metotrexato 2,5 mg na dose inicial de 10 mg/semana por via oral, podendo progredir até a dose de 25 mg/semana. O ácido fólico deve estar sempre associado à dose de 5 mg semanal, no dia seguinte ao da tomada ao metotrexato (SIMON et al., 2015). Em caso de falha após o uso de todos os fármacos anteriormente citados, a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2017) recomenda os anti-TNF, os quais só podem ser prescritos pelo reumatologista, após descartados diagnósticos diferenciais.



Figura 6 – Fluxograma de tratamento da fase crônica da febre Chikungunya



CE: corticosteróide; SSZ: sulfassalazina; DAIC: doença articular inflamatória crônica.

Fonte: Marques et al., 2017

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A febre Chikungunya tornou-se uma importante arbovirose no território brasileiro, especialmente naqueles estados onde anualmente são registrados casos da doença. Em alguns anos provocou epidemias, indicando que os serviços de vigilância epidemiológica devem estar sempre em alerta. Do mesmo modo, os profissionais de saúde precisam estar preparados para o diagnóstico oportuno e a adoção de condutas de manejo corretas nas diversas fases da doença, visando o bem estar dos pacientes e minimização de sequelas. Além disso, medidas de vigilância entomológica devem ser intensificadas, bem como ações de educação em saúde sobre combate vetorial.

### REFERÊNCIAS

- AMARAL, J. et al. The Clinical Features, Pathogenesis and Methotrexate Therapy of Chronic Chikungunya Arthritis. *Víruses*, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 289, 22 mar. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v11030289>.
- AZEVEDO, R. do S. da S.; OLIVEIRA, C. S.; VASCONCELOS, P. F. da C.. Chikungunya risk for Brazil. *Revista de Saúde Pública*, [S.L.], v. 49, p. 1-6, 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-8910.2015049006219>.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de

- Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Nota Técnica no 162 de 10 de dezembro de 2010.** Casos Importados de Febre do Chikungunya no Brasil. Brasília, DF, 2010.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 50, 2017. **Bol Epidemiológico.** Vol. 48, Brasília, 2017a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Chikungunya: manejo clínico. Brasília, DF, 2017b.**
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 52 de 2022. **Bol Epidemiológico,** v. 54, p. 1-14, 2023.
- BETTIS, A. A. et al. The global epidemiology of chikungunya from 1999 to 2020: a systematic literature review to inform the development and introduction of vaccines. **Plos Neglected Tropical Diseases,** [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-6, 12 jan. 2022. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0010069>.
- CAVALCANTI, T. Y. V. de L et al. Review on Chikungunya Virus Epidemiology, Pathogenesis and Current Vaccine Development. **Viruses,** [S.L.], v. 14, n. 5, p. 969, 5 maio 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v14050969>.
- CEARÁ. Secretaria Estadual da Saúde do Ceará. Célula de Vigilância Epidemiológica e Prevenção em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 48 de 2022. **Bol Epidemiológico,** v. 11, p. 1-31, 2022.
- DE LIMA, M. S.. Chikungunya. **Ciclo do vírus da Chikungunya,** 2022. Disponível em: <https://www.cevs.rs.gov.br/chikungunya>. Acesso em: 13 mar. 2023.
- GONÇALVES JÚNIOR, J. ET al. Chikungunya Neurological Manifestations: A Systematic Literature Review. **Current Perspectives on Viral Disease Outbreaks - Epidemiology, Detection and Control.** 2022. doi: 10.5772/intechopen.95525
- KHONGWICHIT, S. et al. Chikungunya virus infection: molecular biology, clinical characteristics, and epidemiology in asian countries. **Journal Of Biomedical Science,** [S.L.], v. 28, n. 1, p. 1-17, dez. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-021-00778-8>.
- LÁZARI, C. dos S. et al. Clinical markers of post-Chikungunya chronic inflammatory joint disease: a brazilian cohort. **Plos Neglected Tropical Diseases,** [S.L.], v. 17, n. 1, p. 0011037, 6 jan. 2023. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0011037>.



- LEMOS, J. F. de, et al. Prevalence, affected joints and intensity of the arthralgias in individuals in the chronic phase of Chikungunya fever. **Brazilian Journal Of Pain**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 108-112, 2021. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2595-0118.20210032>.
- MARQUES, C.D. L.s et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 2 – Treatment. **Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)**, [S.L.], v. 57, p. 438-451, 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2017.06.004>.
- OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Alerta Epidemiológica**. Fiebre por chikungunya y dengue en las Américas. Centers For Disease Control and Preventions, Washington, D.C. 2014. Disponível em: [https://www.paho.org/es/file/123086/download?token=4CS2KFRc#:~:text=Entre%20la%20semana%20epidemiol%C3%B3gica%20\(SE,casos%2C%20incluidas%2012%20defunciones\)](https://www.paho.org/es/file/123086/download?token=4CS2KFRc#:~:text=Entre%20la%20semana%20epidemiol%C3%B3gica%20(SE,casos%2C%20incluidas%2012%20defunciones).). Acesso em 10 de março de 2023.
- RAJAPAKSE, S.; RODRIGO, C.; RAJAPAKSE, A.. Atypical manifestations of chikungunya infection. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 104, n. 2, p. 89-96, fev. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.07.031>.
- SILVA, N. M. da et al. Vigilância de chikungunya no Brasil: desafios no contexto da Saúde Pública. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 27, n. 3, e2017127, 2018.
- SIMIÃO, A. R.. **PADRÃO DE OCORRÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA CHIKUNGUNYA NO CEARÁ, DE 2014 A 2018**. 2019. 91 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.
- WIMALASIRI-YAPA, B. M. C. et al. Chikungunya virus in Asia – Pacific: a systematic review. **Emerging Microbes & Infections**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 70-79, 1 jan. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2018.1559708>.
- WEAVER, S. C. Arrival of Chikungunya Virus in the New World: prospects for spread and impact on public health. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 8, n. 6, p. e2921, 26 jun. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002921>.
- ZELLER, H.; VAN BORTEL, W.; SUDRE, B.. Chikungunya: its history in africa and asia and its spread to new regions in 2013-2014. **Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 214, n. 5, p. 436-440, 5 dez. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw391>.



## SÍNDROME DA COVID LONGA NO BRASIL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

LONG COVID IN BRAZIL: A LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-2

José Carlos de Andrade Vieira Júnior<sup>1</sup>  
José Airton de Oliveira Matos<sup>1</sup>  
Bruna Harumi Ogata<sup>1</sup>  
Felipe Wilker Gomes da Silva<sup>1</sup>  
Francisco Emerson de Freitas Cruz<sup>1</sup>  
Caio Augusto Martins Aires<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Medicina. Universidade Federal Rural do Semi-Árido – Ufersa

<sup>2</sup> Professor Adjunto do Departamento de Ciências da Saúde. Universidade Federal Rural do Semi-Árido – Ufersa

### RESUMO

A COVID-19 é uma doença respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2, sendo descrita inicialmente em Wuhan, na China, culminando na pandemia iniciada em 2020 e que causou mais de 6,9 milhões de mortes mundialmente. A síndrome pós-covid ou COVID longa é uma condição na qual alguns sintomas da infecção continuam a se manifestar mesmo após recuperação total da fase aguda da infecção, podendo persistir por um período de até 12 meses. Neste sentido, esta revisão tem o intuito de abordar as principais características da COVID longa no contexto brasileiro. Esta manifestação pode ocorrer de forma variável entre os acometidos e é predominante em mulheres entre 25 e 40 anos de idade, tendo como principais sintomas gerais dispneia, fraqueza muscular e fadiga. Esta síndrome é mais prevalente em pessoas que desenvolveram COVID-19 na forma grave, mas pode ocorrer em pacientes que tiveram sintomas leves e moderados. A COVID longa é de difícil diagnóstico e o manejo é realizado através de abordagem multidisciplinar buscando a reabilitação/melhora do paciente além de tratar as suas comorbidades.

**Palavras-chave:** COVID-19. COVID longa. Síndrome da COVID longa. Sequelas da COVID-19.

### ABSTRACT

COVID-19 is a respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus, initially described in Wuhan, China, culminating in the pandemic that started in 2020 and which led to more than 6.9 million deaths worldwide. Post-COVID or long-term COVID syndrome is a condition in which some symptoms of the infection continue to manifest even after full recovery from the acute phase of the infection, and may persist for a period of up to 12 months. In this sense, this review aims to address the main characteristics of long-term COVID in the Brazilian context. This manifestation can occur in different ways among those affected and is predominant in women between 25 and 40 years of age, with the main general symptoms being dyspnea, muscle weakness and fatigue. This syndrome is more prevalent in people who have developed severe COVID-19, but it can occur in patients who have had mild and moderate symptoms. Long-term COVID is difficult to diagnose, and management is carried out through a multidisciplinary approach seeking the rehabilitation/improvement of the patient in addition to treating their comorbidities.

**Keywords:** COVID-19. Long COVID. Long COVID syndrome. Sequelae of COVID-19.



## 1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença respiratória provocada através da infecção pelo SARS-CoV-2, descrito pela primeira vez na cidade de Wuhan (China) em dezembro de 2019, causando inúmeros casos de pneumonia na população, dentre outros sintomas. No contexto global, muitas foram as divergências acerca do manejo e capacidade de contenção da pandemia por esse tipo de coronavírus, atingindo aproximadamente 755 milhões de casos confirmados e 6,9 milhões de mortes em âmbito mundial (WHO, 2023). No Brasil, muitas dificuldades envolveram o contexto pandêmico relacionado à aceitação das medidas de *lockdown*, vacinação e a própria estrutura do sistema de saúde com unidades de atendimento/recursos para o manejo da COVID-19. Diante disso, em fevereiro de 2023 a doença já acumulou aproximadamente 37 milhões de casos confirmados e 700 mil óbitos no Brasil. Dentre as regiões com maior mortalidade a cada 100 mil habitantes se destacam o Centro-Oeste e o Sudeste (DATASUS, 2023).

## 2. O VÍRUS

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado pertencente à família Coronaviridae, na ordem Nidovirales que envolve o SARS-CoV, o MERS-CoV e o SARS-CoV-2, além de diversos outros vírus que podem provocar infecções respiratórias de menor gravidade. Nesse contexto, o vírus é composto por quatro principais proteínas estruturais, envolvendo as proteínas S (glicoproteína de superfície), E (proteína do envelope), M (proteína da matriz) e N (proteína do nucleocapsídeo). Ademais, o seu entorno, é coberto por espículas com subunidades S1 e S2 oriundas da proteólise da glicoproteína de superfície (proteína S), promovendo um formato de “coroa” ao vírus, responsáveis pela ligação do vírus à membrana da célula hospedeira. Sendo que, especificamente, a peptidase da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) sofre a ligação ao RBD (domínio de ligação do receptor) da subunidade S1 e a subunidade S2 é responsável por facilitar a infecção viral, promovendo a fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula hospedeira (LEMOS, 2020).

Nesse contexto, a partir do sequenciamento genômico do vírus foi possível avaliar as principais variantes em circulação, assim como, sua transmissibilidade e virulência, sendo as principais mutações de relevância clínica-epidemiológica referentes à proteína S. Diante disso, no contexto nacional as principais variantes de preocupação



em circulação no Brasil, compreendem a Alpha, Beta, Gama, Zeta, Delta, Lambda e Omicron, sendo a Delta (P.1) e a Zeta (P.2), originadas no Brasil (MICHELON, 2021). Diante disso, é importante a verificação dos principais variantes em circulação, principalmente para preparação do sistema de saúde para o adequado manejo, tendo em vista que até mesmo mutações relacionadas à um menor tempo de incubação do vírus no corpo com uma nova média atual de 3 a 4 dias com a variante Omicron, sendo que com as variantes iniciais envolvia uma média de 6,5 dias (CDC, 2021).

### 3. QUADRO CLÍNICO

Em relação às manifestações clínicas, percebe-se a atuação do vírus sobre vários sistemas do corpo humano envolvendo: febre/calafrios, tosse, falta de ar/dispneia, fadiga, mialgia, dor de cabeça, disgeusia, anosmia, dor de garganta, congestão ou corrimento nasal, náuseas ou vômitos. Outrossim, tem-se principalmente dificuldade em relação a possíveis sobreposições com outras doenças virais e uma grande variabilidade de possíveis manifestações clínicas, desde quadros assintomáticos até mesmo os de maior gravidade, podendo levar a morte. Nesse sentido, faz-se necessário um acompanhamento rigoroso, tendo em vista a rápida progressão da doença principalmente em população imunocomprometida, pessoas com deficiência, idosos (principalmente >65 anos) ou com comorbidades, apresentando maior risco de doença grave (NIH, 2022).

A diretriz de tratamento da COVID-19 do NIH engloba o espectro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 em 5 categorias (NIH, 2022):

- Assintomática/pré-sintomática: casos confirmados de infecção que não apresentam quadro clínico consistente.
- Doença leve: compreende a presença de sinais e sintomas da doença, com a ausência de dispneia e falta de ar. Além disso, tem-se imagens de tórax normais.
- Doença moderada: envolve doença do trato respiratório inferior com medida através de oxímetro de pulso de saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) ≥94%.
- Doença grave: envolve frequência respiratória (FR) >30 respirações por minuto, presença de infiltrados pulmonares maiores que 50%, SpO<sub>2</sub>



<94% e razão pressão arterial parcial de oxigênio e fração de oxigênio inspirado ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) <300 mm Hg, podendo envolver rápida acometimento clínico.

- Doença crítica envolve o acometimento e disfunção de diversos órgãos, choque séptico e insuficiência respiratória.

#### 4. SÍNDROME DA COVID LONGA

Compreende-se como a síndrome da COVID-19 longa como sequelas tardias além de 4 semanas do início dos sintomas, após a infecção pelo SARS-COV-2, constituindo um espectro mais amplo da doença, após sua resolução, a longo prazo (NUNES, 2022). Alguns autores propõem distinguir entre as consequências de curto e longo prazo do COVID-19 para melhor entender e pesquisar os efeitos da doença ao longo do tempo. Propõe-se descrever a COVID pós-aguda como sintomas que se estendem além de 3 semanas e a COVID longa como sintomas que se estendem além de 12 semanas (Figura 1), após o início dos sintomas iniciais (VAN KESSEL, 2022; GREENHALGH, 2020).

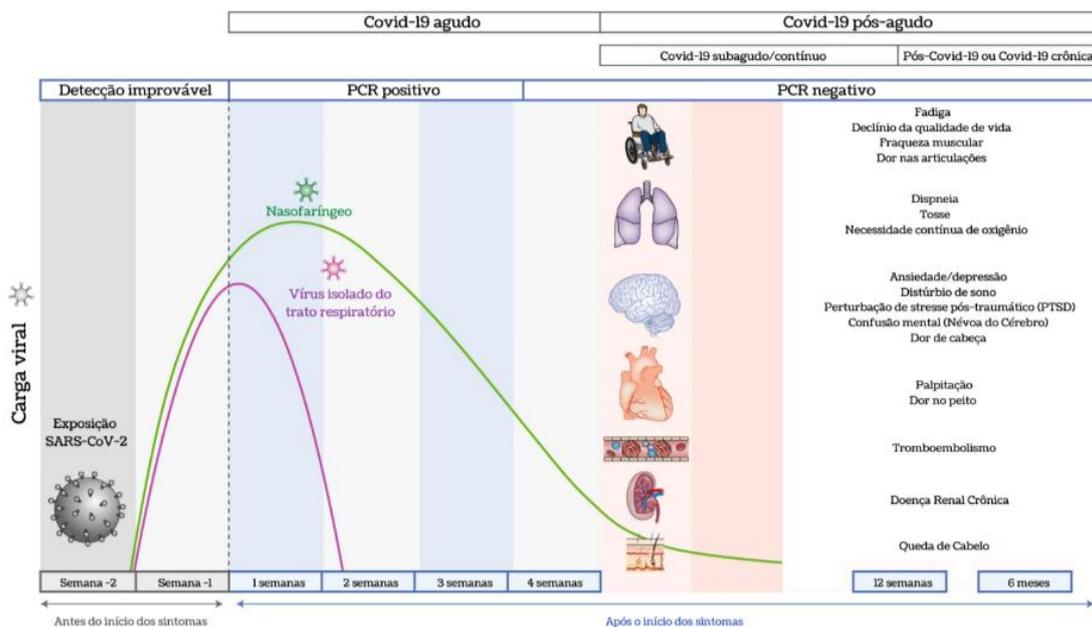
Pode ocorrer preponderância dessa síndrome em mulheres, principalmente associada à dispneia, fadiga (moderada/grave), ansiedade, depressão e transtorno do estresse pós-traumático (TEPT). Além disso, tem-se um maior acometimento de acordo com a idade do paciente com maior incidência, principalmente após os 70 anos, já em jovens adultos não ocorrem muitas correlações com a síndrome pós-covid (SES-RS, 2021).

Associa-se também o risco ao acometimento pela própria COVID-19, no qual um número maior que 5 sintomas como cefaleia, dispneia, fadiga, rouquidão, mialgia, febre, dificuldade respiratória e letargia em um quadro agudo institui maior predileção para desenvolvimento de sintomas persistentes, assim como quadros mais graves da doença, associados à internação hospitalar. Dentre as manifestações clínicas mais frequentes estão: fadiga crônica, “névoa cerebral” relacionada a déficit cognitivo e distúrbios de memória, cefaleia, ansiedade, artralgia, dor torácica, demência, depressão, visão turva, dispneia, queda de cabelo, transtorno de atenção, suor noturno, problemas no sono, palpitações cardíacas, diarreias, vômitos, erupções cutâneas, dor de garganta, zumbido, prejuízo em olfato/paladar, parestesia, mialgia, tontura (NUNES, 2022).

Percebe-se assim, o comprometimento de diversos sistemas, mediante a infecção, afetando: sistema pulmonar, gastrointestinal, cardiovascular e neuropsicológico (NUNES, 2022). Desse modo, destaca-se a importância dos estudos no segmento, tendo em vista os inúmeros sintomas que podem ser encontrados como sequelas tardias e considerando que a doença é capaz também de agravar comorbidades já existentes do paciente (WU, 2021).

Os principais fatores de risco compreendem: idade mais elevada, presença de comorbidades prévias, como asma, dispneia, índice de massa corporal elevado, sexo feminino (sendo duas vezes mais comum), idade entre 35 e 49 anos (SABOIA, 2021). Quanto à progressão das sequelas, elas compreendem desde sintomas/sinais subagudos/crônicos que podem perdurar variavelmente, em média 12 semanas, mas que podem chegar a durar mais de 8 meses, causando um impacto nos sistemas de saúde em geral. Vale ressaltar possíveis complicações graves descritas na literatura como encefalopatias, acidente vascular cerebral, hemorragia intracraniana, síndrome de Guillain-Barré, tromboembolismo venoso (TEV) (SES-RS, 2021).

Figura 1 - Progressão da COVID-19 e síndrome da COVID longa



Fonte: Adaptado de Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A. et al., 2021 por Wu, Mariana, 2021.

A síndrome pode ser dividida em categorias, tendo como relação os principais sintomas residuais da doença, compreendendo: síndrome da fadiga, pós-covid, síndrome cardiorrespiratória pós-covid, síndrome neuropsiquiátrica pós-covid, síndrome gastrointestinal pós-covid, síndrome hepatobiliar pós-covid, síndrome

tromboembólica pós-covid, síndrome inflamatória multissistêmica pós-covid, síndrome autoimune pós-covid, sintomas geniturinários pós-covid, síndrome dermatológica pós-covid (RAVEENDRAN; SASHIDHARAN, 2022).

## 5. COVID LONGA NO BRASIL

Um estudo recente da Fiocruz acompanhou 646 pacientes 14 meses pós-covid. Destes, a metade apresentou sintomas de COVID longa com duração até mesmo maiores que 1 ano, principalmente relacionado a pacientes mais idosos e pacientes que tiveram uma doença de maior gravidade. No estudo, a maioria dos pacientes era do sexo feminino (84%) e apresentavam entre 25 e 40 anos (40%), dentre esses pacientes a grande maioria (94%) relataram a necessidade de suporte durante a COVID-19 (MIRANDA, 2022).

Em relação aos sintomas, Miranda e colegas (2022) reportam que os mais prevalentes foram: dor (77%), fadiga (73%), tontura (48%), sudorese (30%), calafrios (26%), perda de peso (18%), febre (14%), olhos vermelhos (13%), edema (6%), disfunção erétil (4%) e linfedema (2%). Além destes, em relação aos sistemas acometidos, os sintomas mais relatados foram classificados em: gastrointestinais - náusea; saúde mental - ansiedade, falta de atenção, alterações de sono/humor, indisposição, depressão, estresse pós traumático, paranoia e transtorno obsessivo-compulsivo; renais - insuficiência renal; musculoesqueléticos - dor nas articulações; cardiovasculares/coagulação - aumento da frequência cardíaca, palpitações, arritmias, hipertensão, trombose, embolia pulmonar, ataque cardíaco e derrame; neurológicos - perda de memória, enxaqueca e perda de olfato/paladar; respiratórios - dor no peito, falta de ar, tosse, redução da capacidade pulmonar, dor de garganta, apneia do sono, fibrose pulmonar e taquipneia; dermatológicos - queda de cabelo, erupções cutâneas, dermatite e vermelhidão; endócrino-metabólicos - alterações menstruais e diabetes melito (MIRANDA, 2022).

Diante disso, percebe-se a importância de estudos no segmento, principalmente tendo em vista que em uma pesquisa 58,5% dos pacientes confirmados para infecção por SARS-COV-2 através do teste RT-PCR apresentaram a permanência dos sintomas associados à COVID-19 por mais de 3 meses (CALIFE et al., 2023).



Estudos demonstram que entre a população produtiva do Brasil, os profissionais mais acometidos compreendem àqueles associados aos serviços essenciais como os de saúde, motoristas e atendentes. Podendo, desse modo, gerar um déficit ou sobrecarga no setor decorrente de possíveis afastamentos para tratamento das afecções (AGUIAR; SARQUIS; MIRANDA, 2021).

Além disso, pacientes que necessitam de cuidados intensivo, como a ventilação mecânica, podem ser acometidos pela síndrome pós cuidados intensivos caracterizada por incapacidade associada a fadiga, dor, dispneia, disfunção muscular, polineuropatia, descondicionamento cardiorrespiratório, contraturas, úlceras, instabilidade postural, tromboembolismo venoso (SILVA; CAVALCANTI, 2020).

Um estudo observacional realizado em um município do estado de São Paulo investigou a recuperação da função autônoma e nível de atividade física em adultos jovens após a COVID-19 e a imunização. Os autores compararam um grupo de indivíduos que haviam se recuperado da COVID-19 e foram posteriormente imunizados com um grupo controle de indivíduos saudáveis que foram imunizados. Os resultados mostraram que o grupo de recuperação da COVID-19 teve uma redução da atividade simpática e um aumento da atividade parassimpática em comparação com o grupo controle (FREIRE, 2023).

Um caso de oclusão da artéria central da retina em uma paciente pós-covid-19 foi relatado por Oliveira e colegas (2023). Os autores relatam o caso de uma mulher de 49 anos que foi hospitalizada com COVID-19 e após alta, desenvolveu uma perda súbita de visão em um dos olhos. No entanto, a paciente apresentou um padrão incomum de envolvimento arterial, com a preservação da artéria ciliarretiniana, o que é raro em casos de oclusão da artéria central da retina, sugerindo que essa peculiaridade pode estar relacionada à COVID-19 e à resposta inflamatória do organismo (OLIVEIRA, 2023).

Um trabalho realizado no Hospital das Clínicas em São Paulo analisou uma amostra de sobreviventes da COVID-19 com sequelas pós-agudas da doença e investigou a relação entre a atividade física e essas sequelas. Os resultados mostraram que indivíduos fisicamente inativos apresentaram maior probabilidade de desenvolver sintomas prolongados, incluindo fadiga, dispneia e insônia. Além disso, a análise indicou que a inatividade física também pode contribuir para agravar os sintomas existentes.



Portanto, sugere-se que a promoção da atividade física pode ser eficaz para reduzir o risco e a gravidade das sequelas pós-agudas da COVID-19 (GIL, 2023).

Um estudo coorte prospectivo avaliou a ocorrência de sintomas de longa duração após infecção leve por COVID-19 em profissionais de saúde saudáveis. Os resultados mostraram que mais de um terço dos participantes apresentaram pelo menos um sintoma persistente por 12 meses após a infecção. Os sintomas mais comuns foram fadiga, dor muscular, falta de ar e distúrbios do sono. Concluiu-se que infecções leves também podem levar a sintomas de longa duração, mesmo em indivíduos saudáveis (COSTA e SILVA, 2023).

Menezes Junior e colegas (2022) através de um estudo transversal observacional investigaram a função autônoma cardíaca em pacientes com COVID longa usando a variabilidade da frequência cardíaca. Os resultados mostraram que pacientes com COVID longa apresentaram uma redução significativa na variabilidade da frequência cardíaca em comparação com o grupo controle saudável, o que sugere uma disfunção autônoma cardíaca. Além disso, a disfunção autônoma cardíaca foi mais comum em pacientes com sintomas respiratórios persistentes e aqueles com uma pontuação mais alta no questionário de gravidade dos sintomas da COVID-19. Os autores concluem que a avaliação da função autônoma cardíaca pode ser útil para a identificação e monitoramento de pacientes com COVID longa (MENEZES JUNIOR, 2022).

As consequências respiratórias em pacientes que se recuperaram da COVID-19 foram investigadas em uma coorte brasileira com 88 pacientes adultos. O acompanhamento foi realizado 2, 6 e 12 meses após o início dos sintomas. Os principais achados foram: anormalidades radiológicas pulmonares persistentes; sintomas respiratórios, incluindo dispneia, fadiga e fraqueza muscular que reduziram com o tempo, exceto a ansiedade que foi constante. Aqueles com doença mais grave durante a hospitalização tinham maior risco de desenvolver anormalidades radiológicas persistentes e redução da função pulmonar. A idade avançada, sexo feminino e a presença de comorbidades também foram associadas a piores desfechos respiratórios. Esses achados indicam que a COVID-19 pode ter impactos significativos na função pulmonar e na saúde respiratória a longo prazo (VISCONTI, 2022).

Um estudo prospectivo observacional incluiu pacientes adultos de transplante renal com COVID-19. A COVID longa foi identificada em 27% dos sujeitos, sendo as dores



no corpo o sintoma mais prevalente (44%). O número de sintomas na doença aguda foi o único fator de risco independente identificado para o desenvolvimento da COVID longa (AMORIM, 2022).

Outro estudo envolvendo 189 pacientes com COVID longa, 48 (25,3%) apresentaram sintomas relacionados ao sono. A insônia foi relatada por 42 pacientes (22,2%) e a sonolência excessiva (SE) por 6 pacientes (3,17%). Dentre esses pacientes com SE, alguns foram diagnosticados de hipersonia central e narcolepsia. A depressão foi relacionada à sonolência excessiva, além da alta prevalência de queixas cognitivas nesses pacientes (MOURA, 2022).

## 6. DIAGNÓSTICO DA COVID LONGA

Ocorre uma dificuldade no diagnóstico, principalmente para separar as possíveis sequelas de comorbidades anteriores à infecção pelo SARS-COV-2, principalmente naqueles que nunca tiveram um diagnóstico confirmado de COVID-19, além de ter que se considerar os falsos negativos e casos assintomáticos. Além disso, a resposta de anticorpos reduz ao longo do tempo, considerando que ocorreu a soroconversão a qual pode também não ocorrer. Diante disso, tem-se que a maioria da população acometida pela síndrome apresenta PCR negativa. Deve-se portanto, realizar uma boa anamnese baseada em diferenciar a fase aguda e crônica da doença e verificar se realmente é um sintoma novo, relacionado à uma possível complicação da COVID-19, ou se pode estar relacionado até mesmo a uma infecção persistente com outro patógeno, em curso ou decorrente de uma afecção mais grave da doença. Ademais, é importante correlacionar as possíveis complicações com as comorbidades do paciente e até mesmo se podem ter associações psicológicas (RAVEENDRAN; SASHIDHARAN, 2022).

Além da clínica do paciente, alguns exames complementares podem ser úteis, dentre eles estão provas inflamatórias, exames de sangue-microcoágulos e até mesmo neuroimagem, como a ressonância magnética (RNM) que pode identificar alterações no corpo caloso e supra caloso (CALIFE, 2023). Ressalta-se que as avaliações clínicas e neurológicas são imprescindíveis em qualquer estágio da COVID-19, e que a neuroimagem é um conjunto complementar de técnicas com o objetivo de compreender a evolução clínica e o prognóstico dos pacientes, além para fornecer



leituras que podem servir como potenciais biomarcadores para doenças neurodegenerativas que ocorrem após o COVID-19 (LUVIZUTTO; BAZAN, 2023).

Um estudo brasileiro indica que o nível de fosfato sanguíneo pode ser um preditor de COVID longa em pacientes que realizam hemodiálise (CORRÊA, 2022). A avaliação da capacidade funcional é um componente crucial em programas de recondicionamento físico em pacientes com COVID longa. Entre os métodos utilizados para sua avaliação, o teste Glittre-ADL foi desenvolvido para atender à necessidade de uma avaliação objetiva mais ampla da função física, principalmente da função pulmonar (OLIVEIRA, 2022).

## 7. MANEJO DA COVID LONGA

O manejo da síndrome pós-covid deve possuir uma abordagem multidisciplinar envolvendo: psiquiatras, neurologistas, cardiologistas, pneumologistas, psicólogos, fisioterapeutas. Ademais, busca-se a realização de protocolos padrões para etiologias encontradas, fisioterapia, tratamento das comorbidades do paciente e realização de tratamento sintomático para sintomas menores. Durante o acompanhamento é importante avaliar a melhora dos sintomas, do estado funcional e do bem-estar mental, podendo-se utilizar de escalas de 0-10 para conseguir avaliar uma possível melhora ou continuidade da sequela, além disso, é importante investigar o aparecimento de novos sintomas. A literatura carece de estudos que orientem um tratamento direcionado, mas pela grande variabilidade de apresentações relacionadas às sequelas da COVID, necessita-se realmente de um tratamento individualizado buscando a reabilitação/melhora do paciente (RAVEENDRAN; SASHIDHARAN, 2022).

O prognóstico depende do acompanhamento a qual o paciente tem acesso e da própria gravidade do acometimento da sequela (CALIFE, 2023).

## 8. CONCLUSÃO

Contudo, percebe-se que a COVID longa no Brasil apresenta-se principalmente no sexo feminino, entre 25 e 40 anos de idade. Dentre os sintomas gerais, possui maior prevalência a dor e a fraqueza levando a prejuízos funcionais da população acometida. Além disso, as sequelas podem acometer vários outros sistemas, tendo seu prognóstico baseado na gravidade dos sintomas e no devido acompanhamento. Com relação ao acometimento sistêmico tem-se como principais sequelas: náuseas, ansiedade,



insuficiência renal, dor nas articulações, aumento da frequência cardíaca, perda de memória, queda de cabelo e alterações menstruais. Além disso, entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento da COVID longa estão a idade, o sexo, a presença de comorbidades e a gravidade da doença aguda. Nesse sentido, o sistema de saúde carece de protocolos e estudos que orientem a abordagem a esses pacientes, visando principalmente a reabilitação/melhora, tendo em vista o grande impacto no trabalho e qualidade de vida dessa população.

## REFERÊNCIAS

- American Academy of Dermatology Association. **Covid toes, rashes: how the coronavirus can affect your skin.** Disponível em: <https://www.aad.org/public/diseases/coronavirus/covid-toes>. Acesso em: 25 fev. 2023.
- AGUIAR, B. F.; SARQUIS, L. M. M.; MIRANDA, F. M. A. Sequelas da Covid-19: uma reflexão sobre os impactos na saúde do trabalhador. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, e40101421886, 2021 (CC BY 4.0). ISSN 2525-3409. Doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21886>
- AMORIM CEN, GOMES VLT, CRISTELLI MP, VIANA LA, DE LUCA CORREA H, LIMA GBB, DE SOUSA SILVA FS, DE CASTRO LIMA GS, ROSA TDS, NAKAMURA MR, QUINTINO PM, TEDESCO-SILVA H, MEDINA-PESTANA J. High Prevalence of Long-COVID Among Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Cohort Study. *Transplantation*. 2022 Dec 1;106(12):2408-2415. doi: 10.1097/TP.0000000000004359.
- Brasil, Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS.** Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em 10 de março de 2023.
- CALIFE, K. et al. **COVID-19: políticas públicas e as respostas da sociedade.** Rede de pesquisa solidária. Nota técnica No. 44, 2023. Disponível em: <[https://jornal.usp.br/wp-content/uploads/2023/01/BoletimPPS\\_44\\_12Jan2023.pdf](https://jornal.usp.br/wp-content/uploads/2023/01/BoletimPPS_44_12Jan2023.pdf)>. Acesso em: 23 fev. 2023.
- Centers for Disease Control and Prevention. **Clinical presentation.** 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>. Acesso em: 20 fev. 2023.
- Centers for Disease Control and Prevention. **Scientific brief: SARS-CoV-2 transmission. 2021.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>. Acesso em: 20 fev. 2023.



- CORRÊA, H. L. et al. Phosphate and IL-10 concentration as predictors of long-covid in hemodialysis patients: A Brazilian study. **Front Immunol.** 2022 Sep 30;13:1006076. doi: 10.3389/fimmu.2022.1006076. PMID: 36248863; PMCID: PMC9562993.
- COSTA E SILVA, G. R. et al. Long-Term Symptoms after Mild Coronavirus Disease in Healthy Healthcare Professionals: A 12-Month Prospective Cohort Study. **Int J Environ Res Public Health.** 2023 Jan 13;20(2):1483. doi: 10.3390/ijerph20021483. PMID: 36674238; PMCID: PMC9865648.
- MIRANDA, D. A. P. et al. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil, **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Volume 116, Issue 11, November 2022, Pages 1007–1014, <https://doi.org/10.1093/trstmh/trac030>
- FONTANA, A. B. et al. Uma revisão integrativa das sequelas da COVID-19. **Rev. bras. promoç. saúde** (Impr.); 35: 1-11, 20220125, 2022.
- FREIRE, A. P. C. F. et al. Autonomic Function Recovery and Physical Activity Levels in Post-COVID-19 Young Adults after Immunization: An Observational Follow-Up Case-Control Study. **Int J Environ Res Public Health.** 2023 Jan 27;20(3):2251. doi: 10.3390/ijerph20032251. PMID: 36767620; PMCID: PMC9915325.
- GREENHALGH, T. et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. **BMJ** 2020;370:m3026. 10.1136/bmj.m3026
- GIL, S. et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 associates with physical inactivity in a cohort of COVID-19 survivors. **Sci Rep.** 2023 Jan 5;13(1):215. doi: 10.1038/s41598-022-26888-3. PMID: 36604523; PMCID: PMC9813883.
- LEMOS, A. S. **Covid-19: guia prático de infectologia.** Editora Manole, 2020. *E-book*. ISBN 9786555760880. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555760880/>. Acesso em: 19 fev. 2023.
- LUVIZUTTO, G. J.; BAZAN, R. Electrophysiological and neuroimaging tools to evaluate neurological symptoms, manifestations, and complications in patients with long COVID-19. **Neurol Neurochir Pol.** 2023;57(1):8-10. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0077. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36515147.
- MENEZES JUNIOR, A. D. S.; SCHRODER, A. A.; BOTELHO, S. M.; RESENDE, A. L. Cardiac Autonomic Function in Long COVID-19 Using Heart Rate Variability: An Observational Cross-Sectional Study. **J Clin Med.** 2022 Dec 22;12(1):100. doi: 10.3390/jcm12010100. PMID: 36614901; PMCID: PMC9821736.



- MICHELON, C. M. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 2021. ISSN 2448-3877. DOI: 10.21877/2448-3877.202100961
- MOURA A. E. F. et al. Central hypersomnia and chronic insomnia: expanding the spectrum of sleep disorders in long COVID syndrome - a prospective cohort study. *BMC Neurol*. 2022 Nov 9;22(1):417. doi: 10.1186/s12883-022-02940-7.
- NALBANDIAN, A., SEHGAL, K., GUPTA, A. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 27, 601–615 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines**. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acesso em: 20 fev. 2023.
- NUNES, M. de C.; ALVES, O. N.; SANTANA, L. C. de; NUNES, L. T. D. . COVID long syndrome: an integrative review. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 13, p. e572111335990, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i13.35990. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/35990>. Acesso em: 6 mar. 2023.
- OLIVEIRA, M.R.; LUCENA, A. R. V.; HIGINO, T. M.; VENTURA C. V. Central retinal artery occlusion with cilioretinal artery sparing secondary to COVID-19: Additional ocular complication. *Indian J Ophthalmol*. 2023 Feb;71(2):663-666. doi: 10.4103/ijo.IJO\_1246\_22. PMID: 36727384.
- OLIVEIRA, T. C. P.; GARDEL, D. G.; GHETTI, A. T. A.; LOPES, A. J. The Glittre-ADL test in non-hospitalized patients with post-COVID-19 syndrome and its relationship with muscle strength and lung function. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2022 Dec;100:105797. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2022.105797. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36244099; PMCID: PMC9554320.
- RAVEENDRAN, A. V.; JAYADEVAN, R.; SASHIDHARAN, S. Long COVID: An overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 15, Issue 3, 2021, Pages 869-875, ISSN 1871-4021, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402121001193>)
- SABOIA, T. B., & SILVA, S. F. R.. (2021). SÍNDROME DA COVID LONGA: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Revista Multidisciplinar Em Saúde*, 2(4), 181. <https://doi.org/10.51161/rem/s/2946>
- Secretaria Estadual da Saúde Rio Grande do Sul. **Nota Orientadora para a Atenção Primária à Saúde nos casos de pós-COVID-19** [recurso eletrônico] / Secretaria Estadual da Saúde Rio Grande do Sul. 2021. 37 f. Porto Alegre, BR-RS, 2021.



- SILVA, R. M. V.; SOUSA, A. V. C. Fase crônica da COVID-19: desafios do fisioterapeuta diante das disfunções musculoesqueléticas. **Fisioterapia em Movimento** [online]. 2020, v. 33 [Acessado 14 Março 2023], e0033002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-5918.033.ED02>>. Epub 29 Maio 2020. ISSN 1980-5918. <https://doi.org/10.1590/1980-5918.033.ED02>
- VAN KESSEL, S. A. M. et al.. Post-Acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. **Fam Pract** 2022;39:159–67. 10.1093/fampra/cmab076
- VISCONTI, N. R. G. D. R. et al. Long-term respiratory outcomes after COVID-19: a Brazilian cohort study. **Rev Panam Salud Publica**. 2022 Nov 15;46:e187. doi: 10.26633/RPSP.2022.187. PMID: 36406289; PMCID: PMC9668046.
- World Health Organization. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**, 2023. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 25 Fev. 2023.
- WU, M. Síndrome pós-Covid-19 - Revisão de literatura: Cautelas após melhora dos sintomas da Covid-19. **Rev. Biociências** - Universidade de Taubaté - v. 27, n.1, p. 1-14, 2021. ISSN: 14157411

# CAPÍTULO III

## BACTÉRIAS MULTI-DROGAS RESISTENTES E AS NOVAS OPÇÕES DE ANTIBIÓTICOS PARA TRATAMENTO DE SUAS INFECÇÕES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

MULTI-DRUG RESISTANT BACTERIA AND NEW ANTIBIOTIC OPTIONS FOR TREATMENT OF THEIR INFECTIONS: A LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-3

Daniel Persch <sup>1</sup>

Paula Steinmetz Machado <sup>2</sup>

Alana Santos Casiraghi <sup>3</sup>

Gustavo Korssak Gonçalves <sup>4</sup>

Jordano Bandera <sup>5</sup>

Luís Henrique Nalin Vizioli <sup>6</sup>

<sup>1</sup>Médico pela Universidade Federal de Pelotas

<sup>2</sup>Médica pela Universidade Federal de Santa Maria

<sup>3</sup>Médica pela Universidade de Passo Fundo

<sup>4</sup>Médico pela Universidade de Passo Fundo

<sup>5</sup>Médico pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

<sup>6</sup>Médico pela Universidade de Passo Fundo

### RESUMO

As infecções por bactérias multi-droga resistentes têm se tornado um problema crescente, e há perspectiva de possibilidade de vivência de uma crise endêmica de suas infecções. Isso é particularmente importante em ambientes hospitalares, onde pode aumentar cada vez mais o número de mortes por infecções de diversos sítios como pulmonar e urinário intratáveis. O intuito dessa revisão é trazer aspectos relacionados à infecções por organismos multi-drogas resistentes e as novas opções de antibióticos para o tratamento das mesmas. A pesquisa foi conduzida com dados disponíveis em artigos na base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), via PubMed, e em guidelines da Infectious Disease Society of America (IDSA).

**Palavras-chave:** Bactérias multi-droga resistentes. Antibióticos.

### ABSTRACT

Infections by multi-drug resistant bacteria have become a growing problem, and there is the prospect of experiencing an endemic crisis of their infections. This is particularly important in hospital settings, where the number of deaths due to untreatable infections at different sites, such as the lung and urinary tract, can increase. The purpose of this review is to bring aspects related to infections by resistant multi-drug organisms and the new antibiotic options for their treatment. The research was conducted with data available in articles in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) database, via PubMed, and in guidelines from the Infectious Disease Society of America (IDSA).

**Keywords:** Multi-drug resistant bacteria. Antibiotics.



## 1. INTRODUÇÃO

O aumento do surgimento de infecções por organismos multi-drogas resistentes tem chamado a atenção de equipes assistenciais de saúde, pelo desafio em tratá-las e pela maior taxa de letalidade dessas infecções. Muitas vezes, essas infecções que envolvem a presença de organismos com múltiplos mecanismos de resistência aos antibióticos são nosocomiais. Nesse cenário, a Organização Mundial de Saúde publicou uma lista global prioritária de bactérias resistentes a antibióticos para guiar pesquisas, descobrimento e desenvolvimento de novos antibióticos contra suas infecções. Nessa lista, estão como prioridade 1 ou crítica: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas Aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos (essas últimas também resistentes a 3ª geração de cefalosporinas). Estão como prioridade 2 ou alta: *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Staphylococcus Aureus* resistente a meticilina e com resistência a vancomicina (incluindo com resistência intermediária), *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina, *Campylobacter* e *Salmonella spp* resistente a quinolonas e *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a cefalosporinas de 3ª geração e quinolonas. Estão como prioridade 3 ou média: *Streptococcus pneumoniae* não suscetível a penicilinas, *Haemophilus Influenzae* ampicilina resistentes e *Shigella spp* resistentes a fluorquinolonas (TACCONELLI; MAGRINI, 2017). Na prioridade 1 ou crítica de necessidade de desenvolvimento de novos antibióticos, aparecem bactérias produtoras de beta-lactamases hidrolisadoras de carbapenêmicos, o que ameaça a utilidade clínica dessa classe de antibióticos e nos aproxima do desafio da resistência extrema a medicamentos em bacilos gram-negativos (PATERSON; DOI, 2007). Tendo como base o grupo de bactérias de prioridade 1 de necessidade de desenvolvimento de antibióticos, revisaremos aspectos dessas bactérias e as novas opções de antibióticos para o seu tratamento.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. ASPECTOS DA FAMÍLIA DE BACTÉRIAS *ENTEROBACTERIACEAE*:

A família *Enterobacteriaceae* é uma das 7 famílias da ordem *Enterobacterales*. Essa família inclui pelo menos 33 gêneros de bactérias, algumas delas causando doenças clínicas em humanos (JANDA; ABBOTT, 2021) . Uma das mais importantes e comumente detectadas em infecções de diversos sítios são as *Escherichia* (p.ex



*Escherichia coli*), *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella* e *Shigella*. O grupo CDC (Center for Disease Control and Prevention) define *Enterobacterales* resistentes a carbapenêmicos como as bactérias dessa ordem que são resistentes a pelo menos um antibiótico carbapenêmico (p.ex imipenem, ertapenem, doripenem ou meropenem) ou que produza alguma enzima hidrolisadora de carbapenêmicos. Neste caso, a resistência presente sem uma enzima hidrolisadora de carbapenêmico pode significar uma combinação de mutações cromossomais e mecanismos de resistência não carbapenemases. Um exemplo disso é uma mutação em gene de porina que limita a possibilidade do antibiótico carbapenêmico entrar em uma determinada bactéria (CDC, 2019). Isso acaba sendo importante para a sobrevivência do microorganismo, inibindo a atividade dos antibióticos carbapenêmicos nessas bactérias. A ação dos antibióticos carbapenêmicos nas bactérias gram negativas depende da sua entrada nas proteínas da membrana externa, também conhecidas como porinas. Após o antibiótico carbapenêmico atravessar o espaço periplasmático das bactérias, o mesmo provoca uma reação de acilação das chamadas PBPs (Penicillin binding protein, ou proteínas ligadoras de penicilina). As PBPs são enzimas (ou seja, transglicolases, transpeptidases e carboxipeptidases) que catalisam a formação de peptideoglicanos na parede celular das bactérias. Os carbapenêmicos atuam como inibidores baseados em mecanismos de domínio peptidases e bloqueiam a ligação de peptídeos. Um fator chave para a ampla ação dos carbapenêmicos é a sua capacidade de se ligar a várias PBPs diferentes. Como a formação da parede celular é um processo tridimensional e dinâmico com formação e autólise ocorrendo ao mesmo tempo, quando as PBPs são inibidas, ocorre apenas a lise contínua. Finalmente, o peptideoglicano enfraquece e a célula bacteriana explode devido à mecanismos envolvendo a pressão osmótica (KRISZTINA et al., 2011). Os tipos de carbapenemases existentes nessa família de bactérias são divididos entre diferentes classes dentro do sistema molecular de Ambler, que é o sistema de classificação para todas beta-lactamases. Nesse sistema, a divisão de grupos é baseada na homologia de aminoácidos. Assim, a classe B requer a presença de zinco para sua atividade, sendo referida como classe de metalo-beta-lactamases (MBLs). Diferentemente da classe B, as classes A, C e D compartilham um resíduo Serina no sítio ativo. As carbapenemases são codificadas em genes que residem em cromossomos ou plasmídeos das bactérias. Os que residem em plasmídeos podem ser transferidos para outras bactérias dentro da



mesma espécie ou para outros gêneros. Por outro lado, os genes que residem nos cromossomos não podem ser transferidos para outras bactérias, apenas para os seus clones. Dentro da classe A, está a KPC (*Klebsiella pneumoniae Carbapenemase*). O gene dessa carbapenemase está em plasmídeo e confere resistência à maioria dos antibióticos beta-lactâmicos (YIGIT et al., 2001). Como está em plasmídeo, pode ser transferido a diversas outras bactérias, como à *Escherichia Coli* (NAVON et al., 2006), à *Pseudomonas Aeruginosa* (VILLEGAS et al., 2007) e à *Salmonella enterica* serotipo Cubana (MIRIAGOU et al., 2003). Os mecanismos de resistência a carbapenêmicos estão presentes em bactérias em várias regiões do mundo, incluindo a América do Sul (VILLEGAS et al., 2006). Um fator de risco importante para a aquisição de infecções por essas bactérias são o uso prévio de antibióticos, como cefalosporinas de amplo espectro e quinolonas (NOUÉR et al., 2005). Outros fatores de risco incluem diabetes com complicações crônicas, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença renal, doença ulcerosa péptica, doença vascular periférica e paralisia (incluindo injúria de medula espinhal ou qualquer outra desordem), esclerose múltipla e doença do refluxo gastroesofágico (GENEVA et al., 2021).

## 2.2. ASPECTOS DA BACTÉRIA *ACINETOBACTER BAUMANII*.

*Acinetobacter Baumannii* é um cocobacilo gram negativo com notada importância patogênica em hospitais ao redor do mundo (FOURNIER; RICHET, 2006). As proporções de infecções causadas por essa bactéria incluem: Pneumonia associada a ventilação mecânica, infecção de corrente sanguínea relacionada a catéter venoso central, infecção urinária associada a catéter vesical e relacionadas a infecção de sítio cirúrgico. A proporção da presença dessa bactéria relacionada à essas infecções são aproximadamente 12,8%, 8,8%, 1,3% e 1,3% respectivamente (WEINER et al., 2016). A infecção comunitária pode ocorrer, mas é rara, com poucos casos reportados, exceto em alguns locais como o norte da Austrália, onde a pneumonia adquirida na comunidade por *Acinetobacter Baumannii* chega a ser 10% dos casos severos (ANSTEY et al., 1992). Isso pode estar relacionado em parte a diferenças de temperatura e umidade que influenciam a colonização da bactéria.



### 2.3. ASPECTOS DA BACTÉRIA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*:

*Pseudomonas Aeruginosa* é um bacilo gram-negativo não fermentador. É comum no meio ambiente, principalmente na água, podendo contaminar até água destilada (FAVERO et al., 1971). Embora não seja muito comum, pode estar associada a úlcera de córnea em usuários de lente de contato (WILSON et al., 1981). O maior perigo em relação à infecção por essa bactéria está no ambiente hospitalar. Isso porque é prevalente por exemplo em ambientes de terapia intensiva (HARRIS et al., 2016), podendo contaminar qualquer item da Unidade, representando uma fonte de infecção importante quando há colonização de equipamentos respiratórios ou água, servindo de reservatório e posteriormente como fonte de infecção aos pacientes críticos. Além disso, a bacteremia por *Pseudomonas Aeruginosa* ocorre principalmente em pacientes imunocomprometidos (MIGIYAMA et al., 2016), condição comum em pacientes internados em hospital. Por fim, *Pseudomonas Aeruginosa* é um dos patógenos mais importantes em infecções associadas à ventilação mecânica. A bactéria pode persistir no espaço alveolar apesar de terapia antibiótica adequada. Alguns tipos isolados dessa bactéria podem sobreviver por mais tempo no alvéolo pulmonar por conterem citotoxinas relacionadas a um sistema secretor tipo 3 (TTSS, do inglês “*Type three Secretory System*”). Esse mecanismo pode levar ao aumento de apoptose de neutrófilos e assim tempos curtos de antibióticos podem não ser suficientes para lidar com a infecção pela bactéria. A mortalidade por Pneumonia associada a ventilação mecânica por *Pseudomonas Aeruginosa* pode variar de 34-68% (SOHL et al., 2008).

### 2.4. OPÇÕES DE ANTIBIÓTICOS PARA INFECÇÕES POR ORGANISMOS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS, INCLUINDO NOVOS ANTIBIÓTICOS:

A escolha de antibioticoterapia para infecções causadas por organismos resistentes a carbapenêmicos irá variar conforme o sítio da infecção, a gravidade, o tipo de bactéria e a sensibilidade aos demais antibióticos.

Quando sensíveis, as cistites não complicadas por Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos devem ser tratadas com Ciprofloxacino, Levofloxacino, Nitrofurantoína, Sulfametoxazol-Trimetropim, ou uma dose única de aminoglicosídeo. Se os antibióticos anteriormente citados não apresentam nenhuma atividade contra a bactéria, então ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-



relebactam, ou cefiderocol podem ser alternativas. A fosfomicina pode ser utilizada somente se a cistite for por *E.Coli* sensível, já que o gene *FosA*, intrínseco a algumas bactérias gram negativas como *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* e *Serratia marcescens* podem hidrolisar a fosfomicina e levar à falha do tratamento clínico. A colistina (ou Polimixina E) é uma alternativa se nenhum dos agentes acima pode ser usado. A Polimixina B não deve ser utilizada para tratamento de infecção de sítio urinário devido ao seu “clearance” não renal. (TAMMA et al., 2022)

Em pielonefrite, as opções de tratamento também recaem sobre o uso de Ciprofloxacino, Levofloxacino e Sulfametoxazol-Trimetoprim quando há sensibilidade, embora isso aconteça com a minoria dos agentes. Quando a concentração inibitória mínima é menor ou igual a 1mcg/mL para o meropenem, esse agente pode ser utilizado. Quando a enterobactéria é resistente a meropenem e ertapenem, as combinações meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam e cefiderocol também são tratamentos preferidos. (TAMMA et al., 2022)

Fora do trato urinário, a opção de tratamento envolverá meropenem isoladamente apenas se a concentração inibitória mínima é menor ou igual a 1mcg/mL, quando os resultados de teste para presença de carbapenemases for negativo ou não disponível. A infusão do antibiótico deverá ser em regime estendido. Do contrário, se estiver presente resistência como na KPC, novamente ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam são as opções preferidas de tratamento. Se a infecção envolver um paciente que recebeu assistência médica nos últimos 12 meses em um local com alta prevalência de germes produtores de metalo-beta-lactamases, os tratamentos preferidos envolvem a combinação de ceftazidima-avibactam junto com aztreonam ou cefiderocol em monoterapia. Isso porque as terapias de ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam não são eficazes contra esse mecanismo de resistência. (TAMMA et al., 2022)

Quanto às infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, quando há sensibilidade a ampicilina-sulbactam, esse agente deve ser utilizado em monoterapia para infecções leves pelo germe. Em infecções moderadas a graves, a combinação de pelo menos dois agentes é preferida. O segundo agente preferido normalmente recai sobre a Polimixina B se infecção fora do trato urinário e Polimixina E



se infecção do trato urinário. O benefício das polimixinas poderá ser diminuído se a concentração inibitória mínima para esses agentes for maior do que 2mcg/mL. A IDSA também recomenda que os derivados de tetraciclina (preferencialmente Minociclina, podendo ser Tigeciclina em altas doses) possam ser considerados em monoterapia para infecções leves ou em combinação com outro agente para infecções moderadas a graves por *Acinetobacter Baumannii*. Embora haja resistência a carbapenêmicos, no cenário de infecções extremamente graves pela bactéria, o meropenem em alta dose e em regime de infusão estendida pode ser usado, desde que haja um terceiro agente. O Cefiderocol pode ser utilizado mas deve ser limitado a infecções refratárias ou intolerância aos outros regimes. A IDSA não recomenda o uso de eravaciclina até que mais dados estejam disponíveis. (TAMMA et al., 2022). A eravaciclina é uma tetraciclina sintética que inibe a síntese proteica bacteriana se ligando a subunidade ribossomal 30S da mesma. É uma opção de tratamento, assim como o cefiderocol, que é uma cefalosporina estável contra uma variedade de beta-lactamases que exercem atividade de hidrólise, incluindo as de classe A, B e D (p. ex OXA-23 e OXA-24 da bactéria *Acinetobacter Baumannii*). (DOI, 2019)

Quanto às infecções por *Pseudomonas Aeruginosa* no geral, se há resistência aos carbapenêmicos mas sensibilidades a agentes tradicionais não-carbapenêmicos como Piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepime ou aztreonam, esses devem ser utilizados, em regime de alta dose e infusão estendida. Tanto em cistite não complicada quanto pielonefrite por *Pseudomonas* que é resistente aos regimes anteriormente citados, Ceftolozane-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem-cilastatina-relebactam, cefiderocol podem ser opções de tratamento. Fora do trato urinário, as opções de tratamento são similares, à exceção do cefiderocol, que fica recomendado apenas como regime alternativo em vez de opção preferencial, já que pode não estar associado a melhores desfechos clínicos. Na cistite não complicada, também pode ser utilizada dose única de aminoglicosídeo. Se os agentes preferidos não tiverem sensibilidade demonstrada em antibiograma, a adição de aminoglicosídeo ao esquema pode ser considerada, desde que haja sensibilidade a esse. Caso não haja, a adição de Polimixina B (se infecção fora do trato urinário) ou Polimixina E (se trato urinário) pode ser considerada. (TAMMA et al., 2022)



### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância das infecções por bactérias multi-drogas resistentes é notável. Há uma estimativa de que possam ocorrer 10 milhões de mortes por ano devido à resistência antimicrobiana por parte dos agentes infecciosos (O'NEILL, 2014). Sendo assim, o desenvolvimento de novos agentes antibióticos faz-se necessário, assim como o julgamento adequado da prescrição dos agentes antimicrobianos. É preciso também que os(as) médicos(as) dominem o conhecimento acerca do tratamento das infecções, para que ocorra o uso racional de antibióticos e que o aparecimento de cepas multirresistentes seja atenuado, diminuindo assim os problemas de saúde relacionado às mesmas.

### REFERÊNCIAS

- TACCONELLI, E. MAGRINI, N. **Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics**. WHO, 2017. Disponível em <http://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017>. Acesso em março, 2023.
- PATERSON, D. DOI, Y. **A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli**. Clin Infect Dis. 2007;45(9):1179. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17918079/>. Acesso em março, 2023.
- JANDA, JM. ABBOTT, SL. **The Changing Face of the Family Enterobacteriaceae (Order: "Enterobacterales"): New Members, Taxonomic Issues, Geographic Expansion, and New Diseases and Disease Syndromes**. Clin Microbiol Rev. 2021;34(2) Epub 2021 Feb 24. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33627443/>. Acesso em março, 2023.
- Centers for Disease Control and Prevention, Division of Healthcare-associated infections. **CRE Technical information**. 2019. Disponível em <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/technical-info.html#Definition>. Acesso em março, 2023
- KRISZTINA, M. et al. **Carbapenems: Past, Present, and Future**. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Nov; 55(11): 4943–4960. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195018/>. Acesso em março, 2023.
- YIGIT, H et al. **Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae**. Antimicrob Agents



Chemother. 2001;45(4):1151. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257029/>. Acesso em março, 2023.

NAVON, V.S et al. **Plasmid-mediated imipenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 among multiple carbapenem-resistant Escherichia coli clones in Israel.** Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(9):3098. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16940107/>. Acesso em março, 2023.

VILLEGAS, M.V. et al. **First identification of Pseudomonas aeruginosa isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase.** Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(4):1553. Epub 2007 Jan 29. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1855450/>. Acesso em março, 2023.

MIRIAGOU, V. et al. **Imipenem resistance in a Salmonella clinical strain due to plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2.** Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(4):1297. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12654661/>. Acesso em março, 2023.

VILLEGAS, M.V et al. **First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae from South America.** Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(8):2880. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16870793/>. Acesso em março, 2023.

NOUÉR, S. et al. **Risk factors for acquisition of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa producing SPM metallo-beta-lactamase.** Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(9):3663. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16127037/>. Acesso em março, 2023.

GENEVA, M. Et al. **Risk Factors Associated With Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Positive Cultures in a Cohort of US Veterans.** Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33973631/>. Acesso em março, 2023.

FOURNIER, P. RICHET, H. **The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities.** Clin Infect Dis. 2006;42(5):692. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16447117/>. Acesso em março, 2023.

WEINER, L.M et al. **Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014.** Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37(11):1288. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573805/>. Acesso em março, 2023.

ANSTEY, N.M et al. **Community-acquired Acinetobacter pneumonia in the Northern Territory of Australia.** Clin Infect Dis. 1992;14(1):83. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1571467/>. Acesso em março, 2023.



- FAVERO, M. et al. **Pseudomonas aeruginosa: growth in distilled water from hospitals.** Science. 1971;173(3999):836. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4999114/>. Acesso em março, 2023.
- WILSON, L.A. et al. **Pseudomonas corneal ulcers associated with soft contact-lens wear.** Am J Ophthalmol. 1981;92(4):546. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6794372/>. Acesso em março, 2023.
- HARRIS, A. et al. **Pseudomonas aeruginosa colonization in the ICU: prevalence, risk factor and clinical outcomes.** Infect Control Hosp Epidemiol. 2016 May; 37(5): 544–548. Published online 2016 Feb 1. doi: 10.1017/ice.2015.346. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4833506/>. Acesso em março, 2023.
- MIGIYAMA, Y. et al. **Pseudomonas aeruginosa Bacteremia among Immunocompetent and Immunocompromised Patients: Relation to Initial Antibiotic Therapy and Survival.** Jpn J Infect Dis. 2016;69(2):91-6. doi: 10.7883/yoken.JJID.2014.573. Epub 2015 Jun 12. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26073727/>. Acesso em março, 2023.
- SOHL,A. Et al, 2008. **Persistent Infection with Pseudomonas aeruginosa in Ventilator-associated Pneumonia.** Am J Respir Crit Care Med. 2008 Sep 1; 178(5): 513–519. Published online 2008 May 8. doi: 10.1164/rccm.200802-239OC. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2542430/#:~:text=Rationale%3A%20Pseudomonas%20aeruginosa%20is%20one,rate%20of%2034%20to%2068%25>. Acesso em março, 2023.
- TAMMA, P. **IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 1.0.** Published by IDSA, 3/7/2022. Disponível em <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/#PseudomonasaeruginosawithDifficult-to-TreatResistance>. Acesso em março, 2023.
- TAMMA, P. **IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 2.0.** Published by IDSA, 3/31/2022. Disponível em <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/#Carbapenem-ResistantAcinetobacterbaumannii>. Acesso em março, 2023.
- DOI, Y. **Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections.** Clin Infect Dis 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S565-S575. doi: 10.1093/cid/ciz830. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31724043/>. Acesso em março, 2023.
- O'NEIL, J. **Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neil.** December, 2014. Disponível em [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf) Acesso em março, 2023.



## RESISTÊNCIA À POLIMIXINA EM KLEBSIELLA PNEUMONIAE NO CONTEXTO BRASILEIRO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

POLYMYXIN RESISTANCE IN KLEBSIELLA PNEUMONIAE IN THE BRAZILIAN CONTEXT: A LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLA.DIP3118-4

Carlos Ygor Costa Martins <sup>1</sup>

Luzia Carla de Souza Soriano <sup>1</sup>

Marcileide Almeida Amaral <sup>2</sup>

Francisco Sérvulo de Oliveira Carvalho <sup>2</sup>

Victoria Késsia Silva Araujo <sup>2</sup>

Caio Augusto Martins Aires <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bacharel em Medicina. Universidade Federal Rural do Semi-Árido - UFERSA

<sup>2</sup> Graduando do curso de Biotecnologia. Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA

<sup>3</sup> Professor Adjunto do Departamento de Ciências da Saúde. Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA

### RESUMO

*Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria Gram-negativa causadora de infecções hospitalares. Nos últimos anos, tem havido uma disseminação preocupante de cepas de *K. pneumoniae* resistente às polimixinas, representando um desafio para a saúde pública no Brasil e no mundo. Por isso, a presente revisão descreve os mecanismos de ação da polimixina e os mecanismos de resistência identificados em *K. pneumoniae* de origem clínica no Brasil, incluindo mutações nos genes que codificam sistemas de dois componentes relacionados à modificação do lipopolissacarídeo, principalmente o gene regulatório *mgrB*, e destaca o gene plasmidial *mcr* como um mecanismo de preocupação devido à sua capacidade de disseminação horizontal. A resistência às polimixinas e carbapenêmicos em *K. pneumoniae* tornou-se comum e muitas vezes acompanhada por resistência a outras drogas. A resistência às polimixinas em clones de alto risco como ST15, ST101 e complexo clonal 258 causam preocupação devido à sua adaptação a ambientes hospitalares e capacidade de transferência de mecanismos de resistência. É importante monitorar a resistência

às polimixinas, especialmente quando associada a esses clones de alto risco.

**Palavras-chave:** *Klebsiella pneumoniae*. Resistência Bacteriana a Antibióticos. Polimixinas.

### ABSTRACT

*Klebsiella pneumoniae* is a Gram-negative bacteria that causes nosocomial infections. In recent years, there has been a worrying spread of polymyxin-resistant *K. pneumoniae* strains, representing a public health challenge in Brazil and worldwide. Therefore, the present review describes the mechanisms of action of polymyxin and the mechanisms of resistance identified in *K. pneumoniae* of clinical origin in Brazil, including mutations in the genes that encode two-component systems related to the modification of lipopolysaccharide, mainly the regulatory gene *mgrB*, and highlights the *mcr* plasmid gene as a mechanism of concern due to its ability to spread horizontally. Resistance to polymyxins and carbapenems in *K. pneumoniae* has become common and is often accompanied by resistance to other drugs. Resistance to polymyxins in high-risk clones such as ST15, ST101 and clonal complex 258 is of concern due

to their adaptation to hospital environments and ability to transfer resistance mechanisms. It is important to monitor polymyxin resistance, especially when associated with these high-risk clones.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*. Bacterial resistance to antibiotics. Polymyxins.

## 1. INTRODUÇÃO

*Klebsiella pneumoniae* é um patógeno oportunista multirresistente, e a resistência aos carbapenêmicos aumenta os índices de mortalidade, principalmente em pacientes imunocomprometidos (MUNOZ-PRICE et al., 2013). Para tratar essas infecções, o uso de polimixinas se fez cada vez mais necessário, porém, com o uso excessivo das polimixinas, registros de resistência a essa droga têm aumentado, devido a mutações nos sistemas regulatórios que modificam o lipopolissacarídeo, alvo da droga (OLAITAN, MORAND, ROLAIN, 2014). No Brasil, a disseminação de *K. pneumoniae* resistente às polimixinas é um grande desafio na saúde pública. Por isso, esta revisão tem como objetivo descrever os mecanismos de ação da polimixina, os mecanismos de resistência em *K. pneumoniae* de origem clínica e sua distribuição no país.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. IMPORTÂNCIA CLÍNICA DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

*K. pneumoniae* é uma bactéria Gram-negativa comumente encontrada na pele, faringe e trato gastrointestinal humano (QURESHI, 2019). É um patógeno oportunista associado a infecções hospitalares. Os fatores que aumentam o risco de infecção por *K. pneumoniae* incluem o uso de dispositivos invasivos, contaminação de equipamentos respiratórios e uso indiscriminado de antibióticos (QURESHI, 2019). No Brasil, é o segundo agente etiológico mais comum de infecções de corrente sanguínea em UTIs. As infecções por *K. pneumoniae* podem ter uma taxa de mortalidade elevada em pacientes vulneráveis, mesmo com tratamento adequado (WHO, 2014).

### 2.2. EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS EM *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

*K. pneumoniae* é capaz de adquirir e disseminar rapidamente mecanismos de resistência aos antimicrobianos em ambientes hospitalares. Os isolados produtores de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs), enzimas que conferem resistência aos  $\beta$ -lactâmicos, foram notificados pela primeira vez na década de 80 e na década de 90 já representavam cerca de 25% dos isolados totais de *Klebsiella* spp em ambiente

hospitalar (KNOTHE et al, 1983; LIVERMORE et al., 2007). Mais de 200 tipos de ESBLs foram identificados desde então, tornando necessário o uso de antimicrobianos classificados como carbapenêmicos de estrutura resistente à ação hidrolítica das enzimas  $\beta$ -lactamases (BRUNTON, 2012).

A pressão seletiva causada pelo uso de carbapenêmicos levou à emergência de carbapenemases, que agora são amplamente disseminadas em *K. pneumoniae*, como a KPC (YIGIT et al., 2001). Isolados produtores de KPC se tornaram endêmicos no Brasil e outras carbapenemases como OXA-48-like, NDM, e IMP foram encontradas em menor proporção (PINTO et al., 2014; AIRES et al., 2017; MATSUMURA et al., 2017). Diante disso, o uso de polimixinas como último recurso terapêutico foi retomado, no entanto, isolados de *K. pneumoniae* resistentes à polimixina foram detectados a partir de 2004 e se tornado um problema crescente desde então (ANTONIADOU et al., 2007; ECDC, 2017).

### 2.3. POLIMIXINAS

As polimixinas são um grupo de antimicrobianos que ligam-se ao lipopolissacarídeo (LPS) e aos fosfolipídeos na membrana bacteriana, aumentando sua permeabilidade e causando a morte celular (NIKOO et al., 2017). Descobertas em 1947 (FALAGAS, KASAKIOU, SARAVOLATZ, 2005), a polimixina B e a polimixina E (colistina), foram aprovadas para uso em humanos. São eficazes contra bactérias Gram-negativas, devido à sua interação com o LPS na superfície da membrana externa bacteriana, causando sua desorganização e aumento de sua potência de modo proporcional à concentração de LPS.

Nos 60 anos, foram detectados efeitos adversos dose-dependente referentes à neuro e nefrotoxicidade. Além de reações adversas mais brandas, como prurido e dermatites associadas, principalmente à polimixina B (FALAGAS, KASIAKOU, 2006; DAI et al., 2018). A incidência de tais efeitos adversos assim como a existência de opções terapêuticas mais seguras fizeram com que as polimixinas fossem relegadas ao abandono no tratamento de humanos por mais de 20 anos, até seu retorno em meados de 2000 (FALAGAS, KASAKIOU, SARAVOLATZ, 2005; ZAVASCKI & NATION, 2017).

O uso desses agentes antimicrobianos permaneceu em animais de produção, por vezes de modo indiscriminado, desencadeando o desenvolvimento de resistência



bacteriana em animais, que pode ser transferida a humanos (OLAITAN et al., 2015). Cepas de *Escherichia coli* resistentes à polimixina foram encontradas em suínos e animais silvestres, mesmo na ausência do uso de colistina (OLAITAN et al., 2015). O uso desenfreado de polimixinas em humanos e seu mau uso na medicina veterinária podem agravar as taxas de resistência a essa classe de antimicrobianos (OLAITAN et al., 2015).

#### **2.4. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ÀS POLIMIXINAS EM *KLEBSIELLA PNEUMONIAE***

As polimixinas se ligam ao lipídio A, componente do LPS bacteriano, na membrana externa. A resistência a essa classe de antimicrobianos é mediada pela modificação do lipídio A, com a substituição catiônica dos grupos de fosfato pela L-Ara4N sendo o mecanismo mais efetivo. Nas enterobactérias, os sistemas regulatórios de dois componentes (TCS) PhoP/Q e PmrA/B, medeiam essa resistência, promovendo a síntese e adição de L-Ara4N e PEtN ao lipídio A, diminuindo sua carga negativa e, portanto, sua afinidade com as polimixinas que é positivamente carregada (TRIMBLE et al., 2016).

Mutações nos mecanismos cromossômiais TCS PmrA/B, TCS PhoP/Q e TCS CrrA/B são associadas à resistência às polimixinas, por promoverem a alteração da carga de forma permanente (MCCONVILLE et al., 2020; CHENG et al., 2016). Até 2015, mecanismos citados foram identificados como os mecanismos de maior relevância no desenvolvimento de resistência às polimixinas. No entanto, desde então, outros mecanismos, como o gene de resistência *mcr-1*, descrito por Liu e colaboradores (2016) e a capacidade de liberar polissacarídeos capsulares, também foram associados à resistência às polimixinas (OLAITAN, MORAND, ROLAIN, 2014). A superexpressão de bombas de efluxo também é um mecanismo menos relevante isoladamente, mas que pode contribuir para a resistência a essa classe de drogas (SANCHÉZ et al., 2021).

#### **2.5. RESISTÊNCIA ÀS POLIMIXINAS EM ISOLADOS CLÍNICOS DE *K. PNEUMONIAE* NO BRASIL**

O uso das polimixinas, mesmo como última linha para tratar infecções graves por bactérias Gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos no Brasil resultou em um aumento no uso desses antibióticos e em taxas crescentes de resistência, especialmente em conjunto com a resistência aos carbapenêmicos (BOSZCZOWSKI, 2019; DA SILVA, 2020). O primeiro caso de resistência às polimixinas no Brasil foi relatado em 2006 (SAMPAIO, 2016). Os estudos posteriores documentaram aumento nas taxas de



resistência, atingindo 15% em 2013, conforme Pereira e colaboradores, em um estudo com isolados provenientes de diversos estados brasileiros. Em 2015 a taxa de resistência à polimixina B chegou a 27,1%, segundo Bartoletti e colaboradores, em um estudo realizado com isolados da cidade de São Paulo (PEREIRA, 2013; BARTOLETTI, 2020).

A resistência à polimixina em *K. pneumoniae* no Brasil é principalmente devido às alterações no gene *mgrB*, incluindo inativação por sequências de inserção (IS) como IS*Kpn13* e IS5, além de mutações pontuais deletérias e deleção total do gene (CANNATELLI et al., 2014). Além disso, co-resistência aos carbapenêmicos e outros mecanismos de resistência a  $\beta$ -lactâmicos foram frequentes devido a presença do gene *bla*<sub>KPC-2</sub>. Clones de alto risco mundialmente disseminados (BOWERS et al., 2015; DONG et al., 2018), como ST11, ST258 e ST345 também foram detectados. Alterações genéticas diferentes foram encontradas em isolados clonalmente relacionados. A tabela seguinte resume alguns dos principais achados dos estudos sobre as alterações em *mgrB* em *K. pneumoniae* clínicos no Brasil.

Tabela 1 – Alterações em *mgrB*/MgrB em isolados de *K. pneumoniae* do Brasil

| <i>mgrB</i> /MgrB  | Nº de isolados | Sequence Types                 | Outros mecanismos de resistência relevantes    | Ano de isolamento | Local              | Referência      |
|--|----------------|--------------------------------|--|-------------------|--------------------|-----------------|
| IS903  | 1              | 442                            | <i>bla</i> BKC-1                               | 2014              | SP                 | Martins, 2016   |
| IS903B; IS102; IS <i>Kpn26</i> ; IS5; IS10L; alterações nos aa 28 e 30 | 10             | 11, 17, 37, 340, 437, 514, 855 | <i>bla</i> KPC-2, <i>bla</i> CTX-M, <i>qnr</i> | 2009-2013         | DF, ES, PE, RJ, RS | Aires, 2017     |
| IS1R; IS <i>Kpn13</i>  | 2              | 11, 437                        | <i>bla</i> KPC-2, <i>bla</i> CTX-M             | 2012-2014         | SP                 | Pitt, 2018      |
| alterações nos aa 1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 19, 29 e 30                | 2              | 11, 273                        | <i>bla</i> KPC-2, <i>bla</i> CTX-M             | 2013-2014         | MS                 | Rodrigues, 2019 |

| <i>mgrB</i> /MgrB  | Nº de isolados | Sequence Types   | Outros mecanismos de resistência relevantes   | Ano de isolamento | Local | Referência        |
|--|----------------|------------------|---|-------------------|-------|-------------------|
| alterações nos aa 1, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53 e 54   | 4              | 11, 340, 437     | <i>blaKPC-2</i> ;<br><i>blaNDM</i> ;<br><i>blaCTX-M</i> ;<br><i>aac(6')Ib-cr</i>            | 2010-2013         | SP    | Boszczowski, 2019 |
| <i>ISKpn25</i> ; <i>IS903</i> ;<br><i>IS5-like</i> ;<br>alteração no aa 6  | 7              | 15, 152, 437     | <i>blaKPC-2</i> ;<br><i>blaCTX-M</i> ;<br><i>aac(6')Ib-cr</i> ;<br><i>qnr</i> ; <i>armA</i> | 2016-2017         | RJ    | Longo, 2020       |
| <i>IS903</i>   | 1              | 54               | <i>blaKPC-2</i> ;<br><i>blaCTX-M</i> ;<br><i>qnr</i>  | 2016              | PE    | Rocha, 2020       |
| <i>ISKpn13</i>   | 1              | 11               | <i>blaCTX-M</i> ;<br><i>aac(6')Ib-cr</i>  | 2006              | PR    | Palmeiro, 2019    |
| <i>ISEcp1</i> ;<br><i>ISKpn13</i> ;<br><i>ISKpn18</i> ; <i>IS903</i> ;<br><i>IS5-like</i> ;<br>alterações nos aa 3 e 30                                    | 29             | 11, 15, 258, 345 | <i>blaKPC-2</i> ;<br><i>blaCTX-M</i> ;<br><i>qnr</i> ; <i>rmtB</i> ;<br><i>rmtD</i>         | 2015-2016         | MS    | Silva, 2020       |
| deleção de 12 nucleotídeos;<br><i>IS903b</i> ;<br><i>ISKpn13</i> ;<br>alteração no aa 35   | 1              | 11               | <i>blaKPC-2</i> ;<br><i>blaCTX-M</i>  | 2015              | MG    | Ferreira, 2018    |
| <i>IS903b</i> ;<br><i>ISKpn13</i> ;<br>alteração no aa 35  | 5              | -                | <i>blaKPC-2</i>   | 2012-2014         | SP    | Braun, 2016       |
| <i>ISEcp1</i> ; <i>ISAs22</i> ;<br><i>ISSen4</i> ;<br><i>ISKpn13</i> ;<br><i>ISKpn26</i> ; <i>IS102</i> ;<br><i>IS903</i> ; <i>IS903B</i> ;<br><i>IS26</i> | 42             | -                | <i>blaKPC-2</i> ;<br><i>blaNDM</i>  | 2014–2016         | DF    | Silva, 2021       |

| <i>mgrB</i> /MgrB   | Nº de isolados | Sequence Types                     | Outros mecanismos de resistência relevantes        | Ano de isolamento      | Local | Referência       |
|---|----------------|------------------------------------|--|------------------------|-------|------------------|
| Deleção de ~1,3 kb contendo genes <i>mgrB</i> , <i>yebO</i> , <i>yobH</i> e <i>kdgR</i> | 1              | 15                                 | <i>blaKPC-2</i>                                    | -                      | RJ    | Longo, 2021      |
| IS5-like  | 1              | 423                                | <i>blaKPC-2</i>                                    | 2013                   | PE    | Silva, 2018      |
| deleção do gene; IS <i>Kpn13</i> ; IS5; IS3; IS <i>Kpn26</i> ;                          | 12             | 437, 11, 16, 340                   | <i>blaKPC</i> , <i>blaNDM</i> , <i>blaCTX-M</i>    | 2013-2015              | RS    | Pancotto, 2020   |
| IS1A; ISAs22; IS <i>Kpn26</i> ; IS1R;   | 35             | 11, 437, 16                        | <i>blaKPC-2</i>                                    | 2011-2015              | SP    | Bartoletti, 2020 |
| deleção do gene;  | 12             | 437, 258, 340, 437, 11, 15, 16, 20 | <i>blaTEM</i> , <i>blaSHV-11</i> , <i>blaKPC-2</i> | 2009-2015              | SP    | Braun, 2016      |
| IS2I, C39Y, deleção e interrupção do gene   | 5              | 437, 23, 16, 11                    | <i>blaTEM</i> , <i>blaSHV-11</i> , <i>blaKPC-2</i> | 2011, 2012, 2013, 2015 | SP    | Higashino, 2019  |
| IS1-like  | 2              | -                                  | KPC-2  | -                      | RS    | Zavascki, 2017   |

Fonte: Autoria própria.

Os genes *mcr* são responsáveis pela resistência às polimixinas em todo o mundo, embora a prevalência seja baixa na América Latina, há indícios de crescimento (QUIROGA, NASTRO, DI CONZA, 2019). No Brasil, foram identificados alguns isolados clínicos de *K. pneumoniae* portando *mcr-1*, e outros genes *mcr* também já foram encontrados em diferentes espécies e fontes (LING et al., 2020). O principal clone associado a *mcr-1* foi o ST437, e o isolado mais antigo, portanto esse gene foi de 2014 (DALMOLIN et al., 2018). A tabela abaixo contém estudos encontrados sobre *mcr* em isolados clínicos de *K. pneumoniae* no Brasil e seus achados.

Tabela 2 - Detecção do gene *mcr* em isolados de *K. pneumoniae* no Brasil

| <i>mcr/MCR</i> | Nº de isolados | Sequence Types | Outros mecanismos de resistência relevantes                 | Ano do isolado | Local | Referência      |
|----------------|----------------|----------------|---|----------------|-------|-----------------|
| <i>mcr-1</i>   | 2              | 101            | -   | 2016           | PB    | Neto, 2019      |
| <i>mcr-1</i>   | 2              | 437, 16        | <i>blaKPC-2, blaCTX-M-2, blaOXA-2, blaSHV-11, blaTEM-1B</i> | 2011, 2015     | SP    | Higashino, 2019 |
| <i>mcr-1</i>   | 2              | 11             | CTX-M, TEM, SHV   | 2016, 2017     | SP    | Nagano, 2019    |
| <i>mcr-1</i>   | 2              | 392            | <i>blaKPC, blaTEM-1, blaOXA-1, blaSHV-11, blaCTX-M-15</i>   | 2016           | ES    | Aires, 2017     |
| <i>mcr-1</i>   | 1              | 437            | <i>blaKPC</i>   | 2014           | RS    | Dalmolin, 2018  |
| <i>mcr-1</i>   | 3              | -              | -   | 2014-2016      | DF    | Da Silva, 2021  |
| <i>mcr-1</i>   | 1              | 15             | <i>blaTEM-1B; blaSHV-28; blaMIR-2; tetA; tetB</i>           | 2016           | PE    | Rocha, 2020     |

Fonte: Autoria própria.

Outros mecanismos de resistência às polimixinas em *K. pneumoniae* também foram descritos no Brasil, como mutações deletérias em *pmrA* e *pmrB* (HIGASHINO et al., 2019; AIRES et al., 2016), que foram detectadas em isolados juntamente com outros mecanismos de resistência, principalmente KPC e CTX-M. Essas mutações são predominantemente alterações pontuais e não da inserção de sequências de nucleotídeos. Na região Centro-Oeste do Brasil, esses mecanismos foram mais prevalentes do que as alterações em *mgrB* (RODRIGUES et al., 2019; SILVEIRA et al., 2021). Diferentes mutações deletérias foram encontradas em *pmrA*, principalmente em coexistência com outros genes de resistência. Além disso, uma mutação pontual em *PhoP* também foi encontrada em um isolado, juntamente com a expressão de KPC, conforme Braun e colaboradores (2016).

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, os mecanismos de resistência mais frequentes estão relacionados a mutações nos TCS ligados à modificação do LPS, principalmente o *mgrB*. Embora o gene plasmidial *mcr* seja pouco prevalente entre isolados clínicos de *K. pneumoniae* no país a sua capacidade de disseminação horizontal destaca-o como um mecanismo a ser vigiado. A resistência simultânea à polimixinas e carbapenêmicos foi detectada em grande parte dos estudos e se associava, em muitos casos, à resistência a outras classes de antimicrobianos como quinolonas e aminoglicosídeos. Mutações como T157P em *pmrB* e IS3 em *mgrB* foram notificadas, bem como novos clones ST345 e ST437, reafirmando a coexistência de diferentes mecanismos que agravavam o risco de infecção por esses ST no país.

Portanto, faz-se necessário que haja maior coleta de dados a respeito da resistência às polimixinas em *K. pneumoniae*, principalmente na região Norte do Brasil. Além disso, é preciso a adoção de ações mais enfáticas de vigilância microbiológica da resistência às polimixinas, principalmente quando associada a clones de alto risco ou associada a outros mecanismos de resistência, como KPC, NDM, CTX-M e mecanismos de resistência a aminoglicosídeos e quinolonas.

### REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **NOTA TÉCNICA N° 1/2013: Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes**. 1 ed. Brasília: Anvisa, 2013.
- AIRES, Caio Augusto Martins et al. Emergence of the plasmid-mediated *mcr-1* gene in clinical KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 392 in Brazil. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 61, n. 7, 2017.
- AIRES, Caio Augusto Martins et al. *mgrB* mutations mediating polymyxin B resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolates from rectal surveillance swabs in Brazil. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 11, p. 6969-6972, 2016.
- AKAJAGBOR, Darowan S. et al. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. **Clinical infectious diseases**, v. 57, n. 9, p. 1300-1303, 2013.



- ANDRADE, Ferdinando F. et al. Colistin Update on Its Mechanism of Action and Resistance, Present and Future Challenges. **Microorganisms**, v. 8, n. 11, p. 1716, 2020.
- ANTONIADOU, Anastasia et al. Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, n. 4, p. 786-790, 2007.
- ARONSON, Jeffrey K. **Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions**. 15. ed. Elsevier, 2015.
- BARTOLLETI, Flávia et al. Polymyxin B resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, São Paulo, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 22, n. 10, p. 1849, 2016.
- BARTOLLETI, Flávia. **Avaliação da relação genética e perfil de sensibilidade de *Klebsiella pneumoniae* resistentes à polimixina B**. 2016. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-21122016-103009/pt-br.php>. Acesso em: 25 abr. 2021.
- BOSZCZOWSKI, Icaro et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: genetic diversity, mechanisms of resistance to polymyxins and clinical outcomes in a tertiary teaching hospital in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61, 2019.
- BRAUN, Graziela et al. In-vivo emergence of polymyxin-B-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients with bloodstream infections. **Journal of Hospital Infection**, v. 94, n. 4, p. 338-340, 2016.
- BRAUN, Graziela et al. Temporal evolution of polymyxin B-resistant *Klebsiella pneumoniae* clones recovered from blood cultures in a teaching hospital during a 7-year period. **International journal of antimicrobial agents**, v. 51, n. 3, p. 522-527, 2018.
- BRAUN, Graziela. **Panorama da resistência à polimixina B em isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* obtidos em um complexo hospitalar da cidade de São Paulo**. 2016. 77 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: [https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id\\_trabalho=4988473](https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=4988473). Acesso em: 25 abr. 2021.
- BRUNTON, Laurence L. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.



- BUSH, Karen; JACOBY, George A. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969-976, 2010.
- CAI, Jia Chang et al. Detection of KPC-2 and qnrS1 in clinical isolates of *Morganella morganii* from China. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 73, n. 2, p. 207-209, 2012.
- CANNATELLI, Antonio et al. MgrB inactivation is a common mechanism of colistin resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* of clinical origin. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 58, n. 10, p. 5696-5703, 2014.
- CANNATELLI, Antonio et al. Polymyxin resistance caused by mgrB inactivation is not associated with significant biological cost in *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 59, n. 5, p. 2898-2900, 2015.
- CHENG, Yi-Hsiang et al. Amino acid substitutions of CrrB responsible for resistance to colistin through CrrC in *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 6, p. 3709-3716, 2016.
- CHENG, Yi-Hsiang et al. Colistin resistance mechanisms in *Klebsiella pneumoniae* strains from Taiwan. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 59, n. 5, p. 2909-2913, 2015.
- CUI, Xiaoyan; ZHANG, Haifang; DU, Hong. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: detection and antimicrobial therapy. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 1823, 2019.
- DA SILVA, Daniely Martins et al. Insertion sequences disrupting mgrB in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 24, p. 53-57, 2021.
- DA SILVA, Hemilly Rayanne Ferreira et al. Colistin-resistant KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST423 harboring an IS5-like element in the mgrB gene isolated from cerebrospinal fluid. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 91, n. 2, p. 184-185, 2018.
- DA SILVA, Kesia Esther et al. Molecular and epidemiological surveillance of polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from Brazil with multiple mgrB gene mutations. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 310, n. 7, p. 151448, 2020.
- DAI, Chongshan et al. Molecular mechanisms of neurotoxicity induced by polymyxins and chemoprevention. **ACS chemical neuroscience**, v. 10, n. 1, p. 120-131, 2018.
- DALMOLIN, Tanise V.; DE LIMA-MORALES, Daiana; BARTH, Afonso L. Plasmid-mediated colistin resistance: what do we know?. **Journal of Infectiology**, v. 1, n. 2, 2018.



- DALMOLIN, Tanise Vendruscolo et al. Acquisition of the mcr-1 gene by a high-risk clone of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST437/CC258, Brazil. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 90, n. 2, p. 132-133, 2018.
- DAVID, Sophia et al. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. **Nature microbiology**, v. 4, n. 11, p. 1919-1929, 2019.
- EL DIB, Regina et al. **Guia prático de medicina baseada em evidências**. Coleção PROEX Digital (UNESP), 2014.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. **Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)**, 2017.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2019. **Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)**, 2020.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Categorisation of antibiotics in the European Union. **European Medicines Agency**. 2019.
- FALAGAS, Matthew E.; KASIAKOU, Sofia K. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. **Critical care**, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2006.
- FALAGAS, Matthew E.; KASIAKOU, Sofia K.; SARAVOLATZ, Louis D. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. **Clinical infectious diseases**, v. 40, n. 9, p. 1333-1341, 2005.
- FERNANDES, Miriam R. et al. Silent dissemination of colistin-resistant *Escherichia coli* in South America could contribute to the global spread of the mcr-1 gene. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 17, p. 30214, 2016.
- FERREIRA, Melina Lorraine et al. Detection of ISEcp1-associated Bla CTX-M-15-mediated Resistance to Colistin in KPC-producing *Klebsiella Pneumoniae* Isolates. **International journal of antimicrobial agents**, v. 51, n. 5, p. 810-811, 2018.
- GAIBANI, Paolo et al. In vitro activity and post-antibiotic effects of colistin in combination with other antimicrobials against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 7, p. 1856-1865, 2014.
- GIANI, Tommaso et al. Large nosocomial outbreak of colistin-resistant, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* traced to clonal expansion of an mgrB deletion mutant. **Journal of clinical microbiology**, v. 53, n. 10, p. 3341-3344, 2015.



- HAEILI, Mehri et al. MgrB alterations mediate colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolates from Iran. **Frontiers in microbiology**, v. 8, p. 2470, 2017.
- HAMMOUDI HALAT, Dalal; AYOUB MOUBARECK, Carole. The current burden of carbapenemases: Review of significant properties and dissemination among gram-negative bacteria. **Antibiotics**, v. 9, n. 4, p. 186, 2020.
- HIGASHINO, Hermes Ryoiti et al. Colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* co-harboring KPC and *mcr-1* in a hematopoietic stem cell transplantation unit. **Bone marrow transplantation**, v. 54, n. 7, p. 1118-1120, 2019.
- IRRGANG, Alexandra et al. Prevalence of *mcr-1* in *E. coli* from livestock and food in Germany, 2010–2015. **PloS one**, v. 11, n. 7, p. e0159863, 2016.
- JAYOL, Aurélie et al. Heteroresistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae* associated with alterations in the PhoPQ regulatory system. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 59, n. 5, p. 2780-2784, 2015.
- JAYOL, Aurélie et al. Resistance to colistin associated with a single amino acid change in protein PmrB among *Klebsiella pneumoniae* isolates of worldwide origin. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 58, n. 8, p. 4762-4766, 2014.
- JEANNOT, Katy; BOLARD, Arnaud; PLESIAT, Patrick. Resistance to polymyxins in Gramnegative organisms. **International journal of antimicrobial agents**, v. 49, n. 5, p. 526-535, 2017.
- KEYNAN, Yoav; RUBINSTEIN, Ethan. The changing face of *Klebsiella pneumoniae* infections in the community. **International journal of antimicrobial agents**, v. 30, n. 5, p. 385-389, 2007.
- KNOTHE, H. et al. Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, cefamandole and ceftazidime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. **Infection**, v. 11, n. 6, p. 315-317, 1983.
- LEE, Chang-Ro et al. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 895, 2016.
- LI, Zekun et al. Emergent polymyxin resistance: end of an era?. In: **Open forum infectious diseases**. US: Oxford University Press, 2019. p. ofz368.
- LIM, Lauren M. et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 30, n. 12, p. 1279-1291, 2010.
- LING, Zhuoren et al. Epidemiology of mobile colistin resistance genes *mcr-1* to *mcr-9*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 11, p. 3087-3095, 2020.



- LIU, Yi-Yun et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **The Lancet infectious diseases**, v. 16, n. 2, p. 161-168, 2016.
- LIVERMORE, D. M. Beta-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 41, n. 4, p. 25-41, 1998.
- LIVERMORE, David M. et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 59, n. 2, p. 165-174, 2007. LOMONACO, Sara et al. Resistome of carbapenem-and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. **PLoS One**, v. 13, n. 6, p. e0198526, 2018.
- LONGO, Luís G. A. et al. Colistin resistance emerges in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Rio de Janeiro, Brazil. **International journal of antimicrobial agents**, v. 54, n. 5, p. 579-586, 2019.
- LONGO, Luís G. A. et al. Emergence of mgrB locus deletion mediating polymyxin resistance in pandemic KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 lineage. **Journal of Medical Microbiology**, v. 70, n. 3, p. 001309, 2021.
- MARÇAL, Tássia Vieira Goularte et al. Incidência de KPC (*Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase) em adultos internados em hospitais nas regiões do Brasil de 2006 a 2016: revisão bibliográfica. **Saúde Coletiva (Barueri)**, v. 11, n. 62, p. 5174-5191, 2021.
- MARTINS, Willames MBS et al. Frequency of BKC-1-producing *Klebsiella* species isolates. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 8, p. 5044-5046, 2016.
- MATSUMURA, Yasufumi et al. Global molecular epidemiology of IMP-producing Enterobacteriaceae. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 61, n. 4, 2017.
- MCCONVILLE, Thomas H. et al. CrrB Positively Regulates High-Level Polymyxin Resistance and Virulence in *Klebsiella pneumoniae*. **Cell reports**, v. 33, n. 4, p. 108313, 2020.
- MENDES, C. A. et al. Polymyxins-a review focusing on their nephrotoxicity. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, n. 6, p. 752-8, 2010.
- MITROPHANOV, Alexander Y. et al. Evolution and dynamics of regulatory architectures controlling polymyxin B resistance in enteric bacteria. **PLoS Genet**, v. 4, n. 10, p. e1000233, 2008.
- MOELLERING JR, Robert C.; ELIOPOULOS, George M.; SENTOCHNIK, Deborah E. The carbapenems: new broad spectrum  $\beta$ -lactam antibiotics. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 24, n. suppl\_A, p. 1-7, 1989. MUNOZ-PRICE, L. Silvia et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella*



pneumoniae carbapenemases. **The Lancet infectious diseases**, v. 13, n. 9, p. 785-796, 2013.

JEON, Jeong Ho et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 5, p. 9654-9692, 2015.

NAGANO, Debora Satie. **Caracterização epidemiológica e microbiológica da disseminação do gene de resistência plasmidial à colistina, mcr-1, no Hospital das Clínicas da FMUSP**. 2019. 90 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

NETO, Lauro Vieira Perdigão et al. Simultaneous colonization by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* harboring mcr-1 in Brazil. **Infection**, v. 47, n. 4, p. 661-664, 2019.

NI, Wentao et al. Efficacy of polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 2, p. 170-180, 2015.

OLAITAN, Abiola O.; MORAND, Serge; ROLAIN, Jean-Marc. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. **Frontiers in microbiology**, v. 5, p. 643, 2014.

OLAITAN, Abiola Olumuyiwa et al. Clonal transmission of a colistin-resistant *Escherichia coli* from a domesticated pig to a human in Laos. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 12, p. 3402-3404, 2015.

OLIOTA, Ana F. et al. Nephrotoxicity prevalence in patients treated with polymyxins: a systematic review with meta-analysis of observational studies. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 94, n. 1, p. 41-49, 2019.

PALMEIRO, Jussara Kasuko et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in a Brazilian tertiary hospital. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 1669, 2019.

PANCOTTO, Lisiane Rech. **Caracterização molecular de isolados de *Klebsiella pneumoniae* resistentes às polimixinas**. 2020. 69 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/216888>. Acesso em: 25 abr. 2021.

PAPP-WALLACE, Krisztina M. et al. Carbapenems: past, present, and future. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 55, n. 11, p. 4943-4960, 2011.

PATERSON, David L.; HARRIS, Patrick NA. Colistin resistance: a major breach in our last line of defence. **The Lancet infectious diseases**, v. 16, n. 2, p. 132-133, 2016.

- PEREIRA, Polyana Silva et al. Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 2, p. 312-316, 2013
- PITT, Miranda E. et al. Multifactorial chromosomal variants regulate polymyxin resistance in extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Microbial genomics**, v. 4, n. 3, 2018.
- POIREL, Laurent et al. Genetic features of MCR-1-producing colistin-resistant *Escherichia coli* isolates in South Africa. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 7, p. 4394-4397, 2016.
- POIREL, Laurent et al. The mgrB gene as a key target for acquired resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 1, p. 75-80, 2015.
- QUEENAN, Anne Marie; BUSH, Karen. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. *Clinical microbiology reviews*, v. 20, n. 3, p. 440-458, 2007. QUIROGA, Cecilia; NASTRO, Marcela; DI CONZA, José. Current scenario of plasmidmediated colistin resistance in Latin America. **Revista Argentina de microbiologia**, v. 51, n. 1, p. 93-100, 2019.
- QURESHI, Shahab. *Klebsiella Infections*. 2019. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/219907-overview#a4>. Acesso em: 07 jan. 2021. RAZAVI NIKOO, Hadi; ARDEBILI, Abdollah; MARDANEH, Jalal. Systematic review of antimicrobial resistance of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates in Iran: an update. **Microbial Drug Resistance**, v. 23, n. 6, p. 744-756, 2017.
- REED, Michael D. et al. The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 41, n. 6, p. 645-654, 2001.
- ROCHA, Igor Vasconcelos et al. Diverse and emerging molecular mechanisms award polymyxins resistance to Enterobacteriaceae clinical isolates from a tertiary hospital of Recife, Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 85, p. 104584, 2020.
- RODRIGUES, Ana Claudia Souza et al. Non-clonal occurrence of pmrB mutations associated with polymyxin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, 2019.
- RODRIGUES, Ana Claudia Souza et al. Non-clonal occurrence of pmrB mutations associated with polymyxin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, 2019.
- ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paulista de enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007.



- SABNIS, Akshay et al. Colistin kills bacteria by targeting lipopolysaccharide in the cytoplasmic membrane. **bioRxiv**, p. 479618, 2019.
- SAMPAIO, Jorge Luiz Mello; GALES, Ana Cristina. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on  $\beta$ -lactams and polymyxins. **Brazilian journal of microbiology**, v. 47, p. 31-37, 2016.
- SÁNCHEZ, María Blanca et al. The Acquisition of Colistin Resistance Is Associated to the Amplification of a Large Chromosomal Region in *Klebsiella pneumoniae* kp52145. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 2, p. 649, 2021.
- SILVEIRA, Melise Chaves et al. Genetic Basis of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Bacteria Isolated From Bloodstream in Brazil. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 283, 2021.
- SOBEK, V. Arrest of respiration induced by polypeptide antibiotics. **Arzneimittelforschung**, v. 32, n. 3, p. 235-237, 1982.
- TRIMBLE, Michael J. et al. Polymyxin: alternative mechanisms of action and resistance. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 6, n. 10, p. a025288, 2016.
- TZOUVELEKIS, L. S. et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clinical microbiology reviews*, v. 25, n. 4, p. 682-707, 2012. VELKOV, Tony et al. Structure– activity relationships of polymyxin antibiotics. **Journal of medicinal chemistry**, v. 53, n. 5, p. 1898-1916, 2010.
- WANG, Chengcheng et al. Identification of novel mobile colistin resistance gene mcr-10. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 508-516, 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Antimicrobial resistance: global report on surveillance**. World Health Organization, 2014.
- WRIGHT, Meredith S. et al. Genomic and transcriptomic analyses of colistin-resistant clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* reveal multiple pathways of resistance. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 59, n. 1, p. 536-543, 2015.
- YE, Huiyan et al. Diversified mcr-1-harboring plasmid reservoirs confer resistance to colistin in human gut microbiota. **MBio**, v. 7, n. 2, 2016.
- YIGIT, Hesna et al. Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 45, n. 4, p. 1151-1161, 2001. YU, Zhiliang et al. Antibacterial mechanisms of polymyxin and bacterial resistance. **Biomed Res Int**, v. 2015, n. 679109, 2015.
- ZAVASCKI, Alexandre P. et al. Emergence of polymyxin B resistance in a polymyxin B-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* causing bloodstream



infection in a neutropenic patient during polymyxin B therapy. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 90, n. 2, p. 134-138, 2018.

ZAVASCKI, Alexandre P.; NATION, Roger L. Nephrotoxicity of polymyxins: is there any difference between colistimethate and polymyxin B?. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 61, n. 3, 2017.

ZAVASCKI, Alexandre et al. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 60, n. 6, p. 1206-1215, 2007.

## A INFECÇÃO PELO VÍRUS HPV E O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO NO CONTEXTO BRASILEIRO

HPV INFECTION AND CERVICAL CANCER IN BRAZILIAN CONTEXT

DOI: 10.51859/AMPLA.DIP3118-5

Liana Alves de Freitas Soares Borges<sup>2,3</sup>

Marina Gomes Silva<sup>2,3</sup>

Luan Nogueira Duarte<sup>2,3</sup>

Maria Solange Nogueira Sampaio<sup>2</sup>

Yuri Borges Morais<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Professor. Centro Universitário Christus – Unichristus

<sup>2</sup> Discente do Curso de Medicina. Centro Universitário Christus – Unichristus

<sup>3</sup> Liga Acadêmica de Radiologia e Diagnóstico por Imagem – LARDI

<sup>4</sup> Instituto Superior de Ciências Biomédicas – ISCB. Universidade Estadual do Ceará – UECE

### RESUMO

O câncer de colo de útero ou câncer cervical é uma neoplasia que atinge mulheres e o principal fator de risco é a infecção persistente pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) de alto risco oncogênico (tipos 16 e 18). Deve-se destacar que a infecção por esse vírus é muito frequente e na maioria das vezes não causa doença pois ocorre pelos tipos de baixo risco. Diante disso, ressalta-se a importância da realização do exame preventivo. O método principal e amplamente utilizado para rastreamento do câncer de colo do útero é o teste de Papanicolaou (exame citopatológico do colo do útero) que, no Brasil, é oferecido à mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos e que já tiveram atividade sexual. A rotina recomendada para o rastreamento no Brasil é a repetição do exame Papanicolaou a cada três anos, após dois exames normais consecutivos realizados com um intervalo de um ano. O presente estudo tem como objetivo mapear os principais pontos acerca do rastreio visando a prevenção. Além disso, proporcionar uma visão abrangente do contexto da patogenia do HPV e abordar dados epidemiológicos brasileiros frente à infecção pelo HPV e o câncer de colo de útero. Dessa forma, nota-se que evidências presentes na literatura sugerem que apesar dos desafios na cobertura do rastreio, o grande potencial de detecção e tratamento precoce é uma das maiores vantagens na luta contra a alta mortalidade do câncer de colo de útero, devendo ser fortalecido e reforçado em todo atendimento à saúde da mulher.

**Palavras-chave:** Vírus HPV. Neoplasia do Colo do Útero. Câncer. Brasil.

### ABSTRACT

Cervical cancer is a neoplasm that affects women and the main risk factor is persistent infection by the Human Papilloma Virus (HPV) of high oncogenic risk (types 16 and 18). It should be noted that infection with this virus is very frequent and most of the time does not cause disease, as it occurs with the low-risk types. In view of this, the importance of carrying out the preventive examination is emphasized. The main and widely used method for screening for cervical cancer is the Papanicolaou test (cytopathological examination of the cervix) which, in Brazil, is offered to women aged 25 to 64 years and who have already had sexual activity. The routine recommended for screening in Brazil is the repetition of the Papanicolaou exam every three years, after two consecutive normal exams performed with an interval of one year. This study aims to map the main points about screening for prevention. In addition, provide a comprehensive view of the context of HPV pathogenesis and address Brazilian epidemiological data on HPV infection and cervical cancer. Thus, it is noted that evidence in the literature suggests that despite the challenges in screening coverage, the great potential for early detection and treatment is one of the greatest advantages in the fight against the high mortality of cervical cancer, and should be strengthened and reinforced in all assistance to women's health.

**Keywords:** Papillomaviruses. Uterine cervical neoplasm. Cancer. Brazil.



## 1. INTRODUÇÃO

Após a descoberta da íntima relação da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV = *Human Papilloma Virus*) com o desenvolvimento do Câncer de Colo Uterino (CCU), o atendimento de saúde em ginecologia se tornou uma etapa essencial na prevenção contra esse agravo que é, ainda hoje, um problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Sendo ainda uma das neoplasias com maior mortalidade entre o sexo feminino, é de suma importância o entendimento da patologia, dos vírus e suas possíveis complicações, bem como o rastreamento de condições precoces que permitam a intervenção e o tratamento com melhor sobrevida dessas mulheres.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

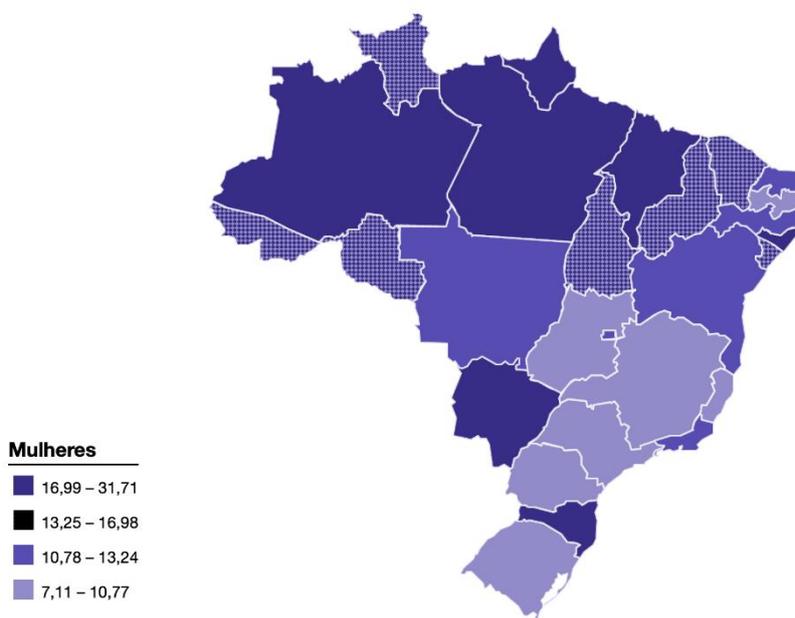
### 2.1. EPIDEMIOLOGIA

O câncer de colo uterino se configura como um importante problema de saúde pública, principalmente em decorrência da crescente exposição a fatores de risco ambientais e da modificação de hábitos de vida da população (NORONHA *et al.*, 1999). Em 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou que 85% das mortes por câncer de colo de útero ocorrem em países de média e baixa renda. Dados recentes apontam que mais de 250 mil mulheres morrem por ano deste tipo de câncer.

No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre as mulheres. Para o ano de 2023 foram estimados 17.010 casos novos, o que representa um risco considerado de 13,25 novos casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022).

A incidência do CCU vem diminuindo, nas últimas décadas, nos países que passam por processo de transição socioeconômica. Tal fato reflete, sobretudo, a instituição de programas de prevenção. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o rastreamento do câncer cervical através da realização do exame Papanicolau a intervalos anuais, passando a ser trienal após 2 exames consecutivos negativos, em mulheres que já iniciaram a vida sexual e que estejam na faixa etária de 25 a 64 anos. Essa neoplasia apresenta alto potencial de prevenção e cura quando diagnosticada precocemente (INCA, 2015; BRASIL, 2013).

Figura 1 – Representação espacial das taxas estimadas de incidência por neoplasia maligna do colo do útero, ajustadas por idade pela população mundial, por 100 mil mulheres, segundo Unidade da Federação, 2023.



Fonte: INCA, 2022.

Segundo a OMS, uma cobertura de 80% da população de risco pelo exame preventivo seria suficiente para reduzir de maneira significativa a incidência e a mortalidade pelo câncer cervical. O exame preventivo tem sido mundialmente reconhecido como método seguro e eficiente para detecção precoce desse tipo de câncer. A efetividade da detecção precoce de lesões precursoras através desse exame, conjuntamente ao tratamento em seus estágios iniciais, tem resultado numa diminuição de até 90% nas taxas de incidência do câncer cervical invasor, quando o rastreamento apresenta boa cobertura e é realizado dentro dos parâmetros de qualidade (NASCIMENTO *et al.*, 2015; OMS, 2012).

O desconhecimento da mulher sobre o câncer cervical e seus mecanismos de prevenção relaciona-se à baixa adesão ao programa preventivo pela população, sobretudo a de baixa renda. O conhecimento técnico, científico e epidemiológico do câncer cervical encontra-se bem elucidado e é importante aprimorá-lo cada vez mais. Entretanto, necessita-se compreender melhor os aspectos influenciadores da não realização do exame citopatológico e o que o público feminino sabe sobre esse exame e sobre a doença, vislumbrando que essas abordagens possam obter melhores

resultados frente ao atual cenário de incidência e mortalidade por câncer do colo do útero (GOULART, 2014).

A educação em saúde é indispensável quando almeja-se a prevenção do CCU, e as ações educativas e preventivas devem ser desenvolvidas de maneira ininterrupta na vida da mulher. Destarte, educar, ensinar e informar as mulheres quanto às medidas de prevenção dessa enfermidade é também sensibilizá-las de seu papel de sujeitos responsáveis por sua saúde e bem-estar. Quando se fala em câncer cervical, investir em medidas preventivas é conseqüentemente reduzir as taxas de incidência e melhorar a qualidade de vida dessas mulheres (SOARES *et al.*, 2010).

## 2.2. O VÍRUS HPV

O HPV pertencente à família dos *Papovavírus* ou *Papilomaviridae* é responsável por uma infecção de transmissão sexual, conhecida como condiloma acuminado ou verruga genital ou também chamada de crista de galo. Há cerca de 120 tipos, sendo que 36 deles podem infectar o trato genital. A transmissão do HPV acontece por contato direto com a pele infectada; já a transmissão dos HPVs genitais acontece por meio das relações sexuais, podendo causar lesões na vagina, no colo do útero, no pênis e ânus. Também existem estudos que demonstram a presença rara dos vírus na pele, na laringe (cordas vocais) e no esôfago (MELLO *et al.*, 2010).

Todos os HPV pertencem à família *Papillomaviridae*, que inclui 16 diferentes gêneros. Destes, o gênero *Alphapapillomavirus* está associado a verrugas genitais, sendo HPV 6 e 11 os de baixo risco e HPV 16 e 18 os de alto risco de malignidade. O gênero *Betapapillomavirus* está associado a verrugas, papiloma e tumores malignos. Esse vírus apresenta dupla fita de Ácido Desoxirribonucleico (DNA), trata-se de um vírus não envelopado, pequeno, possui simetria icosaédrica, com 55 nanômetros de diâmetro, genoma de aproximadamente 8.000 pares de base, composto por uma membrana externa que recobre a estrutura viral. São vírus que penetram nas células humanas, as utilizam para se multiplicar e, em geral, destroem as células hospedeiras. Como outros tipos de vírus, permanecem incubados e podem reaparecer com a imunidade baixa. Apresentam tropismo pela pele e mucosas podendo causar crescimento anormal de células malignas e benignas (SILVA *et al.*, 2003).



De acordo com a OMS, o HPV representa um grupo de vírus muito comum no mundo. A Organização aponta para a existência de mais de cem tipos de vírus HPV, dentre os quais pelo menos treze apresentam potencial cancerígeno. Os tipos de HPV, segundo Diógenes, Varela e Barroso (2006), estão divididos em dois grupos, de acordo com seu potencial oncogênico.

Os de baixo risco estão relacionados a lesões benignas, tais como condiloma, e também à neoplasia intraepitelial cervical – NIC I. Os de médio-alto risco são os números 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 e 59, relacionados às lesões de alto grau NIC II, NIC III e câncer. Destes, os números 16 e 18 são os que estão mais associados com o câncer de colo de útero (DIÓGENES *et al.*, 2006).

A infecção pelo HPV é considerada atualmente a Infecção Sexualmente Transmissível (IST) com maior prevalência em todo o mundo, e, depois do câncer de mama, é um dos principais responsáveis pelas mortes do sexo feminino. O HPV está associado ao câncer cervical que é a consequência do aparecimento de células anormais que se divide e invade outros tecidos, um importante problema de saúde pública (OMS, 2012).

O papilomavírus pode se expressar de três formas distintas: a clínica, onde predominam as lesões vegetantes - exofíticas observadas a olho nu, não restritas às regiões genitais, podendo ser encontrada em outras partes do corpo, inclusive no interior de cavidades; a subclínica, somente diagnosticada com auxílio de instrumentos óticos especiais (colposcópico, lupas), após o emprego de ácido acético a 3%; e a forma latente, apenas diagnosticada através da identificação do DNA viral (captura híbrida, PCR e outras). (CARVALHO, 2002; QUEIROZ *et al.*, 2006).

De fato, conforme o INCA (2015), a infecção por vírus HPV é um fator necessário para o desenvolvimento de câncer de colo de útero, porém não é suficiente para que essa neoplasia se desenvolva. Nesse aspecto, ainda de acordo com informações do INCA, a infecção por HPV embora seja comum, na maioria das vezes possui caráter transitório, uma vez que regride espontaneamente na maior parte dos casos, sendo combatida pelo sistema imunológico do indivíduo. De acordo com a OMS, a maioria das infecções causadas por HPV geralmente desaparecem num período que varia de alguns meses até cerca de dois anos, o que ocorre em 90% dos casos.



De acordo com a OMS, o desenvolvimento do câncer cervical em mulheres que apresentam sistema imunológico normal dá-se em cerca de 15 a 20 anos. Já para mulheres que apresentam sistema imunológico debilitado, como no caso de mulheres infectadas pelo vírus HIV e que não recebem tratamento, o desenvolvimento dessa neoplasia pode ocorrer de forma mais rápida, geralmente leva entre 5 e 10 anos.

### **2.3. FISILOGIA DA INFECÇÃO E DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER**

A histologia do o colo uterino se divide em ectocérvice e endocérvice, sendo essas porções altamente diferenciadas histologicamente. A ectocérvice é composta por células basais, parabasais, intermediárias e superficiais, sendo estas organizadas em padrão crescente de maturidade e decrescente de potencial mitótico. A endocérvice é unicamente composta por células endocervicais, substituídas por células de reserva. Essas duas camadas unem-se na junção escamocolunar.

Atualmente, a fisiopatologia do câncer de colo de útero se define pela somatória de fatores ambientais e genéticos, constituindo um importante padrão patológico multifatorial. Acerca de seus fatores de exposição ambiental, cita-se a infecção pelo HPV como a mais prevalente infecção associada em casos de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), estando presente em cerca de 70 de cada 100 pacientes, com ênfase nos subtipos virais 16 e 18. Esse patógeno apresenta elevada afinidade com tecidos epiteliais e seu maior risco se associa à cronicidade de seu contato, pois ocorre maior ação nas células do cérvix que promovem alterações moleculares precursoras de neoplasias.

Ademais, é perceptível que a infecção pelo HPV, embora vista como preponderante, não é a única responsável pelo alastramento fisiopatológico. Assim sendo, coinfeções podem corroborar com esse recorte, promovendo inflamação e destruição arquitetural da camada protetora da mucosa, o que concatena na maior adesão e efetividade do vírus sob o corpo.

A história social da paciente também é outro elemento de importância. O tabagismo libera uma série de substâncias carcinóides, algumas das quais apresentam tropismo pelo colo uterino e podem induzir mutações de resposta desenfreadas, bem como a idade avançada e sexarca precoce pode refletir maior histórico sexual e risco de contato desprotegido, elevando a incidência de HPV e outras infecções transmitidas por

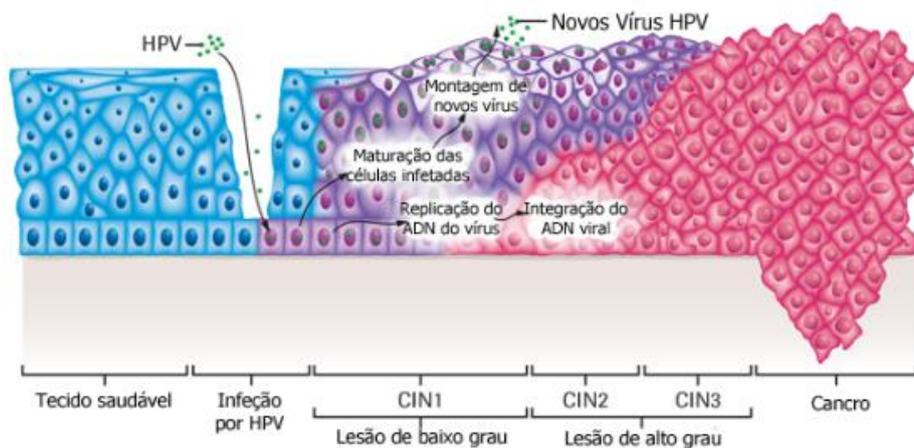


via sexual. Ainda, consideram-se elementos de importância clínica histórico de imunossupressão e paridade elevada.

Geneticamente, mecanismos de metilação de DNA e alteração de histonas, bem como algumas mutações pontuais de RNA, têm sido amplamente estudados a fim de consolidar o perfil epigenético desses pacientes, de modo a assegurar uma terapêutica mais assertiva dentro da logística da individualidade da atenção e de seus determinantes do processo saúde-adoecimento.

Em suma, todos esses mecanismos se resumem a promotores de dano ao colo uterino e a predisposições geneticamente determinadas que fragilizam a capacidade de proteção do corpo humano ao dano, podendo afetar o tecido de revestimento ou a estrutura glandular do órgão. Após os mecanismos primários de lesão e infecção, vias mutagênicas são estimuladas nas células antes normais, induzindo a típica proliferação desenfreada e inadequada, que não mais pode ser controlada por mecanismos de regulação e checagem do ciclo celular. Nessa perspectiva, o HPV pode, também, inserir-se na junção escamocolunar, com posterior ligação das oncoproteínas E6 e E7 nas proteínas supressoras de tumor p53 e Rb, inativando-as.

Figura 2 – Progressão do carcinoma induzido pelo HPV.



Fonte: Fiocruz, 2021.

A figura 2 descreve a transição entre o tecido normal e as alterações histopatológicas decorrentes da infecção viral típica. Promovendo crescimento viral do HPV e replicando seu material genético no DNA das células.

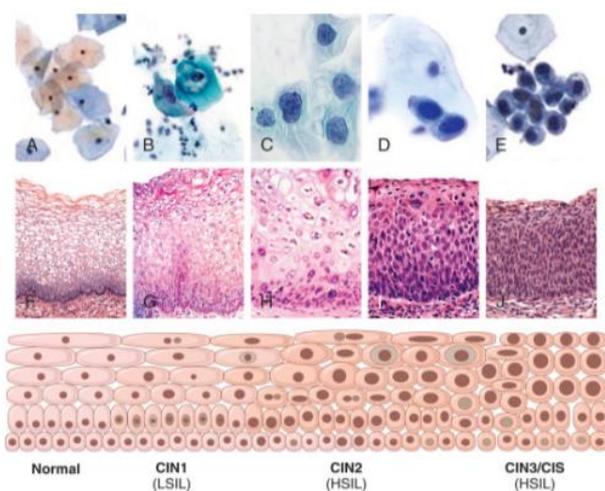
Sobre a classificação das NIC, podem definir-se como:

- Classe 1: Displasia cervical leve.
- Classe 2: Displasia moderada.

- Classe 3: Displasia severa e carcinoma *in situ*.

A NIC Classe 3 apresenta elevado potencial metastático e baixa chance de regressão na ausência do requerido tratamento. Seu potencial de disseminação costuma ser por continuidade e em via linfonodal, com a via hematogênica apresenta baixa frequência em pacientes.

Figura 3 – Evolução histológica da metaplasia intraepitelial.



Fonte: CRUM *et al.* (2018)

A figura 3 demonstra os diferentes estadiamentos patológicos e seus reflexos à análise histológica.

Por fim, acerca da profilaxia primária, esta perpassa pela vacinação contra o HPV e incentivo da realização precavida do ato sexual, útil para reduzir, também, elementos de coinfeção. Já acerca da profilaxia secundária, deve ser feito o rastreamento precoce, uma vez que o carcinoma pode cursar longos períodos sem afetar estrutural e funcionalmente o corpo, sendo este o melhor momento para tratar com o melhor prognóstico. Em caso de histórico familiar notável, pode ser considerado consultas de segmento e acompanhamento genético da prole, bem como traçado um correto aconselhamento genético aos pacientes. O tratamento de segmento deve ser realizado na perspectiva multiprofissional e alinhar profissionais como médicos oncologistas e ginecologistas, psicológicos e enfermeiros.

## 2.4. RASTREIO E DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE COLO UTERINO

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2016), o rastreamento do câncer de colo uterino passa pela identificação da parcela da população sob maior risco de

desenvolvimento de agravo relacionado à infecção por HPV, visando reduzir e tratar precocemente lesões precursoras e neoplasias.

Atualmente, as orientações confluem para a realização periódica do exame citopatológico (citologia oncótica) em todas as mulheres, vacinadas ou não, com idade entre 25 e 64 anos, anualmente. Caso os dois primeiros exames deem resultado negativo, a recomendação é que os próximos podem ser realizados a cada 3 anos.

### 2.4.1. EXAME CITOPATOLÓGICO ALTERADO

Com o rastreamento, é possível que o exame citopatológico reconheça anormalidades celulares causadas pela infecção por HPV ou outras patologias, ou até mesmo lesões de baixo risco e pré-malignas. De acordo com o resultado obtido, as recomendações mudam de acordo com a idade, como mostra a tabela 1:

Tabela 1 – Recomendação para seguimento de achados da citopatologia oncótica.

| Diagnóstico citopatológico   |  | Faixa etária       | Conduta inicial                 |
|--|--|--------------------|---------------------------------|
| Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)    | Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)                                     | < 25 anos          | Repetir em 3 anos               |
|  |  | Entre 25 e 29 anos | Repetir a citologia em 12 meses |
|  |  | ≥ 30 anos          | Repetir a citologia em 6 meses  |
|  | Não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H)                          |                    | Encaminhar para colposcopia     |
| Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC)    | Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau |                    | Encaminhar para colposcopia     |
| Células atípicas de origem indefinida (AOI)                        | Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau |                    | Encaminhar para colposcopia     |
| Lesão de Baixo Grau (LSIL)   |  | < 25 anos          | Repetir em 3 anos               |
|  |  | ≥ 25 anos          | Repetir a citologia em 6 meses  |
| Lesão de Alto Grau (HSIL)  |  |                    | Encaminhar para colposcopia     |
| Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão |  |                    | Encaminhar para colposcopia     |
| Carcinoma escamoso invasor   |  |                    | Encaminhar para colposcopia     |
| Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) ou invasor                     |  |                    | Encaminhar para colposcopia     |

Fonte: INCA (2016).

As Lesões Intraepiteliais de Baixo Grau (LSIL = *Low-Grade Intraepithelial Lesion*) devem ser reconhecidas como alterações metaplásicas de baixo risco oncológico, com recomendação de rastreio com nova citologia oncótica em 3 anos para mulheres com menos de 25 anos e em 6 meses para mulheres com mais de 25 anos. O achado de células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas (ASC-US = *Atypical Squamous Cells of Indeterminate Significance*) sugere alteração

celular não a nível metaplásico, porém também pede o rastreamento com periodicidade de 3 anos se paciente menor que 25 anos, em 12 meses se entre 25 e 29 anos, e 6 meses se maior ou igual a 30 anos.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da grande variedade de subtipos do HPV, o controle e prevenção a partir do rastreamento de lesões no epitélio cervical se mostrou eficaz quando bem aplicado, visto a taxa reduzida em países desenvolvidos cujo acesso à saúde é melhor distribuído. Apesar dos desafios na cobertura do rastreamento, o grande potencial de detecção e tratamento precoce é uma das maiores vantagens na luta contra a alta mortalidade que ainda persiste em grande parte dos países com maior incidência, devendo ser fortalecido e reforçado em todo atendimento à saúde da mulher.

### REFERÊNCIAS

- BHATLA, N.; AOKI, D.; SHARMA, DN, *et al.* Cancer of the cervix uteri: 2021 update. **International Journal of Gynecology & Obstetrics Volume 155: FIGO Cancer Report 2021**. Internet, 2021. Disponível em: DOI: 10.1002/ijgo.13865
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis – IST** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 211 p.: il. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_atecao\\_integral\\_ist.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_atecao_integral_ist.pdf)
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//sumario\\_executivo\\_em\\_portugues\\_-\\_ccu.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//sumario_executivo_em_portugues_-_ccu.pdf)



- CARVALHO, Roberto de, LEITE, Caroline Galvão; PEREIRA, David Ricardo da Silva; et al. Carcinoma de células escamosas microinvasivo: relato de caso. **Revista Paraense de Medicina**. [Internet], 2022. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-59072006000300013#:~:text=A%20doen%C3%A7a%20se%20inicia%20em,perda%20de%20sangue%20ao%20coito](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072006000300013#:~:text=A%20doen%C3%A7a%20se%20inicia%20em,perda%20de%20sangue%20ao%20coito)
- CONFESSOR, Maine Virgínia Alves. Fisiopatologia das Doenças: Dos aspectos moleculares do câncer de colo do útero às novas perspectivas dos biomarcadores da doença de Alzheimer, 1º edição. Curitiba, Appris, 2019. Disponível em: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=bHv3DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=fisiopatologia+câncer+de+útero&ots=YSUSlxMNus&sig=tn-\\_Y57VknEI2QVLxPv3bnjFLNA&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=bHv3DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=fisiopatologia+câncer+de+útero&ots=YSUSlxMNus&sig=tn-_Y57VknEI2QVLxPv3bnjFLNA&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
- CRUM, Christopher P.; MESERVE, Emily E.; PETERS, William A. Peters; *et al.* Chapter 13 - Cervical Squamous Neoplasia. In: *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology (Third Edition)*. Elsevier, 2018, ISBN 9780323447324. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323447324000133>
- DIÓGENES, M. A. R.; VARELA, Z. M. V.; BARROSO, G. T. Papillomavirus humano: repercussão na saúde da mulher no contexto familiar. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 27, n.2, p. 266-273, 2006.
- DERCHAIN, Sophie Françoise Mauricette; DA COSTA, Larissa Bastos Eloy da Costa; JALES, Rodrigo Menezes; REZENDE, Leandro Santos de Araújo Resende. Câncer do colo uterino. In: **Tratado de ginecologia Febrasgo** / editores Cesar Eduardo Fernandes, Marcos Felipe Silva de Sá; coordenação Agnaldo Lopes da Silva Filho ...[et al.]. - 1. ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
- FANG, J; ZHANG, H, JIN, S. Epigenetics and cervical cancer: from pathogenesis to therapy. **Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine**. Internet, vol. 35, 6. DOI:10.1007/s13277-014-1737-z.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Filgueira. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Postagens: HPV: prevenção, diagnóstico e abordagem. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/hpv-prevencao-diagnostico-e-abordagem/>.
- GONÇALVES, Ana Katherine; JUNIOR, José Eleutério; COSTA, Ana Paula Ferreira; GIRALDO, Paulo César. Cervicites e uretrites. In: **Tratado de ginecologia Febrasgo** / editores Cesar Eduardo Fernandes, Marcos Felipe Silva de Sá; coordenação Agnaldo Lopes da Silva Filho ...[et al.]. - 1. ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.



- GOULART, T. P. Dimensões influenciadoras da não realização do exame preventivo do câncer do colo do útero. Dissertação (mestrado acadêmico) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2014. Disponível em: <[www.ufjf.br/pgsaudecoletiva/files/2014/02/Dissertação-Thaís-Pereira-Goulart.pdf](http://www.ufjf.br/pgsaudecoletiva/files/2014/02/Dissertação-Thaís-Pereira-Goulart.pdf)> Acesso em: 20 de fevereiro de 2023.
- HOLSCHNEIDER, Christine H. Distúrbios pré-malignos e malignos da cérvix. In: DECHERNEY, Alan H.; NATHAN, Lauren; LAUFER, Neri; et al. **CURRENT ginecologia e obstetrícia: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Grupo A, 2014. E-book. ISBN 9788580553246. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580553246/>. Acesso em: 04 fev. 2023.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 19 fevereiro 2023.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015.
- LOPES, A. B. B.; BRAVO, B. S.; TIJOLIN, M. B. *et al.* Câncer de colo de útero / Cervical Cancer. Brazilian Journal of Health Review, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 16428–16438, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n4-159. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/33888>. Acesso em: 25 mar. 2023.
- NASCIMENTO, G. W. C. *et al.* Cobertura do exame citopatológico do colo do útero no Estado de Minas Gerais, Brasil, no período de 2000-2010: um estudo a partir dos dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO). Rio de Janeiro. Cad. de Saúde Coletiva, 23 (3): 253-260, 2015. Disponível em: <[www.scielo.br/pdf/tce/v20n3/16.pdf](http://www.scielo.br/pdf/tce/v20n3/16.pdf)> Acesso em: 20 de fevereiro 2023.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Folha informativa: HPV e câncer do colo do útero. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=839](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=839). Acesso em: 19 fev. 2023.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. Câncer. Genebra. [2012]. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/en/>. Acesso em: 20 fev. 2023
- SILVA, A. M. T. C. *et al.* Genotipagem de Papiloma Vírus Humano em paciente com papilomatose laríngea recorrente. Revista Brasileira de Cancerologia, Goiás, p.168, 2003.



SOARES, M. C. *et al.* Câncer de colo uterino: caracterização das mulheres em um município do sul do Brasil. *Esc. Anna Nery Rev. Enfermagem*. 14 (1): 90-96, janeiro, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/ean/v14n1/v14n1a14>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2023.

ZARDO, G. P.; FARAH, F. P.; MENDES, F. G.; *et al.* Vacina Como Agente de Imunização Contra o HPV. In: *Ciência & Saúde Coletiva*, 19ª edição. Paraná, p. 3799-3808, 2014. Disponível em: [https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.scielo.br/j/csc/a/vhx9ghBGgKKWCL6CXJ69X7N/%3Flang%3Dpt%26format%3Dpdf&ved=2ahUKEwif0ffZwff9AhWpjZUCHVRNac4QFnoECBAQAQ&usg=AOvVaw1nY7S\\_-CXwnqu6E3ufr3C4](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.scielo.br/j/csc/a/vhx9ghBGgKKWCL6CXJ69X7N/%3Flang%3Dpt%26format%3Dpdf&ved=2ahUKEwif0ffZwff9AhWpjZUCHVRNac4QFnoECBAQAQ&usg=AOvVaw1nY7S_-CXwnqu6E3ufr3C4). Acesso em 20 de fevereiro de 2023.



## TOXOPLASMOSE CEREBRAL E INFECÇÃO POR HIV: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA

### CEREBRAL TOXOPLASMOSIS AND HIV INFECTION: A BRIEF LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-6

Lysandra de Paiva Pinheiro Teixeira Lima <sup>1</sup>  
Luinne Barreto de Araújo Galvão <sup>1</sup>  
Ana Wilka Leopércio Ponte Rocha <sup>1</sup>  
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

<sup>2</sup> Professora Doutora do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

#### RESUMO

A toxoplasmose é uma doença causada por um protozoário parasita intracelular obrigatório, chamado de *Toxoplasma gondii*, cuja transmissão ocorre através da ingestão de alimentos contaminados por oocistos do parasito presentes nas fezes dos felídeos, que são os principais hospedeiros definitivos, e pela ingestão de cistos presentes em carnes cruas ou mal cozidas, além da transmissão congênita. Apresenta-se como uma infecção zoonótica de alta prevalência sorológica mundial cujas manifestações de cepas mais comuns e mais virulentas são encontradas na América do Sul. Já o Vírus da Imunodeficiência Humana, HIV, é responsável por atacar o sistema imunológico, que atua na defesa do organismo contra infecções e doenças, ocasionando assim, inúmeras manifestações clínicas relacionadas a defeitos na imunidade celular. A infecção avançada desse vírus causa a AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - caracterizada como uma doença crônica, transmissível e progressiva. O objetivo desta pesquisa foi realizar uma breve revisão de literatura sobre o protozoário *Toxoplasma gondii* e acerca da toxoplasmose cerebral em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA). Os múltiplos aspectos clínicos e sintomas que o *Toxoplasma gondii* pode causar em indivíduos imunossuprimidos, a exemplo dos PVHA, torna necessária uma avaliação contínua e completa utilizando os

meios disponíveis para se obter um prognóstico favorável no tratamento desses pacientes.

**Palavras-chave:** Toxoplasmose cerebral. Infecções por HIV. Vírus da imunodeficiência humana.

#### ABSTRACT

Toxoplasmosis is a disease caused by an obligate intracellular protozoan parasite, called *Toxoplasma gondii*, whose transmission occurs through ingestion of food contaminated by oocysts of the parasite present in the feces of felines, which are the main definitive hosts, and by ingestion of cysts present in raw or undercooked meat, in addition to congenital transmission. It presents itself as a zoonotic infection with a high worldwide serological prevalence whose manifestations of the most common and most virulent strains are found in South America. The Human Immunodeficiency Virus, HIV, is responsible for attacking the immune system, which acts in the body's defense against infections and diseases, thus causing numerous clinical manifestations related to defects in cellular immunity. The advanced infection of this virus causes AIDS - Acquired Immunodeficiency Syndrome - characterized as a chronic, transmissible and progressive disease. The objective of this research was to conduct a brief literature review on the protozoan *Toxoplasma gondii* and on cerebral toxoplasmosis in people living with



HIV/AIDS (PLWHA). The multiple clinical aspects and symptoms that *Toxoplasma gondii* can cause in immunosuppressed individuals, such as PLWHA, require a continuous and complete evaluation using the means available to obtain a

favorable prognosis in the treatment of these patients.

**Keywords:** Toxoplasmosis Cerebral. HIV infections. Human immunodeficiency virus.

## 1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma infecção causada pelo protozoário intracelular obrigatório, *Toxoplasma gondii*, que pertence à família Sarcocystidae. Esse protozoário possui como hospedeiros definitivos os felinos e, como hospedeiro intermediário, o ser humano. A princípio, no homem é uma infecção assintomática e sem manifestações clínicas graves. Entretanto, a toxoplasmose apresenta-se como infecção oportunista em pacientes imunossuprimidos. A toxoplasmose cerebral ou neurotoxoplasmose apresenta maior frequência e risco a pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (CORREA-ACOSTA; MUÑOZ-CARDONA, 2018; CAMPINA; QUEIROZ-FERNANDES, 2018).

A toxoplasmose cerebral em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) apresenta, como características clínicas mais recorrentes, os distúrbios neurológicos com sintomas de cefaleia, febre e confusão mental, além de distúrbios neuropsiquiátricos como demência e ansiedade. Em casos mais graves, pode ocorrer lesões na massa cerebral (CORREA-ACOSTA; MUÑOZ-CARDONA, 2018; DUNPHY et al., 2021; HOSODA et al., 2021). O uso de exames de imagem, como Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM), são de suma importância para a identificação de possíveis lesões cerebrais, suas características e evolução, devendo ser avaliados em conjunto com a carga viral do paciente e a contagem de linfócitos (CAMPINA; QUEIROZ-FERNANDES, 2018).

Nesse contexto, esse trabalho teve como objetivo realizar uma breve revisão de literatura sobre o protozoário *Toxoplasma gondii* e acerca da toxoplasmose cerebral em PVHA.

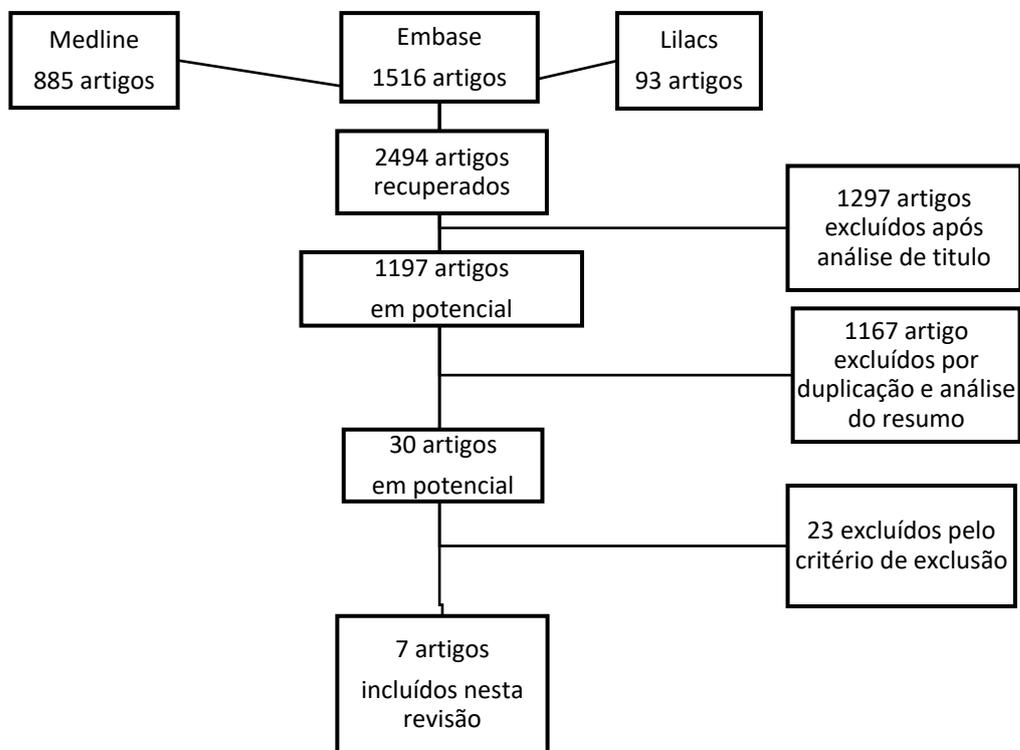
## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica desenvolvida no formato de revisão narrativa. Para esse fim, foram direcionadas buscas de produções científicas sobre a temática em questão nas bases de dados MEDLINE (*Medical*



*Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e ScienceDirect, acessadas através do Portal de Periódicos CAPES, através da utilização dos descritores: "Toxoplasmose Cerebral"; "HIV"; "Infecções por HIV"; e suas respectivas combinações em inglês. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo. Foram excluídos os artigos em duplicata e aqueles que não preencheram as exigências de seleção. A partir desses moldes, a pesquisa resultou na inclusão de sete estudos. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.

Figura 1- Fluxograma da seleção dos artigos da revisão bibliográfica sobre toxoplasmose cerebral, 2023.



Fonte: Autoria própria.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 1 apresenta os principais achados dos artigos selecionados e incluídos nesta revisão.

Quadro 1- Principais achados obtidos a partir dos sete artigos selecionados para esta revisão, 2023.

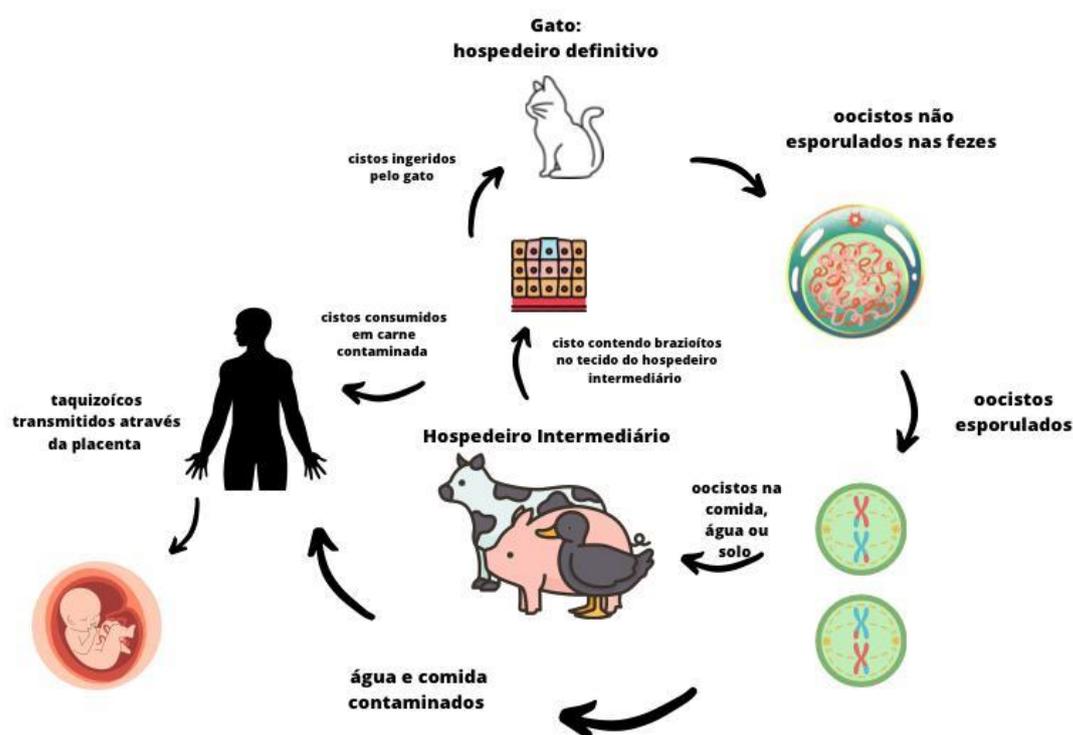
| Estudo | Autores e ano                | Local       | Ano do estudo | Número de pacientes | Idade média (anos) | Vírus | Apresentação da toxoplasmose cerebral                    | Duração (dias) |
|--------|------------------------------|-------------|---------------|---------------------|--------------------|-------|--|----------------|
| 1      | Campina et al., 2018         | São Paulo   | 2018          | Não informado       | Não informado      | HIV   | Distúrbios neurológicos                                  | Não informado  |
| 2      | Correa-Acosta et al., 2018   | Colômbia    | 2017          | 1                   | 39                 | HIV   | Fotopsia   | 60 dias        |
| 3      | Pastorello et al., 2018      | São Paulo   | 2018          | 1                   | 46                 | HIV   | Acometimento do cérebro; observado acometimento pulmonar | 55 dias        |
| 4      | Vidal, 2019                  | São Paulo   | 2019          | Não informado       | Não informado      | HIV   | Lesões cerebrais   | Não informado  |
| 5      | Badrul Munir et al., 2020    | Indonésia   | 2016          | 31                  | 37                 | HIV   | Alterações cognitivas                                    | 365 dias       |
| 6      | Dunphy L et al., 2021        | Reino Unido | 2020          | 1                   | 52                 | HIV   | Alterações cognitivas                                    | 150 dias       |
| 7      | Tomohiro Hosoda et al., 2021 | Japão       | 2020          | 1                   | 47                 | HIV   | Lesões hemorrágicas no cérebro                           | 120 dias       |

Fonte: Autoria própria.

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário intracelular que apresenta como hospedeiros definitivos os felinos, sem lhes causar prejuízo, sendo o homem hospedeiro intermediário, no qual a forma mais comum é a assintomática. O ser humano pode ser contaminado de múltiplas formas, dentre elas as mais recorrentes são: pelas fezes do hospedeiro definitivos, alimentos mal lavados, solo ou água contaminada. A contaminação menos frequente ocorre por transfusão sanguínea ou via placenta na gestação (CORREA-ACOSTA; MUÑOZ-CARDONA, 2018). O ciclo de vida do parasito se encontra representado na Figura 2.



Figura 2- Ciclo da Vida e Transmissão do *Toxoplasma gondii*.



Fonte: Autoria Própria.

A toxoplasmose cerebral é caracterizada como uma infecção oportunista do sistema nervoso central (SNC) em pacientes imunossuprimidos, apresentando sintomas excessivamente variáveis, que pode ser dores de cabeça e febre até convulsões e mudanças de comportamento. A apresentação mais comum, pode causar lesões cerebrais focais ou disseminadas que levam a deficiências neurológicas, coma ou morte (CORREA-ACOSTA; MUÑOZ-CARDONA, 2018; DUNPHY et al., 2021). O primeiro caso associado ao HIV foi descrito na literatura em 1980, desde então muitos foram os avanços a respeito do funcionamento etiológico dessa infecção. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) é internacionalmente reconhecido como um modelo para o tratamento de HIV. Todavia, muitos casos de diagnóstico tardio de infecção por HIV ainda se mostram como um problema no contexto do cuidado de pessoas que vivem com HIV/AIDS (PVHA) no país (PASTORELLO et al., 2018).

Em indivíduos que apresentam infecção pelo HIV, a toxoplasmose cerebral se manifesta a partir da reativação da enfermidade, principalmente quando a quantidade de linfócitos TCD4+ presente no sangue está abaixo de 100 células/ $\mu$ L. Em pacientes imunocompetentes a toxoplasmose do sistema nervoso central é uma doença bastante



rara (DUNPHY, et al., 2021). A explicação mais aceita para a forte associação entre toxoplasmose cerebral e HIV/AIDS é que pacientes imunocomprometidos apresentam um distúrbio antiparasitário relacionado à resposta das células T e, dessa forma, falham no controle da resposta intracelular parasita (VIDAL, 2019).

Correa-Acosta e Muñoz-Cardona (2018) confirmaram em seus estudos a alta relação existente entre a toxoplasmose cerebral e o HIV. Quando o paciente testar soropositivo para toxoplasmose, demonstra-se necessária a realização de testes para descartar a infecção por HIV. Considerando ainda o paciente positivo para toxoplasmose e HIV, quando nenhuma causa é encontrada, a ocorrência de ftopsia deve ser investigada, devido a presença de lesões que afetam o SNC.

“A toxoplasmose cerebral é a lesão de massa cerebral mais comumente encontrada em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)” (HOSODA et al., 2021, p. 1). O início da infecção por *Toxoplasma gondii* em pessoas imunocomprometidas tende a ser assintomática e pode persistir por toda a vida, sendo reativada quando ocorre imunossupressão. Pacientes com HIV/AIDS que apresentam toxoplasmose tendem a reativar o *T. gondii* manifestando encefalite focal, produzindo efeito de massa como principal característica clínica (PASTORELLO et al., 2018).

As manifestações clínicas mais comumente relatadas na neurotoxoplasmose são: cefaleia, febre, sintomas neurais, confusão mental, tontura, episódios de convulsão e letargia. Inicialmente, o diagnóstico para toxoplasmose é realizado através da sorologia, a qual apresenta os títulos séricos de anticorpos anti-*T. gondii* IgG. Entretanto, os testes disponíveis demonstram apenas se o hospedeiro teve contato com o protozoário em algum momento da vida, e não a presença de protozoários viáveis à infecção. Dessa forma, outros métodos diagnósticos são associados à sorologia, sendo a biópsia (método que revela a presença de taquizoítos, indicando a infecção ativa, ou de cistos teciduais, que são as formas encontradas na infecção latente) reservada a pacientes com lesões inconclusivas nos exames de imagem (PASTORELLO et al., 2018; CAMPINA; QUEIROZ-FERNANDES, 2018).

O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) geralmente não é relevante, tendo em vista que a toxoplasmose cerebral normalmente possui pouco ou nenhum envolvimento meníngeo. Já o ensaio molecular de PCR (reação em cadeia da polimerase), devido a sua alta especificidade e valor preditivo, tornou-se uma



ferramenta útil para o diagnóstico de toxoplasmose cerebral. Entretanto, um resultado positivo de PCR para *Toxoplasma gondii* estabelece o diagnóstico de toxoplasmose cerebral, mas o resultado negativo não o exclui (VIDAL, 2019).

Os exames complementares, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) do crânio, são a melhor forma de diagnóstico pois são métodos não invasivos. Para o diagnóstico definitivo de toxoplasmose do sistema nervoso central (SNC), nos exames de imagem, o achado consiste em lesão em forma de massa com realce do anel e detecção do protozoário em uma biópsia do cérebro. O exame histopatológico demonstrando taquizoítos de *T. gondii* e a presença de material nucléico no líquido cefalorraquidiano (LCR) confirma o diagnóstico (CAMPINA; QUEIROZ-FERNANDES, 2018; DUNPHY et al., 2021).

A TC de encéfalo pode ser realizada sem contraste ou com contraste iodado. No primeiro caso, a neurotoxoplasmose se apresenta na forma de várias lesões hipodensas ou isodensas no formato de anel com edema ao seu redor. Já na TC com uso de contraste iodado, a doença se mostra com lesões únicas ou múltiplas arredondadas e edemas perilesionais, sendo esses edemas achados importantes usados como diagnóstico diferencial com a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), principalmente nos casos de lesão única onde a LEMP normalmente não se apresenta realce, ou o apresenta minimamente. É importante ressaltar que o destaque em anel da toxoplasmose cerebral é essencial para diferenciá-la do linfoma, o qual apresenta geralmente uma captação nodular do contraste (CAMPINA; QUEIROZ-FERNANDES, 2018).

Os exames de Ressonância Magnética (RM), demonstram maior sensibilidade e especificidade diagnóstica nos casos de neurotoxoplasmose, sendo utilizados principalmente em pequenas lesões que não foram detectadas pela TC, ajudando na diferenciação destas e, conseqüentemente, no tratamento do paciente (CAMPINA; QUEIROZ-FERNANDES, 2018, p. 428-429). Em 70% dos casos, as RM apresentam lesões multifocais que se encontram na substância branca ou na transição entre o córtex e subcórtex, apresentando-se como lesões de hiper, hipo ou isointensidade (CORREA-ACOSTA; MUÑOZ-CARDONA, 2018).

A prevenção da infecção por *T. gondii*, importante para que sejam evitadas coinfeções com HIV ou acometimento de pessoas em outros estados de



imunossupressão, é feita principalmente, através de ações de educação em saúde com o objetivo de conscientizar e informar a população, principalmente mulheres com idade fértil e pessoas com imunidade comprometida, acerca do protozoário e do seu ciclo biológico. Algumas ações são imprescindíveis para dificultar a exposição ao parasita, como, evitar o contato com a areia utilizada por felídeos e não os alimentar com carne crua ou malpassada. (DUNPHY et al., 2021).

A higienização cuidadosa de alimentos tem como finalidade evitar o consumo de carnes malcozidas e vegetais mal lavados, assim como, a limpeza adequada dos utensílios de cozinha após o preparo desses alimentos. O consumo de água contaminada também é uma fonte significativa de exposição. O diagnóstico precoce da infecção por HIV é de suma importância e pacientes que se manifestarem soropositivos, devem ser testados para anticorpos IgG anti-toxoplasma para detectar uma possível infecção latente pelo parasito (DUNPHY et al., 2021).

Em pacientes coinfectados por HIV e *T. gondii*, a terapêutica indicada é o uso de pirimetamina 200mg VO no primeiro dia, seguida de 50mg/dia e sulfadiazina 1.000mg a 1.500mg VO, de seis em seis horas associadas ao ácido folínico 10mg/dia pelo período de quatro a seis semanas. A recomendação é que se prossiga essa conduta até que a contagem de CD4 esteja acima de 200 células/mm<sup>3</sup> por mais de 3 meses (CORREA-ACOSTA; MUÑOZ-CARDONA, 2018; DUNPHY et al., 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2018).

Pacientes com toxoplasmose e HIV com contagens de LTCD4 < 100 células/μL devem receber profilaxia contra encefalite por toxoplasmose, porém, o tratamento deve ser descontinuado em pacientes adultos e adolescentes que estejam fazendo uso de medicamentos antirretrovirais, cujas contagens de CD4 aumentem para >200 células/μL por mais de três meses (DUNPHY et al., 2021).

A administração de sulfametoxazol-trimetoprima 25mg/kg duas vezes por dia, durante seis semanas também é sugerida como tratamento alternativo, principalmente em países em desenvolvimento, por apresentarem-se como medicamentos baratos e de fácil acesso (CORREA-ACOSTA; QUEIROZ-FERNANDES, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2018). Caso o paciente possua alergia ou intolerância à sulfa, aconselha-se a utilização de clindamicina associada a pirimetamina e ácido fólico. Nos casos em que



edema cerebral difuso e/ ou intenso efeito de massa estejam presentes, o uso de corticoide é recomendado (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2018).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxoplasmose cerebral e a infecção por HIV apresentam uma relação estreita, especialmente pelo fato da toxoplasmose apresentar várias formas de transmissão e ser altamente prevalente, ainda que sem sintomatologia, na população mundial. Faz-se explícito a grande necessidade de estudos contínuos que esclareçam terminantemente os mecanismos imunológicos específicos envolvidos nos elevados índices de neurotoxoplasmose em pacientes infectados pelo HIV.

Os múltiplos aspectos clínicos e sintomas que o *Toxoplasma gondii* pode causar em indivíduos imunossuprimidos, a exemplo dos PVHA, torna necessária uma avaliação contínua e completa utilizando os meios disponíveis para se obter um prognóstico favorável no tratamento desses pacientes.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a DEUS, a equipe pelo esforço, a professora Tatiana Bachur pela oportunidade e a nossa família pelo incentivo contínuo.

#### REFERÊNCIAS

- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**, 2018. 412 p.
- CAMPINA, Munique Tagliabues; QUEIROZ-FERNANDES, Geisiany Maria de. Neurotoxoplasmose em pacientes imunocomprometidos e a relevância do diagnóstico por imagem. **SALUSVITA**, v. 37, n. 2, p. 421-435, 2018.
- CORREA-ACOSTA, A; MUÑOZ-CARDONA, M.L. Fotopsias como manifestación inicial de sida secundario a toxoplasmosis cerebral: reporte de caso. **Iatreia**, v. 31, n. 4, p. 407-411, 2018.
- DUNPHYL PALMER, B.; CHEN, F.; KITCHEN, J. Fulminant diffuse cerebral toxoplasmosis as the first manifestation of HIV infection. **BMJ Case Reports**. v. 14, n. 1, p. e237120, 2021.
- HOSODA Tomohiro; MIKITA Kei; ITO mamoru et al. Cerebral toxoplasmosis with multiple hemorrhage lesions in an HIV infected patient: A case report and literature review. **Parasitology International**, v. 81, p. 102280, 2021.



PASTORELLO, R. G.; COSTA, A. C. L.; SAWAMURA, M. V. Y. et al. Disseminated toxoplasmosis in a patient with advanced acquired immunodeficiency syndrome. **Autopsy & Case Reports**, v. 8, n. 1, p. e2018012, 2018.

VIDAL, José Ernesto. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. **Journal of the International Association of Providers of AIDS Care**, v. 18, 2325958219867315, 2019.

## COINFECÇÕES PARASITÁRIAS EM PACIENTES COM HIV: UMA REVISÃO NARRATIVA

PARASITIC CO-INFECTIONS IN HIV PATIENTS: A NARRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-7

Guilherme Nobre Nogueira<sup>1</sup>  
Ederson Laurindo Holanda de Sousa<sup>1</sup>  
Jonatha Marcelino de Lima<sup>1</sup>  
Letícia Pinheiro Amorim<sup>1</sup>  
Tainara Araujo Lima e Silva<sup>2</sup>  
Maria do Socorro Queiroz Alves de Souza<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Medicina. Universidade Federal do Ceará – UFC

<sup>2</sup> Graduanda do curso de Medicina. Faculdade de Medicina de Taubaté – FMT

<sup>3</sup> Docente de Medicina do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará - UFC

### RESUMO

**Introdução:** O vírus da imunodeficiência humana (HIV) continua sendo um importante problema de saúde pública mundial. Sendo a imunodeficiência causada por esse agente, ao infectar células CD4+, a causa que predispõe os pacientes a inúmeras doenças oportunistas, como as coinfeções parasitárias. **Objetivo:** Promover uma revisão bibliográfica para análise da literatura vigente acerca das coinfeções parasitárias intestinais associadas ao HIV, a fim de estabelecer melhores diagnósticos e condutas clínicas, além de manejos terapêuticos mais adequados para os pacientes. **Metodologia:** Foram feitas buscas nas plataformas PubMed e Science Direct, com os descritores DeCS/MeSH “parasitic infection”; “co-infection”; immunodeficiency; parasitology and “HIV” inter cruzados com o operador booleano “AND”. Além disso, foram incluídos artigos escritos em inglês de 2007 a 2023.

**Resultados:** Observou-se que agentes etiológicos como *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, *Cystoisospora belli*, *Cryptosporidium sp.* e *Strongyloides stercoralis* são importantes parasitas associados ao HIV, cursando com baixa da imunidade e alta carga parasitária. Esses organismos causam distensão e dor abdominal, náusea e diarreia como principais agravos que debilitam ainda mais o paciente HIV positivo, interferindo na sua

qualidade de vida e, principalmente, no sucesso terapêutico. **Conclusão:** Para melhor conduzir esses pacientes, faz-se necessário uma maior atenção em relação a itens como higiene pessoal, saneamento básico, educação em saúde, mudanças de hábitos de vida, profilaxia e tratamento medicamentoso antiparasitário. Através dessas medidas profiláticas, estima-se evitar a coinfeção, bem como otimizar o manejo desse paciente.

**Palavras-chave:** Infecção Parasitária; Coinfeção; Imunodeficiência; Parasitologia; Hiv.

### ABSTRACT

**Introduction:** Human immunodeficiency virus (HIV) continues to be a major public health problem worldwide. HIV-induced immunodeficiency is caused by infection of CD4+ cells, which predisposes patients to numerous opportunistic infectious diseases, such as parasitic co-infections. **Objective:** To conduct a literature search to analyze the current literature on intestinal parasitic co-infections and HIV in order to develop better diagnoses, clinical management, and therapeutic approaches for patients. **METHODS:** The PubMed and Science Direct platforms were searched using the DeCS/MeSH descriptors "parasitic infection"; "co-infection";



immunodeficiency; parasitology and "HIV" in conjunction with the Boolean operator "AND". In addition, articles written in English from 2007 to 2023 were included. Results: *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, *Cystoisospora belli*, *Cryptosporidium sp.* and *Strongyloide stercoralis* were found to be important parasites associated with HIV, cursing with low immunity and high parasite burden. These organisms mainly cause pain and abdominal distension, nausea, and diarrhea, which further debilitate HIV-positive patients and affect their quality of life and

therapeutic success. CONCLUSION: For better management of these patients, it is necessary to pay more attention to personal hygiene, basic sanitation, health education, lifestyle modification, prophylaxis and treatment with antiparasitic drugs. To avoid co-infection with prophylactic measures and optimize the treatment of these patients.

**Keywords:** Parasitic Infection; Co-Infection; Immunodeficiency; Parasitology; Hiv.

## 1. INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) continua sendo um importante problema de saúde pública mundial. Em 2021, 38,4 milhões de pessoas viviam com HIV em todo o mundo, dos quais 1,5 milhão foram infectadas pelo HIV e 650.000 morreram de doenças relacionadas à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) nesse mesmo ano. Ressalta-se que 84,2 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV desde o início da epidemia, na década de 1980 (ONUSIDA, 2021).

O HIV promove a depleção seletiva de linfócitos TCD4+, mas também pode infectar macrófagos e células dendríticas. Essa interação celular ocorre através do domínio extracelular da glicoproteína viral gp120 e de receptores celulares específicos, sendo o CD4 o principal receptor para HIV-1 e HIV-2. No entanto, é necessária a interação de outros correceptores celulares (receptores de quimiocinas acoplados à proteína G, CCR5 e CXCR4) com a glicoproteína gp41 do envelope viral para a sua entrada e replicação intracelular (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010; SHAW; HUNTER, 2012).

Após o estágio inicial da infecção pelo HIV, que envolve tais interações moleculares específicas, pode ocorrer a redução da contagem de células CD4 para valores abaixo de 200 células/ $\mu$ l, promovendo uma quebra irreversível do mecanismo de defesa imune, o que predispõe o paciente a tornar-se vítima de uma variedade de agentes oportunistas, como bactérias, vírus, fungos e parasitas intestinais (GUPTA et al., 2013). Dentre as coinfeções parasitárias, destacam-se as parasitoses gastrointestinais, as quais continuam sendo umas das mais difundidas do mundo em relação às infecções humanas crônicas e, essencialmente, causam alta morbimortalidade em países em desenvolvimento (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010; SHAW; HUNTER, 2012).



Mundialmente, as infecções parasitárias intestinais afetam aproximadamente 450 milhões de pessoas, tendo como principais fatores de risco relacionados a elas, a pobreza, o analfabetismo, a falta de água potável e de saneamento, a desnutrição e o clima tropical. Apesar da sua distribuição mundial, esses fatores são mais relevantes em pacientes imunocomprometidos, tais como aqueles em terapia com glicocorticóides ou medicamentos oncológicos, portadores de diabetes mellitus e pacientes HIV positivos (DEKU et al., 2022; HERRERA; ROMO; FLEURY, 2019).

A maioria dos parasitas intestinais, considerados não patogênicos ou com potencial patogênico transitório em indivíduos imunocompetentes, tornam-se mais agressivos e causam doenças graves em pacientes com HIV ou com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS ou SIDA) devido ao comprometimento da resposta imune. Aproximadamente 80% das mortes de pacientes com AIDS são atribuíveis à coinfeção com outros agentes infecciosos, incluindo parasitas intestinais (SHARMA et al., 2017).

As infecções parasitárias entre os pacientes infectados pelo HIV são comuns em várias regiões e populações em todo o mundo e, desde então, têm permanecido como um persistente problema de saúde pública. Estudos apontam que as taxas de infecção parasitária intestinal variaram de 15% a 80% entre pessoas vivendo com HIV. Além disso, 80% das mortes em pacientes com AIDS, foram decorrentes de coinfeções, em especial as parasitoses intestinais (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010; DEKU et al., 2022).

Dentre os principais agentes parasitários em pacientes HIV positivos ou que já manifestaram a AIDS, destacam-se as enfermidades causadas pela *Giardia lamblia*, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Entamoeba histolytica/dispar*, *Cystoisospora belli*, *Cryptosporidium sp.*, *Strongyloides stercoralis*, bem como Microsporídios (*Encephalitozoon cuniculi*, *Enterocytozoon bieneusi*) e *Blastocystis hominis*.

Nesse contexto, salienta-se a coinfeção com a *Giardia lamblia*, agente associado a más condições de higiene. A giardíase é uma doença capaz de causar quadros diarreicos (definidos como pelo menos três evacuações amolecidas ou líquidas nas 24 horas anteriores), além de náuseas, dor abdominal, flatulência e até síndrome de má-absorção. Tais agravos pioram o quadro clínico desses pacientes no percurso da infecção e durante o tratamento com os medicamentos antirretrovirais (TARV) (OTIENO et al., 2022; DEEPIKA et al., 2017; PAVIE et al., 2012).



Apesar dos helmintos causarem ativação imunológica crônica e direcionarem o sistema imunológico para respostas de perfil T helper-2, os protozoários permanecem como os mais comumente encontrados em todo o mundo e os mais associados à significativa morbimortalidade. Dessa forma, a toxoplasmose e a criptosporíase apresentam-se como algumas das doenças mais frequentes e mais graves em pacientes com AIDS (SANYAOLU et al., 2011).

O objetivo desta revisão bibliográfica foi realizar uma análise da literatura vigente acerca da associação das coinfeções parasitárias intestinais com o HIV, a fim de estabelecer diagnósticos mais precisos, melhores condutas clínicas e manejos terapêuticos mais adequados para esses pacientes.

## 2. METODOLOGIA

Os critérios de inclusão estabelecidos foram artigos pesquisados nos idiomas Português e Inglês, produzidos desde o ano de 2007, junto à utilização dos descritores DeCS/MeSH “Parasitic infection”; “co-infection”; “immunodeficiency”; “parasitology” e “HIV” intercruzados com o operador booleano “AND”, para busca nas plataformas PubMed e Science Direct. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos primários, indexados, nas bases supracitadas, nos idiomas inglês e português, que possuíam em seus títulos e/ou resumos os descritores aplicados na pesquisa; e como critérios de exclusão foram descartadas obras não conectadas com a proposta de pesquisa, e artigos duplicados nas bases utilizadas. Seguindo esses critérios, a busca inicial encontrou 934 trabalhos no Science Direct e 676 no PubMed, dos quais foram selecionados 32 artigos para compor o presente trabalho

## 3. RESULTADOS

Com o resultado da busca foram selecionados um total de 32 estudos para a composição da revisão. Desse modo, as revistas nas quais os trabalhos analisados foram publicados, são: Elsevier, Springer Science and Business Media LLC, Indian Journal of Medical Microbiology, The New England Journal of Medicine, Journal of Pathogens, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, Química Nova, European Journal Of Microbiology And Immunology, Japanese Journal of Infectious Diseases, Arquivos de neuro-psiquiatria, Journal of Immigrant And Minority Health, Cambridge University Press, Alexandria Journal Of Medicine, Parasitology international, International Journal



of Infectious Diseases, Public Library of Science, Wiley (Parasite Immunology), Acta tropica e Journal of Parasitology.

Foi analisada a relação existente entre pacientes infectados pelo HIV e algumas das principais infecções parasitárias intestinais, buscando compreender a influência que essa virose exerce sobre elas e o porquê de algumas delas serem mais prevalentes nesses pacientes, sempre comparando com indivíduos que apresentam a parasitose, porém, sem cursar com o HIV. Abaixo, foram escolhidas e listadas quatro das parasitoses intestinais frequentemente relacionadas a pacientes com HIV.

### 3.1. ASCARIDÍASE

Os hospedeiros contraem a infecção por *Ascaris lumbricoides* por contato direto ou indireto com fezes de humanos ou animais já contaminados. O consumo de água ou alimentos contaminados com ovos férteis do helminto representa a principal via de infecção (OBATERU et al., 2017).

A coinfeção por *Ascaris* pode alterar o estabelecimento e/ou a transmissão de um agente coinfectante. Isso pode ocorrer se a ruptura da barreira epitelial que reveste o trato gastrointestinal facilitar o estabelecimento de determinadas infecções virais ou bacterianas. Também é possível que o desenvolvimento de uma resposta imune regulatória pela infecção pelo *Ascaris* iniba a geração de respostas imunes de padrão Th1 ou de padrão Th2, levando a uma eliminação menos eficiente de micropatógenos coinfectantes ou de helmintos gastrointestinais, respectivamente (ABANYIE; LAMB, 2013).

Os sintomas característicos de infecções por vermes adultos incluem distensão e dor abdominal, náusea e diarreia. Vale salientar que as larvas podem causar dano tecidual à mucosa gastrointestinal tanto por lesão direta como pela resposta imunológica do próprio hospedeiro. Sintomas respiratórios como a tosse e achados inflamatórios podem ser relatados durante a passagem pelos alvéolos pulmonares. Em infecções intensas, vermes emaranhados podem levar à obstrução intestinal mecânica, que é mais comumente detectada em crianças. Combinada a sintomas físicos autolimitados, a infecção crônica também pode levar a mal-estar, crescimento deficiente e quadros de desnutrição (OBATERU et al., 2017).



O diagnóstico de rotina da ascaridíase baseia-se principalmente na identificação morfológica de ovos ou vermes adultos eliminados nas fezes do hospedeiro, sendo o exame parasitológico de fezes (EPF) um dos mais utilizados. (OBATERU et al., 2017). Exames como a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) quantitativa podem ser utilizados para detectar pequenas quantidades de ovos de *Ascaris lumbricoides* (ACOSTA et al., 2017)

O tratamento da infecção por *Ascaris* é um meio importante para prevenir a transmissão do parasita, bem como reduzir a morbidade. Os medicamentos anti-helmínticos mais comumente administrados para tratar *A. lumbricoides* são o albendazol, o levamisol e o mebendazol, além da nitazoxanida. O tratamento pode levar à imobilização e à expulsão dos vermes do intestino pelas fezes. Além disso, a educação em saúde pode auxiliar na propagação de informações sobre os comportamentos adequados durante o preparo dos alimentos e sobre a higiene pessoal (OBATERU et al., 2017).

Segundo Obateru et al (2017), estudos realizados na Nigéria por Wokem et al. (2008) e na Etiópia por Hailemariam et al. (2004) constataram que o *A. lumbricoides* é o parasita mais predominante em indivíduos HIV-positivos (WOKEM et al., 2008; HAILEMARIAM et al., 2004 *apud* OBATERU et al., 2017). A prevalência de parasitas intestinais em indivíduos HIV-positivos e controles HIV-negativos foi de 68,5% e 49,2%, respectivamente. Indivíduos HIV-positivos tiveram maior risco de parasitas intestinais em comparação com controles HIV-negativos. Pacientes HIV-positivos com contagem de células T CD4+ menor que 200 células/ $\mu$ l apresentaram maior risco de infestação parasitária intestinal em comparação com aqueles com contagem de células T CD4+ de 200–499 e aqueles com contagem de células T CD4+ maior que 500 (OBATERU et al., 2017).

Apesar dos estudos de Wokem et al. (2008) e de Hailemariam et al. (2004), a relação da coinfeção de *A. lumbricoides* e HIV ainda é controversa. Isso acontece porque a infecção por esse agente diminui o número de células T CD4+ e/ou direciona as células T CD4+ para um fenótipo imunorregulatório. Na primeira situação, a coinfeção por *Ascaris* pode limitar o principal recurso para a replicação viral do HIV, uma vez que o HIV se multiplica nessas células. Já na segunda situação, o direcionamento das células para um fenótipo Th2/imunorregulatório (Treg) antagoniza



o desenvolvimento de células Th1, as quais podem fornecer ajuda para o controle das cargas virais mediado por células T CD8+, as quais são responsáveis pelo controle da infecção pelo HIV (ABANYIE; LAMB, 2013).

Além disso, é possível que as respostas imunossupressoras geradas na infecção por *Ascaris* possam ter um efeito profundo nas cargas virais e na progressão do HIV sem efeitos dos mecanismos de controle imunológico, o que também resultará em um maior número de coinfeções (ABANYIE; LAMB, 2013).

### 3.2. CISTOISOSPORÍASE

O parasita *Cystoisospora belli*, infecta as células epiteliais do intestino delgado e é um dos coccídios que podem infectar humanos. O parasita é transmitido pela via fecal-oral e os oocistos eliminados nas fezes de humanos ou de animais infectados, depois de maduros, podem contaminar a água que é ingerida. Quanto mais quente o ambiente, mais rapidamente essas formas amadurecem e se tornam infectantes (RODRIGUEZ-MORALES; CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, 2019).

A infecção por *C. belli* geralmente produz uma doença diarreica assintomática ou autolimitada em pessoas saudáveis. Os sintomas são inespecíficos, com diarreia aquosa, dor abdominal, cólicas, náuseas e febre baixa, geralmente com duração inferior a um mês. Em pacientes imunocomprometidos, no entanto, a diarreia pode ser prolongada e mais grave, favorecendo a ocorrência de outras infecções. Além disso, não são raros os casos em que esses pacientes necessitam de internação hospitalar pelo elevado grau de desidratação que pode ocorrer (BARTELT; DILLINGHAM, 2020)

O diagnóstico de cistoisossporíase é baseado em uma combinação de testes clínicos, epidemiológicos e diagnósticos. A demonstração microscópica dos oocistos grandes e de formato típico é a base para o diagnóstico. Como os oocistos podem ser eliminados em pequenas quantidades e de forma intermitente, exames de fezes repetidos e são recomendados. Alterações na mucosa e atrofia das vilosidades intestinais podem ser observadas na endoscopia digestiva. Achados como esses podem culminar com prejuízo na absorção de nutrientes, vitaminas, água e sais minerais, agravando o quadro de desnutrição que muitas vezes já ocorre nesses pacientes (RODRIGUEZ-MORALES; CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, 2019).



Um estudo hospitalar da Etiópia, realizado por Assefa et al. (2009), avaliou as causas da diarreia e encontrou infecção apenas em pessoas infectadas pelo HIV em uma taxa de 7%. Em estudos de pacientes infectados pelo HIV, com diarreia, no Haiti, África subsaariana e sul da Ásia, realizados por Dehovitz et al. (1986) e Dillingham et al. (2009), o *C. belli* foi identificado em 3% a 26% das amostras de fezes examinadas. Assefa et al. (2009), em seu estudo com pacientes infectados pelo HIV, encontrou uma duração média da diarreia em torno de 5,8 meses (ASSEFA et al., 2009; DEHOVITZ et al., 1986 *apud* BARTELT; DILLINGHAM, 2020).

Segundo Frenkel (2003, *apud* Cruz, 2018), em pacientes com AIDS, cistos extra-intestinais podem ser encontrados devido à disseminação dos merozoítas produzidos no intestino que, através das vias linfáticas e/ou sanguíneas, poderiam ser disseminados para os linfonodos mesentéricos e traqueobronquiais, assim como para fígado e baço. Ainda assim, a infecção ainda pode persistir mesmo com os tratamentos antirretrovirais e antiparasitários preconizados.

A cistosisporíase pode ser tratada com sucesso em pacientes com ou sem imunocomprometimento, embora possa ocorrer recidiva ou reinfecção nesses últimos. O esquema de escolha para adultos em ambos os grupos envolve a sulfametoxazol-trimetoprim (BARTELT; DILLINGHAM, 2020).

Hospedeiros imunocomprometidos também respondem bem ao tratamento, embora menos rapidamente. Apesar da boa resposta, esses pacientes têm uma alta taxa de recaída quando a terapia é interrompida e, portanto, geralmente requerem profilaxia indefinida após a terapia (RODRIGUEZ-MORALES; CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, 2019).

Por ser uma doença transmitida por alimentos e água, a prática de medidas de higiene pode ajudar na prevenção da transmissão. É importante evitar, tanto quanto possível, a possível exposição a água e alimentos contaminados (RODRIGUEZ-MORALES; CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, 2019).

### 3.3. CRYPTOSPORIDIUM SP

A criptosporidiose é uma infecção causada por um protozoário parasita entérico do gênero *Cryptosporidium*. Sua importância médica e veterinária deriva-se do fato de que infecta, em todo o mundo, um enorme contingente de seres humanos, além de outros vertebrados. Possui, ainda, a habilidade de completar seu ciclo de vida mesmo



na ausência de células do hospedeiro. *Cryptosporidium hominis* e *Cryptosporidium parvum* são responsáveis por muitas das infecções em seres humanos. A criptosporidiose é a segunda maior causa de diarreia infecciosa e óbito em crianças após as infecções pelo Rotavírus, sendo responsável por 30 a 50% dos óbitos em menores de 5 anos. Frequentemente cursa com diarreia aquosa prolongada, podendo ainda se manifestar com dor abdominal, febre baixa, náuseas e vômitos (RYAN; HIJJAWI, 2015).

A criptosporidiose é considerada uma das infecções oportunistas de maior risco para pacientes com AIDS (GERACE; LO PRESTI; BIONDO, 2019). Estudos demonstraram, com frequência, a presença de *Cryptosporidium spp.* e *C. cayetanensis* em pacientes positivos para HIV e em pacientes controles, considerados negativos para esse vírus. A proporção encontrada foi bem mais alta nos pacientes positivos para HIV do que nos pacientes controles, sendo essa proporção cerca de 3,27 vezes maior no caso do *Cryptosporidium spp.* (OBATERI et al, 2017).

Os sintomas em pacientes imunocomprometidos, como os indivíduos infectados pelo HIV ou com AIDS, podem incluir quadros de diarreias crônicas ou prolongadas quando a contagem de células T CD4+ é menor que 50-100 células/  $\mu\text{l}$ , o que pode levar a um quadro de desidratação grave, perda de peso, desnutrição, hospitalização e até a desfechos fatais (RYAN e HIJJAWI, 2015). Ademais, nesses pacientes, há um maior risco de desenvolvimento de infecções extra-intestinais, principalmente dos tratos biliar, pancreático e pulmonar. Pacientes que desenvolveram a AIDS e apresentam infecções por *Cryptosporidium* têm evidenciado uma sobrevida significativamente menor após o diagnóstico, fato relatado em 80% dos estudos já publicados (WANG et al., 2018).

A transmissão da infecção por *Cryptosporidium* ocorre pela via fecal-oral após contato com animais, de pessoa a pessoa ou através da ingestão de oocistos de alimentos ou água contaminados (PINTO; VINAYAK, 2021).

O diagnóstico da criptosporidiose pode ser confirmado pela detecção de oocistos álcool-ácido resistentes do parasita ou antígenos de oocistos nas fezes. Técnicas moleculares podem detectar material genético do parasita (GERACE; LO PRESTI; BIONDO, 2019).

O tratamento dessa infecção pode ser feito com a nitazoxanida. Contudo, essa droga apresenta apenas moderada eficácia clínica mesmo em indivíduos imunocompetentes e em crianças. Em pacientes com AIDS, pode ocorrer melhora dos



sintomas quando associada à terapia antirretroviral (RYAN; HIJJAWI, 2015). Finalmente, a profilaxia deve também focar na proteção de fontes de água e piscinas, um importante meio de contaminação, bem como reforçar as práticas de higiene pessoal, já que se constituem elementos essenciais na prevenção do parasita (RYAN; ZAHEDI; PAPANINI, 2016).

### 3.4. STRONGYLOIDES STERCORALIS

*Strongyloides stercoralis* é um nematódio responsável por causar a doença conhecida por estrongiloidíase. Há relatos de que afeta mais de 600 milhões de pessoas ao redor de todo o mundo, sendo endêmica, apesar de ser mais prevalente em climas subtropicais e tropicais. Apresenta importância clínica relevante devido ao potencial caráter de cronicidade da infecção, podendo ser fatal em pacientes imunodeprimidos (CZERESNIA; WEISS, 2022).

A transmissão do *Strongyloides stercoralis* ocorre, primariamente, por via transcutânea, por meio do contato da pele do indivíduo com o solo contaminado com larvas infectantes (NUTMAN, 2016). A doença manifesta-se em três formas: aguda, causada pela invasão parasitária primária, frequentemente com sintomas gastrintestinais superiores; crônica, causada por autoinfecção e rotineiramente assintomática; e hiperinfecção que geralmente ocorre nos quadros de imunodepressão, apresentando infecções recorrentes por enterobactérias. A doença pode comprometer o pulmão, tendo a tosse e os quadros de pneumonias como manifestações usuais (CZERESNIA; WEISS, 2022).

A resposta inata ao *S. stercoralis* é mediada por eosinófilos, granulócitos e macrófagos, devendo ser suspeitada na vigência de grandes eosinofílias. A resposta imune adquirida exibe um padrão Th2, sendo a interleucina 5 (IL-5) responsável pelo recrutamento e ativação dos eosinófilos (CZERESNIA; WEISS, 2022).

O padrão ouro para o diagnóstico da estrongiloidíase é o teste parasitológico, ou seja, a visualização direta das larvas nas fezes, sendo utilizados, ainda, os métodos imunológicos para detecção dos anticorpos, o que causa o aumento da sensibilidade diagnóstica (CZERESNIA; WEISS, 2022). Nutman (2016), por sua vez, aponta que o diagnóstico molecular tem ganhado cada vez mais espaço devido ao seu alto grau de especificidade e sensibilidade. O tratamento recomendado é a utilização da ivermectina



oral para infecções não complicadas e o albendazol como tratamento alternativo, ambos com a ação de eliminar completamente o parasito e tratar a infecção sintomática.

Em pacientes portadores do HIV/AIDS, foi descrita uma infecção disseminada, com ou sem terapia com esteróides (POGAM et al., 2020), porém, a infecção por esse agente viral não foi claramente associada ao aumento da frequência da síndrome de hiperinfecção por *S. stercoralis*, muito embora as áreas endêmicas para o parasita sejam também fortemente endêmicas para a AIDS (MEAMAR et al., 2007). Ademais, não há evidências que relacionem diretamente a baixa contagem de linfócitos TCD4+ com a redução da probabilidade de eliminação da infecção ou com o aumento do risco de sua disseminação (NUTMAN, 2016).

A síndrome de hiperinfecção é rara nos pacientes HIV-positivos e isso pode estar relacionado com a possibilidade da imunodeficiência suprimir o desenvolvimento da forma larval no intestino do indivíduo e, por conseguinte, evitar a auto infecção. Contudo, como a hiperinfecção pode se desenvolver em órgãos extra intestinais nos pacientes imunocomprometidos que recebem terapia com corticosteróides (devido a uma variedade de condições, como pneumonia, trombocitopenia, tuberculose extrapulmonar etc.), os pacientes infectados pelo HIV permanecem em risco de hiperinfecção (LLENAS-GARCÍA et al. 2012).

#### 4. CONCLUSÃO

A epidemia do HIV ainda persiste globalmente e continua sendo um grande desafio para a saúde pública. Nos últimos anos, surgiram diversos progressos no diagnóstico, na terapia medicamentosa, no acompanhamento clínico e até na cura, em alguns casos. Apesar disso, ainda existem questões a serem estudadas, dentre elas as coinfeções parasitárias em pacientes HIV-positivos ou que já desenvolveram a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Observou-se que tais infecções conjuntas com os parasitas já mencionados pioraram o quadro clínico dos pacientes, principalmente em virtude do acometimento do estado geral agravado pelos episódios de diarreia, vômitos, desidratação e desnutrição. Notou-se que é necessária uma maior atenção com a higiene pessoal, o saneamento básico, a educação em saúde, as mudanças de hábitos de vida, a profilaxia e o tratamento medicamentoso



antiparasitário. Assim, a união de conhecimento e do trabalho entre agentes públicos e privados norteará uma melhor e mais adequada conduta para esses pacientes.

## REFERÊNCIAS

- ABANYIE, F.; LAMB, T. J. Implications of Ascaris Co-infection. In: **Ascaris: The Neglected Parasite**. [s.l.] Elsevier, 2013. p. 81–103.
- ACOSTA, S. L.; SANTÍSIMA-TRINIDAD, A.B.; BORNAY-LLINARES, F. J.; MARTÍN GONZÁLEZ, M.; PASCUAL VALERO, J. A.; ROS MUÑOZ, M. Quantitative PCR and Digital PCR for Detection of *Ascaris lumbricoides* Eggs in Reclaimed Water. **Biomed Res Int**. 2017;2017:7515409. doi: 10.1155/2017/7515409. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28377928; PMCID: PMC5362715.
- ASSEFA, S. et al. Intestinal parasitic infections in relation to HIV/AIDS status, diarrhea and CD4 T-cell count. **BMC infectious diseases**, v. 9, n. 1, p. 155, 2009.
- BARTELT, L. A.; DILLINGHAM, R. A. *Cystoisospora belli* (syn. *Isospora belli*). In: **Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases**. [s.l.] Elsevier, 2020. p. 722–724.
- CRUZ, B. N. DA. **Principais complicações parasitárias causadas por *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli* e Microsporídios em pacientes imunocomprometidos**. Trabalho de conclusão de curso - Bacharelado em Biomedicina, UniCEUB. Brasília, p. 24. 2018.
- CZERESNIA, Jonathan M.; WEISS, Louis M.. *Strongyloides stercoralis*. **Lung**, [S.L.], v. 200, n. 2, p. 141-148, abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC.
- DEEPIKA, K. et al. Multiple parasitic and viral infections in a patient living with HIV/AIDS on antiretroviral therapy. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 35, n. 3, p. 432–435, 2017.
- DEHOVITZ, J. A. et al. Clinical manifestations and therapy of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 315, n. 2, p. 87–90, 1986.
- DEKU, J. G. et al. Intestinal parasitic infection and associated risk factors among HIV-infected patients seeking healthcare in a rural hospital in Ghana. **Journal of Pathogens**, v. 2022, p. 5652637, 2022.
- DILLINGHAM, R. A. et al. High early mortality in patients with chronic acquired immunodeficiency syndrome diarrhea initiating antiretroviral therapy in Haiti: a case-control study. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 80, n. 6, p. 1060–1064, 2009.



- FERREIRA, R. C. S.; RIFFEL, A.; SANT'ANA, A. E. G.. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. Quím. Nova, 2010 33(8), p. 1743–1755, 2010.
- FREENKEL, J. K. et.al. Presença extra – intestinal de cistos unizóicos de *Isospora belli* em pacientes com SIDA. Relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Uberaba, v.36, n. 3, p. 409 – 412, mai./jun. 2003.
- GERACE, Elisabetta; LOPRESTI, Vincenzo di Marco; BIONDO, Carmelo. Cryptosporidium infection: epidemiology, pathogenesis, and differential diagnosis. **European Journal Of Microbiology And Immunology**, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 119-123, dez. 2019. Akademiai Kiado Zrt.
- GUPTA, K. et al. Prevalence of intestinal parasitic infections in HIV-infected individuals and their relationship with immune status. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 31, n. 2, p. 161–165, 2013.
- HAILEMARIAM, G. et al. Intestinal parasitic infections in HIV/AIDS and HIV- seronegative individuals in a Teaching Hospital in Ethiopia. **Jpn J Infect Dis**, v. 57, n. 2, p. 41–43, 2004.
- HERRERA VAZQUEZ, O.; ROMO, M. L.; FLEURY, A. Neurocysticercosis and HIV Infection: what can we learn from the published literature? **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 77, n. 5, p. 357–365, 2019.
- LLENAS-GARCÍA, Jara; FIORANTE, Silvana; SALTO, Efrén; MASEDA, Diego; RODRÍGUEZ, Violeta; MATARRANZ, Mariano; HERNANDO, Asunción; RUBIO, Rafael; PULIDO, Federico. Should We Look for *Strongyloides Stercoralis* in Foreign-Born HIV-Infected Persons? **Journal Of Immigrant And Minority Health**, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 796-802, 12 dez. 2012. Springer Science and Business Media LLC.
- MEAMAR, A. R.; REZAIAN, M.; MOHRAZ, M.; HADIGHI, R.; KIA, E. B.. *Strongyloides stercoralis* hyper-infection syndrome in HIV+/AIDS patients in Iran. **Parasitology Research**, [S.L.], v. 101, n. 3, p. 663-665, 31 mar. 2007. Springer Science and Business Media LLC.
- NUTMAN, Thomas B.. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. **Parasitology**, [S.L.], v. 144, n. 3, p. 263-273, 16 maio 2016. Cambridge University Press (CUP).
- OBATERU, O.A.; BOJUWOYE, B.J.; OLOKOBA, A.B.; FADEYI, A.; FOWOTADE, A.; OLOKOBA, L.B.. Prevalence of intestinal parasites in newly diagnosed HIV/AIDS patients in Ilorin, Nigeria. **Alexandria Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 111-116, 1 jun. 2017. Informa UK Limited.
- ONUSIDA. **Global AIDS Strategy 2021-2026: End inequalities, end AIDS**. 2021.



- OTIENO, B. I. A. et al. Intestinal parasitic infections and risk factors for infection in Kenyan children with and without HIV infection. **Parasitology International**, v. 94, n. 102717, p. 102717, 2022.
- PAVIE, J. et al. Prevalence of opportunistic intestinal parasitic infections among HIV-infected patients with low CD4 cells counts in France in the combination antiretroviral therapy era. **International Journal of Infectious Diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 16, n. 9, p. e677-9, 2012.
- PINTO, Derek J.; VINAYAK, Sumiti. Cryptosporidium: host-parasite interactions and pathogenesis. **Current Clinical Microbiology Reports**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 62-67, 8 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC.
- POGAM, Ambroise Le; LOPINTO, Julien; PECRIAUX, Adrien; FARTOUKH, Muriel; GUITARD, Juliette; VOIRIOT, Guillaume. Strongyloides stercoralis disseminated infection in an HIV-infected adult. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [S.L.], v. 14, n. 11, 5 nov. 2020. Public Library of Science (PLoS).
- RODRIGUEZ-MORALES, A. J.; CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, D. M. Protozoa: Cystoisospora belli (Syn. Isospora belli). In: **Reference Module in Food Science**. [s.l.] Elsevier, 2019.
- RYAN, Una; HIJJAWI, Nawal. New developments in Cryptosporidium research. **International Journal For Parasitology**, [S.L.], v. 45, n. 6, p. 367-373, maio 2015. Elsevier BV.
- RYAN, U.; ZAHEDI, A.; PAPARINI, A. Cryptosporidium in humans and animals—a one health approach to prophylaxis. **Parasite Immunology**, [S.L.], v. 38, n. 9, p. 535-547, set. 2016. Wiley.
- SANYAOLU, A. O. et al. Comparative study of entero-parasitic infections among HIV seropositive and sero-negative patients in Lagos, Nigeria. **Acta tropica**, v. 120, n. 3, p. 268–272, 2011.
- SHAW, G. M.; HUNTER, E. HIV transmission. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 11, p. a006965–a006965, 2012.
- WANG, Rong-Jun; LI, Jun-Qiang; CHEN, Yuan-Cai; ZHANG, Long-Xian; XIAO, Li-Hua. Widespread occurrence of Cryptosporidium infections in patients with HIV/AIDS: epidemiology, clinical feature, diagnosis, and therapy. **Acta Tropica**, [S.L.], v. 187, p. 257-263, nov. 2018. Elsevier BV.
- WOKEM, G. N.; CHUKWU, C.; NWACHUKWU, B. C. Prevalence of intestinal parasites seen in HIV sero-positive subjects in Port-Harcourt, Nigeria. **J Parasitol**, v. 29, n. 2, p. 115–120, 2008.



# CAPÍTULO VIII

## COINFEÇÃO CANDÍDIASE ESOFÁGICA E HIV: UMA REVISÃO DE LITERATURA

### ESOPHAGEAL CANDIDIASIS AND HIV COINFECTION: A LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-8

Francisco Adriano Brito Aguiar Junior<sup>1</sup>

Guilherme Nobre Nogueira<sup>1</sup>

Vitor de Sousa Tomé<sup>1</sup>

Luana Souza Aragão Monteiro<sup>2</sup>

Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Medicina. Universidade Federal do Ceará – UFC

<sup>2</sup> Graduanda do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>3</sup> Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Federal do Ceará – UFC

#### RESUMO

A candidíase esofágica é uma das infecções oportunistas mais prevalentes encontradas entre pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana, isso ocorre, principalmente, devido a fatores como diagnóstico tardio e a não adesão ao tratamento antirretroviral, sendo responsável por uma importante morbidade entre esses pacientes. Diante desse cenário, essa pesquisa bibliográfica tem como objetivo levantar, na literatura vigente, a relação entre o HIV e a candidíase esofágica, os fatores que podem levar ao desenvolvimento dessa coinfeção, bem como ao diagnóstico e ao tratamento dessa infecção. Foram conduzidas buscas por artigos científicos nas bases de dados LILACS, MEDLINE e SCIEDIRECT, sendo analisados artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, entre os anos de 2013 e 2023. A pesquisa evidenciou que pacientes com linfócitos TCD4 < 200 UFD/ml são mais suscetíveis ao desenvolvimento da infecção. Além disso, sintomas como odinofagia, náuseas, hematêmese, disfagia e perda de peso são frequentemente associados à doença, mesmo em pacientes que realizam a terapia antirretroviral. O exame endoscópico visualiza diretamente a presença de placas brancas e de exsudados aderentes à mucosa, e o diagnóstico é confirmado através de exames

microbiológicos e histológicos do material obtido das lesões, evidenciando a presença de blastoconídios e pseudo-hifas características do gênero *Candida*. O tratamento é feito preferencialmente com Fluconazol, e sua ausência ou falha pode levar a candidemia, que possui altas taxas de letalidade.

**Palavras-chave:** Candidíase esofágica. HIV. Coinfeção.

#### ABSTRACT

Esophageal candidiasis is one of the most prevalent opportunistic infections found among people living with the human immunodeficiency virus, mainly due to factors such as late diagnosis and non-adherence to antiretroviral treatment, being responsible for an important morbidity among these patients. Given this scenario, this bibliographical research aims to assess, in the current literature, the relationship between HIV and esophageal candidiasis, the factors that can lead to the development of this co-infection, as well as the diagnosis and treatment of this infection. Searches were conducted for scientific articles in the LILACS, MEDLINE and SCIEDIRECT databases, analyzing articles published in English, Portuguese and Spanish, between the years 2013 and 2023. The research showed that patients with TCD4 lymphocytes < 200 UFD/ml



are more susceptible to the development of infection. In addition, symptoms such as odynophagia, nausea, hematemesis, dysphagia and weight loss are often associated with the disease, even in patients undergoing antiretroviral therapy. Endoscopic examination directly visualizes the presence of white plaques and exudates adherent to the mucosa, and the diagnosis is confirmed through microbiological

and histological assays of the simples obtained from the lesions, showing yeasts and pseudohyphae characteristic of the genus *Candida*. Treatment is preferably done with fluconazole, and its absence or failure can lead to candidemia, which has high lethality rates.

**Keywords:** Esophageal candidiasis. HIV. Coinfection.

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS), até o fim de 2019, 38 milhões de pessoas em todo o mundo estavam contaminadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Essa organização ainda reitera que esse vírus continua sendo um enorme problema à saúde pública mundial, com carga de mais de 33 milhões de pessoas mortas, até o momento. Além disso, estima-se que o número de casos na América Latina tenha aumentado em torno de 21%, desde 2010, afetando de forma desproporcional grupos populacionais específicos. Esse dado ratifica a importância de estudar a infecção causada por esse vírus, bem como possíveis infecções oportunistas que podem surgir em decorrência do comprometimento imunológico causado pelo HIV.

As infecções oportunistas (IO) são as principais causas de morbimortalidade em pacientes vivendo com o HIV (PVHIV). Essas infecções são ocasionadas por uma supressão imunológica e são classificadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em estágios clínicos de I a IV, de acordo com a gravidade. Dentre essas infecções, as mais prevalentes são a candidíase orofaríngea e esofágica, a tuberculose e a pneumonia (SUTINI et al, 2022). A presença de IOs nos pacientes portadores do HIV é resultante da redução dos linfócitos TCD4, principalmente quando a terapia antirretroviral não é realizada de maneira adequada, afetando, assim, a reação ao vírus. A prevalência dessas infecções oportunistas também está relacionada ao diagnóstico tardio do HIV, bem como à resposta inapropriada do sistema de saúde que, em alguns países, não tem condição para realizar a cobertura ideal dos casos.

Frequentemente, a candidíase mucocutânea é o primeiro sinal de uma infecção por HIV e desenvolvimento de AIDS, e, com o desenvolver do quadro, pode ocorrer envolvimento do esôfago, resultando em candidíase esofágica, levando a dor e dificuldade de deglutição, que é reconhecidamente caracterizada como doença



definidoras de AIDS e sendo, ainda, uma das principais infecções oportunistas vistas em PVHIV (PATIL et al, 2018).

Esse estudo, por fim, visa realizar uma revisão narrativa acerca da relação entre candidíase esofágica e HIV, buscando estudar a condição de infecção oportunista estabelecida, os fatores que podem levar ao desenvolvimento dessa coinfeção, o diagnóstico e o tratamento da candidíase esofágica em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS), evidenciando semelhanças e diferenças dos mesmo em pacientes infectados apenas pela *Candida* spp.

## 2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura que pesquisou a relação entre o HIV e a candidíase esofágica, seguindo como critérios de inclusão artigos da literatura publicados entre os anos de 2013 e 2023, disponíveis na íntegra, encontrados nos idiomas inglês, espanhol e português, junto aos descritores DeCS/MeSH “HIV”, “Candidíase esofágica”, “Candidíase orofaríngea” e “Coinfeção” inter cruzados com os operadores booleano “AND” e “OR”, para a busca nas bases de dados LILACS, MEDLINE e SCIENCE DIRECT. Dessa forma, foram incluídos 18 artigos no presente estudo.

## 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 3.1. ASPECTOS GERAIS DA CANDIDÍASE ESOFÁGICA

A candidíase esofágica (CE) é a principal causa de esofagite infecciosa, correspondendo a 88% de todas as inflamações presentes no esôfago decorrentes de infecções (ALSOMALI et al., 2017; MOHAMED et al., 2019). Em imunocompetentes, a CE possui uma incidência que gira em torno de 0,32-5,2% e os fatores atrelados ao desenvolvimento dessa micose estão relacionados a hábitos, doenças crônicas e abuso de determinados tipos de fármacos (MOHAMED et al., 2019). Diabetes mellitus, acalasia cardíaca e úlcera péptica, por conseguinte, encontram-se como doenças propulsoras, o hábito de fumar e o uso inadequado de corticosteróides, antibióticos e inibidores da bomba de prótons também estão associados ao desenvolvimento dessa doença em indivíduos imunocompetentes (ALSOMALI et al., 2017; MOHAMED et al., 2019).

Em seu estudo, Alsomali et al. (2017) destacam que a CE pode estar associada a pacientes que possuem algum tipo de imunossupressão. Com isso, infere-se que



portadores do HIV estão entre os principais acometidos por essa infecção, tanto que, segundo alguns autores (MOHAMED et al., 2019; ZENG et al., 2021), a CE é a principal IO que aflige pacientes com AIDS. Diante disso, Mohamed et al. (2019), destacam que entre 10 e 15% dos portadores do vírus desenvolverão CE ao longo da vida.

Dentre os principais sintomas da CE, destacam-se disfagia, odinofagia e dor retroesternal. Dor abdominal, azia, perda de peso, náusea e diarreia também podem estar presentes (ALSOMALI et al., 2017; MOHAMED et al., 2019; ZENG et al., 2021). Apesar disso, em um estudo de caso, Alsomali et al. (2017) afirmaram que tais sintomas, incluindo a disfagia, não são específicos da CE, uma vez que indivíduos do grupo controle apresentavam os mesmos sintomas.

### 3.2. CANDIDÍASE ESOFÁGICA COMO INFECÇÃO OPORTUNISTA

*Candida* spp. são leveduras comuns em casos de infecção com HIV (SILVA et al, 2022). Isso é demonstrado por um estudo realizado na América Latina, em 2022, que traz a CE e a tuberculose como as IOS mais comuns, tendo uma incidência de 10% (NUÑEZ et al, 2022). É visto que o HIV é um fator de risco extremamente decisivo para o desenvolvimento de CE, por ocasionar um déficit na imunidade oral, a qual é afetada mais precocemente que a imunidade de outros órgãos, permitindo, assim, o aumento da população desse fungo colonizante da cavidade oral (TAKAHASHI et al, 2015).

Geralmente PVHIV, em uma primeira apresentação clínica, pode ter ocorrência de manifestações mucocutâneas devido às IOs associadas, como é o caso da candidíase orofaríngea persistente e da CE, que são caracterizadas como lesões definidoras de AIDS, causando esofagite em pacientes nos estágios clínicos III e IV do HIV, de acordo com a OMS. Essa esofagite pode ser causada não só por *Candida albicans*, mas também por outras espécies de *Candida* não albicans (OLUM et al, 2020).

Em um contexto brasileiro, aponta-se um estudo realizado no estado do Amazonas, no ano de 2021, em que foi mostrado que a candidíase orofaríngea e esofágica eram as doenças gastrointestinais mais prevalentes em pacientes com HIV-AIDS, abrangendo cerca de 55% dos casos (GAMA et al, 2021). Além disso, em um estudo de coorte realizado no Rio de Janeiro, foi visto que, dentre a população feminina que apresentava uma coinfeção relacionada ao HIV, a maior parte apresentava CE (COELHO et al, 2016).



É visto que, em torno de 30% dos pacientes iniciam o tratamento contra o HIV com a doença em estágio avançado (NUÑEZ et al, 2022). Juntamente a essa população, PVHIV que não têm acesso à terapia antirretroviral (TARV) ou a utilizam de forma incorreta são, frequentemente, afetados por IOs. As manifestações clínicas apresentam um espectro que varia desde pacientes assintomáticos até formas graves da doença. A CE, muitas vezes, se desenvolve após as aftas advindas da orofaringe se espalharem para o esôfago, principalmente em pacientes com contagem de CD4 < 200 UFD/ml. É notória, então, a importância da TARV em reduzir a incidência de IOs em PVHIV (SILVA et al, 2022), uma vez que uma contagem de células CD4 > 200 UFC/ml e Carga viral (CV) < 400 células/ $\mu$ L são fatores protetores (NISHIMURA et al, 2013).

Em pacientes que realizam a terapia, as IOs surgem, principalmente, no primeiro ano, após o início da TARV. Nesse contexto, a CE é a IO de maior incidência, alcançando taxas em torno de 25%. Contudo, é importante analisar também a incidência da infecção ainda no segundo ano de TARV, uma vez que as IOs ainda possuem uma alta incidência nesse período, evidenciando que não foi, ainda, adquirida uma estabilidade no número de células CD4, o que, em geral, ocorre nos anos seguintes (WEISSBERG et al, 2018).

É importante notar que em torno de 8,4% dos PVHIV apresentam IO de início tardio. A maior incidência dessas IOs ocorre em pacientes com menos de 40 anos. Os pacientes com IO, geralmente, têm, em comum, uma menor supressão viral, a qual pode ocorrer tanto pela baixa adesão ao tratamento quanto pela falha na resposta ao vírus (NUÑEZ et al, 2022). Apesar disso, um grande avanço no combate dos casos de coinfeções em pacientes com HIV e CE é observado com a atualização das diretrizes brasileiras que possibilitaram a distribuição de TARV para todos os indivíduos infectados com HIV (COELHO et al, 2016).

Os principais sintomas da CE em PVHIV são epigastralgia, náuseas, hematêmese, azia, odinofagia, dor na garganta, dor torácica, dor retroesternal, disfagia e perda de apetite e peso, mesmo em pacientes que realizam a TARV, prejudicando a qualidade de vida destes.

### **3.3. DIAGNÓSTICO DE CANDIDÍASE ESOFÁGICA EM PACIENTES COM HIV**

O diagnóstico de CE pode ser realizado, geralmente, a partir do início dos sintomas comumente relatados ou da presença de candidíase oral. A CE é classificada



em casos leves e graves, dependendo dos achados endoscópicos, e uma indicação de endoscopia com base apenas em sintomas se torna perigosa, uma vez que aproximadamente metade dos pacientes com CE grave apresentam-se assintomáticos. Ainda assim, aqueles pacientes que apresentam sintomas podem desenvolver complicações como hemorragias, estenose, fístula esofágico-traqueal. Por isso, é necessário identificar fatores clínicos associados a casos graves, como o achado “tapete branco” e a baixa contagem de células CD4+ (< 200 UFD/ml) (NISHIMURA et al, 2013).

O exame endoscópico é a melhor abordagem para diagnosticar a CE, observando diretamente as lesões semelhantes à uma placa branca na mucosa e os exsudados aderentes à mucosa. Para pacientes com dificuldades no exame endoscópico, o esofagograma de deglutição de bário também pode ser usado como diagnóstico auxiliar, visto que é um método não invasivo que permite, em alguns casos, identificar uma peristalse anormal no esôfago superior e inferior. No contexto brasileiro, tem-se o diagnóstico laboratorial baseado no exame direto da amostra biológica normalmente estéril, no isolamento e identificação do fungo após crescimento em meios de cultura (MUSHI et al, 2015).

Para o diagnóstico é preferível realizar uma endoscopia digestiva alta (EDA), ao invés de métodos clínicos não endoscópicos, uma vez que estes possuem baixa sensibilidade para o diagnóstico definitivo (MUSHI et al, 2015). Apesar de amplamente utilizada, a EDA apresentou, no estudo de caso de Alsomali et al. (2017), uma determinada imprecisão, com sensibilidade de 46,2% e especificidade de 100%. Dessa forma, pode-se inferir que a baixa sensibilidade do exame endoscópico pode gerar falsos negativos, fazendo com que sejam necessários outros métodos diagnósticos. Ainda de acordo os mesmos autores, casos em que há suspeita durante a realização da EDA apresentam uma maior carga fúngica em comparação com os demais quadros sem suspeita endoscópica.

O diagnóstico confirmatório da CE acontece quando, além dos achados endoscópicos clínicos e morfológicos, são identificados elementos fúngicos na microscopia, como blastoconídios e pseudo-hifas, confirmando, assim, a invasão do patógeno. Essa confirmação ocorre de duas maneiras: (1) por exame micológico direto, com raspagem de lesões em preparação de KOH ou pela coloração de GRAM, onde analisa-se a presença de elementos fúngicos da *Candida* spp, e (2) por cultivo em meio



de cultura fúngico seletivo, preferencialmente um meio cromogênico para possibilitar diferenciação entre as espécies, em que o agente é isolado e encaminhado para identificação posterior (COLOMBO et al, 2013). O exame histológico deve demonstrar pseudo-hifas invadindo as células da mucosa, achados característicos de infecção por *Candida* spp. Segundo Alsomali et al. (2017), pseudo-hifas estão presentes em 92,5% dos exames histológicos. Mesmo com avanço no combate à incidência de co-infecções em pacientes com HIV, as IOs ainda são uma das causas principais de hospitalização e morte em PVHIV (COELHO et al, 2014).

Ainda de acordo com Colombo et al (2013), o estudo em meio de cultura é essencial em caso de recorrência em paciente com AIDS ou em casos de má resposta a terapia convencional do tratamento antifúngico. Nesses casos, é necessário também um teste de susceptibilidade aos antifúngicos para otimizar a indicação terapêutica diante de cepas resistentes.

### 3.4. TRATAMENTO DE CANDIDÍASE ESOFÁGICA EM PACIENTES COM HIV

O tratamento da CE é feito com antifúngicos sistêmicos administrados por via oral. Entretanto, em casos graves, é necessária uma investigação rápida e um tratamento agressivo, como a terapia antifúngica intravenosa. No geral, o prognóstico da candidíase esofágica tem sido bom, com raras complicações quando não tratada, como candidíase esofágica necrosante, fístula e sepse (MOHAMED et al., 2019).

Ainda em relação ao tratamento, o Fluconazol é o medicamento de primeira escolha, uma vez que ele possui um nível de relação cura/recaída respeitável (ZENG et al., 2021). Tal fármaco deve ser administrado na dose de 200-400 mg entre 7 e 14 dias. Por outro lado, no caso de gestantes, deve-se evitar o seu uso devido ao potencial teratogênico, principalmente nos três primeiros meses de gestação, substituindo-o por Anfotericina B (MOHAMED et al., 2019). A falta de resposta ao tratamento com Fluconazol é incomum, mas pode ocorrer devido à resistência fúngica advinda principalmente de espécies diferentes da *Candida albicans*, tempo de utilização e frequência desse fármaco, bem como baixa contagem de células CD4, em indivíduos infectados com HIV, para tanto, outro fármaco pertencente a linha azol deve ser eficaz (AHUJA; CLARKE, 2016).



Comparado aos imunocomprometidos em geral, de acordo com Zeng et al. (2021), os pacientes com HIV/AIDS apresentam uma menor resposta ao tratamento. Apesar disso, Alsomali et al. (2017) ressaltam que a TARV é capaz de reduzir para, aproximadamente, um terço a incidência de CE em portadores do vírus. O não tratamento da infecção, por consequência, pode evoluir para uma candidemia, que possui um nível de letalidade que varia de 30 a 60% (ZENG et al., 2021).

A terapia antifúngica, ainda, é usada em casos suspeitos de CE para um tratamento empírico. A resolução dos sintomas, com o uso da terapia, faz esta ser considerada uma abordagem diagnóstica alternativa (OLUM et al, 2020).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A candidíase esofágica é uma das doenças oportunistas mais prevalentes em pacientes portadores do HIV/AIDS, e ocorre devido ao desenvolvimento de um déficit na imunidade oral, permitindo o aumento da população de *Candida* spp. Assim, pacientes menores de 40 anos e com linfócitos TCD4 < 200 UFD/ml são mais suscetíveis ao desenvolvimento da infecção, o que evidencia a necessidade de uma ampliação do acesso à terapia antirretroviral, bem como uma maior monitorização, por parte da atenção básica de saúde, da adesão à terapia, uma vez que fatores como TCD4 > 200 UFD/ml e Carga viral (CV) < 400 células/ $\mu$ L são comprovadamente protetores nesses indivíduos. Além disso, sintomas como odinofagia, epigastralgia, náuseas, hematêmese, dor retroesternal, disfagia e perda de peso, são frequentemente associados à infecção, mesmo em pacientes que realizam a terapia antirretroviral, o que ocasiona grande impacto na qualidade de vida desses pacientes.

Em relação ao diagnóstico, o exame endoscópico é capaz de visualizar diretamente a presença de placas brancas e de exsudados aderentes à mucosa. O diagnóstico é confirmado por meio do exame histológico da lesão, permitindo a visualização de blastoconídios e de pseudo-hifas características do fungo do gênero *Candida*, ou por meio de cultivo em meio de cultura fúngico seletivo, no qual o agente é isolado e identificado. É preciso destacar, ainda, que a indicação de endoscopia com base apenas nos sintomas é contraindicada, uma vez que aproximadamente metade dos pacientes com CE grave apresentam-se assintomáticos. Por fim, em relação ao tratamento, o Fluconazol é o medicamento de primeira escolha, sendo administrado na



dose de 200-400 mg de 7 a 14 dias. A ausência de tratamento, por sua vez, pode evoluir para uma candidemia, que possui um nível de mortalidade que varia entre 30-60%, o que evidencia a necessidade da realização de um diagnóstico e tratamento precoces.

## REFERÊNCIAS

- AHUJA, Nitin K.; CLARKE, John O. Evaluation and management of infectious esophagitis in immunocompromised and immunocompetent individuals. *Current treatment options in gastroenterology*, v. 14, p. 28-38, 2016.
- ALSOMALI, Mohammed I. et al. Challenges to “classic” esophageal candidiasis: looks are usually deceiving. *American journal of clinical pathology*, v. 147, n. 1, p. 33-42, 2017.
- BONGOMIN, Felix; FAYEMIWO, Samuel A. Letter to the editor 1: Predictors of oesophageal candidiasis in persons with or without HIV infection. *African health sciences*, v. 18, n. 2, p. 468-469, 2018.
- COELHO, Lara E. et al. Predictors of opportunistic illnesses incidence in post combination antiretroviral therapy era in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil. *BMC infectious diseases*, v. 16, n. 1, p. 1-9, 2016.
- COELHO, Lara et al. Trends in AIDS-defining opportunistic illnesses incidence over 25 years in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*, v. 9, n. 6, p. e98666, 2014.
- COLOMBO, Arnaldo Lopes et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis— a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 17, n. 3, p. 283-312, 2013.
- GAMA, Wellington Mota et al. Immunologic biomarkers, morbidity and mortality among HIV patients hospitalised in a Tertiary Care Hospital in the Brazilian Amazon. *BMC Infectious Diseases*, v. 21, n. 1, p. 1-9, 2021.
- LOPERA, Mónica María; LEMOS, Yesly. Prevalence of opportunistic infections in insured patients with HIV and their association with socioeconomic and clinical factors in Colombia, 2012. *Biomédica*, v. 39, n. 1, p. 186-204, 2019.
- MOHAMED, Abdimajid Ahmed et al. Diagnosis and treatment of esophageal candidiasis: current updates. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 2019, 2019.
- NISHIMURA, So et al. Factors associated with esophageal candidiasis and its endoscopic severity in the era of antiretroviral therapy. *PLoS One*, v. 8, n. 3, p. e58217, 2013.



- NÚÑEZ, Isaac et al. Late-onset opportunistic infections while receiving anti-retroviral therapy in Latin America: burden and risk factors. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 122, p. 469-475, 2022.
- OLUM, Ronald et al. Prevalence of HIV-associated esophageal candidiasis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. **Tropical Medicine and Health**, v. 48, n. 1, p. 1-10, 2020.
- PATIL, Shankargouda et al. Candidose orofaríngea em pacientes infectados pelo HIV - uma atualização. **Fronteiras em microbiologia** , v. 9, p. 980, 2018.
- SILVA, Gleiciere Maia et al. Fungal esophagitis associated with tuberculous pericarditis in an human immunodeficiency virus-positive patient: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 16, n. 1, p. 429, 2022.
- SUTINI, Sutini et al. Prevalence and determinants of opportunistic infections in HIV patients: A cross-sectional study in the city of Semarang. **Ethiopian Journal of Health Sciences**, v. 32, n. 4, p. 809-816, 2022.
- TAKAHASHI, Yuta et al. Long-term trends in esophageal candidiasis prevalence and associated risk factors with or without HIV infection: lessons from an endoscopic study of 80,219 patients. **PLoS One**, v. 10, n. 7, p. e0133589, 2015.
- WEISSBERG, Dana et al. Ten years of antiretroviral therapy: incidences, patterns and risk factors of opportunistic infections in an urban Ugandan cohort. **PloS one**, v. 13, n. 11, p. e0206796, 2018.
- ZENG, Bing-Syuan et al. Efficacy and acceptability of different anti-fungal interventions in oropharyngeal or esophageal candidiasis in HIV co-infected adults: a pilot network meta-analysis. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 19, n. 11, p. 1469-1479, 2021.



## OCORRÊNCIA DE PATOLOGIAS TRANSMITIDAS POR CARRAPATOS: UMA REVISÃO

OCCURRENCE OF TICK-BORNE PATHOLOGIES: A REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-9

Ismael Vinicius de Oliveira<sup>1</sup>  
Ana Karolinne De Alencar França<sup>2</sup>  
Yandra Thais Rocha Da Mota<sup>2</sup>  
Francisco David Nascimento Braga<sup>3</sup>  
Ranny Maria Leite Lopes<sup>4</sup>  
Karoline Mikaelle de Paiva Soares<sup>5</sup>  
Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Doutorando em Desenvolvimento e Meio Ambiente. Universidade Federal Rural do Semiárido – UFRSA

<sup>2</sup> Doutorandas em Desenvolvimento e Meio Ambiente. Universidade Federal Rural do Semiárido - UFRSA

<sup>3</sup> Mestrando em Ambiente, tecnologia e sociedade. Universidade Federal Rural do Semiárido – UFRSA

<sup>4</sup> Discente do curso de biotecnologia da Universidade Federal Rural do Semiárido – UFRSA

<sup>5</sup> Professora adjunta do Departamento de Ciências Agrônômicas e Florestais da Universidade Federal Rural do Semiárido – UFRSA

<sup>6</sup> Professora associada do Departamento de Biociências da Universidade Federal Rural do Semiárido – UFRSA

### RESUMO

Os carrapatos podem transmitir várias doenças causadas pelos protozoários ou bactérias, gerando impacto na saúde e na vida dos animais e até dos seres humanos, além de ocasionar patologias que podem acarretar problemas econômicos. Por isso destaca-se a importância da detecção precoce por meio das manifestações clínicas. Então, o objetivo desse estudo é apresentar uma revisão da literatura no que concerne a ocorrência de patologias transmitidas por carrapatos. Foi realizada uma revisão de literatura integrativa nas bases de dados Science Direct, Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (Scientific Eletronic Library Online), Medline (National Library of Medicine and National Institutes of Health), PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com artigos publicados de outubro de 2020 até março de 2023. Diante disso, o estudo possibilitou e evidenciou que diferentes espécies de hospedeiros são afetados com protozooses e doenças bacterianas transmitidas por carrapatos,

sendo a anaplasmosose e a babesiose as que apresentam maior prevalência. Além disso, os artigos analisados mostram a ocorrência de casos de infecção simultânea, com testes positivos para hemoparasitoses e os ectoparasitos ausentes nos animais.

**Palavras-chave:** Doenças infecciosas, epidemiologia, hemoparasitoses, carrapatos.

### ABSTRACT

Ticks can transmit several diseases caused by protozoa or bacteria, impacting the health and life of animals and even humans, besides causing pathologies that can lead to economic problems. Therefore, the importance of early detection through clinical manifestations stands out. Therefore, the aim of this study is to present a review of the literature regarding the occurrence of pathologies transmitted by ticks. An integrative literature review was conducted in the databases Science Direct, Portal of Periodicals of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), Lilacs (Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences), Scielo (Scientific



Electronic Library Online), Medline (National Library of Medicine and National Institutes of Health), PubMed, Virtual Health Library (VHL), with articles published from October 2020 to March 2023. Given this, the study enabled and evidenced that different host species are affected with protozoonoses and tick-borne bacterial diseases, with anaplasmosis and

babesiosis being the most prevalent. In addition, the articles analyzed show the occurrence of cases of simultaneous infection, with positive tests for hemoparasitoses and the ectoparasites absent in the animals.

**Keywords:** Infectious diseases, epidemiology, hemoparasitoses, ticks.

## 1. INTRODUÇÃO

As patologias que podem ser transmitidas pelos carrapatos têm como principal causa os protozoários ou bactérias, sendo *Rhipicephalus sanguineus* o responsável pela maior transmissão desses patógenos. Anemia, trombocitopenia e leucopenia, são as principais alterações sistêmicas que podem ser identificadas nos hospedeiros infectados (ALMEIDA, 2017).

Apresentando várias espécies, esses artrópodes são capazes de transmitir inúmeras doenças microbianas, causando impacto não só na saúde animal, mas também aos seres humanos (BOWMANDD, 2010). Um fator que contribui e que deve ser levado em consideração para o desenvolvimento das espécies é o clima, o clima tropical, predominante no Brasil, se mostra bastante eficiente para a proliferação do carrapato (BREMER et al., 2005).

De acordo com dados epidemiológicos, o Brasil registrou um alto número de febre maculosa entre os anos 2007-2013, aproximadamente 807 casos (BRASIL, 2014). A febre maculosa foi inserida em 2001 na lista de doença de notificação compulsória (BRASIL, 2001).

Diante do alto índice de contaminação ocasionadas por carrapatos Leite et al (2023) destacam a importância da detecção precoce por meio das manifestações clínicas do paciente, levando em consideração que a doença quando negligenciada o indivíduo poderá evoluir na sua forma clínica e conseqüentemente levando ao óbito.

É preciso destacar que além de impactos na saúde pública como supracitado, as doenças transmitidas por carrapatos são responsáveis por grandes perdas que também causam impactos no âmbito econômico (ONYICHE et al., 2019).

Diante do exposto o estudo tem como objetivo apresentar uma revisão da literatura no que concerne a ocorrência de patologias transmitidas por carrapatos.



## 2. METODOLOGIA

Na pesquisa por artigos científicos, buscou-se acesso online às bases de dados disponíveis e mais relevantes para o tema abordado, nos idiomas inglês, espanhol e português, como Science Direct, Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Medline (National Library of Medicine and National Institutes of Health), PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com os descritores “Doenças infecciosas” “Carrapatos” e/ou “contaminação”, no período de outubro de 2020 a março de 2023, com a finalidade de fundamentar e ampliar os dados da pesquisa.

A escolha do material a ser utilizado na escrita, foi realizada de acordo com critérios como artigos gratuitos que estivessem disponíveis eletronicamente na sua forma completa e mais recente, que tratassem de assuntos relacionados com o tema e com o objetivo do estudo, sendo eles referentes à resistência parasitária, tratamentos alternativos, dando ênfase no potencial ação dos extratos pirolenhosos.

Para exclusão foram adotados os seguintes critérios: Monografias, dissertações, teses, artigos que divergiam com a temática após leituras minuciosas dos seus resumos, assim como artigos que não disponibilizavam os seus resumos e estudos que se duplicavam nas bases de dados utilizadas para elaboração desta pesquisa.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram analisados 10 trabalhos, todos com o objetivo de evidenciar as ocorrências de patologias que são transmitidas pelos carrapatos. Dentre as mais citadas estão *Anaplasma* spp. e *Babesia* sp, presentes em 90% dos estudos demonstrados na tabela abaixo (Tabela 1).

Dentre os trabalhos selecionados e analisados, foram encontrados relatos de diferentes hospedeiros, entre eles: cães, raposas, equinos e bovinos, sendo os hospedeiros caninos os mais prevalentes entre os artigos apresentados abaixo.



Tabela 1 – Artigos analisados

| <b>Autor/ano</b>                  | <b>Base de dados</b> | <b>Título</b>  | <b>Objetivos</b>   |
|-----------------------------------|----------------------|--|--|
| <i>Lesiczka, et al</i><br>2023    | Elsevier             | Red fox ( <i>Vulpes vulpes</i> ) play an important role in the propagation of tick-borne pathogens.  | O objetivo do estudo foi investigar patógenos transmitidos por carrapatos na população de raposas na República Tcheca.   |
| <i>Nakkoud, et al</i><br>2022     | Google acadêmico     | Um Olhar para as Populações de Ectoparasitas em Cães com Leishmaniose Visceral Canina (LVC) em Mato Grosso do Sul – Potenciais Vetores de Transmissão para essa Doença | Demonstrar a porcentagem de cães soropositivos atendidos na Clínica Veterinária da Universidade Anhanguera Uniderp, no período de 2017 a 2019, em que foram encontrados carrapatos ou pulgas durante a consulta clínica.   |
| <i>Araujo, et al</i><br>2022      | Google acadêmico     | BABESIOSE: UM PONTO DE VISTA DIAGNÓSTICO - relato de caso  | Relatar a experiência de diagnóstico da Babesiose.   |
| <i>Bittencourt, et al</i><br>2022 | Google acadêmico     | Ocorrência De Babesia Sp., Ehrlichia Canis E Hepatozoon Canis Em Cães Domiciliados, Em Dois Municípios Do Estado Do Espírito Santo – Brasil                            | Determinar a ocorrência desses micro-organismos em cães naturalmente infectados, domiciliados nos municípios de Vila Velha e Anchieta, Espírito Santo, utilizando diferentes testes de detecção  |
| <i>Fonseca, et al</i><br>2022     | Periódico CAPES      | Occurrence of tick-borne pathogens in dogs in a coastal region of the state of Ceará, northeastern Brazil  | Determinar a ocorrência de patógenos transmitidos por carrapatos ( <i>Ehrlichia canis</i> , <i>Babesia vogeli</i> , <i>Hepatozoon</i> spp. e <i>Rickettsia</i> spp.) em cães na Vila de Jericoacoara, região costeira do Ceará, Brasil.  |
| <i>Arroyave, et al</i><br>2022    | Periódico CAPES      | Detection of tick-borne rickettsial pathogens in naturally infected dogs and dog-associated ticks in Medellín, Colombia  | Determinar a presença de RTC em cães, assim como em seus carrapatos, para determinar o risco potencial de doença humana em Medellín, Colômbia.   |
| <i>Herrera, et al</i><br>2023     | Periódico CAPES      | Hemoparasitos en equinos de la Unidad de la Policía Montada del Ministerio de Seguridad Pública de Costa Rica.   | O objetivo desta pesquisa é determinar a presença de hemoparasitos ( <i>Anaplasma</i> spp., <i>Ehrlichia</i> spp., <i>Babesia caballi</i> , <i>Theileria equi</i> e <i>Trypanosoma evansi</i> ) nos cavalos da Unidade de Polícia Montada da Costa Rica e sua relação com o estado geral de saúde. |
| <i>Gęgotek, et al</i><br>2022     | Periódico CAPES      | Plasma Proteomic Profile of Patients with Tick-Borne Encephalitis and Co-Infections  | O objetivo deste estudo foi avaliar as mudanças no perfil proteômico do plasma humano induzidas pelo desenvolvimento de TBE e para compará-lo com mudanças em pacientes TBE co-infectados com outros patógenos transmitidos por carrapatos.  |

| <b>Autor/ano</b>  | <b>Base de dados</b> | <b>Título</b>   | <b>Objetivos</b>  |
|-------------------|----------------------|---|---|
| Hasan, et al 2022 | Periódico CAPES      | Occurrence of ticks and tick-borne mixed parasitic microbiota in cross-bred cattle in District Lahore, Pakistan | Identificar a incidência de carrapatos e doenças transmitidas por carrapatos (TTBD) em bovinos mestiços (Friesian x Sahiwal) de duas fazendas (n = 2.548) no distrito de Lahore, Paquistão. |
| Cesca, et al 2022 | Google acadêmico     | Infecção por <i>Anaplasma platys</i> em um canino da raça poodle: relato de caso.                               | Relatar experiência de infecção por <i>Anaplasma platys</i> em canino.  |

Fonte: Autoria própria (2023).

Hasan et al. (2022) em seu estudo realizado no Paquistão coletaram 572 carrapatos *Rhipicephalus microplus*, carrapato prevalente nos bovinos. Os principais hemoparasitos encontrados no sangue foram *Babesia bigemina*, *Theileria annulata* e *Anaplasma marginale*, sendo encontradas infecção única, dupla e até mesmo tripla.

Herrera et al. (2023) não encontraram carrapatos parasitando os cavalos analisados em seu estudo na Costa Rica, mas foi constatada a presença de moscas, sobre e nas proximidades dos cavalos, nas quais foram encontrados resquícios de DNA de *Babesia caballi*, um dos hemoparasitos encontrados nos equinos. Mesmo sem a presença de carrapatos, 8 dos 41 equinos testaram positivo para alguma hemoparasitose, inclusive com casos de coinfeção.

Fonseca et al. (2022) em seu estudo realizado no Ceará, coletaram amostras sanguíneas de 153 cães, onde sessenta animais se encontraram infectados por pelo menos um patógeno estudado, sendo *Babesia vogeli* o mais prevalente, seguido de *E. canis* e *Hepatozoon canis*. O carrapato *R. sanguineus* foi observado em 11,8% dos animais analisados.

Com isso, podemos perceber que alguns animais, apesar de não se mostrarem parasitados pelo vetor, podem ainda assim, testarem positivo para alguma hemoparasitose. Bem como, também é perceptível que os mais diferentes hospedeiros podem ser parasitados por patógenos do mesmo gênero e algumas vezes até da mesma espécie.

No estudo de Lesiczka et al. (2022) com raposas vermelhas, cento e dez (94,02%) raposas vermelhas testaram positivo para a presença de pelo menos um patógeno hemoparasita. Apesar de raposas e cães fazerem parte da mesma família: a dos canídeos, *Babesia canis*, micro-organismo comumente encontrado em cães, não foi



detectado nas raposas do presente estudo, no entanto, *Hepatozoon canis* foi o mais frequentemente detectado, o qual também é frequentemente encontrado em cães, seguido por *Babesia vulpes*.

Anaplasmosose é uma doença causada pela bactéria intracelular obrigatória *Anaplasma* spp., pertencente à família Anaplasmataceae, tendo como alvo principal os cães (SNELLGROVE et al, 2020). Os carrapatos são vetores encontrados naturalmente infectados por essa bactéria, estudos apontam a existência de diversas cepas em circulação principalmente no Brasil (CESCA et al, 2022).

A babesiose é uma doença ocasionada pelo um protozoário do gênero *Babesia* sp., é integrante do Filo Apicomplexa, ordem Piroplasmida, parasitando os eritrócitos e leucócitos de mamíferos (BOWMAN, 2010). A transmissão dessa patologia é através dos carrapatos, ocorrendo no momento que realizam seu repasto sanguíneo (BITTENCOURT et al, 2022).

As bactérias do gênero *Ehrlichia* são bactérias intracelulares da família Anaplasmataceae transmitidas por carrapatos (SEBASTIAN et al., 2021). A erliquiose canina é uma doença que acomete diversos sistemas do animal, sendo caracterizada principalmente pela redução de elementos sanguíneos (SÁ et al., 2018). Essa patologia pode ocorrer durante todo o ano, porém tem maior frequência durante a estação quente, quando o número de vetores é mais abundante (GREENE, 2015). Alguns dos sintomas da erliquiose são: palidez de mucosas, emaciação e edema periférico, podendo ter febre, hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia (TAYLOR et al., 2017).

Atualmente, o método químico tem sido a principal estratégia para o controle de carrapatos (ANDREOTTI et al., 2019; ALVES et al., 2021). As classes mais utilizadas são hidrocarbonetos clorados, organofosforados, carbamatos e piretroides (BANUMATHI et al., 2017). A maioria dos acaricidas químicos age sobre o sistema nervoso do carrapato, levando, na maioria das vezes, à paralisia (BRITO, 2011).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância dos carrapatos no cenário epidemiológico e também das pesquisas bibliográficas que reúnem e compilam dados sobre a temática, como neste estudo, é corroborada pela ocorrência das diferentes protozooses e bacterioses transmitidas por esses artrópodes.



A revisão da literatura evidenciou que distintas espécies de hospedeiros são acometidas com protozoonoses e doenças bacterianas veiculadas por carrapatos, sendo a anaplasmose e a babesiose as que apresentam maior prevalência. Além disso, os trabalhos revisados mostram a ocorrência de casos de coinfeção, a positividade em testes para hemoparasitoses, mesmo na ausência dos ectoparasitos na superfície dos animais, e a utilização de agentes químicos como principal ferramenta acaricida.

As análises e dados apresentados nesta pesquisa bibliográfica contribui para sistematização e ampliação do conhecimento relativo às problemáticas de saúde pública relacionadas aos carrapatos, como também subsidiando futuras pesquisas que busquem preencher lacunas do saber sobre o tema.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, L. M. Uso da PCR convencional como meio de diagnóstico de *Ehrlichia canis*, *Anaplasma platys*, *Babesia* spp. e *Hepatozoon* spp. em cães com trombocitopenia. 2017. 42 f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2017.
- ALVES, K.C.S. et al. Métodos alternativos para o controle de carrapatos: uma análise bibliométrica. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 37905-37920, 2021.
- ANDREOTTI, R; GARCIA, M.V; KOLLER,W.W. **Carrapatos na cadeira produtiva de bovinos**. Brasília, DF: Embrapa Gado de Corte, 240 p. 2019.
- BANUMATHI, B. et al. Exploitation of chemical, herbal and nanoformulated acaricides to control the cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*—a review. **Veterinary parasitology**, v. 244, p. 102-110, 2017.
- BITTENCOURT, Joyce et al. A OCORRÊNCIA DE *Babesia* sp., *Ehrlichia canis* E *Hepatozoon canis* EM CÃES DOMICILIADOS, EM DOIS MUNICÍPIOS DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO—BRASIL. **Veterinária e Zootecnia**, v. 29, p. 1-9, 2022.
- BOWMAN, Dwight. **Parasitologia veterinária de Georgis**. Elsevier Health Sciences, 2010.
- BowmanDD. **GEORGIS parasitologia veterinária**. 9aed. RiodeJaneiro: Saunders Elsevier; 2010.
- BRASIL. Portaria Nº. 1943/GM, de 18/10/2001. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo território nacional. Ministério da Saúde. Brasília: DOU, n. 204, seção 1, pág.35, de 24 de outubro de 2001.



- Bremer, W. G., Schaefer, J. J., Wagner, E. R., Ewing, S. A., Rikihisa, Y., Needham, G. R., Jittapalapong, S., Moore, D. L., & Stich, R. W. (2005). Transstadial and intrastadial experimental transmission of *Ehrlichia canis* by male *Rhipicephalus sanguineus*. *Veterinary Parasitology*, 131(1–2), 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.04.030>
- BRITO, L. G. Evaluation of the efficacy of acaricides used to control the cattle tick, *Rhipicephalus microplus*, in dairy herds raised in the Brazilian southwestern Amazon. *Veterinary Medicine International*, v. 2011, p. 1-6, 2011.
- CESCA, Patrícia Helena et al. Infecção por *Anaplasma platys* em um canino da raça poodle: relato de caso. *Veterinária e Zootecnia*, v. 29, p. 1-6, 2022.
- GREENE, C.E. **Doenças infecciosas em cães e gatos**. 4ª ed. São Paulo: Grupo Gen - Editora Roca, 2015, 1404p.
- Leite, C. B., Fernandes, F. F., Tamayo, C. O. C., Renk, C. B., Fernandes, J. D. P., Matsuoka, S. M. de C., Oliveira, A. B. da S., & Pereira, A. C. P. (2023). Febre Maculosa Brasileira no Distrito Federal: relato de infecção sintomática após uso de tratamento precoce. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(2), 4541–4554. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n2-006>
- ONYICHE, T.E.; SUGANUMA, K.; IGARASHI, I.; YOKOYAMA, N.; XUAN, X.; THEKISOE, O. A Review on Equine Piroplasmiasis: Epidemiology, Vector Ecology, Risk Factors, Host Immunity, Diagnosis and Control. *Int J Environ Res Public Health*. 2019.
- PachecoRC,HortaMC,PinterA,MoraesFilhoJ,MartinsTF,NardiMS,etal.PesquisadeRickettsiaspp.emcarrapatosAmblyomma macajennense e Amblyomma dubitatum no Estado de São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42:351-3. doi:10.1590/S0037-86822009000300023.
- SÁ, R. et al. Erliquiose canina: Relato de caso. *PUBVET*. v.12, n.06, p.131, 2018.
- SEBASTIAN, P.S. et al. Epidemiological link between canine monocytic ehrlichiosis caused by *Ehrlichia canis* and the presence of *Rhipicephalus sanguineus sensu stricto* in Argentina. *Parasitology Research*, v. 120, n. 2, p. 725-729, 2021.
- SNELLGROVE, Alyssa N. et al. Competência vetorial de *Rhipicephalus sanguineus sensu stricto* para *Anaplasma platys*. **Carrapatos e doenças transmitidas por carrapatos**, v. 11, n. 6, pág. 101517, 2020.
- TAYLOR, M. A.; COOP, R. L.; WALL, R. L. **Parasitologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1052 p., 2017.



## DIAGNÓSTICO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA – BREVE REVISÃO DE LITERATURA

### DIAGNOSIS OF CONGENITAL TOXOPLASMOSIS – BRIEF LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-10

Júlia Gomes Caldas Cunha<sup>1</sup>

Ana Clara Mendes Soares<sup>1</sup>

Letícia Bernardine Silva Arruda<sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

<sup>2</sup> Professora Doutora do Curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

#### RESUMO

A toxoplasmose é uma doença causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, que tem o ser humano, outros mamíferos e aves como hospedeiro intermediário. A transmissão ao homem acontece pela ingestão de água e alimentos contaminados com oocistos do parasito ou ingestão de cistos presentes em carnes cruas ou mal cozidas. Destaca-se, ainda, a transmissão transplacentária, que pode acontecer durante a gravidez acometendo o feto, condição conhecida como toxoplasmose congênita. Esta forma de toxoplasmose é considerada grave e apresenta aspectos clínicos variáveis, como sequelas neurológicas, microcefalia, sintomas oculares e até mesmo abortamento; crianças assintomáticas ao nascimento podem desenvolver sintomas ao longo dos anos. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma breve revisão de literatura acerca do diagnóstico materno e fetal da toxoplasmose. O diagnóstico materno e da toxoplasmose congênita são de extrema importância para, respectivamente, a prevenção da transmissão congênita e da manifestação de quadros graves nos recém-nascidos ou adiante. Por conta da transmissão congênita ocorrer na fase aguda da infecção, recomenda-se a utilização de testes sorológicos frequentes em gestantes sem anticorpos IgM ou IgG específicos. O diagnóstico pré-natal da toxoplasmose tem se mostrado de extrema importância para prevenir a toxoplasmose

congênita, além de ter menores custos comparados ao tratamento de sequelas em neonatos. No Brasil, apesar da alta prevalência de toxoplasmose e da necessidade de testar as gestantes, o diagnóstico pré-natal ainda não segue um protocolo rigoroso.

**Palavras-chave:** Toxoplasmose congênita. Transmissão vertical. Gravidez. Diagnóstico. Sorologia.

#### ABSTRACT

Toxoplasmosis is a disease caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*, which has humans, other mammals and birds as an intermediate host. Transmission to humans occurs through ingestion of water and food contaminated with oocysts of the parasite or ingestion of cysts present in raw or undercooked meat. Also noteworthy is transplacental transmission, which can occur during pregnancy and affect the fetus, a condition known as congenital toxoplasmosis. This form of toxoplasmosis is considered serious and presents variable clinical aspects, such as neurological sequelae, microcephaly, ocular symptoms and even miscarriage; children asymptomatic at birth may develop symptoms over the years. The aim of this study was to carry out a brief literature review about the maternal and fetal diagnosis of toxoplasmosis. Maternal diagnosis and congenital toxoplasmosis are extremely important for, respectively, the



prevention of congenital transmission and the manifestation of severe conditions in newborns or later. Because congenital transmission occurs in the acute phase of the infection, frequent serological tests are recommended in pregnant women without specific IgM or IgG antibodies. The prenatal diagnosis of toxoplasmosis has been shown to be extremely important to prevent congenital toxoplasmosis, in addition to

having lower costs compared to the treatment of sequelae in neonates. In Brazil, despite the high prevalence of toxoplasmosis and the need to test pregnant women, prenatal diagnosis still does not follow a strict protocol.

**Keywords:** Congenital toxoplasmosis. Vertical transmission. Pregnancy. Diagnosis. Serology.

## 1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose, infecção causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, é uma das zoonoses parasitárias que mais acomete pessoas em todo o mundo. No Brasil, estima-se que a prevalência de toxoplasmose seja de 50 a 80%. A infecção se dá através do consumo de água ou alimentos contendo oocistos infectantes ou por meio da ingestão de cistos do protozoário; a transmissão congênita ocorre através da forma taquizoíta do parasito (ZEIBIG, 2013; BACHUR; ROCHA; VIANA, 2021).

A manifestação clínica da maioria dos infectados é assintomática e quando e quando sintomática pode causar sintomas como cefaleia, mialgia, febre, coriorretinite. Toda via, nos casos de toxoplasmose congênita a infecção é sintomática, podendo causar abortos, partos prematuros e diversas sequelas, como a Tétrade de Sabin (ZEIBIG, 2013; BACHUR; ROCHA; VIANA, 2021).

A toxoplasmose congênita se dá por transmissão do parasito pela via transplacentária e ocorre aproximadamente em uma a cinco de cada 1000 gestações. No contexto brasileiro ainda não existem dados oficiais suficientes sobre a toxoplasmose congênita, pois a doença somente se tornou uma doença de notificação obrigatória a partir de 2010 (ZEIBIG, 2013).

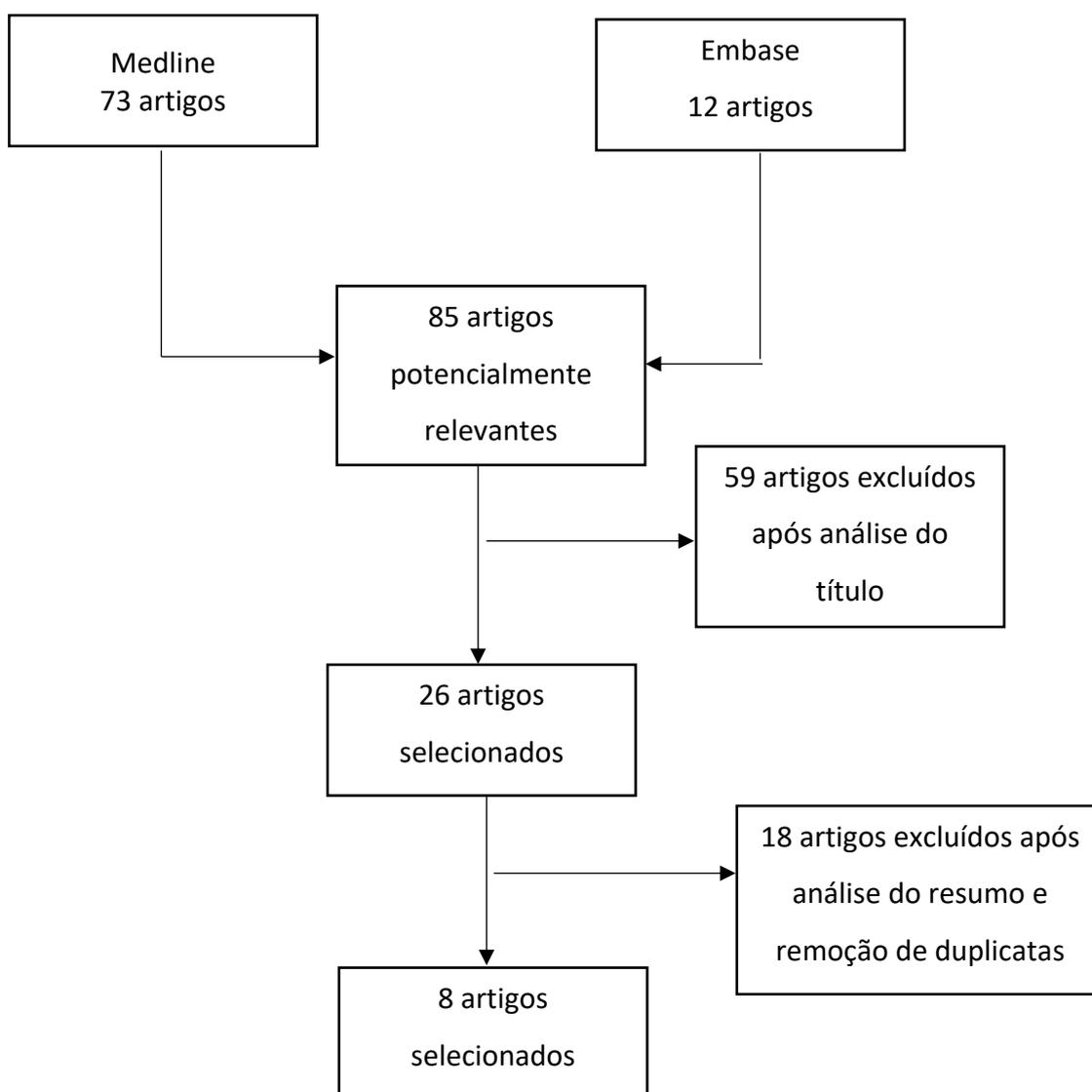
Considerando a elevada prevalência da toxoplasmose na população e a gravidade da forma congênita desta parasitose, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma breve revisão de literatura acerca da importância do diagnóstico pré-natal da toxoplasmose para prevenir a infecção congênita.

## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE e EMBASE, através da utilização dos descritores “congenital toxoplasmosis”, “prevention and control”, “maternal care”, “toxoplasmosis,



congenital”, “prevention and control”, “prenatal care”, “toxoplasmosse congênita”, “cuidado pré-natal” e suas combinações. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2010 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados oito estudos para compor esta revisão. A Figura 1 apresenta o fluxo de seleção de artigos.



Fonte: Próprio autor.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA

A toxoplasmose é uma parasitose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, que infecta uma quantidade significativa da população com a prevalência, variando entre regiões. Mães infectadas durante a gestação podem ser assintomáticas, mas tem 50% de chance de transmissão para o feto, ocasionando a toxoplasmose congênita (STILLWAGGON et al., 2015).

A infecção materna por toxoplasmose é principalmente associada ao consumo de água ou alimentos contaminados e, também, por ser por contato com solo contaminado com formas infectantes do protozoário (BENITEZ et al., 2020). O ciclo de vida do parasito é complexo, com ocorrência de reprodução assexuada em hospedeiros intermediários (mamíferos e aves) e de reprodução sexuada ocorrendo no epitélio do trato digestório dos hospedeiros definitivos (felídeos) (PAQUET; YUDIN, 2018).

A toxoplasmose congênita é uma doença negligenciada mundialmente e poucos governos têm programas para seu diagnóstico e prevenção (BENITEZ et al., 2020). As variações na prevalência de toxoplasmose congênita nos países ocorrem devido as diferenças nas dietas alimentares das mulheres grávidas (BENITEZ et al., 2020). No Brasil, a prevalência de toxoplasmose congênita varia entre 0.3 a 8 recém-nascidos a cada mil nascimentos, sendo a forma de contaminação mais comum o consumo de água contaminada (MUELLER et al., 2020).

A transmissão para o feto ocorre principalmente em mulheres que adquirem a infecção primária durante a gestação. Apesar de rara, a transmissão congênita foi detectada, também, em gestantes com infecção crônica cuja infecção foi reativada devido a imunocomprometimento causado pela gestação. A transmissão materno-fetal ocorre entre 1 e 4 meses após a colonização placentária por taquizoítos, mas a placenta permanece infectante durante toda a gravidez (PAQUET; YUDIN, 2018).

#### 3.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DA TOXOPLASMOSE MATERNA E CONGÊNITA

A toxoplasmose congênita é um grande problema de saúde para mulheres grávidas, pois apesar de suas manifestações clínicas poderem ser assintomáticas, dificultando o diagnóstico, podem causar danos irreversíveis ao feto (BENITEZ et al., 2020). As manifestações fetais descritas são: coriorretinite, surdez, calcificação



intracraniana, microcefalia, convulsões, deficiência intelectual e até abortamento do feto (BENITEZ et al., 2020). As cepas brasileiras do *T. gondii*, em comparação com a de outros países, causam grande dano ao tecido ocular. As infecções no último trimestre de gestação podem causar disfunções mentais e problemas auditivos que somente são manifestados após o nascimento (BENITEZ et al., 2020).

O diagnóstico da toxoplasmose materna é extremamente importante, pois se for precoce, é crucial para prevenir infecção congênita. O Ministério da Saúde Brasileiro recomenda a testagem para toxoplasmose no início de cada trimestre da gestação, junto à explicações de medidas preventivas (MUELLER et al., 2020). No Brasil, métodos sorológicos como Teste Imunoensaio Quimioluminescente de Partículas (CMIA), Imunoensaio Enzimático de Micropartículas (MEIA), Enzimático Fluorométrico (ELFA) já estão sendo utilizados. A forma como os testes são organizados, considerando, por exemplo, o local de testagem, podem agilizar a detecção da infecção aguda (BENITEZ et al., 2020).

Por conta de a transmissão congênita ocorrer na fase aguda da infecção, recomenda-se a utilização de testes sorológicos frequentes em gestantes sem anticorpos IgM ou IgG específicos. Em casos de suspeita, a gestante deve fazer testes sorológicos de três em três semanas para acompanhar e prevenir o feto de problemas mais graves. Se der positivo, IgM/IgG, deve ser feito teste de avididade de IgG que, dependendo do período feito, pode excluir uma infecção adquirida durante a gravidez. Se houver suspeita em recém-nascidos, devem ser realizados testes de captura de IgM e IgG (BACHUR; ROCHA; VIANA, 2021).

Alguns países europeus que têm protocolo de testagem pré-natal têm observado grande redução na infecção materna, infecção fetal e nas condições fetais após a implantação do protocolo. Reduções da incidência de toxoplasmose congênita têm sido observada em locais que buscam realizar diagnóstico pré-natal. Na Suíça, após três décadas de monitoramento em gestantes, houve uma redução de 85% de incidência de toxoplasmose congênita (BENITEZ et al., 2020). No Brasil, organizações como “Mãe Paranaense” também já possuem protocolos para diagnóstico da toxoplasmose congênita (BENITEZ et al., 2020).

Apesar do quadro de toxoplasmose congênita ser mais específico, não é suficiente para diagnosticar o paciente, sendo necessário confirmar com exames



laboratoriais. Além do diagnóstico sorológico, as ultrassonografias do pré-natal podem evidenciar sinais de prematuridade e alterações de diâmetro cefálico (ROCHA, 2013).

O diagnóstico tardio da toxoplasmose congênita ocorre devido a negligência na avaliação do terceiro trimestre, contudo os custos de tratamento da infecção no fim da gestação podem ser maiores que os custos do diagnóstico pré-natal. Os padrões clínicos da infecção aguda só podem ser demonstrados através de monitoramento sorológico. A detecção desses casos aumenta a probabilidade de o recém-nascido não ter efeitos colaterais (BENITEZ et al., 2020).

Apesar da grande vantagem que a testagem pré-natal oferece, em locais com baixa prevalência, como no Canadá, não é recomendada a testagem de rotina para a pesquisa de infecção por toxoplasmose (PAQUET; YUDIN, 2018). Apesar do diagnóstico pré-natal estar disponível, a profilaxia para prevenir a transmissão placentária é controversa, pois é preciso aproveitar uma “janela de oportunidade” da infecção materna, reforçando a necessidade de um protocolo para testagem sorológica que possibilite um diagnóstico precoce (MANDELROT, 2020).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico pré-natal da toxoplasmose tem se mostrado de extrema importância para prevenir a toxoplasmose congênita, além de ter menores custos comparados ao tratamento de sequelas em neonatos. No Brasil, apesar da alta prevalência de toxoplasmose e da necessidade de testar as gestantes, o diagnóstico pré-natal ainda não segue um protocolo rigoroso.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos a professora Tatiana por essa imensa oportunidade! Gratidão por toda a paciência e dedicação! Toda a nossa admiração, carinho e gratidão por essa professora maravilhosa!

#### REFERÊNCIAS

BACHUR, Tatiana Pascholette Rodrigues; ROCHA, Anne Karoline Araújo; VIANA, Tiago de Sousa. **Parasitologia Humana Básica**: resumos, mapas mentais e atividades. Campina Grande: Editora Amplla, 2021. 115p.

BENITEZ, Aline do Nascimento. Characterization of prenatal healthcare for implementation of congenital toxoplasmosis surveillance program: cross-



sectional study. **Sao Paulo Med. J.:** Evidence for Health Care, v. 5, n. 138, 26 out. 2020.

STILLWAGGON, Eileen et al. Maternal screening to prevent congenital toxoplasmosis in Austria: Modeling the cost-minimizing option. **American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 4, n. 93, p. 409, 1 out. 2015.

HAMPTON, Marissa Martinez. Congenital Toxoplasmosis: a review. **Neonatal Network**, v. 34, n. 5, p. 274-278, 2015.

MANDELBROT, Laurent. Congenital toxoplasmosis: what is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection?. **Prenatal Diagnosis**, v. 40, n. 13, p. 1693-1702, 29 jun. 2020.

MUELLER, Raquel et al. Congenital Toxoplasmosis: missed opportunities for diagnosis and prevention. **Journal Of Tropical Pediatrics**, v. 67, n. 1, p. 1-8, 6 dez. 2020.

PAQUET, Caroline; YUDIN, Mark H. Toxoplasmosis in Pregnancy: prevention, screening, and treatment. **Journal Of Obstetrics And Gynaecology Canada**, v. 40, n. 8, p. 687-693, ago. 2018.

PASCHOAL, Aline et al. Evaluation of implementation of the primary, secondary and tertiary prevention measures of the Surveillance Program of Gestational and Congenital Toxoplasmosis in the city of Londrina-PR. **Transboundary And Emerging Diseases**, v. 69, n. 3, p. 1449-1457, 5 maio 2021.

ROCHA, Arnaldo. **Parasitologia: para enfermeiros, veterinários, biomédicos, nutricionistas, fisioterapeutas, dentistas, fonoaudiólogos, médicos e demais interessados.** São Paulo: Rideel, 2013. 320 p.

SMIT, G. Suzanne A. et al. Prenatal diagnosis and prevention of toxoplasmosis in pregnant women in Northern Vietnam: study protocol. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, 25 maio 2017.

ZEIBIG, Elizabeth. **Parasitologia Clínica - Uma Abordagem Clínico-Laboratorial.** Editora Guanabara Koogan: Grupo GEN, 2014. E-book. ISBN 9788595151475. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151475/>. Acesso em: 22 mar. 2023.



## DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA SÍFILIS – BREVE REVISÃO DE LITERATURA

DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION OF SYPHILIS - BRIEF  
LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-11

Thiago Melo Mourão <sup>1</sup>

Clara Botelho Magalhães <sup>1</sup>

Lysandra de Paiva Pinheiro Teixeira Lima <sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do curso de Medicina do Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

<sup>2</sup> Professora Doutora do curso de Medicina do Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

### RESUMO

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST) causada por uma espiroqueta – *Treponema pallidum* – que pode ter consequências graves se não for diagnosticada e tratada precocemente. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma breve revisão de literatura acerca da sífilis, com enfoque no diagnóstico, tratamento e prevenção desta IST. O diagnóstico e o tratamento devem ser feitos o mais cedo possível para prevenir complicações e evitar a transmissão da doença. Medidas preventivas, como o uso de preservativos e a redução do número de parceiros sexuais, são essenciais para prevenir a sífilis. É fundamental que a conscientização sobre a importância do diagnóstico, tratamento e prevenção da sífilis seja ampliada para que possamos combater efetivamente a doença e melhorar a saúde sexual e reprodutiva da população.

**Palavras-chave:** *Treponema pallidum*. Sífilis. Diagnóstico. Tratamento. Prevenção.

### ABSTRACT

Syphilis is a sexually transmitted infection (STI) caused by a spirochete – *Treponema pallidum* – which can have serious consequences if not diagnosed and treated early. The aim of this study was to carry out a brief literature review about syphilis, focusing on the diagnosis, treatment and prevention of this STI. Diagnosis and treatment should be done as early as possible to prevent complications and avoid transmission of the disease. Preventive measures, such as using condoms and reducing the number of sexual partners, are essential to prevent syphilis. It is essential that awareness about the importance of diagnosis, treatment and prevention of syphilis be increased so that we can effectively fight the disease and improve the sexual and reproductive health of the population.

**Keywords:** Syphilis. *Treponema pallidum*. Diagnosis. Treatment. Prevention.

## 1. INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST) globalmente prevalente que pode causar graves complicações se não for tratada precocemente. Além disso, a detecção precoce é fundamental para prevenir a progressão da doença (NEWMAN et al., 2018). O diagnóstico da sífilis pode ser desafiador, uma vez que os sintomas podem ser inespecíficos e variados, e os resultados do teste podem ser falsos negativos ou positivos (WORKOWSKI; BACHMANN, 2022).

O agente etiológico desta IST é uma espiroqueta – o *Treponema pallidum*. Apesar de ter como principal forma de transmissão o contato sexual com uma pessoa infectada, também pode ser transmitida da mãe para o feto durante a gravidez (RADOLF et al., 2019).

A doença pode ser dividida em quatro estágios: sífilis primária, secundária, latente e terciária. A sífilis primária se manifesta como uma úlcera genital indolor, que pode ser facilmente confundida com outras doenças. A sífilis secundária se manifesta como uma erupção cutânea generalizada e pode envolver outros órgãos do corpo, como o fígado, o baço e os gânglios linfáticos. A doença pode se manifestar, então, como sífilis tardia e, também tem o potencial de agravar ocasionando neurosífilis (CLEMENT; OKEKE; HICKS, 2014). A sífilis também pode causar doença cardiovascular, como a aortite sífilítica, que consiste em uma inflamação da aorta que pode levar a aneurisma, dissecação e insuficiência aórtica (DE MUNAIN, 2019).

O conhecimento abrangente dos métodos de diagnóstico, tratamento e prevenção é fundamental para a prática clínica e para o desenvolvimento de políticas de saúde pública eficazes para reduzir a carga da doença na população (BRANSON et al., 2006; NEWMAN et al., 2018).

Neste contexto, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma breve revisão de literatura acerca da sífilis, com enfoque no diagnóstico, tratamento e prevenção desta IST.

## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE e EMBASE, através da utilização dos descritores "sífilis diagnosis", "sífilis treatment", "sífilis prevention", "Treponema pallidum", "syphilis



evolution", "syphilis serology", "syphilis epidemiology" e suas combinações. Foram selecionados os artigos mais recentes e relevantes para o tema, levando em consideração a qualidade metodológica e o impacto na literatura científica. Assim quatro artigos foram selecionados e utilizados para compor esta breve revisão de literatura.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O Quadro 1 resume os principais achados relatados nos artigos selecionados, que serão discutidos a seguir.

Quadro 1 – Principais achados dos artigos incluídos nesta revisão.

| Autor e Ano                       | Principais Achados   |
|-----------------------------------|--|
| ARANDO et al., 2019               | Estudo sobre a evolução sorológica da sífilis precoce e o impacto no diagnóstico e tratamento. Concluiu-se que a evolução sorológica pode ser um indicador útil para avaliar a eficácia do tratamento.                                     |
| CLEMENT;<br>OKEKE; HICKS,<br>2014 | Revisão sistemática sobre o tratamento da sífilis, abrangendo os principais aspectos clínicos e terapêuticos. Destaca a importância do diagnóstico precoce e da terapia adequada para prevenir as complicações e a disseminação da doença. |
| RADOLF et al.,<br>2016            | Revisão sobre <i>Treponema pallidum</i> , a espiroqueta causadora da sífilis, abordando os aspectos moleculares e imunológicos que permitem a sobrevivência do patógeno e a sua persistência no organismo.                                 |
| LASAGABASTER;<br>GUERRA, 2019     | Apresenta uma visão geral sobre a sífilis, abordando os aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos. Destaca a importância da prevenção e do controle da doença em nível populacional.                                 |

Fonte: Próprio autor.

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível causada pela bactéria *Treponema pallidum*. O diagnóstico precoce da sífilis é crucial para o tratamento eficaz e para prevenir complicações a longo prazo, como a neurosífilis. Para isso, o uso de testes sorológicos específicos é crucial, que afirmam que “os testes sorológicos permanecem como a principal ferramenta para o diagnóstico de sífilis e para o monitoramento da resposta ao tratamento” (CLEMENT; OKEKE; HICKS, 2014).

O diagnóstico pode ser feito por meio de testes VDRL e teste treponêmico, aliados ao exame clínico. O VDRL é um teste sorológico que detecta anticorpos contra a sífilis e tem alta sensibilidade, mas pode produzir resultados falso-positivos em pacientes com outras doenças autoimunes, como lúpus (CLEMENT; OKEKE; HICKS, 2014).



Para confirmar o diagnóstico da sífilis, é recomendado que um segundo teste sorológico seja realizado em pacientes com resultados positivos no VDRL. O teste treponêmico é mais específico e detecta diretamente anticorpos contra a bactéria *Treponema pallidum*. O teste treponêmico tem alta sensibilidade e é mais útil para diagnosticar a sífilis em estágios iniciais, como a sífilis primária e secundária (RADOLF et al., 2016).

Além dos testes sorológicos, o diagnóstico da sífilis também pode ser feito por meio do exame físico. O médico pode identificar lesões características iniciais na pele ou úlceras genitais. É importante que o médico realize uma avaliação completa do paciente, incluindo colhendo informações acerca da história sexual e a presença de outras IST para determinar o melhor curso de tratamento (ARANDO et al., 2019).

O diagnóstico precoce da sífilis é fundamental para prevenir a disseminação da infecção e reduzir o risco de complicações a longo prazo. Assim, é importante que os pacientes sejam encaminhados para tratamento imediatamente após o diagnóstico (CLEMENT; OKEKE; HICKS, 2014).

O tratamento da sífilis é feito com antimicrobianos, como penicilina, que é altamente eficaz para eliminar o *T. pallidum* do organismo. O uso da penicilina é seguro e bem tolerado na maioria dos pacientes, exceto naqueles que apresentam alergia ao fármaco, nos quais deverá ser evitada, sendo substituída por outros antimicrobianos (CLEMENT; OKEKE; HICKS, 2014; RADOLF et al., 2016; ARRIETA-BISHARA, et al., 2022). A escolha do fármaco pode variar de acordo com o estágio da sífilis e da condição do paciente (WORKOWSKI, 2022). A penicilina benzatina, é administrada por via intramuscular, sendo altamente eficaz e com baixa taxa de falha terapêutica, especialmente nas fases primárias, secundárias e latentes precoce da sífilis (CLEMENT; OKEKE; HICKS, 2014).

Em pacientes alérgicos à penicilina, outros antibióticos, como doxiciclina e azitromicina, podem ser usados. A doxiciclina é uma opção de tratamento para pacientes que apresentam alergia à penicilina e para casos de sífilis latente tardia ou sífilis tardia não neurosifilítica; já a azitromicina pode ser uma opção em casos de sífilis primária, secundária e latente precoce em pacientes cujo uso da penicilina é contraindicado (ARANDO et al., 2019).



O diagnóstico e tratamento da sífilis visa, além de quebrar a cadeia de transmissão, evitar as complicações graves que podem surgir se a doença não for tratada adequadamente. A neurosífilis é uma dessas complicações e se caracteriza pela invasão do sistema nervoso central pelo *Treponema pallidum*. O *T. pallidum* é capaz de evadir o sistema imunológico do hospedeiro e se adaptar ao ambiente hostil do sistema nervoso central, tornando a neurosífilis uma complicação potencialmente grave (RADOLF et al., 2016).

Em casos de neurosífilis ou sífilis tardia, o tratamento pode ser mais complexo e prolongado. Nestes casos, é importante que o tratamento seja realizado em ambiente hospitalar e com acompanhamento médico especializado (CLEMENT; OKEKE; HICKS, 2014).

A sífilis também pode causar doença cardiovascular, como a aortite sífilítica, que consiste em uma inflamação da aorta que pode levar a aneurisma, dissecação e insuficiência aórtica. O diagnóstico precoce e tratamento adequado da sífilis pode prevenir a aortite sífilítica e outras complicações cardiovasculares (DE MUNAIN, 2019).

Em casos de sífilis congênita, o tratamento também é necessário e deve ser realizado o mais rápido possível para evitar complicações, como a surdez e a deficiência intelectual no nascituro. A penicilina é o tratamento recomendado para a sífilis congênita e deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico (DOMINGUES et al, 2021).

É fundamental também que o paciente seja acompanhado regularmente após o tratamento, com testes sorológicos para avaliar a eficácia do tratamento e detecção de possíveis reinfecções. Além disso, é importante que sejam realizadas medidas preventivas, como o uso de preservativos em todas as relações sexuais e a realização de exames de rotina para detectar outras doenças sexualmente transmissíveis (ARANDO et al., 2019; DE MUNAIN, 2019).

Arando et al. (2019) investigaram a evolução serológica em pacientes com sífilis precoce e descobriram que a maioria dos pacientes apresentou queda significativa nos títulos de anticorpos após 6 meses de tratamento. No entanto, eles observaram que alguns pacientes ainda apresentaram níveis elevados de anticorpos mesmo após o tratamento, indicando possível falha terapêutica ou reinfecção.



Radolf et al. (2016) discutiram a habilidade do *Treponema pallidum* de evadir o sistema imunológico do hospedeiro, o que contribui para a persistência da infecção, destacando a importância do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e de prevenção para combater a sífilis.

O tratamento da sífilis não apenas visa a cura da infecção, mas também a prevenção da transmissão da doença. Por isso, é recomendado que os parceiros sexuais do paciente também sejam avaliados e tratados, mesmo que não apresentem sintomas, como enfatizam Arando et al. (2019) e De Munain (2019). Assim para prevenir a disseminação da sífilis, são essenciais o diagnóstico, tratamento e a adoção de medidas de prevenção, como o uso de preservativos durante o sexo e a testagem regular para infecções sexualmente transmissíveis (CLEMENT; OKEKE; HICKS, 2014; SCHMID et al., 2007). Ao mesmo tempo, a triagem de mulheres grávidas para a sífilis é uma medida essencial para prevenir a transmissão vertical da doença para o feto (NEWMAN et al., 2018).

A prevenção da sífilis é uma questão importante, uma vez que a doença é de fácil transmissão e pode ter complicações graves se não for tratada adequadamente. A adoção de medidas comportamentais é a primeira linha de defesa contra a doença. O uso consistente de preservativos durante todas as relações sexuais é uma das maneiras mais eficazes de prevenir a transmissão da sífilis, bem como de outras infecções sexualmente transmissíveis. Além disso, é importante evitar comportamentos de risco, como o compartilhamento de seringas durante o uso de drogas injetáveis e a prática de relações sexuais desprotegidas com múltiplos parceiros (LASAGABASTER; GUERRA, 2019).

A triagem para sífilis em populações de alto risco, como gestantes e homens que fazem sexo com homens, é outra medida importante de prevenção. A sífilis pode ser transmitida da mãe infectada para o feto durante a gestação e pode levar a complicações graves, como aborto espontâneo, parto prematuro e morte fetal. A triagem e o tratamento precoce da sífilis em gestantes podem reduzir significativamente o risco dessas complicações. Da mesma forma, a triagem e o tratamento precoce da sífilis em homens que fazem sexo com homens podem reduzir a transmissão da doença e prevenir a ocorrência de complicações graves (LASAGABASTER; GUERRA, 2019).



Programas de prevenção e educação em saúde são importantes para conscientizar a população sobre a sífilis e outras infecções sexualmente transmissíveis. Esses programas podem incluir informações sobre como prevenir a transmissão da doença, como fazer o diagnóstico e o tratamento adequado, e como acessar serviços de saúde para cuidados preventivos. A educação em saúde é uma estratégia importante para a prevenção da sífilis e outras IST, especialmente em grupos vulneráveis, como adolescentes e jovens adultos. Esses grupos podem ser mais suscetíveis a comportamentos de risco, como o início precoce da vida sexual e o uso de drogas. Portanto, é importante fornecer informações precisas sobre a sífilis e outras infecções sexualmente transmissíveis, bem como incentivar comportamentos saudáveis e de baixo risco (LASAGABASTER; GUERRA, 2019).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sífilis é uma doença infecciosa grave que pode ter complicações graves se não for diagnosticada e tratada precocemente. A prevenção e o tratamento da sífilis envolvem uma abordagem abrangente, que inclui o envolvimento de profissionais de saúde, políticas de rastreamento sistemático, testes sorológicos específicos, administração de antibióticos adequados, prevenção da transmissão e triagem de mulheres grávidas. É importante que as pessoas estejam conscientes dos riscos da sífilis e tomem medidas preventivas, como o uso de preservativos e a testagem regular para infecções sexualmente transmissíveis. A detecção precoce da sífilis e o tratamento adequado são essenciais para prevenir complicações graves e reduzir a carga da doença na população

#### REFERÊNCIAS

- ARANDO, Maider et al. **La evolución serológica em sífilis precoz. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 37, n. 3, p. 183-186, 2019. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.07.005
- ARRIETA-BECHARA, César; HARO-ÁLVAREZ, Belén; CARRASCAL-MALDONADO, Angie. Coroidite Serpiginosa: Revisão da Literatura. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas**, v. 79, nº. 1 pág. 48, 2022.
- BRANSON, Bernard M. et al. Recomendações revisadas para testagem de HIV para adultos, adolescentes e mulheres grávidas em serviços de saúde. **Relatório**



**Semanal de Morbidade e Mortalidade: Recomendações e Relatórios**, v. 55, n. 14, pág. 1-CE-4, 2006.

CLEMENT, Meredith E.; OKEKE, N. Lance; HICKS, Charles B. **Treatment of syphilis: a systematic review**. *Jama*, v. 312, n. 18, p. 1905-1917, 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.13259

DE MUNAIN, Josefina López. Epidemiología y control actual de las infecciones de transmisión sexual. Papel de las unidades de ITS. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 37, n. 1, p. 45-49, 2019.

DOMINGUES, Carmen Silvia Bruniera et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis congênita e criança exposta à sífilis. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30; (spe.1), p. e2020597, 2021. DOI: 10.1590/S1679-4974202100005.esp1

LASAGABASTER, Maider Arando; GUERRA, Luis Otero. Sífilis. In: A. Planas; J. Gatell (ed.). **Tratado de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**. Barcelona: Elsevier, 2019. Cap. 116, p. 1235-1246. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.12.009

NEWMAN, Daniel R. et al. Repeat syphilis among HIV-infected men in Florida and Louisiana 2000–2018: Implications for screening recommendations. **AIDS patient care and STDs**, v. 35, n. 11, p. 435-440, 2021.

RADOLF, Justin D. et al. **Treponema pallidum, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen**. *Nature Reviews Microbiology*, v. 14, n. 12, p. 744-759, 2016. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.141

SCHMID, George P. et al. The need and plan for global elimination of congenital syphilis. **Sexually transmitted diseases**, p. S5-S10, 2007.

WORKOWSKI, Kimberly A.; BACHMANN, Laura H. Centers for Disease Control and Prevention's Sexually Transmitted Diseases Infection Guidelines. **Clinical Infectious Diseases**, v. 74, n. Supplement\_2, p. S89-S94, 2022.



## COMO DEVE SER DIAGNOSTICADA E TRATADA A LEISHMANIOSE TEGUMENTAR? – UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA

HOW SHOULD TEGUMENTARY LEISHMANIASIS BE DIAGNOSED AND TREATED? – A BRIEF LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-12

Luana Alves Lima <sup>1</sup>

Éden Moura Mendonça <sup>1</sup>

Amanda Monteiro do Nascimento Casado <sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

<sup>2</sup> Professora doutora do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

### RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitida ao ser humano pela picada das fêmeas de flebotomíneos infectadas. Os sintomas, geralmente, são lesões na pele, que podem ser únicas, múltiplas, disseminadas ou difusas, ou, ainda, afetar as mucosas. As lesões cutâneas apresentam aspecto de úlceras, com bordas elevadas e fundo granuloso, geralmente indolor. As lesões mucosas são mais frequentes no nariz, boca e garganta. O Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil oferece tratamento específico e gratuito para a infecção. O medicamento de escolha autorizado pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil é o Antimoniato de Meglumina, tratamento de primeira linha usado há 80 anos para todas as formas de Leishmaniose Tegumentar Americana. Mais recentemente o MS autorizou o uso de Mitelfosina para o tratamento da LTA em humanos. Para a identificação correta de LTA é necessário considerar diagnósticos diferenciais, bem como considerar a história clínica, epidemiológica e os exames laboratoriais dos pacientes para a correta instituição do tratamento e, conseqüentemente, a redução da morbimortalidade associada à doença.

**Palavras-chave:** Leishmaniose Tegumentar Americana. Diagnóstico. Tratamento.

### ABSTRACT

American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) is an infectious disease caused by protozoa of the genus *Leishmania*, transmitted to humans through the bite of infected female sandflies. The symptoms are usually skin lesions, which can be single, multiple, disseminated or diffuse, or even affect the mucous membranes. The skin lesions have the appearance of ulcers, with raised edges and a granular base, which are generally painless. Mucosal lesions are most common in the nose, mouth and throat. The Brazilian Unified Health System (SUS) offers specific and free treatment for the infection. The drug of choice authorized by the Brazilian Ministry of Health (MS) is meglumine antimoniate, a first-line treatment used for 80 years for all forms of American Cutaneous Leishmaniasis. More recently, MS authorized the use of Mitelfosine for the treatment of ATL in humans. For the correct identification of ATL, it is necessary to consider differential diagnoses, as well as to consider the clinical and epidemiological history and laboratory tests of the patients for the correct institution of treatment and, consequently, the reduction of morbidity and mortality associated with the disease.

**Keywords:** American Tegumentary Leishmaniasis. Diagnosis. Treatment.

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença tropical negligenciada, sendo causada por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida através da picada de dípteros fêmeas do gênero *Lutzomyia* (BACHUR; ROCHA; VIANA, 2021). A importância da Leishmaniose Tegumentar no contexto da saúde pública vem aumentando devido à modificação de suas características epidemiológicas (ROCHA et al., 2015). Apesar dessa constatação, a real prevalência da LTA nas Américas é difícil de ser mensurada, principalmente pela subnotificação ainda existente e também por diagnósticos incorretos, afecção inaparente, variações de resposta do hospedeiro e multiplicidade de agentes etiológicos envolvidos (NEGRÃO; FERREIRA, 2014). O diagnóstico clínico da LTA pode ser feito com base nas características da lesão muco-cutânea, que são bem definidas, associadas à anamnese (GONTIJO; CARVALHO, 2003). Tendo em vista todo esse caráter alarmante, urge que a pesquisa associada a LTA avance em caráter epidemiológico e, também, terapêutico a fim de impactar na redução de sua incidência e minimizar sua morbimortalidade.

Nas Américas, foram descobertas cerâmicas pré-colombianas, feitas pelos índios no Peru, por volta de 400 a 900 anos d.C., que apresentavam mutilações de lábios e narizes. Tais características já remetiam a LTA - em toda a sua apresentação mucocutânea - que conhecemos e conceituamos atualmente. Esses achados nos colocam em posição de repensar nossas condutas diante dessa patologia, tendo em vista sua precoce aparição na história da humanidade. Posteriormente, foram descobertas múmias com lesões de pele e mucosas, reforçando ainda mais a possibilidade dessa doença acometer povos de origem milenar (BASANO; CAMARGO, 2004).

Entretanto, no Brasil, as lesões leishmanióticas cutâneas e nasofaríngeas só foram descritas no início do século XX, em 1909, simultaneamente por Lindemberg e Carini & Paranhos (BASANO; CAMARGO, 2004). Nesse período, aquilo que viria a ser conhecido hoje como a LTA, fora associado com uma epidemia de casos de úlceras acompanhadas de lesões mucosas - descritos como Úlcera de Bauru - de apresentação semelhante àquelas descritas na leishmaniose do Velho Mundo. As lesões cutâneas

apresentavam-se em pessoas que trabalhavam na periferia das matas do interior do estado de São Paulo, especificamente na construção da Estrada de Ferro Noroeste (JOGAS, 2017).

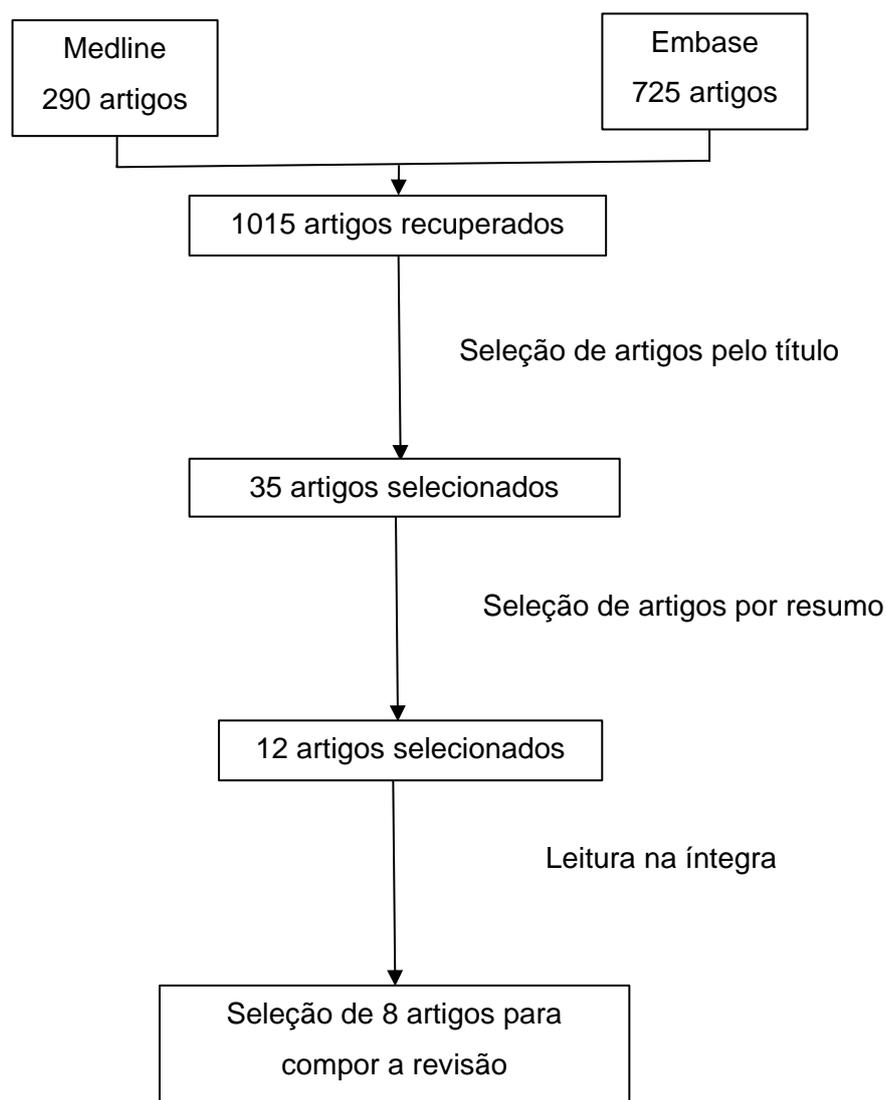
Dada a relevância desta zoonose, sua atual relevância no contexto de saúde brasileiro, considerando sua endemicidade e a sua gravidade, o presente estudo teve como objetivo revisar conhecimentos atualizados acerca da abordagem clínica e terapêutica de paciente com Leishmaniose Tegumentar Americana.

## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE e EMBASE, através da utilização dos descritores identificados na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): leishmaniose cutânea; diagnóstico; tratamento farmacológico; na plataforma Medical Subject Headings (MeSH): tegumentary leishmaniasis; diagnosis; drug therapy, e suas combinações. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados oito estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.



Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica sobre o diagnóstico e tratamento da leishmaniose tegumentar.



Fonte: autoria própria.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E TRANSMISSÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença tropical negligenciada, causada por diferentes espécies do protozoário do gênero *Leishmania*, que são transmitidos por fêmeas contaminadas do gênero *Lutzomyia*. A doença manifesta-se clinicamente através de lesões mucocutâneas que podem causar desfigurações corporais, frequentemente associadas a estigma social e sofrimento nas pessoas afetadas, além das outras manifestações da doença (URSINE et al., 2021).

Anualmente estima-se que entre 0,6 e 1 milhão de novos casos de LTA ocorrem no mundo, sendo mais de 90% deles nas Américas, na bacia do mediterrâneo, no Oriente Médio e na Ásia central. No Brasil, existem registros de ocorrências em todas as unidades federativas, representando um grave problema de saúde pública. Embora a LTA aconteça predominantemente em zonas rurais, a epidemiologia desta doença é bem complexa e dinâmica, uma vez que existem vários fatores associados à doença, especificamente aos seus ciclos de transmissão, que são influenciados por uma série de condições ambientais, climáticas e socioeconômicas (FERREIRA; FERREIRA, 2022).

Os vetores da Leishmaniose Tegumentar Americana são popularmente conhecidos como mosquito palha, tatuquira, birigui, entre outros, nomes comumente atribuídos ao díptero transmissor nas regiões rurais em que a doença se apresenta de forma mais contundente. Essa patologia pode causar infecções em animais e em seres humanos, entretanto, não há evidências que comprovem o papel desses animais domésticos e silvestres como reservatórios dessa doença, sendo considerados hospedeiros acidentais da infecção. No homem, o período de incubação dura, em média, de dois a três meses, podendo apresentar períodos mais curtos, de duas semanas, ou mais longos de até dois anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

### 3.2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico diferencial é necessário para entender o perfil epidemiológico da LTA, tanto em áreas endêmicas como em áreas não endêmicas. O diagnóstico depende, inicialmente, dos passos da investigação comum a tantas patologias, como a história clínica, a história epidemiológica e, após esse estágio comum, os exames laboratoriais do paciente (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

No Brasil, um método de diagnóstico ainda utilizado é o Teste de Montenegro. Esse teste é baseado no tipo tardio de reação de hipersensibilidade. O teste é feito a partir da exposição intradérmica controlada do paciente a antígenos homólogos aos dos protozoários causadores da LTA - a esses antígenos dá-se o nome de antígenos de Montenegro (REIS et al., 2008). A manifestação *in vivo* da resposta imune celular é visível na pele do paciente na forma de um abaulamento enrijecido pontual, geralmente dias depois - devido à reação ser do tipo tardia - no local da aplicação do teste, podendo ser



medido e quantificado. O teste poderá ser, portanto, positivo, negativo ou inconclusivo, a depender do resultado e do profissional que o realizará (GUEDES et al., 2017).

Tendo em vista a possibilidade de falibilidade do teste, pesquisas recentes já sugerem a reação em cadeia da polimerase (PCR) como uma possível ferramenta para os casos em que o antígeno Montenegro não esteja disponível e/ou em análise histopatológica for inconclusiva. A PCR é capaz de detectar o DNA do parasita em amostras de tecido nas quais as formas do parasito não foram encontradas (ANTONIO et al., 2014).

Barçante e colaboradores (2019) descrevem o procedimento de diagnóstico de dois casos clínicos em Lavras, no estado de Minas Gerais. O caso 1, tratava-se de uma paciente de 39 anos que apresentava lesão no braço direito há cinco meses. O exame clínico revelou uma úlcera dolorosa com prurido, com diâmetro de 2 centímetros, com bordas elevadas e irregulares e tecido de granulação central. Devido à indisponibilidade do antígeno de Montenegro para a reação intradérmica, foram realizadas duas biópsias por *punch* da borda da úlcera para análise histopatológica, que não evidenciou formas amastigotas do parasito. Posteriormente, o mesmo material coletado foi preservado em solução salina estéril, macerado com um tampão e congelado em frasco devidamente identificado para PCR. Após análise do padrão eletroforético da amostra com o controle positivo, a presença do DNA de *Leishmania* spp. foi confirmada.

O caso 2 dizia respeito a uma paciente de 32 anos, com lesão na coxa direita há um ano. Encontrava-se em antibioticoterapia sob supervisão médica, com uma melhora transitória. Após seis meses, o exame clínico revelou a presença de uma úlcera dolorosa de aproximadamente 2 centímetros de diâmetro com bordas hiperêmicas e centro coberto por uma crosta. Da mesma forma, conforme descrito no caso 1, também realizaram análise histopatológica e *imprint* com coloração de cinco diferentes lâminas e coloração patológica rápida também sem identificação de formas amastigotas do parasito. Após PCR, a presença de DNA da *Leishmania* spp. foi confirmado o diagnóstico de LTA (BARÇANTE et al., 2019). Segundo os autores, a PCR é um importante método para elucidar o diagnóstico quando o antígeno para o Teste de Montenegro não está disponível, quando a demonstração do parasito não é capaz de ser realizada e quando as manifestações clínicas, a refratariedade, a falibilidade dos tratamentos para outras



patologias e as características epidemiológicas, apontam para LTA (BARÇANTE et al., 2019).

### 3.3. TRATAMENTO

Antimoniato de Meglumina (Glucantime®) é o tratamento sistêmico de primeira linha há mais de 80 anos para todas as formas de leishmaniose tegumentar americana. O fármaco está disponível no Brasil desde a década de 1940 e continua sendo o principal medicamento autorizado pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil para o uso em tratamento de primeira e segunda linha contra todas as formas de LTA. Porém, é altamente tóxico, apresenta efeitos adversos graves e pode não atingir a cura clínica e parasitológica (CARVALHO et al., 2019). Mais recentemente, a Mitelfosina passou a também ser uma das opções para o tratamento de LTA em seres humanos no Brasil autorizada pelo MS (BACHUR; ROCHA; VIANA, 2021)

Relatos de efeitos adversos e de resistência ao Antimoniato de Meglumina aumentam a urgência da necessidade de melhores opções de tratamento. Um ensaio clínico que comparou a eficácia e a toxicidade da via oral com o uso do tratamento padrão comparando com a combinação de Mitelfosina e Pentoxifilina, demonstrou que o efeito curativo entre os dois grupos não teve diferenças significativas com base no modelo de regressão de Cox ajustado. Na análise dos efeitos adversos (EA), 50% dos pacientes do grupo (M + P) apresentaram EA, enquanto 90,47% dos pacientes tratados com Antimoniato de Meglumina apresentaram efeitos adversos, uma diferença significativa que pode justificar o uso alternativo da combinação de fármacos (M + P) (MARTINS et al., 2021).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Leishmaniose Tegumentar Americana continua sendo um grave problema de saúde pública no Brasil sem muitos avanços em relação ao seu diagnóstico e tratamento, a despeito de ser uma enfermidade historicamente conhecida.

Urge, portanto, que a comunidade científica se volte para esta demanda, dando maior relevância à Leishmaniose Tegumentar Americana, em todas as suas apresentações e considerando todos os seus agravos. Somente a partir dessa perspectiva, obter-se-á um vislumbre de inovadoras perspectivas acerca dos



prognósticos dos tantos pacientes que, historicamente, são acometidos por essa patologia.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me dado conhecimento e a oportunidade de elaborar esse trabalho. Agradeço aos meus pais e mentores, por sempre estarem comigo me acompanhando e por terem me dado tantas oportunidades, permitindo com que eu me tornasse a pessoa que sou hoje.

## REFERÊNCIAS

- ANTONIO, Liliane et al. Montenegro skin test and age of skin lesion as predictors of treatment failure in Cutaneous Leishmaniasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n. 5, p. 375-380, 2014.
- BACHUR, Tatiana Paschoalette Rodrigues; ROCHA, Anne Karoline Araújo; VIANA, Tiago de Sousa. **Parasitologia humana básica: resumos, mapas mentais e atividades**. Campina Grande: Ampila, 2021. 115 p.
- BARÇANTE, Thales et al. Use of the polymerase chain reaction for the diagnosis of American Tegumentary Leishmaniasis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 1, p. 113-114, 2019.
- BASANO, Sergio; CAMARGO, Luís. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, p. 328-337, 2004.
- CARVALHO, Sílvia et al. American tegumentary Leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment. **Tropical Medicine & International Health**, v. 24, n. 4, p. 380-391, 2019.
- FERREIRA, Fábio; FERREIRA, Natália. Perfil epidemiológico da leishmaniose tegumentar americana na Região Amazônica, Brasil, entre 2010 e 2019. **Scientia Medica**, v. 32, n. 1, p. e41331, 2022.
- GONTIJO, Bernardo; CARVALHO, Maria. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 71-80, 2003.
- GUEDES, Deborah et al. New strategy to improve quality control of Montenegro skin test at the production level. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** v. 50, p. 788-794, 2017.



- JOGAS, Denis. Trópicos, ciência e leishmanioses: uma análise sobre circulação de saberes e assimetrias. **História, Ciências, Saúde - Manguinhos**, v. 24, p. 1051-1070, 2017.
- MARTINS, Sofia et al. A Pilot Randomized Clinical Trial: Oral Miltefosine and Pentavalent Antimonials Associated With Pentoxifylline for the Treatment of American Tegumentary Leishmaniasis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 700323, 2021.
- Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**, Brasília, DF; 2007. 179 p.
- NEGRÃO, Glauco; FERREIRA, Maria. Considerações sobre leishmaniose tegumentar americana e sua expansão no território brasileiro. **Revista Percursos**, v. 6, 1, p.147-168, 2014.
- REIS, Sônia et al. Intradermorreação de Montenegro em cães (Mammalia: Canidae) experimentalmente inoculados por *Leishmania guyanensis* e *Leishmania braziliensis* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), principais agentes causadores de Leishmaniose Tegumentar na Amazônia. **Acta Amazonica** v. 38, p. 593-595, 2008.
- ROCHA, Thiago et al. Aspectos epidemiológicos dos casos humanos confirmados de Leishmaniose Tegumentar Americana no Estado de Alagoas, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v.6, n.4, p.49-54, 2015.
- URSINE, Renata et al. American Tegumentary Leishmaniasis in an endemic municipality in the North of Minas Gerais State: spatial analysis and socio-environmental factors. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 63, p 1-9, 2021.



# CAPÍTULO XIII

## ACOMETIMENTO DA TUBERCULOSE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL – BREVE REVISÃO DE LITERATURA

### TUBERCULOSIS INVOLVEMENT IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM – BRIEF LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-13

Luinne Barreto de Araújo Galvão <sup>1</sup>  
Lysandra de Paiva Pinheiro Teixeira Lima <sup>1</sup>  
Clara Botelho Magalhães <sup>1</sup>  
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

<sup>2</sup> Professora Doutora do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

#### RESUMO

A tuberculose é uma infecção causada por *Mycobacterium tuberculosis*, caracterizada pela formação de lesões nodulares (tubérculos) que podem aparecer em qualquer órgão ou tecido do organismo infectado. No Brasil, essa doença é um desafio para a saúde pública, visto que ainda ocasiona muitas mortes no país. Quando o *Mycobacterium tuberculosis* cai na corrente sanguínea e adentra o sistema nervoso central (SNC), o quadro é caracterizado como neurotuberculose, afetando geralmente as meninges, mas também podendo chegar no cérebro ou na medula espinhal. O objetivo desta pesquisa foi realizar uma breve revisão de literatura sobre a fisiopatologia da tuberculose no sistema nervoso central, enfocando nas manifestações clínicas, transmissão e tratamento. Foi conduzida uma pesquisa em diferentes bases de dados bibliográficas, resultando na seleção de quatro relatos de caso que foram estudados para compor este capítulo. A transmissão da tuberculose ocorre a partir da inalação de aerossóis produzidos pela tosse, espirro ou fala de um organismo contaminado. A disseminação hematogênica do *M. tuberculosis* e sua passagem através da barreira hematoencefálica culminam em neurotuberculose, que pode se manifestar com formação de tuberculoma intracraniano, meningite e encefalite. Embora negligenciado, o diagnóstico de neurotuberculose deve visar a confirmação da infecção no SNC com o fito de ser instituído o tratamento adequado e, assim, melhorar o prognóstico do paciente.

**Palavras-chave:** Tuberculose. Sistema Nervoso Central. Fisiopatologia.

#### ABSTRACT

Tuberculosis is an infection caused by *Mycobacterium tuberculosis*, characterized by the formation of nodular lesions (tubercles) that can appear in any organ or tissue of the infected organism. In Brazil, this disease is a challenge for public health, since it still causes many deaths in the country. When *Mycobacterium tuberculosis* falls into the bloodstream and enters the central nervous system (CNS), the picture is characterized as neurotuberculosis, usually affecting the meninges, but also being able to reach the brain or spinal cord. The objective of this research was to carry out a brief literature review on the pathophysiology of tuberculosis in the central nervous system, focusing on clinical manifestations, transmission and treatment. A search was conducted in different bibliographic databases, resulting in the selection of four case reports that were studied to compose this chapter. Tuberculosis transmission occurs from the inhalation of aerosols produced by coughing, sneezing or talking of a contaminated organism. The hematogenous dissemination of *M. tuberculosis* and its passage through the blood-brain barrier culminate in neurotuberculosis, which can manifest with the formation of intracranial tuberculoma, meningitis and encephalitis. Although neglected, the diagnosis of neurotuberculosis should aim at confirming the infection in the CNS in order to institute the appropriate treatment and thus improve the patient's prognosis.

**Keywords:** Tuberculoses. Central Nervous System. Pathology.



## 1. INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (MT), que atinge, inicialmente, o sistema respiratório, podendo infectar outros órgãos e sistemas. Quando essa bactéria atravessa a barreira hematoencefálica e chega ao Sistema Nervoso Central (SNC) causa tuberculoma intracraniano, meningite ou encefalite bacteriana (DODSON et al., 2022).

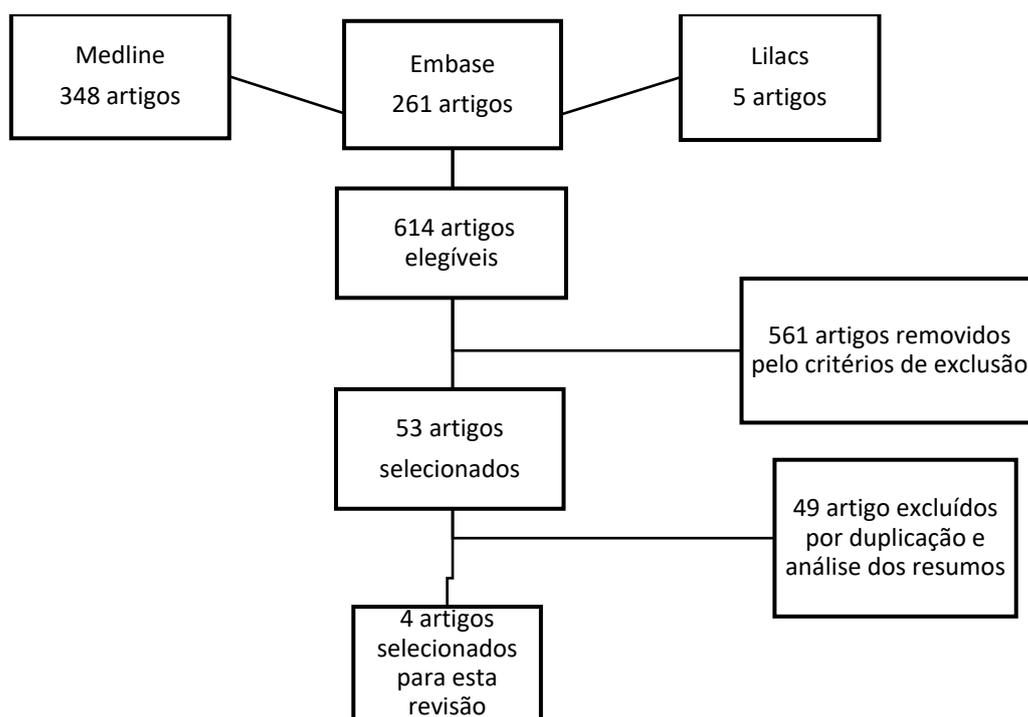
As queixas dos pacientes com tuberculose no SNC são inespecíficas, podendo ocorrer cefaleia, febre e alterações cognitivas. O diagnóstico ocorre por meio de exames complementares como Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM) da cabeça, pescoço e tórax, além de exames laboratoriais para tuberculose. No tuberculoma, os achados aos exames de imagem são nódulos, enquanto na meningite é necessária a realização de Punção Lombar (PL) para a análise do líquido cefalorraquidiano. A taxa de mortalidade associada à tuberculose no SNC chega a 70% (SAIED et al., 2021; DODSON et al., 2022).

Diante do contexto da gravidade do acometimento da tuberculose no Sistema Nervoso Central, essa pesquisa bibliográfica teve como objetivo realizar uma revisão de relatos de caso acerca desta condição clínica com o fito de esclarecer tópicos importantes na conduta clínica, desde o diagnóstico ao tratamento do quadro.

## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, através da utilização dos descritores “Tuberculosis, Central Nervous System”, “physiopathology”, “Intracranial Tuberculoma” e suas combinações. Foram incluídos relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados quatro relatos para compor esta breve revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.

Figura 1- Fluxograma da seleção de artigos para produção da revisão bibliográfica sobre tuberculose no Sistema Nervoso Central, 2023.



Fonte: Autoria própria.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 1, a seguir, sumariza os achados apresentados nos relatos de caso selecionados.

Quadro 1- Sumário de dados dos 4 artigos selecionados.

| Autores e ano                   | Local   | Nº de pacientes | Idade (anos) | Micorganismo isolado              | Sintomas associados                                      | Duração (dias) |
|---------------------------------|---------|-----------------|--------------|-----------------------------------|--|----------------|
| SAIED et al., 2021              | Tunísia | 1               | 28           | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Neuromielite óptica, anorexia, fraqueza, tosse           | 180 dias       |
| WHEELOCK GUTIERREZ et al., 2021 | Japão   | 1               | 73           | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Perda gradual da visão periférica                        | 60 dias        |
| SHAHID DODSON et al., 2022      | Boston  | 1               | 37           | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Meningite tuberculosa                                    | 40 dias        |
| MANSOUR et al., 2023            | Egito   | 1               | 18           | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Neuropatia óptica tuberculosa, papilite, neurorretinite, | 540 dias       |

Fonte: Autoria própria.

A tuberculose é causada por *Mycobacterium tuberculosis* (MT), bactéria patogênica disseminada via aerossóis gerados por espirros e tosses de organismos infectados. Quando inalada, o MT se deposita nos pulmões formando tubérculos caracterizados como focos tuberculosos dispersos (DODSON et al., 2022).



A localização extrapulmonar da tuberculose ocorre pela via hematogênica após disseminação da bactéria para o sangue no processo de hematose. A neurotuberculose se dá quando o MT atravessa a barreira hematoencefálica e desenvolve focos no SNC desencadeando uma reação inflamatória no hospedeiro enquanto permanecem quiescentes. Sequencialmente, quando o indivíduo infectado se encontra imunodeprimido, ocorre a ruptura desses focos, fato que induz a formação de tuberculoma intracraniano, caracterizado como uma massa de tecido granulomatoso contendo células epitelioides e gigantes, aracnoidite tuberculosa espinhal e meningite tuberculosa (TBM) (SAIED et al., 2021).

Apesar de ser um diagnóstico raro, a meningite tuberculosa (TBM) acarreta altas taxas de morbimortalidade. A inflamação está presente na TBM e a administração de corticosteroides reduz a mortalidade. Acredita-se que o sistema imunológico contribua para os riscos dessa doença através da morte inadequada do *Mycobacterium tuberculosis* ou de inflamação excessiva que cause danos teciduais, caracterizando um quadro de imunopatologia (DODSON et al., 2022).

A neurotuberculose constitui aproximadamente 1% de todas as complicações da tuberculose, acometendo de 5 a 10% dos pacientes com tuberculose extrapulmonar imunocompetentes e atingido aproximadamente 50% dos pacientes imunocomprometidos. Fato que demonstra a extrema importância de analisar a história patológica pregressa do paciente na anamnese e fatores que possam tê-lo predisposto a adquirir uma infecção oportunista em momentos de imunossupressão (MANSOUR et al., 2023).

Além da ocorrência de tuberculoma intracraniano e meningite, o acometimento do SNC também pode acarretar encefalite bacteriana (SAIED et al., 2021). As queixas mais comuns são: cefaleia, febre, anorexia e, tardiamente, déficits neurológicos como alteração na visão, por compressão dos nervos óptico e oculomotor os quais, ao serem detectados em exames de imagem, possibilitam diagnóstico diferencial (DODSON et al., 2022). A realização de exames de sangue é importante para identificar outras doenças imunodepressoras, como a coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), além do exame de reação em cadeia da polimerase (PCR) para tuberculose (MANSOUR et al., 2023).



Dodson et al., (2022) observaram que as queixas relatadas pelos pacientes são genéricas e compatíveis com outras doenças, sendo necessária a realização de exames complementares para o diagnóstico preciso e melhor prognóstico. Os exames de imagem como a Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) na cabeça, pescoço e tórax do paciente auxiliam o encontro de alterações para as queixas relatadas e melhor caracterizar os achados sintomáticos.

As alterações na visão podem ser causadas por compressão do nervo óptico na região do quiasma óptico, que pode apresentar hiperintensidade ao exame de RM do cérebro (SAIED et al., 2021). Teste oftalmológicos podem ser realizados para descartar hipótese de outras doenças oculares como o glaucoma, por meio da medição da pressão intraocular; e hemianopsia homônima direita, pela medição do campo visual Humphrey. A tomografia de coerência óptica (OCT) das fibras nervosas da retina (FNRL) pode ser realizada para analisar a existência de perdas ou lesões nas fibras nervosas (MANSOUR et al., 2023).

A cefaleia pode ser consequência do aumento da pressão intracraniana decorrente da hidrocefalia; quando causada devido a presença de massa tumoral pode ser necessária a realização de intervenções cirúrgicas para reduzir a pressão (MANSOUR et al., 2023).

A confirmação do diagnóstico da tuberculose se dá, principalmente, através do teste tuberculínico; outros exames para identificar a presença de MT no pulmão, como a coloração de Ziehl-Neelsen para a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), e culturas de escarro podem ser realizados. Na investigação complementar, através de exames de imagem, a presença de escavação pulmonar no nível ar-líquido é observada na Radiografia (RX) do tórax. Na TC de tórax, são encontrados infiltrados reticulonodulares difusos em ambos os pulmões (SAIED et al., 2021). Na TC de tórax com contraste, o paciente com tuberculose apresenta lesões mais frequentes nos segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores e segmento superiores dos lobos inferiores, além de linfadenopatia mediastinal com possível necrose central, principal alteração verificada neste exame de imagem (DODSON et al., 2022).

No tuberculoma intracraniano, Mansour et al. (2023) relataram que, após RM da cabeça, foi encontrada uma lesão nodular de 3cm, que estava aumentando a pressão intracraniana do paciente cujo caso foi relatado, tendo sido realizada cirurgia para



remoção do nódulo, o qual foi encaminhado para avaliação histopatológica. A realização ou não da cirurgia depende do tamanho do nódulo, que precisa ter diâmetro >20 mm ou causar hidrocefalia. Outro fator que repercute nos sintomas e classificação é a região do nódulo, que pode ser intraxial ou extraxial.

Na análise histológica do nódulo do paciente em relato, Moustafa et al. (2023) detectaram a presença de linfócitos, células epitelioides e células gigantes de Langhans, além de BAAR à coloração de Ziehl-Neelsen, achados que caracterizam o tuberculoma. Inicialmente, o tuberculoma se apresenta como um granuloma não caseoso sendo um dilema no diagnóstico diferencial com lesões tumorais. A estrutura tuberculoide pode evoluir para um tuberculoma gigante, de classificação caseoso ou não caseoso, de acordo com suas características histológicas. O tuberculoma caseoso tem, inicialmente, centro com aspecto sólido e composto por material lipídico, infiltração de macrófagos, fibrose, radicais livres, e alguns bacilos, estando envolvido externamente por uma cápsula espessa de colágeno, células epitelioides, células gigantes multinucleadas e macrófagos. Estes podem formar nódulos bem delimitados, detectados na RM, podendo ser acompanhado de edema vasogênico, por causa da extensa vascularização da região.

No caso de inflamação, pode ocorrer encefalite ou meningite; na encefalite bacteriana, ocorre a inflamação da estrutura cerebral; na meningite tuberculosa (TBM), ocorre a inflamação das meninges, com elevado grau de mortalidade e manifestações clínicas sem características bem definidas. O paciente pode apresentar sintomas genéricos como cefaleia, febre e vômito. Para o diagnóstico diferencial da TBM de outras meningites, deve-se observar a duração maior que 4-5 dias, ausência de leucocitose (WBC sérico < 12,5 k/μL) e hiponatremia (sódio sérico < 132,8 mmol/L) (DODSON et al., 2022).

Outros exames complementares, como a punção lombar (LP), são necessários para a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), que tem como característica aspecto mais claro e turvo, o WBC deve ser < 499/μL e a porcentagem de neutrófilos < 59%. Esses exames colaboram para um diagnóstico mais preciso (DODSON et al., 2022).

Para Saied e colaboradores (2021), a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) é importante para averiguar se a tuberculose atingiu o SNC, podendo causar doença do espectro da neuromielite óptica (NMOSD). Os autores observaram, em seu paciente, pequena diminuição na glicorraquia (16mmol/l), pequena pleiocitose e apresentação



incomum, observando que pode ocorrer uma sobreposição das doenças, - a NMOSD e a TB.

No paciente de Dodson et al. (2022), a angiotomografia computadorizada (ATC) com contraste revelou alterações vasculares na artéria média cerebral com risco de infarto cerebral por oclusões das artérias cerebrais.

Shahid et al. (2022) relataram que a hidrocefalia nos paciente acometidos por tuberculose no SNC é recorrente por causa do processo inflamatório que afeta as cisternas biliares, responsáveis pela circulação e reabsorção do LCR, causando hidrocefalia comunicante. Existe também a hidrocefalia não comunicante, menos frequente, mas que ocorre quando o aqueduto fica obstruído não ocorrendo a drenagem ao redor do tronco encefálico.

Wheelock-Gutierrez et al. (2021), observaram alterações neuro-oftálmicas decorrentes da tuberculose disseminada para o SNC, ocorrendo a presença de tubérculo do nervo óptico, papilite e neurorretinite. Tais alterações podem levar à perda da visão por causa da doença, devido ao tratamento antitubercular ou por causa do crescimento do tuberculoma cerebral devido a resposta imune.

A tuberculose no SNC pode ser mascarada no atendimento médico devido aos sintomas clínicos muito genéricos e ausência de queixas pulmonares. Todavia, relato de cefaleia frequente, pode ser um alerta para doença mais graves, sendo investigada através de exames de imagem ou outros mais específicos (DODSON et al., 2022).

A terapia antituberculose (anti-TB) empírica deve ser iniciada quando o paciente apresentar suspeita clínica com múltiplos fatores, incluindo manifestações clínicas, achados radiográficos, fatores epidemiológicos e achados no LCR (DODSON et al., 2022).

O tratamento da TBM é bifásico, com uma fase intensiva (primeira fase) e uma fase de continuação estendida (segunda fase). Na fase intensiva, o tratamento é feito com rifampicina (10 mg/kg, máximo 600 mg por dia), pirazinamida (dependente do peso, 1–2 g por dia), isoniazida (5 mg/kg, máximo 300 mg por dia) e um quarto agente (etambutol 800–1600 mg por dia; estreptomicina 15 mg/kg por dia; levofloxacina 750–1000 mg por dia; ou etionamida 500 mg por dia). Atualmente, não há ensaios clínicos comparando qual é o quarto agente mais eficaz. Deve-se considerar, no entanto, que a levofloxacina e a etionamida têm excelente penetração no SNC, enquanto a estreptomicina e o etambutol têm penetração fraca a leve. Já a fase de continuação



estendida, segunda fase do tratamento, tem como fito a prevenção da recaída e consiste na administração de isoniazida e rifampicina diárias por 7 a 10 meses. A duração ideal do tratamento é incerta (DODSON et al., 2022).

Os pacientes com tuberculoma intracraniano realizam tratamento medicamentoso com antituberculoso, e em casos com nódulos maiores, que possa estar comprimindo a massa cefálica, a intervenção cirúrgica ocorre para diminuir a pressão intracraniana. Além disso, embora o tratamento dos tuberculomas cerebrais seja clínico, a cirurgia pode ser necessária em diagnósticos incertos para obter uma amostra de tecido para a realização de cultura e testes de sensibilidade. A cirurgia diminui a duração do tratamento antituberculoso (ATT) e atinge uma resolução mais precoce das lesões em comparação com a ATT isolada (MANSOUR et al., 2023; DODSON et al., 2022).

Na TBM, são utilizados antimicrobianos padrão para tuberculose, sendo a dosagem e duração do tratamento variáveis, a depender do estado clínico do paciente. Em casos de hidrocefalia, a consulta ao neurocirurgião é recomendada (DODSON et al., 2022).

Mansour et al. (2023), observaram que a perda da visão decorrente pode ser decorrente da progressão da neuropatia óptica tuberculosa ou, ainda, por causa do uso de etambutol, bem como devido ao crescimento do nódulo causando hidrocefalia.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neurotuberculose é subestimada e negligenciada, havendo a necessidade de grande atenção do médico à anamnese e história pregressa de patologias, bem como investigação de condições de imunossupressão e solicitação de exames microbiológicos, imunológicos, moleculares e histopatológicos para investigação e confirmação diagnóstica. O diagnóstico precoce e correto garante a adoção do tratamento adequado visando o melhor prognóstico para o paciente.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a DEUS, a equipe pelo esforço, a professora Tatiana Bachur pela oportunidade e a nossa família pelo incentivo contínuo.



## REFERÊNCIAS

- MANSOUR, Moustafa A. *et al.* Intracranial tuberculoma masquerading as a brain tumor: A rare presentation in a healthy young adult with no prior history of tuberculosis. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 63, n. 4, p. 551–556, 2022.
- SAIED, Zakaria *et al.* Neuromyelitis optica and concomitant pulmonary tuberculosis: a case report. **Journal of Medical Case Reports** v.15, n. 391, 2022.
- DODSON, Shahid *et al.* An Elusive Case of Tuberculous Meningitis in a Young Man With Altered Mental Status. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 63, n. 4, p. 551-556, 2022.
- WHEELLOCK-GUTIERREZ, Lorena *et al.* Hemianopsia homônima justaposta por neurotuberculose. **Journal of Neuro-Ophthalmology** . v. 41, n. 3, p. e303-e306, 2021.



# CAPÍTULO XIV

## ACOMETIMENTO CARDÍACO NA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA – UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA

### CARDIAC IMPAIRMENT IN ACUTE CHAGAS DISEASE – A BRIEF LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-14

Marcella Arruda Sancho<sup>1</sup>

João Pedro de Paiva Torquato<sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do curso de medicina. Centro universitário Unichristus

<sup>2</sup> Professora Doutora do Curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

#### RESUMO

A doença de Chagas é uma infecção causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* que pode progredir de maneira aguda ou crônica nos pacientes afetados. Essa infecção é endêmica em regiões tropicais e pode ser transmitida de diferentes maneiras, causando sintomas nos pacientes afetados, entre esses, os cardiovasculares são os mais recorrentes, tanto na forma aguda quanto na forma crônica da doença. o objetivo desse trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico acerca do acometimento cardíaco na doença de Chagas aguda. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica em importantes bases de dados biomédicas, a partir da qual foram selecionados seis estudos para compor esta breve revisão de literatura. A miocardite chagásica é a forma mais relevante de cardiomiopatia na infecção, ocasionada por destruição tissular e fibrose cardíaca. Faz-se necessário um olhar mais cauteloso sobre os pacientes acometidos por doença de Chagas, especialmente os casos agudos, que podem apresentar seríssimas complicações, causando risco de morte ao paciente.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas. *Trypanosoma cruzi*. Doenças cardíacas.

#### ABSTRACT

Chagas disease is an infection caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi* that can progress acutely or chronically in hospitalized patients. This infection is endemic in tropical regions and can be transmitted in different ways, causing symptoms in hospitalized patients, among which cardiovascular symptoms are the most recurrent, both in the acute and chronic forms of the disease. The aim of this study was to carry out a bibliographical survey on cardiac involvement in acute Chagas disease. To this end, a bibliographical research was carried out in important biomedical databases, from which six studies were selected to compose this brief literature review. Chagas myocarditis is the most relevant form of cardiomyopathy in the infection, caused by tissue destruction and cardiac fibrosis. It is necessary to take a more cautious look at patients affected by Chagas disease, especially the acute cases, which can present very serious complications, putting the patient at risk of death.

**Keywords:** Chagas disease. *Trypanosoma Cruzi*. Heart disease.



## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) é uma infecção que foi primeiramente descrita por Carlos Chagas, em 1909. Trata-se de um importante problema de saúde pública, especialmente em regiões tropicais, como no Brasil, em que está presente principalmente na região norte, com transmissão relacionada a ciclos silvestres e domésticos. A doença de Chagas (DC) é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que possui como vetor hemípteros triatomíneos conhecidos popularmente como barbeiros. Além da transmissão vetorial clássica, a DC pode ser transmitida através da via oral, em decorrência da contaminação de alimentos *in natura* com dejetos do vetor contendo o protozoário, através de transfusão de sangue, via transplante de órgãos e, ainda, de maneira congênita (PINTO et al., 2021).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença de Chagas é considerada uma doença tropical negligenciada, especialmente por ser predominante em regiões com situações econômicas instáveis e com alto índice de pobreza, tornando-se um verdadeiro tabu social combatê-la. Assim, é necessário que medidas sejam tomadas para o controle da doença, com base no fluxo de trabalho e condição de vida da população (PINTO, et al., 2021).

A evolução clínica da DC contempla uma fase aguda, uma fase indeterminada e uma fase crônica, em que ocorrem manifestações diferentes no paciente infectado. A fase aguda da DC pode ter como sintomas: febre prolongada, fraqueza, sinal de porta de entrada com edema bupalpebral (sinal de Romana) ou chagoma de inoculação, aumento do baço e do fígado, além do risco de desenvolvimento de miocardite. A fase crônica da doença pode manifestar-se com alterações digestivas, cardíacas e nervosas, manifestando-se muitos anos após a infecção inicial (CALVOPINA et al., 2020).

A miocardite chagásica é a forma mais prevalente de cardiomiopatia na América Latina, consistindo em inflamação na camada média do coração, afetando de maneira severa e mórbida os pacientes com doença de Chagas. Devido a infecção progressiva pelo protozoário, pode ocorrer o agravamento da DC aguda, com destruição tissular e extensa fibrose no coração, sendo as manifestações variáveis de paciente para paciente, dependendo, especialmente, de predisposições genéticas a problemas cardiovasculares e a saúde geral do indivíduo infectado (PEREIRA et al., 2021).

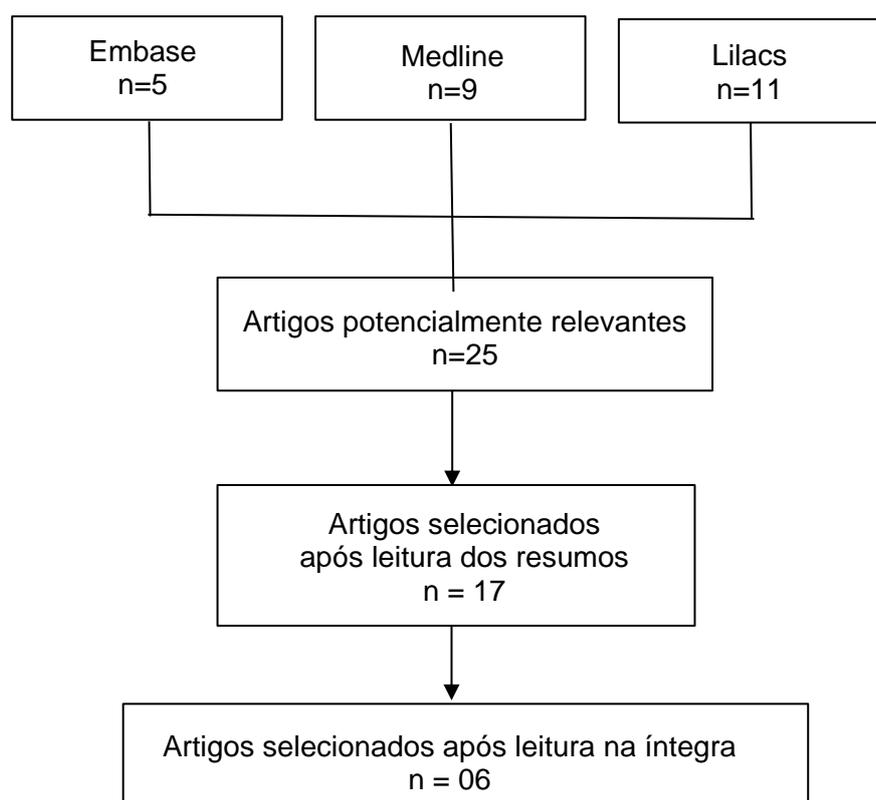


Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico acerca do acometimento cardíaco na doença de Chagas aguda.

## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, através da utilização dos descritores “Doença de Chagas”, “Cardiomiopatia Chagásica”, Miocardite, “Doença aguda”, “Chagas cardiomyopathy”, “Chagas disease”, myocarditis, “acute disease” e suas combinações. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados sete estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica sobre o acometimento cardíaco na doença de Chagas aguda, 2023.



Fonte: Autoria própria

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 1 apresenta o compilado de objetivos e achados dos artigos avaliados para esta revisão de literatura.

Quadro 1 – Objetivos e achados dos estudos selecionados para compor a revisão de literatura acerca do comprometimento cardíaco na doença de Chagas aguda (DCA), 2023.

| Artigo | Autor e ano            | Objetivos e Principais achados   |
|--------|------------------------|--|
| 1      | ORTIZ et al., 2018     | O estudo aborda uma avaliação do comportamento cardiovascular na DCA, por meio de exames como eletrocardiograma e ecocardiograma. Demonstrando uma prevalência de 33% dos pacientes com alguma forma de anormalidade cardíaca.   |
| 2      | CALVOPINA et al., 2020 | Estudo realizado no Equador, região endêmica de DCA, com o intuito de avaliar os parâmetros imunológicos da reação ao <i>T. cruzi</i> em um caso agudo e fatal da doença. Utilizaram-se testes PCR para anti- <i>T. cruzi</i> IgG e IgM, além de testes para HIV. Foram apresentados nos casos fatais alguns sinais e sintomas característicos, como hepatomegalia em todos os casos, miocardite em 75%, e cardiomegalia em 25%.   |
| 3      | PINTO et al., 2020     | Nesse estudo, foram analisados os casos de DCA em diferentes faixas etárias pediátricas, gênero e no estado do Pará e Amapá, Brasil. Foi demonstrado uma prevalência de 16,1% de envolvimento cardíaco, além de se associar a sintomas, especialmente, a febre, presente em 92,8% dos casos. Além disso, analisaram-se a presença de anemias, sendo o achado hematológico mais presente com média de 7,6mg/dl. Ademais, apenas 88 pacientes realizaram os dois exames necessários para avaliação cardíaca, sendo presente alguma em 40% dos casos estudados. |
| 4      | SILVA et al., 2020     | O objetivo deste artigo foi analisar as incidências de casos de doença de Chagas com envolvimento cardiovascular, no Pará, Amapá e Maranhão, apresentando enfoque na miocardite (39,9%) e seus desfechos, sendo eles satisfatórios ou não. Essa taxa de mortalidade se apresentou de 13 (5,6%) pacientes, tendo envolvimento cardíaco em 10. Por fim, nota-se a evidência de que pacientes sintomáticos em 10% das vezes falecem, deixando 90% curados espontaneamente ou com tratamento específico.   |



| Artigo | Autor e ano             | Objetivos e Principais achados   |
|--------|-------------------------|--|
| 5      | PEREIRA et al.,<br>2021 | Estudo dos aspectos imunoinflamatórios do músculo cardíaco na doença de Chagas aguda e crônica, baseando-se no receptor de peptídeo formil-2 (FPR2) como marcador histoquímico da inflamação cardíaca, buscando comprovar a eficiência do FPR2 como alvo terapêutico molecular no tratamento desse importante problema clínico. Apresentou como resultados a redução da parasitemia e o aumento de macrófagos tipo 2, neutrófilos tipo 2 e maior produção de interleucina 10, fator anti-inflamatório. Além disso, redução de Th17 e IL-17 no tratamento com FPR2. |
| 6      | PINTO et al., 2021      | Relato de caso de DCA com a avaliação do eletrocardiograma. Os autores observaram segmento ST elevado e um segmento PR deprimido, que pode indicar pericardite por infecção com possibilidades de infarto. Os autores buscaram demonstrar a importância do ECG mesmo pacientes assintomáticos com DCA devido à uma possível melhor resposta em tratamento precoce ou preventivo.   |

Silva e colaboradores (2020) conduziram um estudo nos estados do Pará, Amapá e Maranhão, Brasil, onde foram analisados 233 casos de DCA entre 1988 e 2005. A miocardite foi a mais frequente manifestação clínica, ocorrendo em 39,9% dos casos, dos quais 13 (5,6%) pacientes morreram, sendo 10 (76,9%) óbitos com envolvimento cardiovascular. Cerca de 10% dos pacientes sintomáticos morrem; os outros 90% apresentaram resolução dos sintomas espontaneamente ou com tratamento específico (SILVA et al., 2020).

O estudo de Pinto e colaboradores (2020) analisou os dados de 126 crianças e adolescentes de 0 a 18 anos em tratamento da fase aguda de DCA entre os anos de 1998 e 2013, cuja origem da infecção ocorreu tanto na zona urbana como na zona rural do estado do Pará. A maior prevalência foi observada na faixa etária de 12 a 17 anos (quase metade dos casos), sendo mais comum no sexo masculino. A forma de transmissão mais comum foi através da via oral, muitas vezes, devido a ingestão de alimentos de procedência duvidosa ou de um manuseio higiênico precário; a manifestação clínica mais frequente entre os participantes foi a síndrome febril, observada em 92,8%. O



envolvimento cardíaco foi verificado em 16,1% dos casos, sendo relatados palpitações e angina (PINTO et al., 2020).

Os autores também observaram a presença de anemia com taxa de hemoglobina de 7,6 mg/dL, como o mais frequente achado hematológico. Apenas 88 pacientes que realizaram um completo acompanhamento com no mínimo dois exames cardíacos; o envolvimento cardíaco foi observado a partir de observações clínicas e de eletrocardiograma ou ecocardiograma, acometendo 40% destes pacientes, destacando-se a repolarização difusa anormal e a taquicardia sinusal como principais alterações (PINTO et al., 2020)

No estudo que abordou a avaliação cardíaca em pacientes DCA com evolução pós-tratamento no estado do Amazonas, observou-se que 33% dos pacientes apresentaram algum tipo de alteração cardíaca, principalmente aqueles da mesorregião do Amazonas central. Alterações cardíacas na fase de pré-tratamento foram de baixa frequência, sugerindo um perfil epidemiológico diferente dos estados vizinhos, possivelmente ligado à linhagem do *T. cruzi*. Entre os casos, a maioria teve desfecho positivo, porém, em alguns, as alterações persistiram ou evoluíram posteriormente. Devido a isso, o estudo reforça a importância da vigilância para diagnósticos e tratamentos imediatos, e para acompanhamentos contínuos de longo prazo, a fim de estabelecerem medidas preventivas e melhorar o prognóstico dessa população (ORTIZ et al., 2018)

Em um artigo que relaciona casos fatais de doenças de Chagas no Equador, foram abordados, principalmente, os sinais e sintomas presentes nesses casos e sua incidência em relação a mortalidade, evidenciando a presença de hepatomegalia em todos os casos, além de miocardite em 75% deles, derrame pericárdico em metade e cardiomegalia ou insuficiência renal aguda em 25% dos casos apresentados, (CALVOPINA et al, 2020).

Aumento difuso do segmento ST associado a depressão do segmento PR foram observados no eletrocardiograma (ECG) de paciente com DCA, conforme descrito no relato de caso DE Pinto e colaboradores (2021). Após isso, foi confirmada pericardite aguda, com o paciente em estado subclínico. Os autores ressaltam a importância do ECG para o manejo de pacientes com DCA. Ademais, considerando o contexto



epidemiológico, a elevação do segmento ST, mesmo em pacientes assintomáticos, deve ser considerado o diagnóstico diferencial para DCA (PINTO et al., 2021).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Faz-se necessário um olhar mais cauteloso sobre os pacientes acometidos por doença de Chagas, especialmente os casos agudos, que podem apresentar seríssimas complicações, causando risco de morte ao paciente. Ademais, medidas preventivas relacionadas à transmissão da DC, como a melhor higienização dos alimentos consumidos *in natura*, melhoria das habitações, diagnóstico e tratamento precoce dos indivíduos infectados, dentre outras, tanto em zonas rurais ou urbanas, são necessárias para a redução dos casos agudos de DCA e diminuição da mortalidade e, também, de cronificação e morbidade associados à doença.

#### AGRADECIMENTOS

Em primeiro plano, agradecemos a Deus por ter nos dado sabedoria para a realização deste trabalho. Além disso, gostaríamos de agradecer a nossa querida professora Tatiana Bachur, pela oportunidade e orientação para que esse projeto se concretizasse. Para finalizar, queremos agradecer aos nossos pais por todo o apoio que nos dão durante o curso de Medicina.

#### REFERÊNCIAS

- CALVOPINA, Manuel et al. Fatal acute Chagas disease by *Trypanosoma cruzi*. DTU Tcl, Ecuador. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 143, p. 1-5, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4851-0>
- ORTIZ, Jessica Vanina et al. Avaliação cardíaca na fase aguda da Doença de Chagas com evolução pós-tratamento em pacientes atendidos no Estado do Amazonas-Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 112, n. 3, p. 240-246,2019.
- PEREIRA, Rafaela das Dores et al. Role of formyl peptide receptor 2 (FPR2) in modulating immune response and heart inflammation in an experimental model of acute and chronic Chagas disease. **Cellular Immunology**, [S.L.], v. 369, p. 104427, nov. 2021. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2021.10442>
- PINTO, Ana Neves *et al.* Clinical, Cardiological and Serologic Follow-Up of Chagas Disease in Children and Adolescents from the Amazon Region, Brazil: longitudinal study. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 139, 31 ago. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/tropicalmed5030139>.



PINTO, Guilherme Dantas Campos et al. ST-Elevation in a Patient with Acute Chagas Disease. **International Journal of Cardiovascular Science**, v. 35, n. 3, p. 419-422, Jun. 2021.

SILVA, Theresa Cristina Cardoso da et al. Death due to acute Chagas -related myocarditis in a child: a case report. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 53, p. 1-4, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0406-2019>

## ASPECTOS GERAIS SOBRE A ESQUISTOSSOMOSE MANSONI – UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA

### GENERAL ASPECTS ABOUT SCHISTOSOMIASIS MANSONI – A BRIEF LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLA.DIP3118-15

Ana Clara Mendes Soares <sup>1</sup>  
Letícia Bernardine Silva Arruda <sup>1</sup>  
Vitória Fontenelle Dantas <sup>1</sup>  
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS.

<sup>2</sup> Professora Doutora do Curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS.

#### RESUMO

A esquistossomose mansoni, infecção parasitária causada pelo helminto *Schistosoma mansoni*, que se caracteriza pela presença dos vermes adultos no sistema porta hepático do hospedeiro definitivo, onde amadurecem, habitam e copulam, realizando oviposição nas mesentéricas, próximo à parede intestinal. Trata-se de uma doença tropical negligenciada, sendo endêmica em várias regiões brasileiras. O presente trabalho consiste em uma breve revisão de literatura acerca da esquistossomose mansoni, realizada a partir de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS através de descritores apropriados, tendo sido selecionados 11 publicações científicas e livros-base de Parasitologia Humana para compor este capítulo. A literatura analisada enfatiza que a doença ocorre em picos sazonais e varia entre regiões, sendo as mais afetadas aquelas com saneamento precário. No ser humano, a fase aguda da infecção se dá nos primeiros momentos pós-transmissão, desde a lesão cutânea causada pela penetração da cercária, até sintomas mais graves, como linfadenopatias e aumento importante da temperatura corporal, condição chamada de febre de Katayama. A doença pode se cronicar, podendo o paciente se manter parasitado por longos períodos e manifestar diferentes formas clínicas de modo crônico, como hipertensão portal, ocasionada pela fibrose hepática, juntamente com

hipoalbuminemia, determinando o quadro “barriga d’água”. O diagnóstico é realizado predominantemente através de exame de fezes, além de métodos imunológicos, de modo a avaliar a resposta imune do hospedeiro frente a antígenos do parasito. O tratamento da esquistossomose mansoni é feito com praziquantel, droga disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde brasileiro. São necessárias medidas profiláticas que incluam ações de educação sanitária e saneamento básico, além do controle de hospedeiros intermediários, para que haja controle efetivo desta parasitose.

**Palavras-chave:** Esquistossomose mansoni. Fase aguda. Fase crônica.

#### ABSTRACT

Schistosomiasis mansoni, a parasitic infection caused by the helminth *Schistosoma mansoni*, which is characterized by the presence of adult worms in the hepatic portal system of the definitive host, where they mature, inhabit and copulate, performing oviposition in the mesenterics, close to the intestinal wall. It is a neglected tropical disease, endemic in several Brazilian regions. The present work consists of a brief review of the literature about schistosomiasis mansoni, carried out from a bibliographical research conducted in the MEDLINE, EMBASE and LILACS databases through appropriate descriptors, having selected 11 scientific publications and base



books of Human Parasitology to compose this chapter. The analyzed literature emphasizes that the disease occurs in seasonal peaks and varies between regions, with those with poor sanitation being the most affected. In humans, the acute phase of the infection occurs in the first post-transmission moments, from the skin lesion caused by the penetration of cercariae, to more severe symptoms, such as lymphadenopathy and a significant increase in body temperature, a condition called Katayama fever. The disease can become chronic, and the patient can remain parasitized for long periods and manifest different clinical forms chronically, such as portal hypertension, caused by liver fibrosis, together with hypoalbuminemia,

determining the condition "water belly". Diagnosis is performed predominantly through fecal examination, in addition to immunological methods, in order to assess the host's immune response to the parasite's antigens. The treatment of schistosomiasis mansoni is done with praziquantel, a drug made available by the Brazilian Unified Health System. Prophylactic measures that include health education and basic sanitation actions are necessary, in addition to the control of intermediate hosts, so that there is effective control of this parasite.

**Keywords:** Schistosomiasis. Acute disease. Chronic disease.

## 1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansoni, também chamada de bilharzíase, febre do pântano ou febre de Katayama, é reconhecida como uma das principais doenças parasitárias que afeta o ser humano, apresentando importante morbidade e, ocasionalmente, mortalidade. A doença é endêmica no Brasil, onde parece estar em constante expansão em virtude da migração nordestina para os estados do sul e sudeste e por condições precárias de saneamento e baixo nível socioeconômico (ZEIBIG, 2014).

Por ter relação com estados de vulnerabilidade social e más condições sanitárias, é uma das moléstias que fazem parte do grupo das doenças tropicais negligenciadas, doenças que ocorrem em populações pobres e desassistidas, com pouca visibilidade, culminando em seu estigma e discriminação, tornando-se um grande desafio a ser enfrentado coletivamente (LUNA, 2020; SIQUEIRA-BATISTA, 2020). Em áreas endêmicas, a infecção da maioria dos pacientes se dá na infância e não é acompanhada de sintomas importantes, podendo passar despercebida ou ser confundida com alguma outra doença comum da idade (REY, 2009).

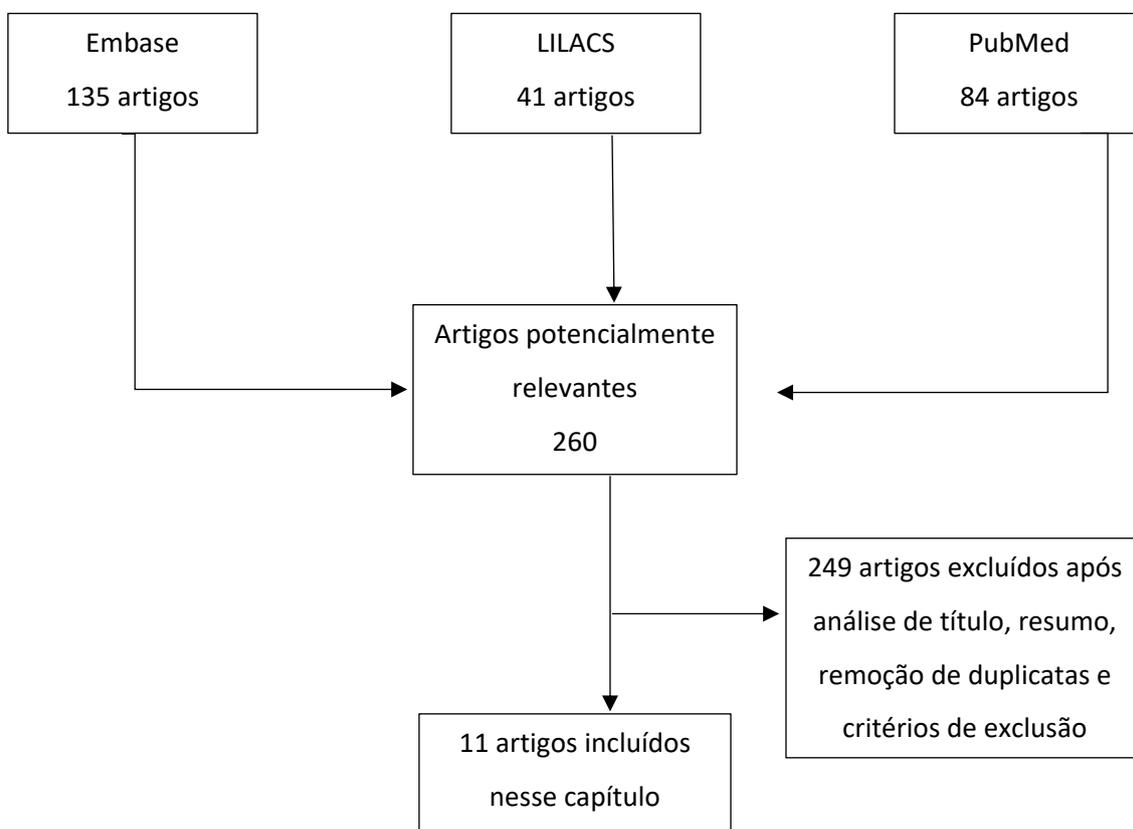
Este capítulo tem como finalidade abordar, de modo sucinto, aspectos gerais da esquistossomose mansoni no contexto brasileiro, suas manifestações clínicas, assim como seu diagnóstico e tratamento.

metodologia

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, através da utilização dos descritores e combinações: 'schistosomiasis mansoni' AND 'acute disease', 'schistosomiasis mansoni'

AND pathophysiology, “schistosomiasis mansoni” AND “acute disease”, “schistosomiasis mansoni” AND physiopathology, “esquistossomose mansoni” AND “doença aguda” e “esquistossomose mansoni” AND fisiopatologia. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2000 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados 11 estudos para compor essa revisão. Ademais, foram utilizados livros clássicos de Parasitologia Humana como embasamento bibliográfico. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Fluxograma da seleção de artigos usados nesta revisão bibliográfica.



Fonte: Autoria própria.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. ASPECTOS GERAIS DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

Embora existam diferentes espécies de *Schistosoma*, causando diferentes formas de esquistossomose, a espécie com ocorrência no Brasil é o *Schistosoma mansoni*, que pertence ao filo Platyhelminthes, classe Cercomeridea, subclasse



Trematoda, infraclasse Digenea, família Schistosomatidae, possuindo corpo não segmentado, com presença de ventosas oral e ventral, apresentando dimorfismo sexual e realizando reprodução sexuada em hospedeiros vertebrados (ZEIBIG, 2014; BACHUR; ROCHA; VIANA, 2021). Essa espécie determina a esquistossomose mansoni ou intestinal, devido à localização dos parasitos nas vênulas do intestino grosso e, sobretudo, do reto, revelando uma possível sintomatologia predominantemente referida no trato gastrointestinal (BACHUR; ROCHA; VIANA, 2021).

Os hospedeiros intermediários do *S. mansoni* são moluscos da família Planorbidae, gênero *Biomphalaria*, com mais de 10 espécies descritas no Brasil, sendo três destas espécies consideradas mais susceptíveis e, portanto, tendo participação mais relevante na transmissão da infecção; são elas: *B. glabrata* (a maior das três, sendo a principal espécie no Brasil), *B. straminea* (a menor espécie, com especial importância na região Nordeste) e *B. tenagophila* (encontrado em focos em alguns estados das regiões Sudeste e Sul) (BACHUR; ROCHA; VIANA, 2021).

As manifestações clínicas da esquistossomose mansônica estão relacionadas a várias etapas do ciclo do parasito no homem, desde a penetração das cercárias na pele até a postura dos ovos (BACHUR et al., 2021). O quadro inicial e a evolução do processo patológico provocado por essa espécie, no organismo do hospedeiro definitivo, varia consideravelmente com uma série de circunstâncias, entre as quais devem ser consideradas a linhagem do parasito, a carga infectante e as condições fisiológicas do material infectante. As características do hospedeiro e seu meio, além da ocorrência ou não de outras infecções cercarianas anteriores e grau de imunidade desenvolvida, são pontos fundamentais na história clínica do indivíduo infectado. Outro fator de extrema importância é a carga parasitária, que varia para um mesmo indivíduo no decurso do tempo, em especial nas áreas de alta transmissão, e deve ser considerada um fator importante na determinação da gravidade da doença (REY, 2009).

## 2.2. FASE AGUDA

Um exemplo comum de sintoma inicial na infecção por *S. mansoni* é a dermatite cercariana, em que, durante a penetração da cercária, algumas pessoas, previamente expostas ou não ao parasito, podem apresentar formigamento e, ainda, *rash* macular algumas horas depois. Esse *rash* pode persistir por 15 dias, ou até mais, caso o resultado



do prurido leve a infecções secundárias. Essa condição consiste em uma discreta lesão eritematosa, que pode variar seu tamanho, de 1-3 cm (LAMBERTUCCI, 2010).

A fase sistêmica inicial da esquistossomose mansoni é descrita com alguns sinais e sintomas específicos, iniciando em torno de 50 dias, e podendo durar até cerca de 120 dias após a infecção (NEVES, 2016). Pode transcorrer de modo sintomático especialmente em crianças e indivíduos que não residem em áreas endêmicas, quadro conhecido como febre de Katayama, ocorrendo leucocitose e intensa eosinofilia, além de sintomas inespecíficos como febre, prostração, cefaleia, náuseas, anorexia - quadro este que pode durar de semanas a meses. Este quadro tem sido descrito quase exclusivamente nos pacientes que foram expostos à infecção pela primeira vez, como é o caso dos viajantes não imunes (GOBBI, 2020).

Nesta fase aguda, o mecanismo de patogenicidade da esquistossomose mansoni se caracteriza por uma reação sistêmica de hipersensibilidade contra a migração do esquistossômulo (LAMBERTUCCI, 2010). Ressalta-se que, nesta fase, o diagnóstico é difícil, pois coincide com o período pré-patente (BACHUR et al., 2021)

### 2.3. FASE CRÔNICA

A esquistossomose crônica pode manifestar-se nas formas intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica, esta, decorrente da obstrução mecânica progressiva com formação de granulomas em torno dos ovos do helminto e, também, dos vermes adultos mortos, ocasionando fibrose hepática levando a hipertensão portal, congestão do baço, formação de circulação colateral e varizes esofágicas. Ocorre hipoalbuminemia que, associada à hipertensão portal, determina a ascite, quadro popularmente conhecido como “barriga d’água” (BACHUR et al., 2021).

No período crônico da infecção, os vermes adultos vivem nas veias mesentéricas, onde realizam a postura de centenas de milhares de ovos diariamente, por um período que pode durar até cerca de 20 a 30 anos (GOBBI, 2020). Essa deposição contínua de ovos causa uma resposta granulomatosa, reação imunoinflamatória do organismo que resulta em inflamação crônica com fibrose, iniciada e mantida pelas moléculas de adesão e, no decorrer da doença, causando lesão severa e irreversível em alguns órgãos, como no fígado, ocasionando a hipertensão portal e até envolvimento sistêmico (GOBBI, 2020).



Essa reação inflamatória é causada por células imunológicas que, após presenciarem os mediadores inflamatórios, se movem rapidamente para o local inflamado. Assim, existe a adesão leucocitária no endotélio, fazendo com que o sítio lesado seja protegido, com o auxílio das moléculas de adesão celular como caderinas, selectinas, integrinas e a família das imunoglobulinas (Ig) (PAZ, 2019).

A maioria dos ovos postos pela fêmea do parasito são liberados nas fezes, mas alguns permanecem na parede intestinal e no fígado. Pacientes com a infecção crônica exibem hiperplasia linfoide, acompanhada de ulceração, hemorragia ou até estenose em vasos de todo o corpo (MOURRA, 2020).

Ainda sobre as manifestações clínicas, há alguns outros sinais e sintomas descritos por Lambertucci (2010), como a neuroesquistossomose, ocorrendo acometimento do sistema nervoso central com a presença de ovos do parasito, podendo culminar em tumores cerebrais e mielorradiculopatia.

#### 2.4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial da esquistossomose mansoni é realizado através do exame parasitológico de fezes (EPF), para a procura de ovos do parasito no material fecal através de métodos quantitativos, como o método de Kato-Katz, ou qualitativo, a exemplo do método de Lutz. Pode haver a necessidade de realização de biópsia ou raspagem da mucosa retal em caso de alta suspeita clínica e EPF negativo. O diagnóstico clínico engloba a anamnese aprofundada, levando em consideração a fase da doença, desde a descrição de achados cutâneos, e deve levar em conta a história epidemiológica do paciente, com histórico de presença em áreas endêmicas e exposições de risco (MAKAROVA et al., 2003).

Vale ressaltar que, na fase aguda, a identificação é crucial para o diagnóstico individual e para investigação epidemiológica na comunidade em lugares endêmicos. Considerando que a fase aguda coincide com o período pré-patente da infecção, em que ainda não é possível detectar a presença de ovos nas fezes do paciente infectado, a investigação diagnóstica nesta fase deverá considerar, portanto, fatores epidemiológicos, achados clínicos de fase aguda e procura de anticorpos específicos (MAKAROVA et al., 2003).



No período agudo, é observado alto nível de IgG e IgM, mas na fase crônica, tem uma redução significativa desses (MAKAROVA et al., 2003). Destaca-se a hipereosinofilia, que ajuda na avaliação laboratorial e é recorrente nos casos de esquistossomose. Assim, a sorologia também contribui para o diagnóstico (LAMBERTUCCI, 2010).

Para a fase crônica, destacam-se os exames de imagem para a avaliação complementar do fígado, trato gastrointestinal e sistema nervoso central, além da avaliação de exames imunológicos. Diagnósticos diferenciais incluem malária, tuberculose e calazar, especialmente em áreas de endemecidade de múltiplas destas doenças (LAMBERTUCCI, 2010).

## 2.5. TRATAMENTO

O tratamento da esquistossomose mansoni deve ser feito com Praziquantel que, no Brasil, é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde. O fármaco é administrado em dose única ou por até três dias e sua eficácia pode variar dependendo da idade e da intensidade da infecção. A ação do medicamento se dá através da promoção de paralisia espática nos vermes adultos e tem efeitos colaterais leves e passageiros. Além disso, em pessoas hospitalizadas e sintomáticas, pode ser necessário o uso de corticoides (LAMBERTUCCI, 2010).

Vale ressaltar que já existem estudos referindo o desenvolvimento de vacinas para a profilaxia dessa doença, em que há candidatos já na fase avançada de avaliação clínica (LUNA, 2020).

## 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esquistossomose mansoni persiste como uma doença endêmica no Brasil e, apesar de ser de notificação compulsória, segue necessitando de melhor acompanhamento e desenvolvimento de estratégias eficazes para o controle da transmissão, especialmente nas áreas de maior endemicidade.

Como medidas profiláticas desta parasitose, é preciso que estejam, lado a lado, medidas de controle do molusco hospedeiro intermediário e tratamento dos infectados, mas sem esquecer das medidas de saneamento básico e de educação sanitária, sem a qual, as demais medidas se tornam ineficientes.



## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a professora Tatiana Bachur por essa imensa oportunidade, pela disposição, pelo cuidado e pelo dom do ensino. Agradecemos, também, ao Centro Universitário Christus por nos prestar o apoio acadêmico que necessitamos. Por fim, toda a nossa gratidão à nossos pais, por nos motivarem a realizar essa conquista.

## REFERÊNCIAS

- BACHUR, Tatiana Paschoalette Rodrigues; ROCHA, Anne Karoline Araújo; VIANA, Tiago de Sousa. **Parasitologia Humana Básica**: resumos, mapas mentais e atividades. Campina Grande: Editora Ampla, 2021. 115p.
- GOBBI, Federico; TAMAROZZI, Francesca; BUONFRATE, Dora; VAN LIESHOUT, Lisette; BISOFFI, Zeno; BOTTIEAU, Emmanuel. New Insights on Acute and Chronic Schistosomiasis: do we need a redefinition?. **Trends In Parasitology**, [S.L.], v. 36, n. 8, p. 660-667, ago. 2020. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2020.05.009>.
- LAMBERTUCCI, José Roberto. Acute schistosomiasis mansoni: revisited and reconsidered. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [S.L.], v. 105, n. 4, p. 422-435, jul. 2010. FapUNIFESP (SciELO).DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/s0074-02762010000400012>.
- LUNA, Expedito José de Albuquerque; CAMPOS, Sérgio Roberto de Souza Leão da Costa. O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 36, n. 2, 2020. FapUNIFESP (SciELO). DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00215720>.
- MAKAROVA, E.; GOES, T. S. ; MARCATTO, A. L. M et al. Serological differentiation of acute and chronic schistosomiasis using Schistosoma mansoni recombinant protein RP26. **Parasitology International**, [S.L.], v. 52, n. 4, p. 269-279, dez. 2003. Elsevier BV. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s1383-5769\(03\)00031-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1383-5769(03)00031-x).
- MOURRA, N. Chronic schistosomiasis: an incidental finding in sigmoid volvulus. **Journal Of Clinical Pathology**. Paris, p. 111. jan. 2020.
- NEVES, David Pereira. **Parasitologia humana**. 13 Rio de Janeiro: Atheneu, 2016. 588p.
- PAZ, Vanessa Ribeiro Figliuolo da; FIGUEIREDO-VANZAN, Daniel; PYRRHO, Alexandre dos Santos. Interaction and involvement of cellular adhesion molecules in the pathogenesis of Schistosomiasis mansoni. **Immunology Letters**, [S.L.], v. 206, p. 11-18, fev. 2019. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2018.11.011>.



REY, Luís. **Bases da Parasitologia Médica, 3ª edição**. Editora Guanabara Koogan: Grupo GEN, 2009. E-book. ISBN 978-85-277-2026-7. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2026-7/>. Acesso em: 22 mar. 2023.

SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo. **Parasitologia - Fundamentos e Prática Clínica**. Editora Guanabara Koogan: Grupo GEN, 2020. E-book. ISBN 9788527736473. Acesso em: 22 mar. 2023.

ZEIBIG, Elizabeth. **Parasitologia Clínica - Uma Abordagem Clínico-Laboratorial**. Editora Guanabara Koogan: Grupo GEN, 2014. E-book. ISBN 9788595151475. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151475/>. Acesso em: 22 mar. 2023.



# CAPÍTULO XVI

## FATORES DE RISCO PARA RECIDIVA DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM PACIENTES COINFECTADOS POR *LEISHMANIA*/HIV

RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF VISCERAL LEISHMANIASIS IN PATIENTS COINFECTED BY *LEISHMANIA*/HIV

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-16

Marianny da Silva Barreto <sup>1</sup>

Maria Clara Sousa Evangelista Vieira <sup>1</sup>

Ana Letícia Lira Paulino <sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Medicina. Centro Universitário Christus- UNICHRISTUS

<sup>2</sup> Professora Doutora do Curso de Medicina. Centro Universitário Christus- UNICHRISTUS

### RESUMO

Em pacientes imunossuprimidos pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a leishmaniose visceral (LV) é, geralmente, uma doença oportunista grave, estando associada a maiores riscos de manifestação clínica atípica, evolução crônica, alto índice de recidiva e má resposta ao tratamento. A prevenção de recaídas da LV continua sendo um desafio no cuidado de pacientes com HIV, e uma melhor compreensão dos fatores que aumentam o risco de recidivas é essencial. Esse trabalho teve como objetivo identificar os fatores de risco para recidiva da leishmaniose visceral nos pacientes coinfectados por *Leishmania*/HIV. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, LILACS e EMBASE, sendo incluídos artigos publicados entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados oito estudos para compor esta revisão. Os estudos apontam que os principais fatores que aumentam o risco de recaída são história prévia de recaída da LV, falta de tratamento adequado com antirretrovirais, ausência de profilaxia secundária contra a LV, alta carga parasitária tecidual no momento do diagnóstico da LV, níveis mais altos de antígeno de *Leishmania* detectados na urina no momento da cura da LV e déficit na resposta imune, com menor nível de linfócitos T CD4+, comprometimento do débito tímico e estado

inflamatório persistente. O conhecimento desses fatores pode auxiliar na prevenção de recidivas da LV em pacientes coinfectados.

**Palavras-chave:** Leishmaniose Visceral. HIV. Recidiva. Fatores de Risco.

### ABSTRACT

In patients immunosuppressed by the human immunodeficiency virus (HIV), visceral leishmaniasis (VL) is usually a severe opportunistic disease, being associated with greater risks of atypical clinical manifestation, chronic evolution, high rate of relapse and poor response to treatment. Prevention of VL relapses remains a challenge in the care of patients with HIV, and a better understanding of the factors that increase the risk of relapses is essential. This study aimed to identify the risk factors for recurrence of visceral leishmaniasis in patients coinfected with *Leishmania*/HIV. This is a bibliographical research conducted in the MEDLINE, LILACS and EMBASE databases, including articles published between 2017 and 2023, with themes relevant to the object of study, with eight studies selected to compose this review. Studies indicate that the main factors that increase the risk of relapse are a previous history of VL relapse, lack of adequate treatment with antiretrovirals, lack of secondary prophylaxis against VL, high tissue parasite load

at the time of VL diagnosis, higher levels of *Leishmania* antigen detected in the urine at the time of VL healing and a deficit in the immune response, with a lower level of CD4+ T lymphocytes, compromised thymic output and a persistent inflammatory state. Knowledge of

these factors can help prevent VL relapses in co-infected patients.

**Keywords:** Visceral Leishmaniasis. HIV. Relapse. Risk factors.

## 1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral, uma enfermidade causada pelo protozoário *Leishmania infantum chagasi*, transmitido pela picada de fêmeas de dípteros flebotomíneos, é uma doença endêmica em diversos continentes, como Europa, Oriente Médio, China e América Latina. A infecção por *Leishmania* em pacientes imunossuprimidos é, geralmente, uma doença oportunista grave. Em pacientes infectados pelo vírus HIV, dependendo da resposta imunológica, a leishmaniose pode apresentar-se como uma doença localizada, na forma de leishmaniose cutânea ou mucosa, ou como uma doença disseminada, tal como a LV, que é potencialmente letal se não for tratada (CAMPINO; MAIA, 2010; MENEZES et al., 2015; BERN, 2022).

O período de incubação da LV comumente varia de dois a seis meses, embora possa ser menor em pacientes imunocomprometidos. Após o período de incubação, o paciente pode apresentar febre, hepatoesplenomegalia e pancitopenia, além de síndrome constitucional com astenia, anorexia, linfadenopatia ou com envolvimento mucocutâneo, digestivo, respiratório ou renal. Contudo, é comum pacientes coinfectados com *Leishmania*/HIV apresentarem manifestações clínicas atípicas, como um menor aumento do baço ou maior síndrome consumptiva, o que pode resultar em atraso no diagnóstico. A abordagem de pacientes coinfectados com *Leishmania*/HIV é desafiadora, visto que associado ao maior risco de manifestação clínica atípica, os pacientes também apresentam evolução crônica, alto índice de recidiva e má resposta ao tratamento, sendo necessária profilaxia secundária e acompanhamento clínico rigoroso (PINTADO et al., 2001; RUSSO et al., 2003).

A anfotericina B lipossomal é atualmente recomendada para o manejo desses pacientes, devido à taxa reduzida de efeitos secundários, geralmente com indicação para o paciente imunocompetente em regime de 3 mg/kg/dia por 5 dias. Existem, também, diferentes medicamentos para uso como segunda linha, a exemplo da paromomicina, pentamidina e miltefosina. Contudo, sabe-se que os medicamentos

antileishmania disponíveis não tem a eficácia de erradicar completamente os protozoários dos doentes. Ao fim do tratamento, os pacientes declarados curados da doença parasitária ficam com alguns parasitas nos tecidos que são indetectáveis pela microscopia. Em pessoas imunocompetentes, estes são controlados pela imunidade mediada por células, fornecendo algum nível de defesa. No entanto, em pacientes com HIV, essa pequena quantidade residual de parasitas continua a se replicar, o que pode ocasionar uma recidiva da doença. Dessa forma, esses pacientes coinfectedos tendem a ter uma infecção crônica com surtos de manifestações clínicas (PETTER et al., 2001; HARMS; FELDMIEIER, 2002; DEREURE et al., 2003; BOURGEOIS et al., 2008; GUPTA et al., 2013; SINGH; SUNDAR, 2014).

No entanto, não é necessário somente o tratamento da LV no manejo dos pacientes coinfectedos por *Leishmania*/HIV, visto que há o envolvimento de diversos determinantes na ocorrência de recaídas da LV. A terapia antirretroviral (TARV) tem reduzido as taxas de recaídas, mas ainda não se mostrou eficaz na prevenção. Contudo, a despeito dos repetidos ciclos de tratamento, ocorre deterioração do estado clínico e imunológico desses pacientes, o que está associado a uma alta taxa de falha nos tratamentos de LV e HIV, e a risco de morte (LOPÉZ-VELÉZ, 2004; MOLINA et al., 2007).

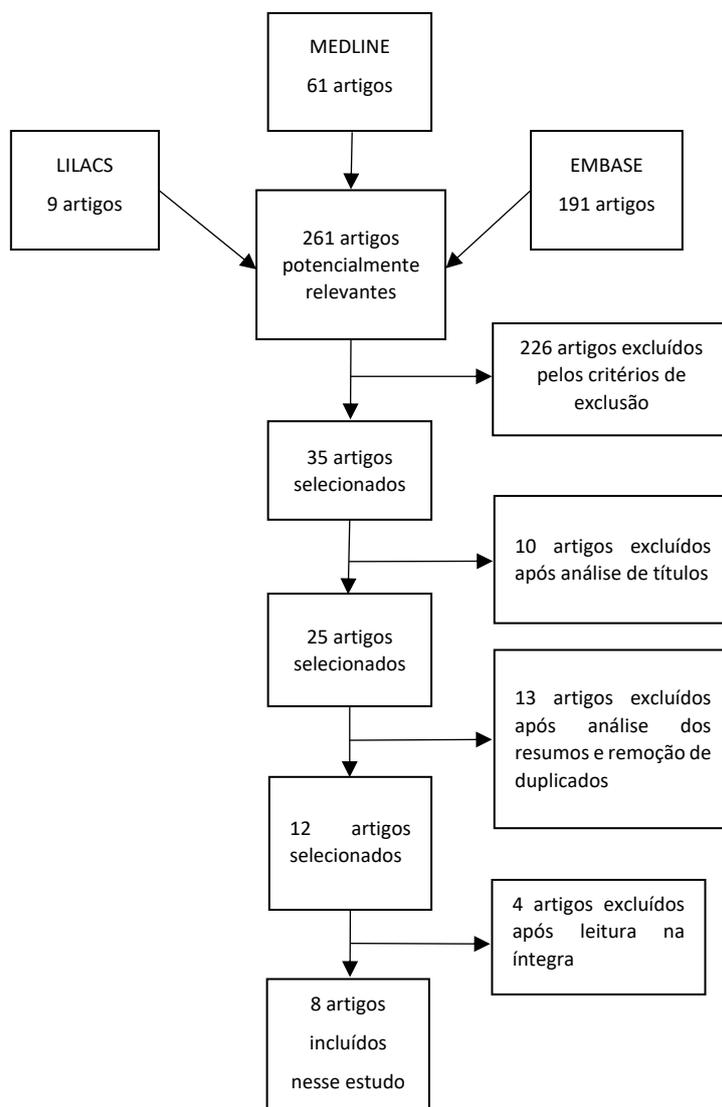
Dessa forma, como a prevenção de recaídas de LV continua sendo uma questão importante para o cuidado da coinfeção *Leishmania*/HIV, uma melhor compreensão dos fatores que promovem as recaídas parece essencial. Neste contexto, esse trabalho teve como objetivo identificar os fatores de risco para recidiva da LV nos pacientes coinfectedos por *Leishmania*/HIV.

## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE e LILACS, através da utilização dos descritores DeCS/Mesh “recurrence”, “leishmaniasis, visceral”, “HIV infections” e suas combinações; e na EMBASE com os descritores Emtree “visceral leishmaniasis”, “relapse”, “human immunodeficiency virus infection” e suas combinações. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados 8 estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.



Figura 1 - Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica sobre fatores de risco para recidiva da Leishmaniose visceral nos pacientes coinfetados por *Leishmania*/HIV, 2023.



Fonte: Autoria própria.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de oito artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Síntese dos dados extraídos dos artigos selecionados

| Referência                 | Fatores de risco para recidiva da LV nos pacientes coinfectedados por <i>Leishmania</i> /HIV  |
|----------------------------|---|
| GOSWAMI et al., 2017       | - Ausência de profilaxia secundária contra a LV.  |
| ABONGOMERA et al., 2017    | - Falta de tratamento adequado com antirretrovirais (ARV);<br>- Alta carga parasitária tecidual e níveis mais baixos de células T CD4+ no momento do diagnóstico da LV. |
| DIRO et al., 2018          | - Contagem de células T CD4+ $\leq 100$ células/ $\mu$ L ao diagnóstico da LV;<br>- História prévia de recaída da LV.   |
| GRIENSVEN et al., 2018     | - Alta carga parasitária tecidual no diagnóstico da LV;<br>- Níveis mais altos de antígeno de <i>Leishmania</i> detectados na urina no momento da cura da LV.           |
| DIRO et al., 2019          | - História prévia de recaída da LV, independentemente dos níveis de células T CD4+.   |
| SILVA-FREITAS et al., 2020 | - Alteração no repertório de linfócitos T;<br>- Persistência de estado inflamatório após tratamento para LV;<br>- Comprometimento da função tímica.                     |
| ARAÚJO et al., 2021        | - Elevado estado de ativação dos linfócitos T.  |
| TAKELE et al., 2022        | - Níveis de células T CD4+ persistentemente baixos;<br>- Deficiência na síntese de IFN-gama;<br>- Maior expressão de PD-1 em linfócitos T.                              |

Fonte: Autoria própria.

### 3.1. PROFILAXIA SECUNDÁRIA PARA LEISHMANIOSE VISCERAL

Segundo demonstrado por Goswami et al. (2017), a profilaxia secundária com Anfotericina B mensal até a contagem de linfócitos T CD4+ ficar maior que 200/ $\mu$ L é capaz de prevenir recaídas e mortalidade nos pacientes que tiveram coinfecção por *Leishmania*/HIV.

Diro et al. (2018) também utilizam a contagem de linfócitos T CD4+ maior que 200 células/ $\mu$ L como parâmetro para a interrupção da profilaxia secundária de forma segura para prevenir recidivas, utilizando no seu estudo a pentamidina como profilaxia secundária.

A profilaxia secundária com pentamidina torna a sobrevida livre de recaída daqueles pacientes que, após a realização de tratamento eficaz para LV, apresentam contagem de células T CD4+ menor que 200 células/ $\mu$ L comparável a dos pacientes coinfectedados que possuem níveis de células T CD4+ maior que 200 células/ $\mu$ L e que não estão em uso de profilaxia secundária (DIRO et al., 2019).



No Brasil, a profilaxia secundária é recomendada para todos os pacientes com coinfeção por *Leishmania*/HIV que, durante o diagnóstico da LV, apresentam menos de 350 linfócitos T CD4+/mm<sup>3</sup>, recomendando-se, principalmente, o uso da anfotericina B lipossomal (BRASIL, 2015).

Vale ressaltar, no entanto, que recaídas podem ocorrer mesmo com o uso da profilaxia secundária, e que esse recurso pode não ser tão eficaz quando recomendado somente com base no número de células T CD4+ no momento do diagnóstico ou da recaída da LV. Assim, são necessários mais estudos para orientar o correto manejo da profilaxia secundária no Brasil (ARAÚJO et al., 2021).

### 3.2. USO DE ANTIRRETROVIRAIS

Estudo realizado por Abongomera et al. (2017) revelou que pacientes com HIV que já vinham em tratamento com antirretrovirais (TARV) antes do diagnóstico de LV ou que iniciaram a TARV durante o tratamento para a LV apresentam menor risco de recaída do que aqueles que não fazem o tratamento com antirretrovirais, demonstrando que a TARV deve ser iniciada oportunamente em todos os pacientes coinfectados.

Contudo, de acordo com Diro et al. (2019), em pacientes com imunodeficiência grave, o uso da TARV não é capaz de evitar recidivas da LV. Para Araújo et al. (2021), as recidivas podem ocorrer mesmo com o uso da terapia antirretroviral de alta potência (HAART), pois apesar de ajudar na recuperação do número de linfócitos T CD4+, ela não é suficiente para recuperar os distúrbios apresentados por essas células.

Dessa forma, é importante incentivar o uso adequado de antirretrovirais em todos os pacientes com HIV, para que haja o correto controle da doença, mas são necessários mais estudos para avaliar a relação entre a TARV e a prevenção de recaídas em pacientes coinfectados por *Leishmania*/HIV.

### 3.3. ALTA CARGA PARASITÁRIA TECIDUAL NO DIAGNÓSTICO DA LV

Outro fator de risco que tem sido associado à maior recidiva da LV nos pacientes coinfectados por *Leishmania*/HIV tem sido a alta carga parasitária tecidual (>100 parasitas/campo microscópico) detectada por meio de aspirado de baço, medula óssea ou linfonodo no momento do diagnóstico da LV, que pode indicar uma deficiência no sistema imunológico do paciente ou um quadro mais grave e avançado de LV,



umentando o risco de maior carga parasitária residual submicroscópica no fim do tratamento (ABONGOMERA et al., 2017; GRIENSVEN et al., 2018).

Segundo Griensven et al. (2018), em estudo que acompanhou pacientes em uso de profilaxia secundária com pentamidina, maiores níveis de antígeno de *Leishmania* encontrados na urina por meio do teste de aglutinação de látex (KAtex) no momento da cura da LV também podem indicar um maior risco de recaída da LV em pacientes coinfectados.

### 3.4. COMPROMETIMENTO IMUNOLÓGICO

Na fase ativa da LV, pacientes coinfectados por *Leishmania*/HIV apresentam baixos níveis de células T CD4+; elevados níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias, como TNF, IFN-gama, CCL4, CCL2, IL- 2, IL-4, IL-6, IL-13 e IL- 17; e baixo número de cópias de círculos de excisão do receptor de células T (TREC). Demonstrou-se que existe uma diferença no perfil de reconstituição de células T entre os pacientes coinfectados por *Leishmania*/HIV que apresentam recidivas e os que não recidivam. Os que possuem maior chance de recaída são aqueles que, após tratamento e cura da LV, não evoluem com aumento significativo dos níveis de T CD4+; permanecem com elevação dos níveis de citocinas, o que contribui para um estado inflamatório persistente, com exaustão e senescência do sistema imunológico; e que continuam com um número reduzido de TREC, demonstrando uma deficiência do débito tímico, com incapacidade de recuperar o conjunto de células T periféricas. Vale ressaltar que níveis baixos de IL-10 na fase ativa da LV podem estar associados a um maior número de recidivas, pois a deficiência dessa interleucina, que possui ação reguladora, favorece a perpetuação de um estado imunológico inflamatório (SILVA-FREITAS et al., 2020).

Segundo Araújo et al. (2021), a recidiva da LV pode estar associada ao estado imunológico dos linfócitos T, que apresentam elevado estado de ativação nos pacientes coinfectados, mas a contagem de células T CD4+ e T CD8+ não é um fator que apresenta correlação significativa com o risco de recidiva da LV em pacientes com HIV. No entanto, um estudo que acompanhou pacientes durante a profilaxia secundária com pentamidina e um ano após a descontinuação do medicamento encontrou como único fator de risco estatisticamente significativo para recidiva da LV em pacientes com HIV, a contagem de células T CD4+  $\leq 100/\mu\text{L}$  no momento do diagnóstico, ressaltando a



importância de um tratamento adequado para o HIV antes de o indivíduo ficar com uma imunossupressão profunda (DIRO et al., 2018).

Os dados disponíveis no estudo de Abongomera et al. (2017) corroboram esse achado, demonstrando que o risco de recaída é maior naqueles pacientes com contagem de células T CD4 mais baixa no momento do diagnóstico da LV.

Além disso, um estudo conduzido por Takele et al. (2022) também demonstrou que os pacientes com maior risco de recaída são aqueles que apresentam contagem de células T CD4+ persistentemente baixa, acrescentando que menor síntese de IFN-gama e maior expressão de PD-1 (moléculas associadas a hiporresponsividade de células T) em linfócitos T CD4+ e T CD8+ podem ser fatores de risco para recidiva da LV.

### 3.5. HISTÓRIA PRÉVIA DE RECIDIVA DA LV

De acordo com Diro et al. (2018; 2019), pacientes coinfetados que já tiveram episódio de recidiva da LV apresentam maior chance de recaída, independentemente dos níveis de linfócitos T CD4+, e devem ser submetidos à profilaxia secundária. Dessa forma, é importante analisar de forma cuidadosa a história prévia dos pacientes com HIV que apresentam LV.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, pacientes com coinfeção *Leishmania*/HIV apresentam mais chance de recidiva da LV do que pacientes imunocompetentes. Isso pode estar relacionado a fatores de risco, como história prévia de recaída da LV, falta de tratamento adequado com antirretrovirais (ARV), ausência de profilaxia secundária contra a LV, alta carga parasitária tecidual no momento do diagnóstico da LV, níveis mais altos de antígeno de *Leishmania* detectados na urina no momento da cura da LV e déficit na resposta imune. O conhecimento desses fatores pode auxiliar na prevenção de recidivas em pacientes coinfetados.

## REFERÊNCIAS

ABONGOMERA, Charles et al. The Risk and Predictors of Visceral Leishmaniasis Relapse in Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients in Ethiopia: a retrospective cohort study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 10, p. 1703-1710, 2017.



- ARAÚJO, Camila Freire et al. New world *Leishmania* spp. infection in people living with HIV: concerns about relapses and secondary prophylaxis. **Acta Tropica**, v. 224, n. 106146, 2021.
- BERN, Caryn. Clinical manifestations and diagnosis of visceral leishmaniasis. **UpToDate**. 2022.
- BOURGEOIS, Nathalie et al. Long-term monitoring of visceral leishmaniasis in patients with AIDS Relapse risk factors, value of polymerase chain reaction and potential impact on secondary prophylaxis. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 48, p. 13-19, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- CAMPINO, Lenea; MAIA, Carla. Epidemiologia das leishmanioses em Portugal. **Acta Médica Portuguesa**, v.23, p. 859-864, 2010.
- DEREURE, Jacques et al. Visceral leishmaniasis. Persistence of parasites in lymph nodes after clinical cure. **Journal of Infection**, v.47, p. 77–81, 2003.
- DIRO, Ermias et al. Long-term clinical outcomes in Visceral Leishmaniasis/ Human Immunodeficiency Virus– coinfecting patients during and after Pentamidine secondary prophylaxis in Ethiopia: a single-arm clinical trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 3, p. 444-451, 2018.
- DIRO, Ermias et al. Long term outcomes and prognostics of Visceral Leishmaniasis in HIV infected patients with use of pentamidine as secondary prophylaxis based on CD4 level: a prospective cohort study in ethiopia. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 2, p. 1-17, 2019.
- GOSWAMI, Rama Prasad et al. Protective efficacy of secondary prophylaxis against Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus coinfecting patients over the past 10 years in Eastern India. **The American Journal Of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, n. 2, p. 285-291, 2017.
- GRIENSVEN, Johan Van et al. *Leishmania* Antigenuria to predict initial treatment failure and relapse in Visceral Leishmaniasis/HIV coinfecting patients: an exploratory study nested within a clinical trial in Ethiopia. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, v. 8, n. 94, 2018.
- GUPTA, Gaurav; OGHUMU, Steve; SATOSKAR, Abhay R. Mechanisms of immune evasion in leishmaniasis. **Advances in Applied Microbiology**, v.82, p. 155–184, 2013.
- HARMS, Gundel; FELDMEIERS, Hermann. HIV infection and tropical parasitic diseases– deleterious interactions in both directions? **Tropical Medicine and International Health**, v.7, n. 6, p. 479–488, 2002.



- LÓPEZ-VÉLEZ, Rogelio et al. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.53, p. 540-543, 2004.
- MENEZES, Juliana Perrone Bezerra et al. Advances in development of new treatment for leishmaniasis. **BioMed Research International**, v.2015, p. 1-11, 2015.
- MOLINA, I. et al. Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.60, n.4, p. 837-842, 2007.
- PETTER, Anton et al. Visceral leishmaniasis in an AIDS patient on successful antiretroviral therapy: failure of parasite eradication despite increase in CD4+ T- cell count but low CD8+ T-cell count. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v.33, n. 3, p. 236–238, 2001.
- PINTADO, Vicente et al. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non- HIV-infected patients: a comparative study. **Medicine**, v.80, n. 1, p. 54-73, 2001.
- RUSSO, R. et al. Visceral leishmaniasis in those infected with HIV: clinical aspects and other opportunistic infections. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v.97, n.1, p. 99-105, 2003.
- SILVA-FREITAS, Maria Luciana et al. Impaired thymic output can be related to the low immune reconstitution and T Cell repertoire disturbances in relapsing Visceral Leishmaniasis associated HIV/AIDS patients. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. 953, 2020.
- SINGH, Om Prakash; SUNDAR, Shyam. Immunotherapy and targeted therapies in treatment of visceral leishmaniasis: current status and future prospects. **Frontiers in Immunology**, v.5, n. 296, 2014.
- TAKELE, Yegnasew et al. Immunological factors, but not clinical features, predict visceral leishmaniasis relapse in patients co-infected with HIV. **Cell Reports Medicine**, v. 3, n. 1, 2022.



# CAPÍTULO XVII

## COMPLICAÇÕES FETAIS E MATERNAS DA INFECÇÃO POR DENGUE EM GESTANTES – UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA

### FETAL AND MATERNAL COMPLICATIONS OF DENGUE INFECTION IN PREGNANT WOMAN – A BRIEF LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-17

Vitória Fontenelle Dantas<sup>1</sup>

Júlia Gomes Caldas Cunha<sup>1</sup>

Ana Clara Mendes Soares<sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

<sup>2</sup> Professora Doutora do Curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

#### RESUMO

A dengue, infecção viral aguda transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, apresenta alta incidência no Brasil, sendo a arbovirose mais comum no país. Em decorrência disso, as gestantes também são afetadas, podendo gerar complicações maternas e/ou fetais. O objetivo deste capítulo foi elencar os danos relacionados à dengue para a parturiente e/ou o feto através de pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados Embase, Lilacs e Medline. Foram analisados artigos publicados entre 2017 e 2023 que relacionaram a dengue grave a desfechos desfavoráveis às gestantes e aos neonatos, em especial quando a infecção ocorre durante o terceiro trimestre. As complicações mais presentes foram hemorragia pós-parto, aborto espontâneo, parto prematuro, e óbito perinatal, além do baixo peso dos recém-nascidos. Alguns estudos relatam transmissão vertical da dengue no primeiro trimestre com malformações do corpo caloso, holoprosencefalia e displasia septo-óptica, não sendo a infecção por Zika vírus a única arbovirose capaz de causar consequências neurológicas para o feto. Algumas das complicações maternas mais observadas foram a hospitalização e morte durante a gravidez, porém pouco ainda é conhecido a respeito das intercorrências maternas ocasionadas pela dengue.

**Palavras-chave:** Dengue. Gravidez. Hemorragia pós-parto. Complicações fetais. Complicações maternas.

#### ABSTRACT

Dengue, an acute viral infection transmitted by the *Aedes aegypti* mosquito, has a high incidence in Brazil, being the most common arbovirus in the country. As a result, pregnant women are also affected, which can lead to maternal and/or fetal complications. The objective of this chapter was to list the damages related to dengue for the parturient woman and/or the fetus through a bibliographical research conducted in the Embase, Lilacs and Medline databases. Articles published between 2017 and 2023 that related severe dengue to unfavorable outcomes for pregnant women and newborns, especially when the infection occurs during the third trimester, were analyzed. The most frequent complications were postpartum hemorrhage, miscarriage, premature birth, and perinatal death, in addition to low birth weight. Some studies report vertical transmission of dengue in the first trimester with malformations of the corpus callosum, holoprosencephaly and septo-optic dysplasia, and Zika virus infection is not the only arbovirus capable of causing neurological consequences for the fetus. Some of the most observed maternal complications were hospitalization and death during pregnancy, but little is known about maternal complications caused by dengue.

**Keywords:** Dengue. Pregnancy. Postpartum hemorrhage. Maternal complications. Fetal complications.



## 1. INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose urbana transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, altamente prevalente no continente americano, principalmente no Brasil, tendo como focos de proliferação do inseto transmissor garrafas vazias, pneus velhos, caixas de água, jarros de planta ou qualquer lugar que seja possível armazenar água da chuva, além de reservatórios naturais de ovos e larvas. Trata-se de uma doença febril causada por quatro flavivírus intimamente relacionados, DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, com cerca de 40% da população mundial vivendo em áreas de transmissão, sendo a causa mais comum de doença febril em viajantes que retornam de regiões tropicais (BRASIL, 2023).

Mulheres grávidas que viajam para países tropicais ou de regiões endêmicas para dengue estão sob elevado risco de infecção. Os sintomas mais comuns da dengue são: dor abdominal intensa e contínua, febre, mialgia, hipotensão postural e/ou lipotimia, porém em mulheres grávidas, que estão mais susceptíveis a complicações, a junção destes sintomas pode acarretar numa falência de órgãos e consequente prejuízo para vida do feto (BRASIL, 2023).

Apesar de não haver relatos comprovados associando malformações congênitas à infecção por DENV em gestantes, as complicações fetais mais comumente relatadas são: aborto espontâneo, nascimento prematuro, neonato abaixo do peso e feto natimorto; enquanto, nas mães, o risco de hemorragia pós-parto e mortalidade se mostram elevados. (RATHORE et al., 2022). A detecção oportuna de complicações associadas a dengue em mulheres grávidas enfatiza a importância da prevenção, diagnóstico precoce e tratamento. Também é importante que os serviços obstétricos intervenham no acompanhamento pré e pós-operatório das gestantes no início da infecção para evitar consequências mais graves (ESCALANTE-ROSIQUE et al., 2022)

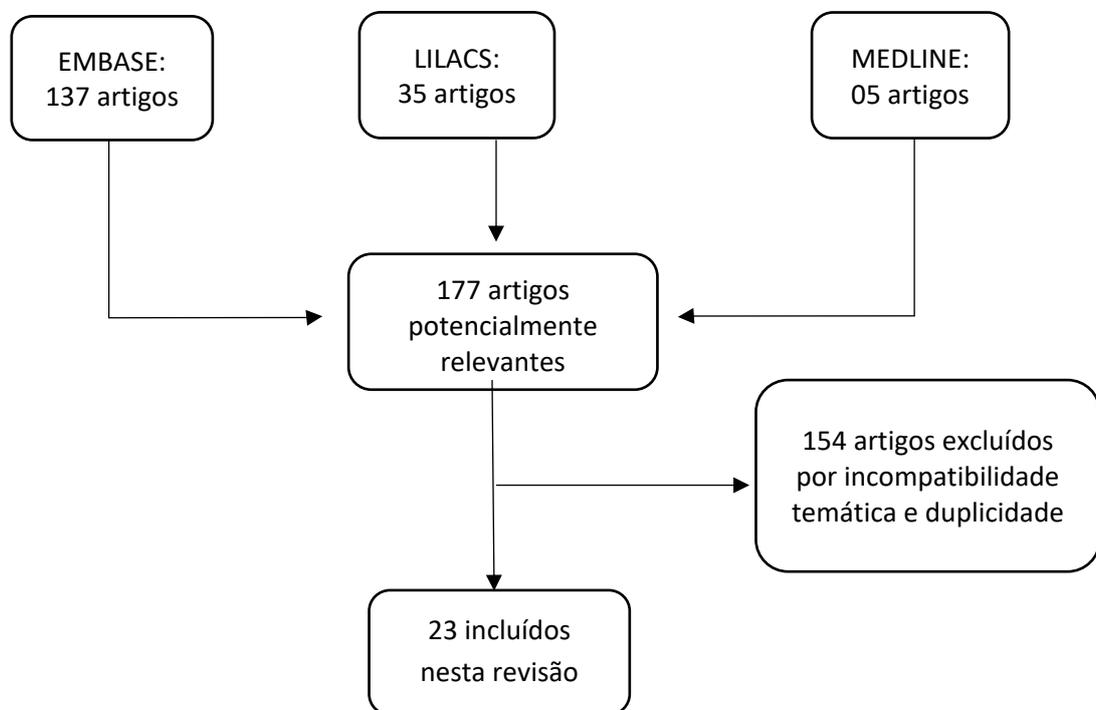
Esse capítulo tem como objetivo elencar, brevemente, as principais complicações maternas e fetais decorrentes da infecção por dengue em gestantes, com o fito de ressaltar a importância da identificação precoce dos sinais de intercorrência, acompanhamento médico e prevenção adequada contra esta arbovirose.



## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados EMBASE, LILACS e MEDLINE, através da utilização dos descritores, “dengue fever”, “pregnancy”, “dengue vírus” e suas combinações. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados 23 estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção de artigos utilizados nesta revisão de literatura.



## 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 3.1. ETIOPATOGENIA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 40% da população mundial vive em áreas de alto risco de contaminação por DENV. A dengue é uma arbovirose com mais de 100 milhões de casos anuais ao redor do mundo, estando entre as arboviroses mais prevalentes no Brasil, configurando um importante problema de saúde pública no país (BRASIL, 2023; MULIK; DAD; BUHMAID, 2021).

A dengue apresenta-se com um período de incubação de 5 a 7 dias; após este período, manifesta-se repentinamente, percorrendo três fases, as quais são: fase febril,

fase crítica e fase de recuperação (BRASIL, 2023; MULIK; DAD; BUHMAID, 2021). No Brasil, a confirmação diagnóstica desta arbovirose é baseada em critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais (COURA et al., 2013).

A infecção com qualquer um dos quatro tipos de DENV confere imunidade específica, ou seja, desenvolve-se imunidade exclusivamente ao tipo viral a que o indivíduo foi exposto, repercutindo em múltiplos episódios de dengue em indivíduos de áreas endêmicas (WILSON et al., 2016). A teoria da infecção sequencial, sugere que indivíduos com anticorpos heterólogos antidengue, adquiridos ativa ou passivamente (via placentária), podem apresentar a doença em sua forma clínica mais grave devido ao fato de a gravidez aumentar a vulnerabilidade tanto de infecção para as mães quanto a ocorrência de adversidades para os fetos. Portanto, as mulheres grávidas e com pretensão de engravidar devem ser consideradas uma população de risco para os programas de prevenção e controle.

### 3.2. ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

A infecção pelo DENV causa uma enfermidade cujo espectro inclui desde infecções inaparentes até quadros de hemorragia e choque, podendo evoluir para o êxito letal, sendo consideradas duas formas de manifestações clínicas: a dengue clássica e a dengue hemorrágica (BRASIL, 2023).

A dengue clássica se caracteriza por febre, dor de cabeça, dor no fundo dos olhos, dor nos músculos e nas articulações. A forma severa pode causar mudança no sistema nervoso, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência da função hepática e sangramento gastrointestinal. A dengue hemorrágica é uma forma grave da doença, em que ocorre alteração na coagulação sanguínea e é mais prevalente em pessoas que contraem pela segunda vez. A infecção por DENV durante a gravidez acarreta risco de transmissão vertical para o feto e neonato; entretanto, o risco é maior se a infecção ocorrer em estágios mais avançados da gestação (NÚÑEZ et al., 2017).

Grávidas infectadas pelo DENV apresentam uma razão de riscos maior em relação à ocorrência de óbitos maternos, neonatais e infantis (FEITOZA et al., 2017). Em casos de infecção materna, a hemorragia pós-parto, aborto espontâneo e óbito perinatal são mais comuns. Além disso, pode acontecer prematuridade e baixo peso dos recém-nascidos (NÚÑEZ et al., 2017). Destaca-se a infecção durante o primeiro trimestre



de gestação levando a malformações do corpo caloso, holoprosencefalia e displasia septo-óptica. Em relação aos achados laboratoriais em gestantes, podem ocorrer neutropenia, linfopenia e trombocitopenia. Gestantes com pirexia e trombocitopenia devem ter alto índice de suspeição para dengue (GUTIÉRREZ-AGUIRRE et al., 2019).

### 3.3. PREVENÇÃO

As enfermidades tropicais transmitidas por vetores estão sujeitas a protocolos epidemiológicos e de vigilância do comportamento epidêmico; o controle dessas requer programas de promoção e prevenção ativos e manejo multidisciplinar, em que se torna mais relevante durante o período de gestação e puerpério. Caso nenhuma ação imediata seja tomada, a dengue severa é uma causa de um resultado fatal entre mãe-filho (GUZMÁN et al., 2020).

A identificação no tempo certo das complicações associadas com essa doença em gestantes destaca a importância da prevenção, diagnóstico precoce e tratamento. Similarmente, é importante que, em gestantes com essa comorbidade, o serviço obstétrico faça possíveis intervenções de vigilância, de maneira rápida, no pré e pós-cirúrgico (ESCALANTE-ROSIQUE et al., 2022). O monitoramento da circulação simultânea de arboviroses, como a dengue e a infecção por Zika vírus, responsáveis por causarem prejuízos em mulheres grávidas e infecções congênicas, deve ser constante em áreas endêmicas, visando um manejo adequado de gestantes testadas positivas, verificando a presença de sinais de alerta, especialmente para manifestações de dengue grave, um quadro que pode ser potencialmente fatal de forma aguda (SANTI et al., 2021).

Ainda que haja uma habitual ausência de tipificação do vírus da dengue em uma região determinada, deverá ser constituído um alerta epidemiológico para o controle e seguimento da mulher gestante com dengue e também de seu recém-nascido nos primeiros estágios do pós-parto. É possível assumir que em regiões de intensa circulação do vírus da dengue, as complicações aumentarão pelo fato de suas causas não estarem sendo identificadas no serviço de saúde, tendo um tratamento inadequado, e não sendo corretamente reportadas (GUZMÁN et al., 2020).

Assim, torna-se essencial e urgente conduzir mais pesquisa clínicas e epidemiológicas em larga escala para uma melhor caracterização clínica e laboratorial



dos casos, desenvolvendo algoritmos para detecção precoce, conduta adequada e prevenção das mortes (BRAGA; CABRAL FILHO, 2019).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As informações apresentadas nesse trabalho ilustram as principais consequências decorrentes da infecção da dengue em gestantes e fetos. Ainda são necessários novos estudos para comprovar a relação do desenvolvimento da forma grave da doença nas gestantes que transmitem verticalmente o vírus.

Os estudos disponíveis demonstram que a mortalidade materna e neonatal, parto prematuro e feto natimorto são os achados mais recorrentes quando a gestante se encontra acometida por dengue. Além disso, destaca-se a importância da entrada das grávidas e futuras gestantes nos programas de prevenção a dengue visando precaver a ocorrência de complicações.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos inicialmente à professora Tatiana Bachur por todo o incentivo e dedicação a produção científica, que nos motiva com sua paixão pelo ensino, ao Centro Universitário Christus pelo apoio institucional e aos nossos pais por sempre acreditarem em nossos sonhos.

#### REFERÊNCIAS

- ARTEAGA-LIVIAS, Kovy; BONILLA-CRISPIN, Angela; PANDURO-CORREA, Vicky; MARTÍNEZ-ENRÍQUEZ, Carlos; DÁMASO-MATA, Bernardo. Dengue en un neonato. **Revista Chilena de Infectología**, [S.L.], v. 34, n. 5, p. 494-498, out. 2017. SciELO Agencia Nacional de Investigacion y Desarrollo (ANID). <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182017000500494>.
- BRAGA, Maria Cynthia; CABRAL FILHO, José Eulálio. Arboviral infections: the importance of obtaining greater attention on the severe threat in the maternal and the concept's health. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 271-272, jun. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042019000200001>.
- BRAR, Rinnie; SIKKA, Pooja; SURI, Vikas; SINGH, Mini P.; SURI, Vanita; MOHINDRA, Ritin; BISWAL, Manisha. Maternal and fetal outcomes of dengue fever in pregnancy: a large prospective and descriptive observational study. **Archives Of Gynecology And Obstetrics**, [S.L.], v. 304, n. 1, p. 91-100, 2 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05930-7>.

- BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde de A a Z**. Brasília, DF; 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue>. Acesso em: 07 fev. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. SESA – Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo. **Mosquito - Aedes aegypti**. Espírito Santo; 2023. Disponível em: <https://mosquito.saude.es.gov.br/aedes-aegypti>. Acesso em: 07 fev. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento**. Brasília, DF; 2023. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue\\_aspecto\\_epidemiologicos\\_diagnostico\\_tratamento.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_aspecto_epidemiologicos_diagnostico_tratamento.pdf). Acesso em: 07 fev. 2023.
- CARVALHO, Fabiana Rabe; MEDEIROS, Thalia; VIANNA, Renata Artimos de Oliveira; DOUGLASS-JAIMES, Guillermo; NUNES, Priscila Conrado Guerra; QUINTANS, Maria Dolores Salgado; SOUZA, Cintia Fernandes; CAVALCANTI, Silvia Maria Baêta; SANTOS, Flávia Barreto dos; OLIVEIRA, Solange Artimos de. Simultaneous circulation of arboviruses and other congenital infections in pregnant women in Rio de Janeiro, Brazil. **Acta Tropica**, [S.L.], v. 192, p. 49-54, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.01.020>.
- COURA, José Rodrigues. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- ESCALANTE-ROSIQUE, José Rodrigo. Morbilidad materna extrema (near miss) por dengue grave. Reporte de un caso. **Ginecología y Obstetricia de México**, [S.L.], v. 90, n. 4, p. 364-370, 1 abr. 2022. Nieto Editores. <http://dx.doi.org/10.24245/gom.v90i4.6850>.
- ESCOBAR, María Fernanda; MORA, Bárbara Lucía; CEDANO, Jorge Andrés; LOAIZA, Sara; ROSSO, Fernando. Comprehensive treatment in severe dengue during preterm and term labor: could tocolysis be useful?. **The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [S.L.], v. 33, n. 14, p. 2445-2450, 9 jan. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1554044>.
- FEITOZA, H. A. C. et al.. Os efeitos maternos, fetais e infantis decorrentes da infecção por dengue durante a gestação em Rio Branco, Acre, Brasil, 2007-2012. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. Cad. Saúde Pública, 2017 33(5), p. e00178915, 2017.
- GUTIÉRREZ-AGUIRRE, Cesar Homero; PALOMARES-LEAL, Alain; FLORES, Laura Soto; PEDRAZA, Perla Colunga; PÉREZ, José Carlos Jaime; VELARDE, Miguel Ángel Zambrano; CORTES, Dante Vega; JIMÉNEZ, Juan Antonio Flores; GÓMEZ-ALMAGUER, David. Dengue durante el embarazo, menor incidencia de trombocitopenia que en la población general. **Revista de Salud Pública**, [S.L.], v. 21, n. 5, p. 1-6, 1 out. 2019. Universidad Nacional de Colombia. <http://dx.doi.org/10.15446/rsap.v21n5.76916>.



- GUZMÁN, Ivonne Romero; AHUMADA, Concepción Amador; CHOPERENA, Candelaria Padilla; CHEIJ, Lucelly Benitez. Riesgos maternos, reproductivos y perinatales de las enfermedades tropicales: dengue. **Revista Avances En Salud**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 41-49, 22 maio 2020. Universidad de Cordoba. <http://dx.doi.org/10.21897/25394622.1747>.
- JAIN, Jenisha; V, Lakshmi; R, Shanmugh Sundaram. Perinatal transmission of dengue infection in a preterm neonate: a case report. **Tropical Doctor**, [S.L.], v. 49, n. 3, p. 239-240, 21 mar. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0049475519832677>.
- JATOI, Shazia Ahmed *et al.* Impact Of Dengue Fever On Feto-Maternal Outcomes: A Retrospective Study. **Journal Of Pharmaceutical Negative Results**, [S.L.], v. 13, n. 9, p. 4306-4310, dez. 2022.
- JIMÉNEZ-IBÁÑEZ, Linda Carmín. Fiebre hemorrágica por dengue durante el embarazo. Reporte de un caso. **Ginecología y Obstetricia de México**, [S.L.], v. 87, n. 4, p. 257-261, 15 jan. 2021. Nieto Editores. <http://dx.doi.org/10.24245/gom.v87i4.2510>.
- MULIK, Varsha; DAD, Nimra; BUHMAID, Sara. Dengue in pregnancy: review article. **European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology**, [S.L.], v. 261, p. 205-210, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.04.035>.
- MURALIDHAR, Lakshmi Devi; POOJARI, Anusha Chandra; BILAL, Farha. Clinical Study on Spectrum of Dengue Morbidity in Pregnancy and Its Impact. **Journal Of South Asian Federation Of Obstetrics And Gynaecology**, [S.L.], v. 13, n. 4, p. 251-253, 20 nov. 2021. Jaypee Brothers Medical Publishing. <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10006-1937>.
- NAZ, Saima; GHAFOR, Farkhanda; MUKHTAR, Shafqat; RAHAT, Tayyaba. Maternal and peri-natal outcomes of dengue fever with special emphasis on vertical transmission. **Journal Of The Pakistan Medical Association**, [S.L.], v. 72, n. 4, p. 658-6443, 5 abr. 2022. Pakistan Medical Association. <http://dx.doi.org/10.47391/jpma.1488>.
- NÚÑEZ, Ramiro Manzano; ZAPATA, James Alejandro; GARCÍA-PERDOMO, Herney A.; GOMEZ, Diego A.; VELASCO, Mónica A. Solís. Dengue perinatal: reporte de caso. **Revista Chilena de Pediatría**, [S.L.], v. 88, n. 6, p. 765-770, dez. 2017. Sociedad Chilena de Pediatría. <http://dx.doi.org/10.4067/s0370-41062017000600765>.
- PAIXÃO, Enny s; CAMPBELL, Oona M; TEIXEIRA, Maria Gloria; COSTA, Maria Cn; HARRON, Katie; BARRETO, Mauricio L; LEAL, Maira B; ALMEIDA, Marcia F; RODRIGUES, Laura C. Dengue during pregnancy and live birth outcomes: a cohort



of linked data from brazil. **Bmj Open**, [S.L.], v. 9, n. 7, jul. 2019. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023529>. RATHORE, Sawai Singh;

OBEROI, Sharvi; HILLIARD, Jonathan; RAJA, Ritesh; AHMED, Noman Khurshid; VISHWAKARMA, Yogesh; IQBAL, Kinza; KUMARI, Chandani; VELASQUEZ-BOTERO, Felipe; NIETO-SALAZAR, María Alejandra. Maternal and foetal-neonatal outcomes of dengue virus infection during pregnancy. **Tropical Medicine & International Health**, [S.L.], v. 27, n. 7, p. 619-629, 11 jun. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.13783>.

SANFELICE, Viviane. Mosquito-borne disease and newborn health. **Health Economics**, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 73-93, 13 out. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hec.4436>.

SANTI, Milena Polotto de; TOLENTINO-BINHARDI, Fernanda Modesto; AGUERO, Luciana Martins; GOMES, Erica Valessa Ramos; BINHARDI, Mirella Fontana Batista; FLORES, Maricélia Navarro Pinheiro; SOARES, Márcia Maria Costa Nunes. DETECÇÃO DE ARBOVIROSES EM GESTANTES NA REGIÃO NOROESTE DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 37-42, 15 mar. 2021. Universidade Paranaense. <http://dx.doi.org/10.25110/arqsaude.v25i1.2021.7990>.

SAPRE, Shilpa; UPADHYAY, Henil; PARIKH, Charmy. Acute Liver Failure in Postpartum Period—A Rare Complication of Dengue Infection: a case report. **Journal Of South Asian Federation Of Obstetrics And Gynaecology**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 317-319, 2020. Jaypee Brothers Medical Publishing. <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10006-1812>.

SAROYO, Yudianto Budi; SUNGKAR, Ali; IRWINDA, Rima; SURYA, Raymond. Case Series of Dengue Fever in Peripartum Period: maternal and foetal outcome. **Infectious Disease Reports**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 51-60, 2 nov. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/idr12030013>.

SHEORAN, Swati. Assessment of maternal and fetal complications of dengue fever in pregnancy. **European Journal Of Molecular & Clinical Medicine**, Sonipat, v. 9, n. 3, p. 231-235, dez. 2022.

SHOAIB, Maryam; TAREEN, Muhammad Sohail; AFRIDI, Uzma; SAIFULLAH, Samia. Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnant Women with Dengue. **Pakistan Journal Of Medical And Health Sciences**, [S.L.], v. 15, n. 11, p. 3161-3163, 30 nov. 2021. Lahore Medical and Dental College. <http://dx.doi.org/10.53350/pjmhs2115113161>.

WILSON, Christopher B. **Remington e Klein Doenças Infecciosas do Feto e do Recém-nascido**. São Paulo: Grupo GEN, 2016. *E-book*. ISBN 9788595156739.



# CAPÍTULO XVIII

## O IMPACTO DA MENINGITE BACTERIANA NA AUDIÇÃO – BREVE REVISÃO DE LITERATURA

THE IMPACT OF BACTERIAL MENINGITIS ON HEARING - BRIEF LITERATURE  
REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLA.DIP3118-18

Maria Emanuele Pinto Scipião <sup>1</sup>

Marcella Arruda Sancho <sup>1</sup>

João Pedro de Paiva Torquato <sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do curso de Medicina. Centro Universitário Unichristus - UNICHRISTUS.

<sup>2</sup> Professora Doutora do Curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS.

### RESUMO

A meningite bacteriana é uma infecção que repercute com inflamação do tecido que reveste o sistema nervoso central e a medula espinhal e danos aos neurônios do gânglio espiral (coclear) e as células capilares mecanossensíveis, localizadas no órgão sensorineural da cóclea, que são responsáveis pelo processo de audição periférica. A etiologia da meningite bacteriana contempla várias bactérias, sendo as mais comuns *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Listeria monocytogenes*. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura acerca da meningite bacteriana e seus impactos na audição dos pacientes infectados. A perda auditiva está significativamente ligada à idade, com incidência de 63% em grupos de maiores de 17 anos e 24% em crianças; a faixa etária de 0 a 3 anos parece ser menos afetada. O diagnóstico precoce da meningite bacteriana é essencial para o tratamento e acompanhamento do paciente para que não evolua de maneira grave, minimizando, assim, as probabilidades de desenvolver a perda da audição e outras sequelas.

**Palavras-chave:** Meningite bacteriana. Perda da audição. Prevenção.

### ABSTRACT

Bacterial meningitis is an infection that resonates with inflammation of the tissue that covers the central nervous system and the spinal cord and damage to the neurons of the spiral ganglion (cochlear) and the mechanosensitive capillary cells, located in the sensorineural organ of the cochlea, which are responsible for the process of peripheral hearing. The etiology of bacterial meningitis includes several bacteria, the most common being *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Listeria monocytogenes*. The objective of this work was to carry out a literature review about bacterial meningitis and its impacts on the hearing of infected patients. Hearing loss is significantly linked to age, with an incidence of 63% in groups over 17 years old and 24% in children; the age group from 0 to 3 years seems to be less affected. Early diagnosis of bacterial meningitis is essential for the treatment and monitoring of the patient so that it does not evolve seriously, thus minimizing the chances of developing hearing loss and other sequelae.

**Keywords:** Bacterial meningitis. Hearing loss. Prevention.



## 1. INTRODUÇÃO

A meningite bacteriana é uma infecção purulenta aguda que pode estar associada a uma resposta inflamatória do sistema nervoso central (SNC). Tal infecção danifica os neurônios do gânglio espiral (coclear) e as células capilares mecanossensíveis, localizadas no órgão sensorineural da cóclea, que são responsáveis pelo processo de audição periférica. Assim, pode ocorrer uma complicação da otite média aguda (AOM) que, dependendo da etiologia, pode modificar o grau da seqüela no paciente. Ainda não se sabe exatamente o percentual de meningite bacteriana de origem otogênica (KASPER et al., 2017; PERSSON et al., 2022).

Os agentes mais comuns associados à meningite meningocócica são *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Listeria monocytogenes*, podendo haver outras bactérias relacionadas à infecção (KASPER et al., 2017). Apesar do acesso aos agentes antimicrobianos e às vacinas conjugadas a meningite bacteriana ainda é uma doença com uma grande necessidade ser estudada e tratada (PERSSON et al., 2022).

Na infecção da meningite bacteriana o paciente pode desenvolver várias sequelas, sendo a mais comum a perda de audição, seja unilateral ou bilateral, que pode variar de suave a profunda, em pelo menos 30% dos pacientes sobreviventes. Após meningite pneumocócica, alguns estudos demonstraram que 30% dos enfermos sofrem perda de audição; já em outras pesquisas as incidências encontradas estão em torno de 7 a 12% da perda auditiva após a infecção em crianças e em adolescentes (PERSSON et al., 2022).

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura acerca da meningite bacteriana e seus impactos na audição dos pacientes infectados, abordando aspectos relacionados aos principais agentes etiológicos associados à perda de audição, populações mais acometidas e sequelas.

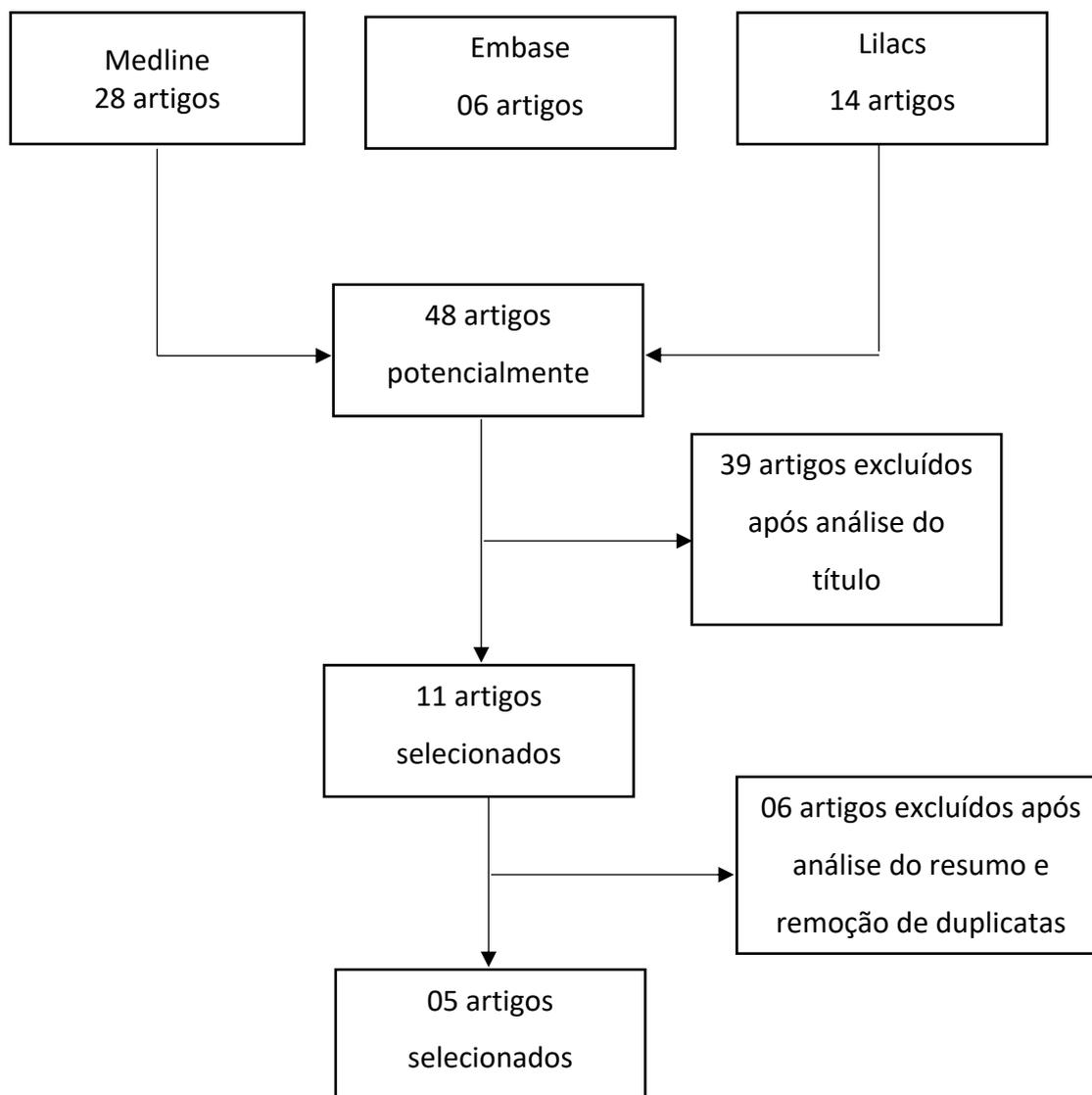
## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, através da utilização dos descritores e combinações “epidemic meningitis” OR “infectious meningitis”) AND (“bilateral hearing loss” OR “unilateral hearing loss” OR “hearing impairment”). Foram incluídos artigos



originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados cinco estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 -Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica sobre o impacto da meningite bacteriana na audição dos pacientes, 2023.



Fonte: Autoria própria.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 1 sumariza os principais achados dos cinco artigos pesquisados.

Quadro 1 – Principais achados sobre meningite bacteriana e perda auditiva encontrados na literatura pesquisada, 2023.

| Autor e ano                 | Principais achados  |
|-----------------------------|---|
| PERSSON et al., 2022        | O estudo teve como objetivo investigar a incidência e os fatores de risco para a perda auditiva em pacientes tratados por meningite bacteriana. Assim, foi concluído que a idade e a infecção pneumocócica foram fatores de risco para a perda da audição.  |
| HUANG et al., 2022          | Neste trabalho, foi observado que a meningite bacteriana é imprevisível e pode ocorrer em todas as idades. O estudo destacou como ela pode se manifestar, especialmente sua gravidade. Ademais, o estudo frisou a importância da vacinação como principal forma de prevenção da infecção.   |
| RODENBURG-VLOT et al., 2018 | A audição normal na primeira avaliação após o tratamento da meningite manteve-se estável ao longo do tempo em vários pacientes. Em 19 de 28 doentes com perda de audição diagnosticada, o quadro manteve-se estável. A audição melhorou em seis pacientes e deteriorou em dois. Assim, é necessário a audiometria repetida para chegar a uma conclusão mais certa sobre aqueles que mostraram perda auditiva no primeiro teste. |
| DUVAL et al., 2022          | Nesse estudo, observou-se que um em cada dois pacientes não tem fator de risco, ou seja, a identificação e a prevenção dessa doença é dificultada. Além disso, muitos pacientes apresentaram gripe comum que foi seguida de sintomas neurológicos febris devido à meningite, essa apresentação clínica inespecífica poderia ter levado a um atraso no diagnóstico e no tratamento.  |
| TUBIANA et al., 2020        | A prevalência de meningite bacteriana em adultos permanece alta, apesar do progresso de cuidado intensivo. A busca por diagnóstico após o início dos sintomas poderia ser alvo de educação em saúde para a população em geral. O acompanhamento prolongado do paciente é essencial para encaminhá-los para cuidados de reabilitação adequados para meningite meningocócica.   |

A meningite bacteriana é uma infecção grave que afeta as meninges e o líquido cefalorraquidiano, causando danos cerebrais graves. Caso não seja tratada a tempo, é fatal em 50% dos casos (DUVAL et al., 2022). A transmissão da infecção ocorre principalmente quando a população não tem conscientização sobre a doença e quando não tem uma cobertura vacinal adequada (HUANG et al., 2022).



Estudo realizado por Persson et al. (2022) avaliou, ao longo de 18 anos, 187 casos de meningite, dos quais 119 realizaram audiometria; destes, 81 pacientes foram diagnosticados com perda auditiva. As bactérias mais comumente identificadas foram *S. pneumoniae* (58%) e *N. meningitidis* (12%). A análise univariada demonstrou que os pacientes que apresentaram infecção pelo *S. pneumoniae* tiveram maiores chances de desenvolver perda auditiva. Nessas observações, não foram demonstradas evidências de correlações entre gênero e perda auditiva, entretanto, obteve-se uma forte evidência de que adultos e idosos têm maiores probabilidades de ter perda auditiva (PERSSON et al., 2022).

Rodenburg-Vlot e colaboradores (2018) verificaram incidência de 27% de perda auditiva nos pacientes com meningite bacteriana, sendo 13% considerados com uma grande perda auditiva, no mínimo, em um ouvido, e 6% apresentando perda auditiva bilateral.

A meningite é predominante em adolescentes de 15 a 19 anos., ocorrendo também em pessoas com idade acima de 65 anos, estando associada a complicações graves e a sequelas. Idade acima de 70 anos é associada a prognóstico desfavorável. Crianças pequenas, adolescentes e adultos jovens estão em maior risco de serem infectados com a doença meningocócica invasiva. A perda auditiva está significativamente ligada à idade, com incidência de 63% em grupos de maiores de 17 anos e 24% em crianças; a faixa etária de 0 a 3 anos parece ser menos afetada (RODENBURG-VLOT et al., 2018; PERSSON et al., 2022).

Em um estudo com resultados intra-hospitalar e fatores associados demonstrou-se um fechamento não favorável, devido 90(16,9%) dos 533 episódios terem sido fatais, com as seguintes etiologias: 22,5% de acometidos por pneumococos, 4,5% por meningococos, 13,5% por estreptococos e, o agente etiológico bacteriano mais prevalente, com 28,1% dos acometimentos, a *Listeria meningitis*. Ademais, resultados não favoráveis, como sequelas e complicações, foram observados em 45% dos casos, sendo mais associados à *Listeria meningitis*; dentre os infectados por esta bactéria, 76,7% apresentaram formas complicadas e com sequelas. Desfechos não favoráveis também ocorreram em 54,3% das infecções por pneumococos, 18,1% dos casos de meningite meningocócica e 37,8% dos casos de associados a estreptococos (TUBIANA et al., 2020)



A administração de dexametasona ou outros esteroides, de preferência antes da perda da audição, pode reduzir o risco dessa perda, visto que a inflamação coclear pode progredir para a ossificação desta estrutura; caso o paciente tenha um diagnóstico precoce permitirá uma aplicação de um implante coclear antes dessa ossificação, tornando-se possível a colocação de eletrodos. Há uma concordância internacional acerca da importância de testes audiológicos iniciais; após isso, indica-se supervisão audiológica em 1, 2, 6 e 12 meses quando o primeiro teste de audição for normal (RODENBURG-VLOT et al., 2018).

De acordo com Persson et al. (2022), a perda de audição após a infecção pela bactéria *Neisseria meningitidis* impacta negativamente na vida dos pacientes, sendo uma das sequelas mais comuns da meningite, principalmente quando associada à otite média aguda e em pacientes com uma idade mais avançada. Exames mais específicos para relatar possível perda total ou parcial da audição, devem ser realizados nestes pacientes. Além da *Neisseria meningitidis* outras bactérias foram comumente observadas como *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* e *Haemophilus influenzae* tipo B, (PERSSON et al., 2022).

Nesse contexto, é necessário ressaltar a importância do diagnóstico precoce da meningite bacteriana para o paciente ser acompanhado durante o tratamento e não evoluir de maneira grave, minimizando, assim, as probabilidades de desenvolver a perda da audição e outras sequelas (PERSSON, et al., 2022).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Faz-se necessário um olhar mais cauteloso sobre a relação da meningite bacteriana e a audição dos pacientes, assim, não se detendo apenas a sintomas mais frequentes, sendo necessário o rastreio e o acompanhamento para um melhor resultado. Quanto mais precoce for o diagnóstico da infecção, maior será a probabilidade de evitar danos permanentes para o futuro. Além disso, é necessário fazer exames voltados à audição para evitar que a doença chegue a uma evolução grave, progressiva e irreversível.

Outrossim, a vacinação é hoje a maneira mais eficaz de prevenção da meningite bacteriana, sendo necessárias medidas de educação em saúde para conscientização da população.



## AGRADECIMENTOS

Nós, membros desta equipe, agradecemos primeiramente à Deus por nos ter abençoado durante a escrita deste magnífico trabalho. Além disso, estamos muito gratos pela incrível orientação da querida professora Tatiana Bachur, sem sua ajuda esse projeto não seria possível. Para finalizar, somos gratos aos nossos pais por nos proporcionar o estudo na faculdade de Medicina.

## REFERÊNCIAS

- DUVAL, Xavier; TAHA, Muhamed-Kheir; LAMAURY, Isabelle; ESCAUT, Lélia; GUEIT, Isabelle; MANCHON, Pauline; TUBIANA, Sarah; HOEN, Bruno; DUVAL, Xavier; HOEN, Bruno. One-Year Sequelae and Quality of Life in Adults with Meningococcal Meningitis: lessons from the combat multicentre prospective study. **Advances In Therapy**, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 3031-3041, 28 abr. 2022.
- HUANG, Liping; FIEVEZ, Stéphane; GOGUILLOT, Mélanie; MARIÉ, Lucile; BÉNARD, Stève; ELKAÏM, Anne; HTAR, Myint Tin Tin. A database study of clinical and economic burden of invasive meningococcal disease in France. **Plos One**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 0267786, 29 abr. 2022.
- KASPER, Dennis L. **Medicina Interna de Harrison**. 20ª ed., Porto Alegre: AMGH Editora, 2017. v. 2, p. 997-1006.
- PERSSON, Filip; BJAR, Nora; HERMANSSON, Ann; GISSELSSON-SOLEN, Marie. Hearing loss after bacterial meningitis, a retrospective study. **Acta Oto-Laryngologica**, [S.L.], v. 142, n. 3-4, p. 298-301.
- RODENBURG-VLOT, Marian B. A.; RUYTJENS, Liesbet; OOSTENBRINK, Rianne; SCHROEFF, Marc P. van Der. Repeated Audiometry After Bacterial Meningitis: consequences for future management. **Otology & Neurotology**, [S.L.], v. 39, n. 5, p. 301-306, jun. 2018.
- TUBIANA, S.. Community-acquired bacterial meningitis in adults: in-hospital prognosis, long-term disability and determinants of outcome in a multicentre prospective cohort. **Clinical Microbiology And Infection, Paris**, v. 26, n. 9, p. 1119-1282, 9 jan. 2020.



# CAPÍTULO XIX

## QUAIS AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DA MPOX NO CONTEXTO BRASILEIRO?

WHAT ARE THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MPOX IN THE BRAZILIAN CONTEXT?

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-19

Clara Botelho Magalhães<sup>1</sup>

Thiago Melo Mourão<sup>1</sup>

Lysandra de Paiva Pinheiro Teixeira Lima<sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

<sup>2</sup> Professora Doutora do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

### RESUMO

A mpx é uma doença viral rara semelhante à varíola que afeta seres humanos e animais. Embora a maioria dos casos ocorra na África Central e Ocidental, o Brasil registrou seu primeiro caso confirmado em 2022, levantando preocupações sobre a possível disseminação da doença no país. A infecção pode ser transmitida pelo contato com animais contaminados, incluindo primatas, roedores e animais domésticos, e os sintomas incluem febre, dor de cabeça, dor muscular, fadiga e lesões cutâneas. Vários estudos foram realizados em 2022 para entender melhor a epidemiologia da mpx no Brasil. O objetivo do presente trabalho foi procurar responder, através de um levantamento bibliográfico na literatura científica vigente, a seguinte pergunta de pesquisa: quais as características clínicas e epidemiológicas da mpx no contexto brasileiro? Os artigos científicos selecionados forneceram informações sobre a epidemiologia, características clínicas e determinantes socioeconômicos e demográficos da doença no Brasil, resultados importantes para entender a disseminação do mpx no Brasil e ajudar a desenvolver estratégias de prevenção e controle da doença. É fundamental que as autoridades de saúde continuem monitorando a situação e implementando medidas de prevenção para minimizar os riscos de transmissão e disseminação do vírus do mpx no país.

**Palavras-chave:** Mpx. Epidemiologia. Características Clínicas. Diagnóstico. Brasil.

### ABSTRACT

Mpx is a rare viral disease similar to smallpox that affects humans and animals. Although most cases occur in Central and West Africa, Brazil reported its first confirmed case in 2022, raising concerns about the possible spread of the disease in the country. The infection can be transmitted through contact with infected animals, including primates, rodents and domestic animals, and symptoms include fever, headache, muscle pain, fatigue and skin lesions. Several studies were carried out in 2022 to better understand the epidemiology of mpx in Brazil. The objective of the present work was to try to answer, through a bibliographic survey in the current scientific literature, the following research question: what are the clinical and epidemiological characteristics of mpx in the Brazilian context? The selected scientific articles provided information on the epidemiology, clinical characteristics and socioeconomic and demographic determinants of the disease in Brazil, important results for understanding the spread of mpx in Brazil and helping to develop strategies for the prevention and control of the disease. It is essential that health authorities continue to monitor the situation and implement preventive measures to minimize the risks of transmission and spread of the mpx virus in the country.

**Keywords:** Mpx. Epidemiology. Clinical Features. Diagnosis. Brazil.



## 1. INTRODUÇÃO

Anteriormente denominada “monkeypox” ou varíola dos macacos, a infecção viral atualmente nomeada como mpox é uma doença infecciosa rara, semelhante a varíola, que afeta seres humanos e animais. Embora a maioria dos casos ocorra na África Central e Ocidental, em 2022, o Brasil registrou seu primeiro caso confirmado da infecção, ocorrendo progressivo aumento do número de casos no país, levantando grandes preocupações sobre a disseminação da doença (OPAS, 2022; PASCUM, et al., 2022).

A doença pode ser transmitida pelo contato com animais infectados, incluindo primatas, roedores e animais domésticos, além da ocorrência de transmissão entre humanos. Os sintomas incluem febre, dor de cabeça, dor muscular, fadiga e lesões cutâneas. A gravidade da doença varia de leve a grave, com uma taxa de mortalidade de cerca de 1-10%. (LIMA, et al., 2022).

Para entender melhor a epidemiologia do mpox no Brasil, diversos estudos foram realizados no ano de 2022. Diante deste cenário, o objetivo do presente trabalho foi procurar responder, através de um levantamento bibliográfico na literatura científica vigente, a seguinte pergunta de pesquisa: quais as características clínicas e epidemiológicas da mpox no contexto brasileiro?

## 2. METODOLOGIA

Foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados EMBASE e MEDLINE, tendo sido selecionados artigos científicos publicados em 2022, que forneceram informações sobre a epidemiologia, características clínicas e determinantes socioeconômicos e demográficos do mpox no Brasil. Os descritores utilizados para a recuperação dos artigos nas bases de dados foram: “monkeypox”, “epidemiology”, “clinical features”, “diagnosis”, “Brazil”, combinados entre si. Os artigos foram selecionados com base em sua relevância e contribuição para o tema de pesquisa, tendo sido incluídos estudos transversais, ecológicos e relato de caso, realizados em diferentes regiões do país. As informações coletadas nos artigos foram organizadas em tópicos relacionados às características epidemiológicas, clínicas e de diagnóstico da mpox no Brasil.



### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. EPIDEMIOLOGIA DA MPOX NO BRASIL

A mpox é uma doença emergente que tem se tornado cada vez mais frequente no Brasil. Estudos recentes têm demonstrado um aumento significativo no número de casos dessa infecção no país, o que tem gerado grande preocupação entre os profissionais de saúde (PASCOM, et al., 2022; SCHRARSTZAUPT; FONTES-DUTRA; DÍAZ-QUIJANO, 2022).

O primeiro caso confirmado de mpox no Brasil foi de um jovem do sexo masculino que trabalhava em um centro de pesquisas com animais. O paciente apresentou como sintomas lesões cutâneas, febre e mal-estar geral e foi transferido para um hospital especializado em doenças infecciosas. Desde este primeiro caso, a incidência aumentou rapidamente em todo o país (PASCOM, et al., 2022).

Um estudo realizado por Schrarstzhaupt, Fontes-Dutra e Díaz-Quijano (2022) forneceu uma estimativa inicial da tendência de incidência e do número reprodutivo da epidemia de mpox no Brasil. Os autores identificaram um aumento significativo no número de casos no país, indicando a necessidade de uma vigilância epidemiológica intensa e medidas de controle de surtos para o controle da propagação (PASCOM, et al., 2022; SCHRARSTZAUPT; FONTES-DUTRA; DÍAZ-QUIJANO, 2022).

Martins-Filho e da Silva (2022) realizaram um estudo ecológico de base populacional em todo o país e analisaram a incidência, a distribuição geográfica, as características clínicas e os determinantes socioeconômicos e demográficos da doença. Os autores identificaram que a maioria dos casos ocorreu em áreas rurais ou suburbanas, principalmente na região Norte do país. Além disso, os casos foram mais frequentes em indivíduos do sexo masculino, com idade entre 20 e 40 anos (MARTINS-FILHO; DA SILVA, 2022).

Menezes e Miranda (2022) relataram o primeiro caso de óbito devido à infecção por mpox no Brasil. O paciente apresentou uma forma clínica disseminada grave da doença, sendo que a causa da morte foi atribuída a complicações relacionadas à imunossupressão. Esse caso ressalta a importância de um diagnóstico precoce e tratamento adequado da doença para evitar complicações graves e mortes (MENEZES; MIRANDA, 2022).



Esses estudos destacam a importância de um melhor entendimento da epidemiologia da doença para orientar as medidas preventivas e o tratamento adequado dos casos, além de pensar adicionalmente sobre a patogênese e a transmissão do vírus (LIMA, et al., 2022).

### 3.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA MPOX

A mpox é uma doença viral que afeta humanos e animais, sendo endêmica em alguns países da África Central e Ocidental. A doença pode ser transmitida pelo contato direto com animais infectados, como primatas e roedores, ou pelo contato com objetos contaminados, como roupas e cobertores. Também pode ser transmitida de pessoa para pessoa através do contato com as lesões ou com fluidos corporais como saliva, urina e sangue. Os sintomas iniciais da mpox são semelhantes aos da varíola, incluindo febre, dor de cabeça, dores musculares e fadiga. Embora a maioria dos casos de mpox sejam leves e autorresolutivos, a doença pode levar a complicações graves em alguns pacientes, especialmente naqueles com sistema imunológico enfraquecido. Em casos graves, a doença pode levar a óbito (MENEZES; MIRANDA, 2022).

A mpox é, portanto, uma doença febril aguda que pode apresentar uma variedade de sintomas, desde formas leves até graves. Em um estudo transversal que avaliou as características clínicas dos casos de mpox no Brasil em 2022, a maioria dos casos (87,5%) apresentava febre como o primeiro sintoma, seguido de dor de cabeça (81,3%) e dor muscular (68,8%). A erupção cutânea, que é uma das características distintivas da doença, foi observada em 75% dos casos, e a maioria dos pacientes (93,8%) apresentou lesões em diferentes partes do corpo (PASCUM, et al., 2022).

Atualmente, não há um tratamento específico para a mpox. O tratamento se concentra no alívio dos sintomas e na prevenção de complicações graves, principalmente em pacientes imunossuprimidos. Os pacientes podem ser tratados com medicamentos para aliviar a dor e a febre, bem como para prevenir a infecção secundária das lesões (MARTINS-FILHO; DA SILVA, 2022).

A conscientização sobre a mpox, a vigilância epidemiológica e a prevenção são essenciais para controlar a disseminação da doença e minimizar seu impacto na população. Os profissionais de saúde devem estar cientes da possibilidade da doença em pacientes com sintomas compatíveis, principalmente em áreas onde a doença é



endêmica e em períodos e locais que estejam ocorrendo surtos. A identificação precoce dos casos é fundamental para evitar a propagação da doença e garantir o manejo adequado do paciente (MENEZES; MIRANDA, 2022).

Mais pesquisas ainda são necessárias para entender melhor a doença e desenvolver tratamentos direcionados e eficazes. Portanto, o conhecimento sobre a mpox está em constante evolução, sendo importante que os profissionais de saúde, as autoridades de saúde pública e a população em geral estejam cientes da doença e de suas orientações acerca da prevenção e diagnóstico (MARTINS-FILHO; DA SILVA, 2022).

### 3.3. REPRODUÇÃO DA INFECÇÃO E TENDÊNCIAS DE INCIDÊNCIA DA MPOX

A mpox é uma doença viral que pode levar a complicações graves em indivíduos imunossuprimidos ou em morte. A identificação precoce dos casos é fundamental tanto para prevenir a disseminação da doença, quanto para conter as complicações graves (MENEZES; MIRANDA, 2022).

O estudo de Schrarstzaupt, Fontes-Dutra e Díaz-Quijano (2022) avaliou as tendências de incidência e o número básico de reprodução ( $R_0 = "R \text{ zero}"$ ) da epidemia de mpox no Brasil, demonstrando que a taxa de incidência aumentou de forma constante ao longo do tempo, com um aumento significativo observado a partir de agosto de 2022. De acordo com os autores, isso pode estar relacionado ao aumento da transmissão do vírus entre humanos. Além disso, a análise do número reprodutivo básico ( $R_0$ ) indicou que a epidemia estava em crescimento exponencial em agosto de 2022, com um valor estimado de 1,45. Isso significa que, em média, cada caso de mpox estava infectando 1,45 novos indivíduos, o que sugere uma alta transmissibilidade do vírus (SCHRARSTZAUPT; FONTES-DUTRA; DÍAZ-QUIJANO, 2022).

A identificação precoce de casos e o isolamento dos indivíduos infectados são importantes medidas para controlar a disseminação do vírus e interromper a cadeia de transmissão. No entanto, devido à semelhança dos sintomas da mpox com outras doenças, como varicela, herpes e sífilis, o diagnóstico correto pode ser difícil e atrasado, o que pode contribuir para a propagação do vírus (PASCUM, 2022).

O fato de que a mpox não era uma doença de notificação compulsória (DNC) no Brasil até o início de 2023, quando a lista de DNC foi atualizada pelo Ministério da Saúde, pode ter dificultado a obtenção de dados precisos sobre a incidência da doença e sua



distribuição geográfica. Em um estudo nacional de base populacional, utilizaram dados de vigilância sentinela e de registros hospitalares para estimar a incidência e a distribuição geográfica do mpox no Brasil. Os autores encontraram as maiores taxas de incidência (casos por 100.000 habitantes) nas regiões Centro-Oeste e Sudeste do país, afetado principalmente pessoas com idades entre 20 e 39 anos e predominando no sexo masculino (MARTINS-FILHO; NICOLINO; DA SILVA, 2022).

Embora a maioria dos casos de mpox no Brasil tenha sido leve, com poucos casos graves e nenhuma morte relatada, Menezes e Miranda descreveram um paciente imunossuprimido que apresentou uma forma grave da doença, com disseminação cutânea e envolvimento de múltiplos órgãos, levando ao óbito (MENEZES; MIRANDA, 2022).

É importante notar que a gravidade da doença pode variar dependendo de fatores como idade, estado imunológico do paciente e carga viral. Um relato de caso de mpox no Brasil de Lima e colaboradores (2022) descreveram um paciente com uma forma leve da doença que apresentava lesões cutâneas semelhantes a herpes genital. Essa semelhança com outras doenças sexualmente transmissíveis pode levar a diagnósticos incorretos e atrasar o tratamento adequado. Por isso, é importante considerar a mpox como uma possível causa de lesões cutâneas em pacientes com histórico de exposição a animais silvestres ou humanos infectados (LIMA, et al., 2022).

A alta transmissibilidade da infecção reforça a importância de medidas preventivas, como a vacinação de profissionais de saúde e pessoas em risco de exposição ao vírus (SCHRARSTZAUPT; FONTES-DUTRA; DÍAZ-QUIJANO, 2022).

A vigilância epidemiológica é importante para o diagnóstico precoce e o manejo adequado de casos suspeitos de mpox. Isso é especialmente relevante, uma vez que as primeiras manifestações clínicas podem ser confundidas com outras infecções, como sífilis e herpes genital. Portanto, é fundamental que os profissionais de saúde estejam familiarizados com os sinais e sintomas do mpox e incluam essa doença no diagnóstico diferencial de lesões cutâneas (LIMA, et al., 2022).

Os estudos mencionados mostram a importância da implementação de medidas de prevenção e controle da doença. Uma das principais medidas é a vacinação, que pode ser eficaz na prevenção do mpox. No entanto, não há uma vacina específica disponível comercialmente no Brasil. Além disso, é fundamental que a população esteja ciente dos



riscos de infecção e adote medidas preventivas, como a lavagem frequente das mãos e o uso de preservativos durante a atividade sexual (PASCOM, 2022).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mpox é uma doença emergente no Brasil, cujas características epidemiológicas e clínicas ainda estão sendo investigadas. Os estudos apresentados neste trabalho fornecem informações importantes sobre a incidência, distribuição geográfica, características clínicas e fatores de risco associados à doença. É necessário continuar pesquisas para aprimorar o conhecimento sobre a epidemiologia e as características clínicas da mpox no Brasil. O conhecimento adquirido com os estudos aqui apresentados pode ajudar a orientar esforços futuros para o controle e prevenção desta infecção no Brasil.

#### REFERÊNCIAS

- LIMA, Evelyn Lepka de et al. **First case report of monkeypox in Brazil: clinical manifestations and differential diagnosis with sexually transmitted infections.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 64, 2022.
- MARTINS-FILHO, Paulo Ricardo; NICOLINO, Rafael Romero; DA SILVA, Kelly. Incidence, geographic distribution, clinical characteristics, and socioeconomic and demographic determinants of monkeypox in Brazil: A nationwide population-based ecological study. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 6, n. 52, p. 102517, 2022.
- MENEZES, Yargos Rodrigues; MIRANDA, Alexandre Braga de. **Severe disseminated clinical presentation of monkeypox virus infection in an immunosuppressed patient: first death report in Brazil.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 55, 2022.: Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0392-2022>. Acesso em: 12. fev. 2023.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **OMS recomenda novo nome para a varíola dos macacos.** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/28-11-2022-oms-recomenda-novo-nome-para-variola-dos-macacos> . Acesso em: 12. fev. 2023.
- PASCOM, Ana Roberta Pati et al. **Características epidemiológicas e clínicas dos casos de monkeypox no Brasil em 2022: estudo transversal.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 31, p. e2022851, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S2237-96222022000300036> . Acesso em: 12. fev. 2023.
- SCHRARSTZHAUPT, Isaac N.; FONTES-DUTRA, Mellanie; DIAZ-QUIJANO, Fredi Alexander. **Early estimates of the incidence trend and the reproductive number of the**



**monkeypox epidemic in Brazil.** Travel Medicine and Infectious Disease, v. 50, p. 102484, 2022.; Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102484> . Acesso em: 12. fev. 2023.

## HANSENÍASE: UM PROBLEMA GRAVE DE SAÚDE PÚBLICA

LEPROSY: SERIOUS PUBLIC HEALTH PROBLEM

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-20

João Igo Araruna Nascimento<sup>1</sup>  
Rodolfo de Almeida Rodrigues<sup>2</sup>  
Érica Jordana Ferreira Sousa<sup>3</sup>  
Amanda Braz do Nascimento<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Graduado do curso de Farmácia. Centro Universitário Santa Maria - UNIFSM

<sup>2</sup> Graduado do curso de Farmácia. Centro Universitário Maurício de Nassau de Juazeiro do Norte - UNINASSAU

<sup>3</sup> Graduada do curso de Farmácia. Centro Universitário Maurício de Nassau de Juazeiro do Norte - UNINASSAU

<sup>4</sup> Graduada do curso de Farmácia. Centro Universitário Maurício de Nassau de Juazeiro do Norte - UNINASSAU

### RESUMO

A Hanseníase é uma doença crônica originada pelo *Mycobacterium leprae*, que ocasiona a pele e o sistema nervoso periférico, sendo que a sua evolução é lenta, fazendo com que as pessoas portadoras da doença tenham uma resposta através do seu sistema imunológico frente ao bacilo. A apresentação clínica da hanseníase varia e depende muito do nível de imunidade do paciente às microbactérias, que pode ser dividida nas seguintes formas: Pode assemelhar-se às formas tuberculóide e indeterminada; multibacilar, caracterizada pelo aparecimento de mais de cinco lesões cutâneas, denominadas de dimorfismo e de Viljo. A hanseníase é denominada como um grave problema de saúde pública, podendo levar a lesões físicas irreversíveis para as pessoas, podendo apresentar reações hansênicas no decorrer da doença. Essas reações podem surgir frequentemente durante ou após o tratamento. A redução da qualidade de vida do indivíduo portador da doença pode apresentar incapacidades físicas ocasionadas pelos seus estados reacionais. Estes são os principais fatores que acometem as condições físicas e psico-sócio-econômico das pessoas.

**Palavras-chave:** Hanseníase. Diagnóstico. *Mycobacterium leprae*.

### ABSTRACT

Leprosy is a chronic disease caused by *Mycobacterium leprae*, which causes the skin and the peripheral nervous system, and its evolution is legendary, causing people with the disease to have a response through their immune system against the bacillus. The clinical presentation of leprosy varies and depends greatly on the patient's level of immunity to microbacteria, which can be divided into the following forms: It may resemble tuberculoid and indeterminate forms; multibacillary, characterized by the appearance of more than five skin lesions, called dimorphism and Viljo. Leprosy is known as a serious public health problem, which can lead to irreversible physical injuries for people, and may present leprosy reactions during the course of the disease. These reactions can often arise during or after treatment. The reduction in the quality of life of the individual with the disease may present physical disabilities caused by their reactional states. These are the main factors that affect people's physical and psycho-socio-economic conditions.

**Keywords:** Leprosy. Diagnosis. *Mycobacterium leprae*.



## 1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica que apresenta uma evolução lenta. É uma infecção que afeta a pele e o sistema nervoso periférico. A maioria dos indivíduos afetados responde a essa infecção com base em seu sistema imunológico contra os bacilos. Além disso, essa doença era conhecida na antiguidade como uma doença de pele chamada "lepra", e os infectados eram isolados e socialmente excluídos pelas pessoas (BRASIL, 2002; SILVEIRA et al., 2014)

O agente causador da hanseníase é o *Mycobacterium leprae*, também conhecido como *Hansenella*, um parasita intracelular com forte poder de penetração nas células nervosas, principalmente no "Schwann" responsável por sustentar as células nervosas periféricas, causando assim diversas infecções teciduais, que podem ocorrer nos pacientes, por exemplo: Manchas pálidas ou vermelhas com dormência ou perda de sensibilidade (SILVA, ALMEIDA, 2019).

A apresentação clínica da hanseníase varia e depende muito do nível de imunidade do paciente às microbactérias, que pode ser dividida nas seguintes formas: Pode assemelhar-se às formas tuberculóide e indeterminada; multibacilar, caracterizada pelo aparecimento de mais de cinco lesões cutâneas, denominadas de dimorfismo e de Viljo (ARAÚJO, 2003; BRASIL, 2008)

Segundo dados epidemiológicos brasileiros, a doença é considerada endêmica, com 47.000 novos casos registrados a cada ano, sendo 23,3% de incapacidades classes I e II. A falta de compreensão da doença afeta grande parte da população e, portanto, a baixa adesão ao tratamento e abandono na fase inicial são os principais fatores que contribuem para o crescimento do número de casos (BRASIL, 2008).

O Ministério da Saúde (MS) oferece tratamento para hanseníase preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), e pela Poliquimioterapia (PQT), associação de três Antimicrobianos: Dapsona, Rifampicina e Clofazimina, administrados de forma padronizada, variam de acordo com a classificação cirúrgica do paciente. Essa associação de múltiplas drogas impede o desenvolvimento dos mecanismos através dos bacilos, que desenvolvem resistência e impedem o desenvolvimento da doença, que ocorre em monoterapia, quando se utiliza apenas uma droga. Com o diagnóstico precoce, ao iniciar o tratamento, a propagação



da doença é interrompida e com o tratamento adequado, a cura é garantida (SILVA; ALMEIDA; 2019, NAAZ et al., 2017, FERREIRA, 2019).

Pela relevância do tema, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a hanseníase, destacando o cenário da doença no Brasil, transmissão, manifestações clínicas e tratamento estabelecido, o que contribuiu para o conhecimento reflexivo de estudos acadêmicos que proporcionarão informação adicional para os profissionais de saúde e sociedade em geral, para que avaliem suas práticas e estabeleçam novos caminhos para diminuir os preconceitos que cercam esta doença.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. FORMAS CLÍNICAS DA DOENÇA

A hanseníase tem associação à variadas maneiras em que é especificado uma resposta imunológica do paciente infectado pela bactéria *Mycobacterium leprae*. Nesse contexto, existiram algumas classificações para essa enfermidade, que se destacaram a classificação de Ridley & Jopling, a classificação de Madri e a correlação dessas duas classificações supracitadas, que se trata de uma forma simplificada e operacional (ARAUJO, 2003).

A classificação de Ridley & Jopling, tem uma maior recomendação para estudos imunológicos (VELOSO, 2018). Ela mostra a hanseníase de maneira histopatológica, obedecendo a critérios clínicos e bacteriológicos, e com isso adota subgrupos dentro do espectro, sugerindo a possibilidade de haver oscilação das formas clínicas orais para o pólo de resistência, que se trata da forma tuberculóide oral para o pólo de susceptibilidade, se referindo a forma Virchowiano, a qual substituiu no Brasil a nomenclatura “lipomatoso” (MENDONÇA, 2008).

A classificação de Madri se baseia nas manifestações clínicas da doença, adotando critérios de polaridade. São quatro os critérios que classificam a doença: o critério clínico que avalia o aspecto das lesões, o número e a definição das margens; o critério bacteriológico que investiga a ausência ou presença do microorganismo transmissor e a sua morfologia; o critério imunológico que considera a imunorreatividade à lepromina, através da reação de Mitsuda, tendo feito a leitura no período de 21 a 28 dias (SOUZA, 1997). Sendo considerada positiva quando há pápula



igual ou maior que cinco milímetro de diâmetro; e por último é julgado os aspectos patológicos da lesão. Nessa perspectiva os subtipos são grupos polares, tuberculóide (T) e virchoviano (V); o grupo transitório e inicial da doença, a forma indeterminada (I); e o instável e intermediário, a forma borderline (B) ou dimorfa (D) (VIEIRA, 2014).

A forma clínica indeterminada se refere quando a doença está no estágio inicial e transitório, identificada geralmente em pacientes que não apresentam resposta imunológica definida frente ao bacilo, acontecendo, em sua maioria, em crianças (MARTINS et al, 2022). A forma Tuberculóide é definição de contenção da multiplicidade dos bacilos, com pouca ou até única lesão, dessa forma apresenta baciloscopia negativa, podendo ser encontrados raros bacilos caso seja feito cortes na pele para análise histopatológica (HABAMATA, 2019).

Na forma Virchoviana se trata na fase em que o bacilo se encontra susceptível, logo, como resultado ele se multiplica e dissemina a doença. As múltiplas lesões não apresentam folículo piloso, e já tem os troncos nervosos muito comprometidos, atingindo os outros órgãos no curso da doença (cavalheiro, 2021). Já a forma Bordeiline tem como característica principal a instabilidade imunológica, mostrando semelhanças com a Virchoviana na evolução e na multiplicidade das lesões, e com a tuberculóide nas lesões delimitadas e anestésicas (DOS REIS, 2021).

## 2.2. EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia da hanseníase é complexa e depende de fatores sociais, econômicos e ambientais. A doença afeta principalmente as populações mais vulneráveis, como pessoas em situação de pobreza, indígenas e quilombolas. A falta de acesso aos serviços de saúde e a baixa escolaridade são fatores que contribuem para a persistência da doença em muitas regiões do mundo (SARODE et al., 2019).

A detecção precoce e o tratamento adequado da hanseníase são essenciais para prevenir a transmissão da doença e reduzir as complicações associadas. O diagnóstico é feito por meio do exame clínico e da identificação de bacilos em amostras de pele ou de sangue. O tratamento consiste na administração de antibióticos por um período de seis a doze meses, dependendo do tipo de hanseníase (NEVES et al., 2022).

A hanseníase pode causar diversas incapacidades físicas e psicológicas que afetam a qualidade de vida das pessoas afetadas. A doença pode afetar os nervos



periféricos, causando a perda da sensibilidade e da força muscular, o que pode levar a deformidades nas mãos, nos pés e no rosto. Além disso, a hanseníase pode afetar os olhos, causando cegueira (MUNGROO et al., 2020).

As incapacidades físicas causadas pela hanseníase são uma das principais preocupações dos profissionais de saúde que tratam a doença. As deformidades físicas podem afetar a autoestima e a confiança das pessoas afetadas, além de tornar difícil a realização de tarefas cotidianas, como segurar objetos ou caminhar. Essas incapacidades também podem levar à exclusão social e à discriminação (NEVES et al., 2022).

A hanseníase também pode causar incapacidades psicológicas, como ansiedade, depressão e isolamento social. A discriminação e o estigma associados à doença podem levar as pessoas afetadas a se isolarem e a evitar o contato social. Isso pode levar a problemas de saúde mental, como ansiedade e depressão, que podem afetar ainda mais a qualidade de vida das pessoas afetadas (NEVES et al., 2022).

### 2.3. TRANSMISSÃO

A hanseníase é uma doença de alta contagiosidade e baixa morbidade, tendo o ser humano como a única fonte de infecção da doença. Dessa forma a transmissão do bacilo acontece pela via respiratória, em que um indivíduo infectado, o qual precisar conter a forma multibacilar, elimina bacilos através de secreções respiratórias, que pode acontecer por meio da fala, tosse ou espirro (LASTORIA, ABREU, 2012). Para acontecer a infecção é preciso que haja um contato íntimo e prolongado entre o paciente infectado e o indivíduo saudável, o qual precisa estar susceptível a inalação do microorganismo causador da doença (MILEP2, 2000).

Há evidências da influência de fatores genéticos na susceptibilidade de adquirir ou não a patogenia ou até mesmo na determinação da forma clínica, nesse viés estudos moleculares sobre ligação e associação envolvendo genes tem levados às pesquisas paulatinamente mais próximo de elucidar a proporção em que as bases moleculares podem influenciar na aquisição dessa doença milenar (PREVEDELLO, MIRA, 2007). Entretanto, também é preciso considerar a complexidade dessa teoria ainda faz com que seu esclarecimento seja um grande desafio para a ciência (BEIGUELMAN, 2002).

Os doentes com a forma multibacilar permanecem com a infecção até iniciar o tratamento, dessa forma estes são considerados como fonte de infecção, podendo



transmitir para indivíduos saudáveis (FRANCISCON, 2013). Sobre a transmissão, o domicílio é um relevante ambiente em que o microorganismo pode ser transmitido, dessa forma, é crucial a investigação epidemiológica nesse ambiente para a descoberta de casos novos e com isso, conseguir traçar estratégias para a amenizar a carga da doença (SOUZA, LUNA, MAGALHÃES, 2019).

Quando acontece casos de hanseníase sendo transmitido na população infantil, indica que está a cadeia epidemiológica de transmissão está sendo mantida com a atual circulação do agente infeccioso *Mycobacterium leprae*. Nesse sentido, quando há caso de criança manifestando sinais e sintomas da hanseníase, indica que há um adulto não tratado por perto, que transmitiu bacilo recentemente (SOUZA, LUNA, MAGALHÃES, 2019).

#### 2.4. SINAIS E SINTOMAS

A hanseníase é uma enfermidade infectocontagiosa que atinge a pele e os nervos periféricos dos portadores. Devido atingir essas partes do organismo humanos, os seus primeiros sintomas são manchas na pele (MENDONÇA, 2009). Com a evolução do quadro da hanseníase há a destruição das terminações nervosas livres, em razão disso há alteração na sensibilidade na região das lesões, inicialmente a térmica, e posteriormente a dolorosa e tátil. Por causa da perda da sensibilidade, a pele do indivíduo fica propícia a ferimentos, o que pode condicionar mutilações ou até mesmo a instalação de doenças oportunistas pela lesão (RODRIGUES, LOCKWOOD, 2011).

A ocorrência das manifestações clínicas da hanseníase é proporcional a resposta imunocelular do indivíduo que está infectado com *Mycobacterium leprae*, tendo pouca relação com a capacidade de multiplicação do bacilo (LANA et al, 2014). Tendo um período de incubação relativamente grande, podendo variar de 2 a 10 anos. As lesões diferem em tamanho, quantidades, forma da borda e sintomas associados dependendo da forma clínica que o hospedeiro está condicionado (MOSCHELLA, 2004).

A forma indeterminada tem características de lesões hipocrômicas com a sensibilidade ligeiramente diminuída, não apresentando espessamento neural (GOULART, GOULART, 2008). Já a forma tuberculóide tem lesões segregadas sem simetria, encontra-se também placas eritêmato-hipocrômicas com uma boa delimitação e bordas com uma considerável elevação e centro normal, apresentando uma perda de



sensibilidade. Também é provável a ocorrência de alopecia ausência de produção de suor devido os anexos cutâneos estarem comprometidos (LANA et al, 2014).

## 2.5. DIAGNÓSTICO

A hanseníase é uma doença que pode ser diagnosticada por meio de diferentes métodos. O diagnóstico precoce é fundamental para prevenir a progressão da doença e as complicações associadas. Neste texto, falaremos sobre as principais formas de diagnóstico da hanseníase.

### Exame clínico:

O exame clínico é a principal forma de diagnóstico da hanseníase. O médico realiza uma avaliação física do paciente em busca de lesões cutâneas e outras manifestações da doença. O diagnóstico é baseado na presença de lesões na pele com alterações de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos.

### Exame baciloscópico:

O exame baciloscópico é outro método utilizado para o diagnóstico da hanseníase. Ele consiste na análise de amostras de material biológico, como raspados de lesões cutâneas, para detectar a presença do bacilo de Hansen (*Mycobacterium leprae*) sob o microscópio. Esse exame pode ser útil em casos em que o diagnóstico clínico é incerto.

### Biópsia cutânea:

A biópsia cutânea é um procedimento em que uma pequena amostra de pele é retirada para análise microscópica. Esse exame pode ser útil para confirmar o diagnóstico de hanseníase em casos em que o diagnóstico clínico é incerto.

### Teste de Mitsuda:

O teste de Mitsuda é um teste de hipersensibilidade que pode ser usado como um método auxiliar de diagnóstico da hanseníase. Ele consiste na aplicação de uma substância chamada derivado proteico purificado (DPP) na pele do paciente. Após alguns dias, o médico avalia a reação da pele à substância. A presença de uma reação positiva indica uma resposta imunológica contra o bacilo de Hansen, o que sugere a presença da doença.

### PCR (Reação em Cadeia da Polimerase):



O PCR é um exame de laboratório que pode ser usado para detectar o DNA do bacilo de Hansen em amostras de material biológico, como raspados de lesões cutâneas. Ele pode ser útil em casos em que o diagnóstico clínico é incerto ou em que outros métodos de diagnóstico não são conclusivos.

Em resumo, existem diversas formas de diagnosticar a hanseníase, incluindo exame clínico, exame baciloscópico, biópsia cutânea, teste de Mitsuda e PCR. O diagnóstico precoce é fundamental para prevenir a progressão da doença e as complicações associadas. Portanto, se você apresentar sintomas sugestivos de hanseníase, como lesões cutâneas com alterações de sensibilidade, procure um médico imediatamente (MIRANDA et al., 2005).

## 2.6. TRATAMENTO

O tratamento da hanseníase é baseado no uso de medicamentos específicos que atuam contra o bacilo de Hansen (*Mycobacterium leprae*). O tratamento é importante para curar a infecção, prevenir a progressão da doença e reduzir o risco de incapacidades físicas. Neste texto, falaremos sobre os principais medicamentos utilizados no tratamento da hanseníase.

Rifampicina:

A rifampicina é um antibiótico que atua contra o bacilo de Hansen. É um dos medicamentos mais utilizados no tratamento da hanseníase, geralmente administrado por via oral, uma vez ao dia. O tratamento com rifampicina é recomendado por um período mínimo de seis meses para a maioria dos pacientes com hanseníase paucibacilar (com poucos bacilos no organismo).

Dapsona:

A dapsona é outro medicamento utilizado no tratamento da hanseníase. É geralmente administrada por via oral, uma vez ao dia, e é frequentemente associada à rifampicina no tratamento da hanseníase multibacilar (com grande quantidade de bacilos no organismo). O tratamento com dapsona pode durar de um a dois anos.

Clofazimina:

A clofazimina é um medicamento utilizado no tratamento da hanseníase multibacilar. É administrada por via oral, uma vez ao dia, e também pode ser usada para



tratar outras doenças causadas por microbactérias. O tratamento com clofazimina pode durar de um a dois anos.

Além dos medicamentos citados acima, outros fármacos podem ser utilizados no tratamento da hanseníase, dependendo do tipo e da gravidade da doença. O tratamento é geralmente bem tolerado, mas pode causar efeitos colaterais, como náusea, vômito, dor abdominal e alterações na função hepática (MUNGROO et al., 2020).

É importante que o tratamento da hanseníase seja acompanhado por profissionais de saúde capacitados. O tratamento inadequado ou incompleto pode levar à recidiva da doença, à resistência aos medicamentos e a incapacidades físicas permanentes. Portanto, é fundamental seguir as recomendações médicas e completar o tratamento prescrito (MUNGROO et al., 2020).

Em resumo, o tratamento da hanseníase é baseado no uso de medicamentos específicos, como rifampicina, dapsona e clofazimina. O tratamento deve ser acompanhado por profissionais de saúde capacitados e completado conforme as recomendações médicas para prevenir a progressão da doença e reduzir o risco de incapacidades físicas (MUNGROO et al., 2020).

## 2.7. PREVENÇÃO

Segundo a Estratégia Global de Hanseníase 2021–2030 (“Rumo à zero hanseníase”) um dos seus pilares estratégicos é a ampliação de prevenção da hanseníase juntamente com a detecção ativa integrada de casos, envolvendo exame de contato de todos os casos novos, assim como quimioterapia preventiva ampliada, detecção ativa integrada de casos em populações-alvo, vacinas existentes e novas vacinas potenciais (OMS, 2021).

A redução da incidência de hanseníase está relacionada com a implementação de estratégias preventivas que visem a interrupção da transmissão de *Mycobacterium leprae* (RICHARDUS, 2021). Visto que indivíduos com contato próximo e mais constante com pacientes de hanseníase não tratados apresentam um risco particular para desenvolvimento da doença, a profilaxia atualmente se centraliza nos contatos domiciliares de pacientes que tiveram diagnóstico recente. (VAN HOOIJ et al., 2021).

Uma dessas medidas é a quimioprofilaxia através da dose única de rifampicina para contatos de pacientes com hanseníase que oferta proteção variável e



imunoprofilaxia com vacina BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) recomendada se houver na região alta incidência de tuberculose, hanseníase e úlceras de Buruli. (MAYMONE et al., 2020).

A promoção e implementação de novas ferramentas e estratégias preventivas requer uma cooperação entre diversos atores sociais no panorama da hanseníase, entre eles, a comunidade científica, organizações não governamentais, autoridades nacionais de saúde, agências normativas internacionais, como a OMS. (NAAZ et al., 2017; STEINMANN et al., 2017). Assim, é importante que sejam identificados os grupos mais vulneráveis ao desenvolvimento da doença e também que essa articulação intersetorial promova a melhoria do acesso às políticas de inclusão social, educação, renda e de promoção da equidade no acesso ao serviço de saúde, além da ampliação das ações de controle da hanseníase. (NIITSUMA et al., 2021).

## 2.8. COMPLICAÇÕES DA HANSENÍASE

As complicações da hanseníase são variadas e complexas. (LAU, 2019). Podem ocorrer devido a diversos fatores como diagnóstico tardio, ausência de tratamento adequado e falta de controle das reações hansênicas, favorece o surgimento de lesões nervosas e úlceras neuropáticas em pacientes com hanseníase. A úlcera neuropática ocorre em pé anestésico e localiza-se em áreas de proeminências ósseas, apresentam resistência à terapia local e/ou sistêmica e possui propensão à recorrência. Além disso, está relacionado a grande parte da morbidade relativa à hanseníase. (RIYAZ, SEHGAL, 2017).

Na hanseníase o envolvimento do nervo é comum e gera inchaço do mesmo que pode levar à neuropatia de compressão, causando dor e déficits neurológicos. (BALESTRINO et al., 2019). O dano do nervo periférico interfere na sensibilidade e leva à fraqueza nas mãos e nos pés dos pacientes acometidos. Eles estão sujeitos a sofrerem com danos nas mãos e nos pés, com o surgimento das incapacidades e deformidades que caracterizam a hanseníase tardia. (LOCKWOOD, 2019).

Em casos de diagnóstico tardio da hanseníase é possível perceber alterações neurais e incapacidades graus 1 e 2, que apresentam alto poder incapacitante para o indivíduo. O grau 1 relaciona-se com a presença de redução ou perda de sensibilidade nos olhos, mãos e/ou pés e o grau 2 refere-se à incapacidade que causas complicações



nos olhos como lagoftalmo e/ou ectrópio, triquíase, opacidades corneanas, diminuição na acuidade visual já nas mãos e pés, provoca lesões tróficas e/ou traumáticas, garras, reabsorção óssea, "mão ou pé caído" ou contratura do tornozelo. (ARAÚJO et al., 2014).

O diagnóstico e tratamento precoce juntamente com monitoramento dos pacientes acometidos pela hanseníase são medidas necessárias para se evitar incapacidades e deformidades relacionadas à hanseníase e melhorar a qualidade de vida das pessoas. É fundamental que ocorra uma boa história epidemiológica, exame clínico e neurológico e o reconhecimento das formas clínicas da neuropatia da hanseníase, sendo estes excelentes meios para um diagnóstico rápido e preciso, evitando assim essas complicações. (NASCIMENTO, 2013; CHAVES, 2022; PINHEIRO et al., 2014).

## 2.9. FISIOPATOLOGIA

A hanseníase é causada pelo *Mycobacterium leprae*, um organismo intracelular obrigatório, que parasita histiócitos e também células de Schwann nos nervos periféricos, provocando lesões cutâneas e neurológicas. Esse bacilo não possui muitas regiões codificadoras de genes, pseudogenes, e regiões não codificantes que consomem quase metade de seu genoma. Dessa forma, é extremamente dependente das células do hospedeiro para que ocorra a produção de lipídios e elementos da parede celular. Mudanças no metabolismo lipídico interferem na sua sobrevivência e proliferação. (SUGAWARA- MIKAMI et al., 2022).

A fisiopatologia da hanseníase é considerada complexa, está relacionada a diferentes padrões imunes, abrangendo células dendríticas, receptores de reconhecimento padrão (PRRs), macrófagos e células natural killers (NK), que promovem a liberação de interleucinas e através delas será determinado qual o tipo de resposta imunológica do hospedeiro. A partir do momento que o padrão imune celular for ativado com predomínio do padrão Th1(T helper 1), se a resposta celular específica for branda o paciente tem a propensão de evoluir para uma hanseníase tuberculoide, já quando ocorre predominância de padrão Th2(T helper 2) e resposta humoral, tende a apresentar a hanseníase virchowiana, bem como ao desenvolvimento de reações hansênicas do tipo 1 e 2. (YONEMOTO et al., 2022). O surgimento dessas reações está associado a modificações do sistema imunológico. Em uma reação de tipo 1, os níveis sanguíneos de citocinas sofrem aumento e as células T CD4+ passam a ser ativadas. Já



uma reação do tipo 2 está relacionada à deposição de imunocomplexos ligados à toxicidade sistêmica, ocorrendo aumento de fator de necrose tumoral, assim como de infiltração neutrofílica. (EICHELMANN et al., 2013). Desse modo, tanto a resposta imune inata quanto à adquirida estão associadas à doença, porém o polo Th1 caracteriza as apresentações mais limitadas e o Th2 às mais disseminadas. (FROES et al., 2022)

Várias pesquisas reconhecem que patógenos como a *M. leprae*, realizam a regulação de várias respostas imunológicas durante diversos estágios da infecção e doença, entre elas o reconhecimento de receptores celulares, sinalização, inflamação e vias de apresentação de antígeno. Porém são necessários novos estudos para conhecer melhor sobre os mecanismos de interação, crescimento, persistência e reativação desse tipo de microbactéria dentro das células hospedeiras (AGARWAL et al., 2019). É importante também a associação de estudos com abordagem imunológicas e genéticas para esclarecer de forma mais aprofundada a patogênese da hanseníase desde o seu início, até sua progressão em diferentes formas clínicas. (ZHAO et al., 2020).

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As características da hanseníase tem sido um assunto de vários estudos nas últimas décadas, pois visa determinar não só os fatores que estabelecem uma conexão com a doença, como também, propor novas ideias para o controle da doença que é denominada como um grave problema de saúde pública, evitando assim que o seu diagnóstico seja tardio e que o paciente não chegue a um estado grave, pois pode ocasionar sequelas irreversíveis que podem contribuir para a sua função diária.

A Hanseníase é considerada um grande desafio para os profissionais de rede pública, pois eles devem implementar meios de reduzir os maiores impactos negativos ocasionados pela doença nas pessoas, e na sua qualidade de vida, bem como os custos causados pela doença nos estabelecimentos de saúde. É importante que tenha um cuidado no procedimento de ações para combater a doença que possa ser sustentada, ampliada e melhorada, para evitar possíveis fatores da doença, ou até mesmo desistência e abandono do tratamento.

Esses problemas podem ser facilmente solucionados quando tem uma equipe multiprofissional especializada que compreende o risco e os fatores graves que a doença pode provocar nas pessoas, e que contribui para um trabalho mais atencioso e mais



cuidadoso em pacientes portadores da doença. Por isso, o cuidado dos profissionais de saúde capacitados, promove um diagnóstico precoce que é um fator primordial para diminuir as sequelas e fazer com que tenha uma chance real de cura.

## REFERÊNCIAS

- AGARWAL, R.G, SHARMA, P, NYATI, K.K MicroRNAs in Mycobacterial Infection: Modulation of Host Immune Response and Apoptotic Pathways. *Immune Netw.* v.19, n.5, 2019.
- ARAÚJO, A. E. R et al. Neural complications and physical disabilities in leprosy in a capital of northeastern Brazil with high endemicity. *Revista Brasileira De Epidemiologia*, 17(Rev. bras. epidemiol, v.17, n.4 p.899–910, 2014.
- BALESTRINO, A et al, Neurosurgical treatment of leprosy neuropathy in a low-incidence. European country. *Neurol Sci*, v.40, p.1371–1375, 2019.
- BARRIOS GONZÁLEZ, Isel et al. Lepra borderline tuberculoide. Presentación de un caso. **Fontilles, Rev. leprol**, p. 395-400, 2020.
- CAVALHEIRO, Amanda Moura. ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS TESTICULARES E EPIDIDIMAIAS DECORRENTES DA HANSENÍASE VIRCHOWIANA: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 4, p. 5-5, 2021.
- CONTIN, V. P., DE MOURA, G. V., BIGOLIN, L. D. L., WRAGUE K. M., LEUSIN, V. B. Incidência de casos de Hanseníase e a Cobertura Vacinal o BGC: Caminhos opostos no Brasil. *Revista Multidisciplinar Em Saúde*, 2(2), 68, 2021.
- COSTA, Francisco Bruno Santana da; SOUZA, Horst Naconecy de. **IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA HANSENÍASE**: revisão integrativa. 2016. 33 f. TCC (Graduação) - Curso de Curso de Graduação em Medicina, Centro de Formação de Professores Unidade Acadêmica de Ciência da Vida, Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras – Pb, 2016.
- EICHELMANN, K et al. Leprosy. An Update: Definition, Pathogenesis, Classification, Diagnosis, and Treatment, *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, v. 104, n.7, p.554-563, 2013.
- HAMABATA, Cristina et al. RELATO DE CASO DE UM PACIENTE DO SEXO MASCULINO COM HANSENÍASE TUBERCULOIDE SEM ALTERAÇÃO DE SENSIBILIDADE. **Revista Corpus Hippocraticum**, v. 1, n. 1, 2019.
- ILYAS, Faridha. Discrepancy between clinical manifestations and histopathological features in borderline borderline leprosy. **International Journal of Medical Reviews and Case Reports**, v. 3, n. 5, p. 286-286, 2019.
- KABO, Abakar Kirga; KAMAN, Kaiwa; DOUNGOUS, Djamalladine Mahamat; OUEDRAOGO, Lamine; ABAKAR, Mahamat; GODREUIL, Sylvain; BENG, Véronique



Penlap. Epidémiologie de la lèpre au Tchad de 2015 à 2019. **Pan African Medical Journal**, Camarões, v. 120, n. 41, p. 1-8, 10 fev. 2022.

MARTINS, Gustavo Soares et al. Arguição do perfil epidemiológico da hanseníase no Tocantins de 2017 a 2021. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 9, n. 1, p. 21-25, 2022.

MAYMONE, M.B.C, VENKATESH, S, LAUGHTER, M, ABDAT, R, HUGH, J, Hugh J, DACSON, M.M, RAO, PN, STRYJEWSKA, B.M, DUNNICK, C.A, DELLAVALLE, R.P. Leprosy: Treatment and management of complications. *J Am Acad Dermatol*.v.83, n.1, p.17-30, 2020.

MIRANDA, Ruy Noronha; PEREIRA, Luiz Carlos; TARLÉ, Sérgio Fonseca; NASCIMENTO, Rogério A.; MELLO, Sandra L. de; MESQUITA, Lismary A. F.; DECHANDT, Ivone T.. Desenvolvimento de preparado antigênico Mitsuda-símile e sua avaliação em pacientes multibacilares Mitsuda-negativos. **Investigação Clínica, Epidemiológica, Laboratorial e Terapêutica**, Curitiba, v. 4, n. 80, p. 355-362, 01 jun. 2005.

MI, Zihao; LIU, Hong; ZHANG, Furen. Advances in the Immunology and Genetics of Leprosy. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 11, p. 1-15, 16 abr. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00567>.

MOREIRA, A. J., NAVES, J. M., FERNANDES, L. F. R. M., CASTRO, S. S. de., & Walsh, I. A. P. de ... (2014). Ação educativa sobre hanseníase na população usuária das unidades básicas de saúde de Uberaba-MG. *Saúde Em Debate*, 38(Saúde debate, 38(101), p. 234–243, 2014.

MUNGROO, Mohammad Ridwane; KHAN, Naveed Ahmed; SIDDIQUI, Ruqaiyyah. Mycobacterium leprae: pathogenesis, diagnosis, and treatment options. **Microbial Pathogenesis**, [S.L.], v. 149, p. 104475, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104475>.

NEVES, Ana Maria Silva; COSTA, Késia Caroline Cardoso; MALHEIROS, Thalia Veiga. **IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA HANSENÍASE PARA A PREVENÇÃO DE DEFORMIDADES E INCAPACIDADES FÍSICAS**: revisão integrativa de literatura. 2022. 30 f. TCC (Graduação) - Curso de Fisioterapia, Centro Universitário Unifg, Guanambi- Ba, 2022.

NIITSUMA E. N. A., BUENO, I. de C., ARANTES, E. O., CARVALHO, A. P. M., XAVIER G. F. J., FERNANDES G. da R., LANA F. C. F. Fatores associados ao adoecimento por hanseníase em contatos: revisão sistemática e metanálise. *Revista Brasileira De Epidemiologia*, 24, 2021.

PENNA, Gerson Oliveira; PONTES, Maria Araci de Andrade; NOBRE, Mauricio Lisboa; PINTO, Luiz Felipe. Pesquisa Nacional de Saúde revela alto percentual de sinais e sintomas de hanseníase no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 2255-2258, jun. 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232022276.18322021>.



- PESSOA, Márcia Maria Solino Freitas de Souza. **HANSENÍASE NO BRASIL: uma revisão literária, nos anos de 2014 a 2019.** 2019. 45 f. TCC (Graduação) - Curso de Curso de Farmácia – Bacharelado, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal - Rn, 2019.
- PINHEIRO, M.G.C; SILVA, S.Y.B; SILVA, F.S; ATAIDE, C.A.V; LIMA, I.B; SIMPSON, C.A. Conhecimento sobre prevenção de incapacidades em um grupo de autocuidado em hanseníase. *Rev. Min. Enferm.* v.18 n.4, 2014.
- RATHOD, SP; JAGATI, A; CHOWDHARY, P. Disabilities in leprosy: an open, retrospective analyses of institutional records. *An Bras Dermatol.*; 95:52–6, 2020
- RICHARDUS, J.H, OSKAM, L.J Protecting people against leprosy: Chemoprophylaxis and immunoprophylaxis, *Clinics in Dermatology*, v.33, n.1, 0.19-25, 2015.
- SARODE, Gargi; SARODE, Sachin; ANAND, Rahul; PATIL, Shankargouda; JAFER, Mohammed; BAESHEN, Hosam; AWAN, Kamran Habib. Epidemiological aspects of leprosy. **Disease-A-Month**, [S.L.], v. 66, n. 7, p. 100899, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.100899>.
- SENA, Rafaela Marques de. **INCIDÊNCIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA HANSENÍASE: uma revisão geral.** 2014. 51 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas – To, 2014.
- SOUZA, Cacilda Silva. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 30, n. 3, p. 325-334, 1997.
- SOUZA, Carlos Dornels Freire de; LUNA, Carlos Feitosa; MAGALHÃES, Mônica de Avelar Figueiredo Mafra. Transmissão da hanseníase na Bahia, 2001-2015: modelagem a partir de regressão por pontos de inflexão e estatística de varredura espacial. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 28, 2019.
- STEINMANN, P. Innovative tools and approaches to end the transmission of *Mycobacterium leprae*. *The Lancet Infectious Diseases*.v.17, n.9, p.e298-e305, 2017
- TAWFIK, G.M et al.Efficacy of chemoprophylaxis and immunoprophylaxis in leprosy prevention: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials, *Clinical Microbiology and Infection*, v.27, n.12, p.1754-1761, 2021.
- VELÔSO, Dilbert Silva et al. Perfil clínico epidemiológico da Hanseníase: uma revisão integrativa. 2018.
- VIEIRA, Gabriel de Deus et al. Hanseníase em Rondônia. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, p. 269-275, 2014.



# CAPÍTULO XXI

## VACINAÇÃO COMO FORMA DE PREVENÇÃO DA CAXUMBA – BREVE REVISÃO DE LITERATURA

### VACCINATION AS A WAY TO PREVENT MUMPS - BRIEF LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-21

Marina Assunção Loiola <sup>1</sup>  
Maria Emanuele Pinto Scipião <sup>1</sup>  
Levi Pereira Vasconcelos <sup>1</sup>  
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS.

<sup>2</sup> Professora Doutora do Curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS.

#### RESUMO

A caxumba é uma infecção aguda e contagiosa, que tem como agente etiológico o vírus de RNA do gênero *Paramyxovirus*. Possui como apresentação mais comum o acometimento das glândulas parótidas, causando parotidite, porém pode apresentar sintomas mais graves como orquite, encefalite, meningite, pancreatite e ooforite. A vacinação é a forma mais eficaz de prevenção contra essa doença, porém, além da queda na taxa de imunização, alguns casos de surtos alertam para a redução da eficácia da vacina. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a defesa atribuída pela vacina contra a caxumba, com enfoque nas consequências, nos efeitos e na sua utilização em grandes surtos. O estudo foi realizado mediante a busca de artigos nas bases de dados EMBASE, MEDLINE e LILACS. Foram selecionados seis artigos publicados entre 2017 e 2023 nos idiomas inglês e espanhol. Após leitura e análise dos artigos, destaca-se a duração de curto prazo da imunidade após o uso de doses seguintes à primeira, porém, ainda assim, ocorre o aumento da IgG específica para a caxumba, sendo esta informação pertinente em situações epidêmicas para contenção de surtos e crises. A imunização da população contra caxumba proporciona a diminuição e o controle de surtos e de epidemias, além da redução da gravidade dos sintomas da doença.

**Palavras-chave:** Vacinação. Prevenção. Caxumba.

#### ABSTRACT

Mumps is an acute and contagious infection, whose etiological agent is the RNA virus of the genus *Paramyxovirus*. Its most common presentation is the involvement of the parotid glands, causing parotitis, but it can present more severe symptoms such as orchitis, encephalitis, meningitis, pancreatitis and oophoritis. Vaccination is the most effective form of prevention against this disease, however, in addition to the drop in the immunization rate, some cases of outbreaks warn of reduced vaccine effectiveness. The objective of this work was to carry out a bibliographic review on the defense attributed by the vaccine against mumps, focusing on the consequences, effects and its use in large outbreaks. The study was carried out by searching for articles in the EMBASE, MEDLINE and LILACS databases. Six articles published between 2017 and 2023 in English and Spanish were selected. After reading and analyzing the articles, the short-term duration of immunity after the use of doses following the first one stands out, however, even so, there is an increase in mumps-specific IgG, and this information is relevant in epidemic situations for containment outbreaks and crises. The immunization of the population against mumps provides the reduction and control of outbreaks and epidemics, in addition to reducing the severity of the disease's symptoms.

**Keywords:** Vaccination. Prevention. Mumps.



## 1. INTRODUÇÃO

A caxumba é uma infecção causada por um vírus de RNA do gênero *Paramyxovirus*. Trata-se de uma doença endêmica de grandes centros, onde há intensa aglomeração de pessoas (DE CASTRO GOMES GERVÁSIO et al., 2019). Em geral, acomete crianças e adolescentes, caracterizando-se clinicamente por um aumento bilateral da glândula parótida. Cerca de 60% a 70% dos infectados têm sintomas clínicos presentes, nos quais em 95% dos casos o inchaço da parótida é visível. Apesar das complicações não serem comuns, o envolvimento sistêmico acontece quando a infecção se dá após a puberdade: 15 a 30% dos adultos é acometido por orquite e, em cerca de 10% dos doentes, observa-se o envolvimento do sistema nervoso central, com a ocorrência de encefalite (LE CORRE et al., 2018). Assim, a severidade da infecção se eleva com a idade, tendo os homens um risco fortemente aumentado de apresentar complicações numa idade mais avançada do que as mulheres (BELENI et al., 2018).

A imunização através de vacinas contra diversas doenças foi uma descoberta com bastante efeito a longevidade da população, pois tem como propósitos eliminar, controlar ou erradicar uma doença, sendo capaz de limitar os impactos relacionados aos surtos de doença em instituições, escolas e comunidades (KASPER, 2017). Antes das estratégias de imunização contra a caxumba, ocorriam episódios epidêmicos de infecção a cada 2-5 anos (FOLEY et al., 2022). Desde os anos 1980, mais de 60% dos países membros da Organização Mundial da Saúde implementaram a imunização contra a caxumba, reduzindo a ocorrência da doença e seus riscos. As evidências sobre a eficácia da vacinação podem apoiar e orientar a imunização nos países onde o programa da vacina contra a caxumba para criança que ainda não foi executado (SHI et al., 2022). No Brasil, o Sistema Único de Saúde oferece, gratuitamente, a vacina tríplice viral que protege contra sarampo, caxumba e rubéola.

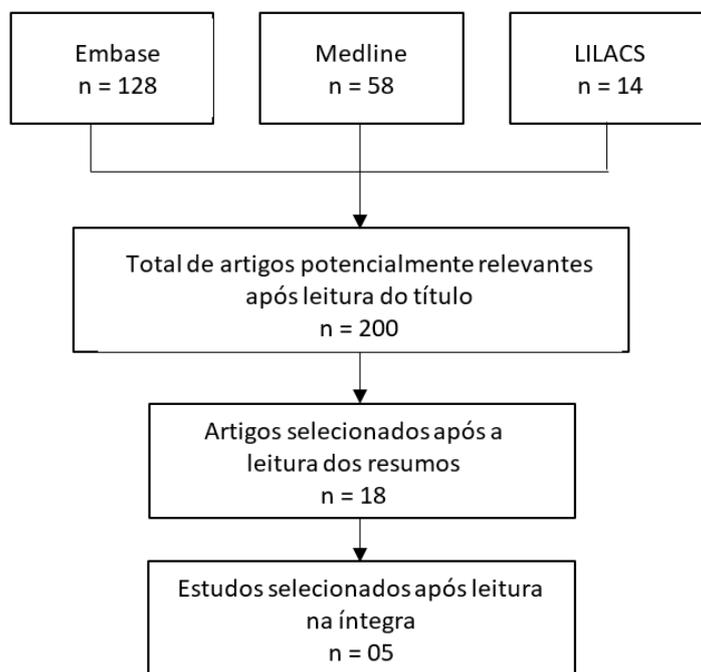
O objetivo deste trabalho foi investigar como a vacinação pode impactar na prevenção da caxumba e analisar os possíveis impactos que a falha vacinal pode ter e como as doses de reforço podem atuar na imunidade dos indivíduos.

## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, através da utilização dos descritores e

combinações *mumps AND intervention*, “*mumps vaccines*” *AND prevention AND control*. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados cinco estudos para compor esta revisão. O processo de seleção iniciou, primeiramente, pela triagem dos artigos por título em cada base de dados e depois foi seguido pela leitura completa, sendo finalizada a escolha dos artigos que compõem essa revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 - Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica sobre A Vacinação como Forma de Prevenção da Caxumba, 2023.



Fonte: Autoria própria.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os estudos, a vacina sarampo-rubéola-caxumba (SRC) tem causado redução significativa na incidência destas três infecções virais. No entanto, nos últimos anos, tem-se observado um aumento no número de casos dessas infecções, o que sugere uma redução da eficácia da vacina. Essa diminuição de eficácia pode ser consequência de incompatibilidade antigênica ou de redução da imunidade induzida pela vacina (AVILA-AGÜERO, MORICE-TREJOS, 2019).

Diante desse cenário, verificou-se que a utilização da terceira ou da segunda dose de SRC seria viável em situações epidêmicas para contenção de crises, uma vez que aumenta a IgG específica contra o vírus caxumba. Entretanto, após 12 meses da

aplicação, os níveis de imunidade retornaram a níveis semelhantes aos vistos antes da terceira dose. Ademais, observou-se que os indivíduos vacinados apresentaram maiores níveis de IgG específicos para caxumba e títulos de neutralização em comparação com os indivíduos naturalmente infectados e os indivíduos com infecção confirmada em laboratório apresentaram níveis mais elevados de IgG1 e IgG3 em comparação com os indivíduos vacinados e naturalmente infectados. Esses resultados sugerem que a resposta imune induzida pela vacina pode ser mais eficaz na produção de IgG específica para caxumba e títulos de neutralização do que a infecção natural. Outrossim, a maior produção de IgG1 e IgG3 pode indicar uma resposta mais potente do sistema imunológico a uma infecção aguda (FOLEY et al., 2022).

Estima-se que, para prevenir grandes surtos, faz-se necessário o uso de uma terceira dose universal de SRC, a qual haveria renovação entre 1 e 3 anos, uma vez que exibe maior eficácia que a segunda dose. Outra possibilidade seria a produção de uma nova vacina com a finalidade de diminuir a incompatibilidade antigênica, pois elevaria a eficácia da vacina. Porém, um aumento na cobertura vacinal é mais eficaz na prevenção de surtos em comparação com a melhoria da eficácia da vacina. Além disso, destaca-se a importância de uma estratégia de vacinação que inclui campanhas de conscientização sobre a importância da vacinação, a disponibilidade gratuita de vacinas e a vacinação obrigatória para estudantes universitários. A prevenção eficaz de grandes surtos de caxumba em campus universitários requer uma combinação de alta cobertura vacinal e uma estratégia de vacinação abrangente (MELGAR, YOCKEY, MARLOW, 2021).

O número de indivíduos com orquite por caxumba sofreu redução com o aumento da cobertura vacinal, porém se torna mais fácil contrair a doença, pois tem ocorrido aumento da incidência de caxumba em pessoas vacinadas. Diante disso, percebe-se que a eficácia da vacina se relaciona com a capacidade de contrair o vírus da caxumba, enquanto a gravidade da patologia se relaciona com a quantidade de pessoas vacinadas (MELGAR, YOCKEY, MARLOW, 2021).

Apesar de parte das infecções primárias serem assintomáticas ou apresentarem sintomas inespecíficos leves, também podem ocorrer sintomas mais graves, geralmente manifestados por parotidite e, com menor frequência, orquite, encefalite, meningite, pancreatite e ooforite. Assim, é necessária a testagem para caxumba em pacientes com



tais sintomas em regiões com baixa cobertura vacinal, pois além de evitar surtos, também atenua as consequências em pessoas imunossuprimidas (TAKLA et al., 2013).

A infecção pelo vírus da caxumba está mais associada a crianças e adolescentes, pois apresentam a imunidade enfraquecida; e com jovens adultos, pelo declínio da imunidade ao longo do tempo após a vacinação e a incompatibilidade antigênica. Somado a isso, as manifestações mais graves possuem maior risco de ocorrerem conforme aumenta a idade (LE CORRE et al., 2018).

Mesmo com os programas de vacinação, ainda ocorrem epidemias de caxumba nas comunidades que apresentam diversos desafios para o controle dos surtos, especialmente pela grande infecciosidade do vírus, que se propaga através da saliva e das gotículas respiratórias. Embora a apresentação da doença de base da caxumba seja a parotidite aguda, parte dos indivíduos são assintomáticos e cerca de 40% apresentam sintomas não específicos ou respiratórios (RUDNICK et al., 2021).

A caxumba é uma infecção viral que, embora seja geralmente leve, em casos raros pode levar a complicações graves, por exemplo, o desenvolvimento de orquite ou ooforite, em alguns casos, infertilidade, meningite asséptica, aborto espontâneo, miocardite, pancreatite, encefalite e nefrite. A epidídimo-orquite é a mais comum dessas complicações e ocorre em 15% a 30% dos casos envolvendo homens. O vírus da caxumba é neurotrópico, podendo afetar o sistema nervoso central, além de ser uma das causas mais prevalentes da surdez neurossensorial adquirida unilateral; porém, neste caso, o sintoma é mais raro, acometendo 1 em cada 20.000 infectados (BALBI et al., 2018).

Para diagnosticar a caxumba em pacientes com o início súbito é importante observar os sintomas respiratórios, dores de cabeça, mal-estar e anorexia. Caso o paciente possua esses sintomas, é necessário recolher amostras de esfregaço oral para a realização da reação em cadeia da polimerase (PCR), se possível, uma vez que é mais sensível do que a detecção de IgM. A confirmação diagnóstica é importante para a detecção e controle de surtos de caxumba (BALBI et al., 2018).

O uso da vacina tríplice viral em dose única apresentou uma grande redução no número de incidência de caxumba em Guangzhou, China, pois a população se predispôs a se vacinar em detrimento da percepção do efeito. Porém, a vacina teve redução da imunidade com o decorrer do tempo e com a vacinação de pacientes com mais de seis



anos, abrindo precedente para a vacinação com duas doses e a necessidade de uma intervenção destinada às idades específicas (SHI et al., 2022).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem divergências acerca da eficácia da vacina contra caxumba na literatura; algumas pesquisas relatam que após a primeira dose a vacina não tem uma eficácia tão alta, e que só depois da segunda dose, a efetividade aumenta; outros relatos mostram que a eficácia da imunização só funciona após três doses da vacina, assim, a imunidade pode durar alguns anos. No entanto, há concordância que, estando a população com o calendário vacinal atualizado, constando três doses da vacina SRC, grandes surtos de caxumba e manifestação de sintomas como parotidite, orquite, meningite asséptica, dentre outros, seriam evitados.

#### AGRADECIMENTOS

Nós, membros desta equipe, agradecemos primeiramente à Deus por nos ter abençoado durante a escrita deste magnífico trabalho. Além disso, estamos muito gratos pela incrível orientação da querida professora Tatiana Bachur, sem sua ajuda esse projeto não seria possível. Para finalizar, somos gratos aos nossos pais por nos proporcionar o estudo na faculdade de Medicina.

#### REFERÊNCIAS

- AVILA-AGÜERO, María L.; MORICE-TREJOS, Ana. Parotiditis: Una enfermedad inmunoprevenible que requiere atención. **Revista Chilena de Infectología**, v. 36, n. 6, p. 685-686, 2020.
- BALBI, Alanna M. et al. Mumps: Resurgence of a once-dormant disease. **JAAPA**, v. 31, n. 5, p. 19-22, 2018.
- BELENI, A.-I.; BORGMANN, S. Mumps in the Vaccination Age: Global Epidemiology and the Situation in Germany. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 8, p. 1618, 31 jul. 2018.
- DE CASTRO GOMES GERVÁSIO, A. et al. ATUALIZAÇÃO SOBRE A CAXUMBA, FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS UPDATE ON MUMPS, PHYSIOPATHOLOGY AND CLINICAL MANIFESTATIONS. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 28, n. 3, p. 2317-4404, 2019.
- FOLEY, D. J. et al. Mumps-specific IgG, IgG subclasses and neutralization titres to the vaccine and outbreak mumps strains differ in vaccinated healthy controls,



breakthrough mumps infection cases and naturally infected individuals. **Journal of Clinical Virology**, v. 157, p. 105296, dez. 2022.

KASPER, Dennis L. **Medicina Interna de Harrison**. 20ª ed., Porto Alegre: AMGH Editora, 2017. v. 2, p. 1481-1483.

LE-CORRE, Nicole et al. Parotiditis en Chile: caracterización clínica y molecular de dos casos en una población altamente inmunizada. **Revista chilena de infectología**, v. 35, n. 2, p. 198-203, 2018.

MELGAR, Michael; YOCKEY, Bryan; MARLOW, Mariel Asbury. Impact of vaccine effectiveness and coverage on preventing large mumps outbreaks on college campuses: Implications for vaccination strategy. **Epidemics**, v. 40, p. 100594, 2022.

RUDNICK, Wallis et al. Effectiveness of an outbreak dose of mumps-containing vaccine in two First Nations communities in Northern Ontario, Canada. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 18, n. 1, p. 1870909, 2022.

SHI, Chen et al. A Multi-Age-Group Interrupted Time-Series Study for Evaluating the Effectiveness of National Expanded Program on Immunization on Mumps. **Vaccines**, v. 10, n. 10, p. 1587, 2022.

TAKLA, Anja et al. Outbreak-related mumps vaccine effectiveness among a cohort of children and of young adults in Germany 2011. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 10, n. 1, p. 140-145, 2014.



# CAPÍTULO XXII

## DOENÇAS INFECCIOSAS DETECTÁVEIS NO TESTE DA MAMÃE

INFECTIOUS DISEASES DETECTED IN THE MOTHER'S TEST

DOI: 10.51859/AMPLA.DIP3118-22

Anna Carollina Barbosa Gomes<sup>1</sup>  
Augusto José de Oliveira Pereira<sup>2</sup>  
Rafael Lugli Mantovani Perini<sup>3</sup>  
Rick de Oliveira Campanholo<sup>4</sup>  
Sacha da Silva Faria<sup>5</sup>  
Patrícia Ferreira da Silva Castro<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, Anápolis-GO

<sup>2</sup> Graduando do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, Anápolis-GO

<sup>3</sup> Graduando do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, Anápolis-GO

<sup>4</sup> Graduando do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, Anápolis-GO

<sup>5</sup> Graduando do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, Anápolis-GO

<sup>6</sup> Professora Adjunta de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA, Anápolis - GO e professora de Farmácia. Universidade Estadual de Goiás - Itumbiara-GO

### RESUMO

A gravidez é um período que expõe a mulher a uma série de vulnerabilidades, dentre elas, a suscetibilidade em contrair uma doença infecciosa que prejudique tanto a sua gestação, como sua própria vida, podendo deixar sequelas graves no bebê. Nesse sentido, essa revisão integrativa de literatura tem como objetivo elucidar as doenças infecciosas detectadas no Teste da Mamãe, o qual se mostra como uma Triagem Pré-Natal. Este estudo contextualiza o Teste da Mamãe no Sistema Único de Saúde do Brasil e detalha como o teste é feito, bem como as possíveis sequelas para o binômio mãe filho se não houver detecção precoce das comorbidades toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose, sífilis, HIV, hepatite C e B. Este estudo engloba, portanto, as principais doenças necessárias ao conhecimento geral para a prevenção de intercorrências na gravidez por doenças infecciosas

**Palavras-chave:** Doenças transmissíveis. Congênita. Comportamento materno. Triagem pre-natal.

### ABSTRACT

Pregnancy is a period that exposes women to a series of vulnerabilities, among them, the susceptibility of contracting an infectious disease that harms both their pregnancy and their own life, which can lead to serious consequences for the baby. In that regard, this integrative literature review aims to elucidate the infectious diseases detected in the Mother's Test, which is shown as a Antenatal Care. This study contextualizes the Mother Test in the Brazilian Unified Health System (SUS) and details how the test is performed, as well as the possible consequences for the mother-child binomial if there is no early detection of the comorbidities toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, syphilis, HIV, hepatitis C and B. Therefore, this study encompasses the main diseases necessary for general knowledge to prevent complications in pregnancy due to infectious diseases

**Keywords:** Communicable diseases. Congenital. Maternal behavior. Prenatal diagnosis.



## 1. INTRODUÇÃO

A saúde da mulher e do bebê possui relação direta com um pré-natal de qualidade que evita desfechos desfavoráveis e abrange uma quantidade certa de consultas, um acompanhamento médico especializado, além de vários exames que devem ser feitos. Sendo assim, segundo Filho *et al.* (2009), em setembro de 2003 a APAE-Goiânia, em convênio com a Secretaria Estadual e com as Secretarias Municipais de Saúde de Goiás, formulou um programa de triagem pré-natal que detecta doenças possivelmente transmissíveis e causadoras de sequelas no bebê, tendo o nome de Teste da Mamãe.

O Teste da Mamãe é um exemplo de programas de prevenção que vêm sendo desenvolvidos, que se assemelha ao teste do Pezinho (triagem neonatal) realizado no bebê logo ao nascer. É formado, de acordo Filho *et al.* (2009), por exames sorológicos, como: sífilis, HIV, hepatite B, hepatite C, rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus e, em casos, de endemia, como em Goiás, analisa a doença de chagas detectando na fase aguda ou, conforme Gomes Filho *et al.* (2016), recente com a presença de anticorpo IgM e infecção crônica ou pregressa com o IgG.

Sabe-se que a mortalidade materna, segundo Costa *et al.* (2015), é uma questão de saúde pública, que pode ser evitada em 98% dos casos relacionados ao período gravídico puerperal, já que os coeficientes de mortalidade materna e infantil são influenciados pela qualidade da assistência durante o pré-natal. Portanto, um acompanhamento adequado pode garantir a saúde da mãe e do bebê durante toda a gravidez e o parto.

Nesta perspectiva, esta revisão bibliográfica aborda a importância e o período para solicitação do teste da mamãe, bem como sua metodologia e discernimento a respeito das doenças infecciosas detectadas por ele, sob diferentes pontos, como, transmissão, efeitos sobre o bebê, prevenção e fatores de risco.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Para Filho *et al.* (2009), o teste da mamãe, também chamado de Triagem de pré-natal, é um conjunto de exames sorológicos, que são realizados no primeiro e terceiro trimestre gestacional a fim de garantir benefícios à saúde do binômio mãe-filho, tendo em vista que dentre as doenças avaliadas, em sua maioria pode-se ter uma prevenção



da transmissão vertical ou reduzir as sequelas pelo tratamento precoce do recém-nascido. Mas, de acordo Gomes Filho *et al.* (2016), é importante ressaltar que este programa (Teste da Mamãe) não exclui a necessidade de realizar os outros exames do pré-natal, como a tipagem sanguínea, o hemograma, a glicemia e o teste de urina, que continuam a ser realizados nos laboratórios tradicionais.

Segundo Almeida e Zuza (2021), a técnica utilizada é a Enzimaimunoensaio (Elisa) na realização deste teste e a detecção das doenças é dividida em 2 etapas.

Sendo que a primeira etapa há a realização de 15 exames, logo no início da gestação e é feita com seis gotas de sangue periférico no papel filtro. Não é necessário jejum e a gestante deve autorizar por escrito a realização dos exames, a fim de atender à legislação e à necessidade do consentimento informado: Toxoplasmose (IgG/IgM), Rubéola (IgG/IgM), Citomegalovírus (IgG/IgM), Sífilis, HIV (vírus da imunodeficiência humana), Doença De Chagas, HBsAG (teste de antígeno para Hepatite B), Anti HBC (Hepatite B), Anti-HCV (Hepatite C), HTLV (vírus linfotrópico das células humanas, da mesma família do HIV e infecta células importantes para a defesa do organismo), TSH (hormônio tireoestimulante) e Variantes de Hemoglobinas.

Enquanto que na segunda etapa são realizados 03 exames e a coleta é feita a partir da 28ª semana de gestação: Toxoplasmose (IgM), Sífilis e HIV.

## 2.1. TOXOPLASMOSE

Conforme Capobianco *et al.* (2016), a detecção precoce da toxoplasmose é de suma importância durante a gravidez, sendo esta uma doença contida no Teste da Mamãe, em que 90% das mulheres que adquirem toxoplasmose durante a gestação são assintomáticas, por isso é necessário maior cuidado e atenção, visto que sua forma congênita pode-se apresentar com formas graves ou com sequelas graves tardias, mesmo em crianças assintomáticas ao nascimento. Algumas das manifestações são prematuridade, retardo de crescimento intrauterino, icterícia, microcefalia, convulsões, entre outras.

Concomitante Brasil (2018), o *Toxoplasma gondii* é um exemplo de protozoário com potencial teratogênico, o qual se apresenta como agente etiológico da toxoplasmose, uma zoonose que tem como principal causa de infecção o consumo de carne contaminada sem processamento térmico adequado, entretanto pode ser



transmitida de forma congênita, em que a mãe infectada transmite o protozoário para o feto.

Para Campos *et al.* (2020), o feto está em uma condição em que se apresenta vulnerável a microrganismos teratogênicos durante sua gestação. Esses, por sua vez, são definidos como agentes biológicos que, quando presentes durante a vida embrionária ou fetal, produzem uma alteração estrutural ou funcional no organismo em desenvolvimento, levando, em muitos dos casos, a malformações.

A situação da toxoplasmose no Brasil merece destaque, pois de acordo com Campos, *et al.* (2020), a presença de anticorpos anti *Toxoplasma gondii* (anti-T. *gondii*) está presente apenas em 50% de crianças do ensino primário e de 50 a 80% presente em mulheres em idade fértil, tendo como principal determinante dessa situação baixa escolaridade e baixo valor aquisitivo familiar.

A toxoplasmose, segundo Brasil 2018, é um fator de risco gestacional, e seu diagnóstico é complexo, sendo de difícil distinção entre suas formas aguda e crônica. O rastreamento sorológico é o método contido no Teste da Mamãe para a identificação, em que anticorpos contra antígenos de esporozoítas (formas do protozoário) do agente causador podem ser detectados pela amostra sanguínea, em que há a análise de IgG, IgM e IgA e determinação de avidéz de IgG anti-T. *gondii*.

## 2.2. RUBÉOLA

Conforme Lima (2019), é um vírus RNA da família *Togaviridae*. A transmissão acontece por meio de gotículas expelidas de secreções respiratórias de indivíduos. As infecções fetais podem resultar em defeitos congênitos, como doença óssea, surdez, glaucoma, catarata, restrição de crescimento, trombocitopenia, doença cardíaca congênita e atraso no desenvolvimento.

A triagem pré-natal, para Snow e Coble (2018), deve ser realizada na primeira consulta com o obstetra. O profissional deve verificar se a gestante teve pelo menos uma dose da vacina contendo rubéola. Então um anticorpo sorológico específico para rubéola (IgG) é extraído e o objetivo é ter concentrações acima do corte positivo padrão para imunidade positiva. As gestantes que estiverem com valores não considerados imunes ou equívocos não devem receber a vacina da rubéola até depois da gravidez.



Os recém-nascidos, conforme Snow e Coble (2018), das gestantes com rubéola devem ser submetidos a anticorpos imunoglobulina M (IgM) específicos para rubéola. Eles também devem passar por testes de triagem para a várias manifestações clínicas descritas.

### 2.3. CITOMEGALOVÍRUS

Segundo Oliveira *et al.* (2011), o Citomegalovírus (CMV) pode ser excretado em fluidos corporais como saliva, leite materno, urina e secreções cervicais. Esta doença é uma causa importante, contudo subnotificada, de infecção neurológica congênita, que pode levar à perda auditiva neurossensorial e atraso no desenvolvimento, além de não ter cura. A transmissão vertical mais comum é a primo-infecção entre o primeiro ou no início do segundo trimestre, ou seja, quando a contaminação ocorre de forma aguda, tendo a presença de IgM detectado no teste da mamãe e a forma mais incomum é pela infecção recorrente.

De acordo com Adachi *et al.* (2018) é uma das etiologias mais comuns de infecção congênita em todo o mundo, porém em alguns estudos voltados para o citomegalovírus relacionam que isso ocorre principalmente em mulheres gestantes infectadas pelo HIV. Compreende-se que aproximadamente 5–17% dos lactentes infectados por transmissão vertical e que são assintomáticos também podem desenvolver achados clínicos com progressão mais tardia da doença, o que torna relevante a descoberta precoce através do teste da mamãe desta doença.

Sabe-se que, para Adachi *et al.* (2018), há uma relação entre o HIV e o citomegalovírus, já que estudos também descobriram que além do HIV predispor o surgimento de citomegalovírus no bebê, o CMV pode facilitar a suscetibilidade à infecção pelo HIV. Isso porque possuem a capacidade de infectar células semelhantes, como aumentar a expressão de receptores do tipo Fc e ativar agentes sentinelas, como células T e monócitos, alvos do retrovírus. Somado a isso se há também que a passagem transplacentária de um patógeno do CMV ou do HIV pode facilitar a passagem de outros patógenos concomitantes, o que também foi sugerido para HIV e *Treponema pallidum* ou mesmo HIV e *Toxoplasma gondii*, ou seja, se há infecções múltiplas.

Segundo Oliveira *et al.* (2011), o tratamento para o citomegalovírus congênito ainda não é eficaz, já que não há um método padronizado e totalmente efetivo, então a



melhor forma é a prevenção. Há estudos que retratam evidências sobre o tratamento pós-natal, em que tratam do benefício do ganciclovir no tratamento de infecção congênita pelo CMV em neonatos. Isso ocorre durante o tratamento de seis semanas de ganciclovir intravenoso para recém-nascidos com infecção sintomática pelo CMV, que envolve o sistema nervoso central. Sabe-se que isso pode melhorar o desenvolvimento neurológico aos 6 e aos 12 meses de idade, quando se compara com pacientes que não receberam o tratamento, mas relatos de cura não há.

A fim de se obter essa prevenção há algumas das recomendações para gestantes com soronegatividade para o citomegalovírus, de acordo Oliveira *et al.* (2011), como lavar as mãos após a troca de fraldas ou limpeza de secreções, não utilizar os mesmos utensílios de cozinha que as crianças, não beijar crianças muito jovens na bochecha ou boca e outras medidas de higiene oral.

## 2.4. SÍFILIS

É uma doença sexualmente transmissível (DST) causada pelo organismo *Treponema pallidum* (T.pallidum). Conforme Sonda *et al.* (2013), a sífilis congênita pode ser transmitida ao feto através da placenta - transmissão vertical - durante a gravidez a partir de uma mãe que já teve a doença ou contraiu durante a gravidez.

Para Snow e Coble (2018), grande parte dos casos de sífilis durante a gravidez acontece quando tiveram algum pré-natal tardio ou limitado. Esta DST se manifesta em estágios: primário, secundário, que são de natureza aguda e subaguda, respectivamente, e terciário, que pode durar anos.

É estimado cerca de 12 milhões de novos casos de sífilis anualmente. De acordo Filho *et al.* (2009), devido a natureza da doença e suas consequências, o número de casos é de extrema importância, pois pode causar graves sequelas em caso de transmissão vertical, mas pode ter cura em quase 100% dos casos tratados ainda na gestação. Concomitante Snow e Coble (2018), cerca de 40% das gestações afetadas por sífilis pode resultar em aborto espontâneo, morte perinatal ou morte fetal espontânea. Os bebês podem desenvolver sinais de doença terciária sífilis, manifestando como ceratite, surdez, dentes Hutchinson e outras malformações esqueléticas. Além disso, estão em alto risco de desenvolvimento neurológico.



Para Sonda *et al.* (2013), o rastreio para sífilis deve ser feito em todas as mulheres na primeira consulta de pré-natal, com 28 semanas e no parto em gestantes que estão em alto risco. Quando é confirmado sífilis através dos testes, a grávida deve ser tratada com penicilina ou com doxiciclina e deve ser feito um teste de cura após o tratamento. Bebês que nasceram de mulheres grávidas com sífilis também devem fazer os mesmos testes e os lactentes afetados devem receber antibioticoterapia apropriada.

## 2.5. HIV

De acordo com Araújo Chagas Costa Lima *et al.* (2017), o HIV representa um dos problemas de saúde mais severos do mundo, considerando que o vírus da AIDS é responsável pela imunossupressão do organismo humano. Durante a gestação, é o momento mais propício para a detecção deste vírus, haja vista que a mulher com suspeita de gravidez tende a procurar postos de saúde para o início da realização do pré-natal, já que com o teste da Mamãe é realizado a sua detecção pela sorologia. Assim, no caso do resultado positivo, já se inicia medidas profiláticas, como a terapia com zidovudina ou uma terapia antirretroviral combinada (TARc), se realizada de forma eficaz reduz a quase 0% as chances de ocorrer a transmissão vertical.

Para Friedrich *et al.* (2016), dados demonstram que em relação ao Brasil a prevalência atual da infecção por HIV em grávidas é de 0,38%. Sendo que cerca de 80% das infecções em crianças ocorrem através da transmissão vertical.

Conforme Snow e Coble (2018), todas as mulheres grávidas têm que ser rastreadas na primeira consulta de pré-natal para HIV e este teste de triagem consiste em um imunoenensaio de combinação anticorpo-antígeno do HIV que detecta HIV-1 e anticorpos HIV-2, bem como o antígeno HIV-1. Desta forma, o resultado do exame pode ser positivo ou negativo, sendo que se for positivo a notificação torna-se compulsória e as medidas profiláticas são imprescindíveis.

Segundo Araújo Chagas Costa Lima *et al.* (2017), Snow e Coble o Ministério da Saúde do Brasil recomenda um conjunto de medidas a serem realizadas durante o período gravídico-puerperal que diminui as taxas de transmissão vertical do HIV, como o uso de antirretrovirais a partir da 14ª semana de gestação, utilização de zidovudina injetável durante o trabalho de parto; realização de parto cesáreo quando indicado; zidovudina oral para o recém-nascido exposto, do nascimento até 30 dias de vida e



inibição de lactação associada ao fornecimento de fórmula infantil até os seis meses de idade, o que garante chances quase nula de transmissão vertical .

Em concordância com Friedrich *et al.* (2016), a transmissão vertical do HIV tende a ocorrer principalmente no período do parto, devido à exposição da mucosa do recém-nascido ao sangue materno e outras secreções infectadas durante a passagem do bebê pelo canal de parto, mas há outros momentos em que isso pode ocorrer, sendo dentro do útero por transporte celular transplacentário após ocorrer uma infecção progressiva dos trofoblastos da placenta até que o vírus atinja a circulação fetal ou no período pós-parto, que neste caso é pelo aleitamento materno.

Como bem nos assegura Araújo Chagas Costa Lima *et al.* (2017), sabe-se que recém-nascidos com mães sífilíticas e com HIV tendem a ter maiores chances de ter uma contaminação, já que a barreira placentária se encontra inflamada e vulnerável. E isso retrata a relevância do teste da Mamãe, visto que a sífilis é uma doença facilmente tratada e também é reconhecida durante a sorologia. Mas que se não for precocemente erradicada a possibilidade de transmissão é alta e os antirretrovirais não são eficientes para a prevenção.

Para Araújo Chagas Costa Lima *et al.* (2017) as crianças expostas e não-infectadas tendem a ter uma maior morbimortalidade com o aumento de hospitalizações, infecções de vias aéreas inferiores por microrganismos resistentes devido possivelmente a deficiências imunológicas e hematológicas. Conforme Yoshimoto, Diniz e Vaz (2015), compreende-se que bebês infectados apresentam sintomas difíceis de serem percebidos. Portanto, sabe-se que a febre persistente, a ocorrência frequente de infecções, o atraso no desenvolvimento e crescimento e diferenças significativas desde o nascimento com relação a peso, estatura e perímetro cefálico quando comparadas aos padrões internacionais de crescimento podem ser indicativos da presença do vírus HIV no bebê, que deve logo ser indicado para um tratamento com o intuito de garantir uma melhora na qualidade de vida.

## 2.6. HEPATITE C

A hepatite C é uma virose causada pelo vírus VHC, tendo como principais formas de transmissão o contato com sangue contaminado, pelo compartilhamento de agulhas, seringas e outros objetos para uso de drogas (cachimbos), segundo Gomes Filho et



al.(2016). A transmissão de mãe para filho durante a gestação ou parto é uma forma de transmissão menos frequente, porém é importante realizar sua prevenção, estando a hepatite C presente no Teste da Mamãe.

Segundo Gomes Filho *et al.* (2016) sua detecção é feita pelos testes confirmatórios Ac Anti-HCV (ELISA), PCR e IMUNOBLOT (imunoensaio em suporte sólido que utiliza antígenos imobilizados para detectar anticorpos contra proteínas específicas).

Além disso, durante os estudos de Mariné-Barjoan *et al.*(2007) foram analisadas 214 gestantes infectadas com hepatite C, das quais 45% estavam infectadas com o vírus da hepatite C e 55% eram co-infectadas com HIV/HCV. A partir disso, das crianças que foram infectadas de forma vertical pelo vírus da hepatite B, a infecção foi 13,6% maior quando as mães eram duplamente infectadas, dessa forma, a transmissão de uma mãe co-infectada HIV/HCV foi três vezes superior que naquelas mães mono infectadas somente com a hepatite C.

## 2.7. HEPATITE B

Além da hepatite C, a hepatite B também é contemplada no Teste da Mamãe. As duas doenças são graves em razão de suas consequências na saúde materna e ainda mais severas quando transmitidas para o recém-nascido. Embora não haja ainda cura, seus efeitos podem ser minimizados pelo adequado acompanhamento.

Para Snow e Couble (2018), é de transmissão viral pelo HBV, sendo ele da família Hepadnaviridae, que se encontra principalmente no sangue. Ele é transmitido por inoculação percutânea ou exposição da membrana mucosa a sangue ou fluidos corporais infectados, além da transmissão vertical de mãe para filho.

Nas Américas, a OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde) estimou 3,9 milhões de pessoas cronicamente infectadas pelo vírus da hepatite B (HBV) em 2016, representando uma prevalência entre a população geral de 0,4%. Segundo Salud (2019), a maioria dos países considera baixa endemicidade; no entanto, existem algumas áreas em Caribe e na Bacia Amazônica com intermediários à alta prevalência de HBV . Em áreas endêmicas, gestações complicadas por HBV materno podem traduzir-se em resultados adversos para a mãe e o feto/neonato. Crianças e adultos infectados com HBV podem inicialmente ser assintomáticos, mas em estágios crônicos pode causar



doença hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular, em que os sintomas iniciais geralmente contemplam icterícia.

A hepatite B se mostra como uma preocupação internacional, uma vez que de acordo com os estudos de Herrera-Ortiz *et al.* (2019), a OPAS juntamente com o Fundo das Nações Unidas para a Infância, no ano de 2017, fizeram o apelo pela eliminação da hepatite B e doença de Chagas nas Américas, com a junção da EMTCT-plus à primeira ação para eliminar a transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana e sífilis congênita na América Latina e no Caribe de 2009, cuja iniciativa buscou reduzir a incidência de sífilis congênita para 0,5 ou menos (incluindo natimortos) por 1.000 nascidos vivos em 2015.

Segundo o Gomes Filho *et al* (2016), a triagem durante o Teste da Mamãe é feito pelos seguintes testes confirmatórios: HBsAg (ELISA), PCR, HBeAg (ELISA), Anti-HBe (ELISA) e Anti-HBs (ELISA), em que a HBsAg positivo em uma mãe grávida seria uma indicação para um encaminhamento imediato para um especialista no tratamento do HBV e suas complicações relacionadas.

Para Snow e Coble (2018), uma vez infectado de forma congênita, o neonato deve receber a vacina contra hepatite B, bem como receber acompanhamento com um especialista em doenças infecciosas. Portanto, de acordo com Salud (2019), a vacinação para hepatite B se estabilizou em 87% das crianças menores de um ano que completaram sua terceira dose, e políticas para a dose universal de vacina contra hepatite B oportuna ao nascimento estão sendo cada vez mais adotadas.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O teste da mamãe é fundamental para a saúde materna e neonatal, já que pode ajudar o profissional a diagnosticar e cuidar das infecções que podem levar a doenças crônicas ou agudas, malformações ou morte do feto ou neonato. As triagens maternas devem ser realizadas na primeira consulta, desde que a gravidez tenha sido confirmada. Os métodos envolvem a medição de títulos de antígenos ou anticorpos. Os profissionais têm que ser capazes de identificar as doenças necessárias para a triagem e como interpretar os resultados dos exames, além do manejo adequado dos recém-nascidos, contribuindo para a melhoria da assistência às gestantes e para a prevenção da transmissão vertical de doenças.



## REFERÊNCIAS

- ADACHI, K. et al. Cytomegalovirus Urinary Shedding in HIV-infected Pregnant Women and Congenital Cytomegalovirus Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 3, p. 405–413, 21 jun. 2017.
- ADACHI, K. et al. Congenital Cytomegalovirus and HIV Perinatal Transmission. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 37, n. 10, p. 1016–1021, 2018.
- ARAÚJO CHAGAS COSTA LIMA, A. C. M. et al. Transmissão vertical do HIV: reflexões para a promoção da saúde e cuidado de enfermagem. **Avances en Enfermería**, v. 35, n. 2, p. 181–189, 1 ago. 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de notificação e investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita**, 2018.
- CAMPOS, V. S. DE; CALAZA, K. C.; ADESSE, D. Implications of TORCH Diseases in Retinal Development—Special Focus on Congenital Toxoplasmosis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 26 out. 2020.
- COSTA, M.; MARINHO, C. R. P.; MORAES, A. P. P. ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL: COMPETÊNCIAS DESEMPENHADAS POR ENFERMEIROS EM ESFs DO VALE DO SÃO PATRÍCIO-GO. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**, v. 4, n. 1, 19 fev. 2015.
- CAPOBIANGO, J. D. et al. Toxoplasmose adquirida na gestação e toxoplasmose congênita: uma abordagem prática na notificação da doença. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 187–194, 2016.
- FILHO, C. G. et al. Triagem pré-natal ampliada: Teste da mamãe. **Vita et Sanitas**, v. 3, n. 1, p. 101–109, 2009.
- FRIEDRICH, L. et al. Transmissão vertical do HIV: uma revisão sobre o tema Vertical transmission of HIV: a review. **Boletim Científico de Pediatria**, v. 5, n.3, 2016.
- GOMES FILHO, C. et al. DETECÇÃO DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS EM GESTANTES NO ESTADO DE GOIÁS: O TESTE DA MAMÃE. **Revista de Patologia Tropical**, v. 45, n. 4, p. 369, 13 dez. 2016.
- LIMA, Laísa Anália Cadête et al. Síndrome da rubéola congênita. **Rev. Bras. Anal. Clin.**, v. 51, n. 2, p. 111-4, 2019.
- MARINÉ-BARJOAN, E. et al. HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? **AIDS (London, England)**, v. 21, n. 13, p. 1811–1815, 20 ago. 2007.
- OLIVEIRA, F. L. DE et al. Infecção pelo citomegalovírus na gestação: uma visão atual. **Femina**, 2011.



SALUD, O. P. DE LA. Nuevas generaciones sin la infección por el VIH, la sífilis, la hepatitis B y la enfermedad de Chagas en las Américas 2018. **ETMI Plus**. 2019.

SNOW, T. M.; COBLE, M. Maternal Prenatal Screening and Serologies. **Adv Neonatal Care**, p. 431–437, 2018.

SONDA, E. C. et al. Sífilis Congênita: uma revisão da literatura. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 3, n. 1, p. 28, 18 jun. 2013.

YOSHIMOTO, C. E.; DINIZ, E. M. DE A.; VAZ, F. A. C. Evolução clínica e laboratorial de recém-nascidos de mães HIV positivas. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 51, p. 100–105, 1 abr. 2005.



# CAPÍTULO XXIII

## ENCEFALITE COMO COMPLICAÇÃO NEUROLÓGICA DA DENGUE GRAVE

ENCEPHALITIS AS A NEUROLOGICAL COMPLICATION OF SEVERE DENGUE

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-23

Isadora Farias Martins Aragão<sup>1</sup>

Marina Assunção Loiola<sup>1</sup>

Natalia Reis Vieira Loiola<sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

<sup>2</sup> Professora Doutora do Curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

### RESUMO

A dengue é doença viral febril aguda transmitida pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, sendo considerada endêmica no Brasil. A dengue grave pode ocasionar complicações neurológicas, a exemplo da encefalite, que se caracteriza por ser uma inflamação do Sistema Nervoso Central (SNC). Por se tratar de um desdobramento sério da dengue, é de suma importância a realização do diagnóstico dessa complicação precocemente, para que seja possível reduzir a morbimortalidade desse quadro. Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica com o intuito de compreender as manifestações da encefalite por dengue grave, a fim de que essa complicação neurológica seja cada vez mais reconhecida e, assim, possibilite a suspeita precoce dessa condição em todos os pacientes com sintomas encefálicos e febris nas áreas endêmicas da dengue. A pesquisa bibliográfica foi conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS e, ao final, 11 artigos nos idiomas inglês e espanhol foram incluídos. As principais manifestações neurológicas em pacientes com dengue grave foram convulsões, perda da consciência e alteração do sensório associadas a anormalidades em exames de imagem. Esses sinais de alerta devem ser identificados precocemente, a fim de que o manejo rápido e adequado reduza os impactos gerados por essas complicações.

**Palavras-chave:** Dengue grave. Encefalite. Complicações.

### ABSTRACT

Dengue is an acute febrile viral disease transmitted by the bite of the female mosquito *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*, and is considered endemic in Brazil. Severe dengue can cause neurological complications, such as encephalitis, which is characterized by being an inflammation of the Central Nervous System (CNS). Because it is a serious consequence of dengue, it is extremely important to diagnose this complication early, so that it is possible to reduce the morbidity and mortality of this situation. This work aimed to carry out a bibliographical review in order to understand the manifestations of severe dengue encephalitis, so that this neurological complication is increasingly recognized and, thus, allows the early suspicion of this condition in all patients with symptoms. encephalic and febrile patients in dengue-endemic areas. Bibliographic research was conducted in the MEDLINE, EMBASE and LILACS databases and, in the end, 11 articles in English and Spanish were included. The main neurological manifestations in patients with severe dengue were seizures, loss of consciousness and sensory changes associated with abnormalities in imaging tests. These warning signs must be identified early, so that rapid and adequate management reduces the impacts generated by these complications.

**Keywords:** Severe dengue. Encephalitis. Complications.



## 1. INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença febril aguda causada pelos arbovírus DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 e transmitida ao ser humano através da picada da fêmea de mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* infectadas (KASPER, 2017). Trata-se de uma arbovirose endêmica principalmente em regiões de climas tropicais e subtropicais, como o Brasil, sendo sua forma mais grave associada aos sorotipos DENV-2 e DENV-3 (WEI, KEONG, 2021).

O vírus da dengue pode ocasionar complicações no Sistema Nervoso Central (SNC), levando à infecção grave. Como exemplo dessas complicações, tem-se: encefalite hemorrágica, encefalopatia, Síndrome de Guillain-Barré e malformações congênitas, como microcefalia (LIMA; BACHUR; ARAGÃO, 2019; WEI, KEONG, 2021).

A encefalite é uma inflamação do parênquima cerebral causada por doenças infecciosas e não infecciosas; porém, os vírus são os agentes infecciosos mais comumente associados à encefalite aguda (EA) (KASPER, 2017). A EA apresenta vários sintomas e estes se manifestam conforme a patologia avança, como febre, alterações sensoriais, agitação, perda de memória, confusão, cefaleia e convulsões (JAGADISHKUMAR et al., 2020). Além desses sintomas, os pacientes com encefalite podem apresentar alucinações, alteração de personalidade e transtornos do comportamento, ocasionando, às vezes, um estado psicótico. Alguns achados focais podem ser observados, tais como afasia, ataxia, padrões de fraqueza dos neurônios motores superior e inferior, movimentos involuntários e déficits de nervos cranianos (KASPER, 2017).

É possível realizar o diagnóstico da encefalite causada por dengue através de ressonância nuclear magnética cerebral, a qual possui uma finalidade de checar as atividades cerebelares e identificar alterações; de exames laboratoriais, como sorologia e ensaio de antígeno; e ultrassonografia (BAHETI et al., 2018).

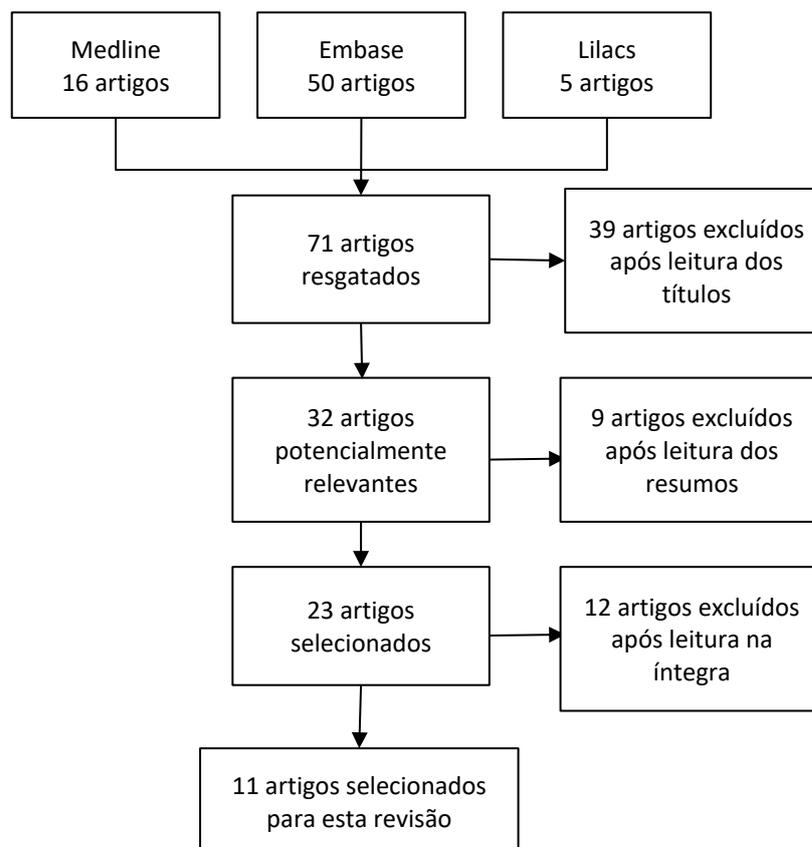
Este trabalho teve como objetivo abordar a encefalite como complicação neurológica da dengue grave, enfatizando a grande importância do diagnóstico diferencial e precoce dessa manifestação e do conhecimento da sintomatologia, para que, dessa forma, seja possível realizar o tratamento precoce da doença, o qual pode evitar um quadro mais severo.



## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica, que buscou compreender os principais sintomas neurológicos associados aos exames de imagem e de eletroencefalograma (EEG) encontrados em casos de complicação neurológica por encefalite na dengue grave. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, através da utilização dos descritores '*severe dengue*', '*encephalitis*' combinados. O processo de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: seleção dos artigos por título em cada base de dados; seleção dos artigos por resumo; leitura na íntegra e seleção dos artigos pela leitura completa. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados 11 estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 - Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica sobre Encefalite como Complicação Neurológica da Dengue Grave, 2023.



Fonte: Autoria própria.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de 11 artigos, sendo 8 utilizados como referência de casos clínicos, cujos principais achados encontram-se apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Principais manifestações neurológicas associadas aos exames de imagem e de eletroencefalograma (EEG) descritas nos oito relatos de caso incluídos nesta pesquisa bibliográfica.

| <b>Autores/ano</b>           | <b>Sintomas neurológicos</b>              | <b>Eletroencefalograma (EEG)</b>   | <b>Ressonância Magnética (RM) ou Tomografia Computadorizada (TC)</b>   |
|------------------------------|---|--|--|
| KUTIYAL, MALIK, HYANKI, 2017 | Perda súbita de consciência               | Não foi solicitado   | Lesões hiperintensas no complexo gânglio-talâmico bilateral, substância periventricular e peritrigonal (RM)  |
| ROMERO et al., 2017          | Movimentos tônicos-clônicos generalizados | Isoelétrico (morte encefálica)   | Edema cerebral global, apagamento das cisternas subaracnóideas e compressão do sulco e giro cerebrais (TC)   |
| ABBAS et al., 2017           | Alteração do sensorio                     | Não foi solicitado   | Áreas difusas de baixa atenuação na ponte com apagamento do ventrículo lateral (TC). Sinais anormais e simétricos no tálamo e no mesencéfalo. Presença de áreas necróticas no tálamo direito e em ambos os lados da ponte (RM) |
| BAHETI et al., 2018          | Convulsão tônico-clônica                  | Não foi solicitado   | Anormalidade de sinal difuso e inchaço e realce anormais no córtex cerebral, hipocampo, amígdala, tálamo e vermis (RM)   |
| WEERASINGHE, MEDAGAMA, 2019  | Convulsão tônico-clônica generalizada     | Ondas lentas generalizadas com pico de atividade na região fronto-temporal direita | Substância branca subcortical e substância cinzenta cortical com alterações nos lobos fronto-parietal direito e temporal (RM)  |



| <b>Autores/ano</b>          | <b>Sintomas neurológicos</b>                                   | <b>Eletroencefalograma (EEG)</b> | <b>Ressonância Magnética (RM) ou Tomografia Computadorizada (TC)</b>                   |
|-----------------------------|--|----------------------------------|--|
| XU, NADARAJAN, TOH, 2021    | Perda de consciência   | Não foi solicitado               | Giros cerebrais preenchidos e apagamento dos sulcos (TC)                               |
| JAGADISHKUMAR et al., 2021  | Alteração do sensorio  | Não foi solicitado               | Hiperintensidades simétricas nos tálamos bilaterais e nos hemisférios cerebelares (RM) |
| LORA-ANDOSILLA et al., 2022 | Agitação psicomotora, agressividade e comportamentos estranhos | Não foi solicitado               | Não foi solicitado   |

Fonte: Autoria própria.

O vírus da dengue não é mais considerado um vírus não-neurotrópico, visto que, em epidemias mais recentes, as manifestações neurológicas vêm se tornando cada vez mais comuns (SALOMÃO, NATÁLIA GEDEÃO, 2018). Os estudos realizados apresentam neurotropismo causado pelos sorotipos DENV-2 e DENV-3, principalmente, sendo a encefalite uma complicação relativamente comum da dengue grave, sendo associada a anormalidades nos exames de imagem.

Nos estudos selecionados, observou-se predomínio da normalidade do líquido cefalorraquidiano (LCR). Porém, Lora-Andosilla et al., (2022) relataram que a análise do LCR do paciente acompanhado revelou discreta pleocitose, predominantemente mononuclear e hiperproteínoorraquia.

A evolução dos casos clínicos está diretamente relacionada com o rápido diagnóstico e intervenção. No caso da encefalite, que até então tem sido pouco associada com a dengue, o manejo rápido se torna ainda mais complexo. Dentre os casos clínicos apresentados neste trabalho, três seguiram com morte em poucos dias após a internação, enquanto nos outros cinco casos, a assistência foi semelhante e os pacientes receberam apenas tratamento sintomático e de suporte com acompanhamento próximo. A maior parte dos pacientes apresentou pequena ou nenhuma seqüela neurológica posterior ao tratamento e alta da internação (KUTIYAL,

MALIK, HYANKI, 2017; ROMERO et al., 2017; ABBAS et al., 2017; BAHETI et al., 2018; WEERASINGHE, MEDAGAMA, 2019; JAGADISHKUMAR et al., 2021; LORA-ANDOSILLA et al., 2022).

A principal semelhança entre os casos foi o surgimento de convulsões, fato que distingue os sintomas da dengue clássica (Quadro 1). A partir disso, são fundamentais a suspeita clínica de distúrbios neurológicos causados pelo vírus da dengue e o manejo adequado e rápido para a atenuação dessas complicações.

Tun et al., (2020), relataram 23 casos de dengue com manifestações neurológicas graves que foram admitidos em um hospital durante o surto de dengue no Sri Lanka em 2017. Os sintomas neurológicos incluíam convulsões, coma, paralisia e encefalite. Os achados revelaram que todos os pacientes testaram positivo para infecção por dengue e, na maioria dos casos, foram necessários cuidados intensivos e suporte respiratório durante a hospitalização. Os pacientes apresentaram, ainda, várias anormalidades laboratoriais, incluindo baixa contagem de plaquetas e aumento de enzimas hepáticas.

Semelhante a dengue, Puccioni-Sohler et al., (2017) enfatizaram que outras arboviroses transmitidas pelo mesmo vetor, como a Zika e a Chikungunya também podem afetar o Sistema Nervoso Central, causando complicações como meningite, síndrome de Guillain-Barré e mielite transversa. Porém, a encefalite e a encefalopatia ainda são as complicações neurológicas mais comuns, mesmo com um desconhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos das desordens neurológicas, sabe-se que inclui agressão direta do patógeno no SNC, seguida de ativação de fatores autoimunes, distúrbios metabólicos e hemorrágicos.

Outra possível implicação relaciona-se com o nível de sódio plasmático em pacientes que apresentam encefalite em decorrência da infecção por dengue, Wei; Keong, (2021) discutem essa relação baseado em um caso clínico que o paciente apresentava níveis séricos de sódio de 120 mmol/L nas investigações iniciais. Posteriormente, o paciente desenvolveu um episódio de convulsão tônico-clônica generalizada, com o seu sódio sérico repetido de 117 mmol/L, apesar de não ter mais episódios de vômito e de estar recebendo infusão salina normal desde a admissão. Diante do exposto, a Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH) passou a ser uma suspeita para esse paciente e a partir disso, ressaltaram que a hiponatremia sintomática, que se manifesta com convulsões e alteração do nível de



consciência, pode ocorrer em casos graves de dengue devido a uma variedade de mecanismos, incluindo SIADH, perda excessiva de sal devido a vômitos e diarreia, ou insuficiência renal. Com base nisso, enfatiza-se a importância de monitorar os níveis séricos de sódio e tratar a hiponatremia cuidadosamente com o intuito de evitar a Síndrome de Desmielinização Osmótica.

Os autores Xu, Nadarajan e Toh, (2021) salientaram a utilidade potencial de níveis elevados de procalcitonina como um marcador bioquímico no diagnóstico de encefalite por dengue, particularmente em países onde o DENV é endêmico. Acerca do caso clínico relatado, a dengue foi diagnosticada por meio de testes sorológicos e o paciente apresentou nível elevado de procalcitonina, um indicador de infecção bacteriana e sepse. Apesar de ser incomum na dengue, os valores elevados de procalcitonina podem estar relacionados com a manifestação grave da doença, visto que o paciente não apresentava coinfeção bacteriana, sendo seus exames de culturas microbianas negativos. Os autores ressaltam que, na encefalite por dengue, a procalcitonina elevada pode romper ainda mais a barreira hematoencefálica e agravar o edema cerebral.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A manifestação neurológica por dengue é incomum, mas pode ocorrer em casos mais graves da doença. Por essa razão, é recomendado que os profissionais da saúde estejam cientes dessas possíveis complicações e realizem avaliações neurológicas em pacientes com o dengue, a fim de identifica-las em um período inicial e atenuar as possíveis complicações.

Casos de dengue grave com manifestações de encefalite apresentam maior risco de óbito. Embora a fisiopatologia das manifestações neurológicas por esse quadro infeccioso não seja tão bem elucidada até o momento, faz-se imprescindível a identificação de sinais de alerta característicos de cenários de encefalite por dengue, sobretudo nas regiões brasileiras mais afetadas pelo vírus. O reconhecimento de sintomas encefálicos (como dor de cabeça, consciência alterada e convulsões e febris) deve gerar uma suspeita precoce de encefalite causada por DENV.

A ampla investigação de infecção por dengue em casos de pacientes com encefalite, a partir de uma boa história clínica, exames laboratoriais e de imagem,



exames bioquímicos e diagnóstico diferencial de outras arboviroses, pode ser fundamental para a detecção precoce e o tratamento prévio dessa enfermidade, possibilitando redução significativa da morbimortalidade nesse cenário.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos, primeiramente, a Deus, pela sabedoria concedida durante a produção deste trabalho. Aos nossos pais, que possibilitam e incentivam nosso estudo. Também gostaríamos de agradecer à professora Tatiana Bachur pelo suporte, compreensão e ajuda nos momentos de produção deste capítulo.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, Q. et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood secondary to dengue infection: A case report from Pakistan. **Journal of Pediatric Neurosciences**, v. 12, n. 2, p. 165, 2017.
- LIMA, Matheus Eugênio de Sousa; BACHUR, Tatiana Paschoalette Rodrigue; ARAGÃO, Gislei Frota. Guillain-Barre syndrome and its correlation with dengue, Zika and chikungunya viruses infection based on a literature review of reported cases in Brazil. **Acta Tropica**, v. 197, p. 105064, 2019.
- BAHETI, G. et al. Dengue fever with encephalitis: a rare phenomenon. **BMJ Case Reports**, p. bcr-2018-225463, 15 jun. 2018.
- JAGADISHKUMAR, Kalenahalli et al. Acute dengue hemorrhagic encephalitis in a child: A case report. **Journal of Pediatric Neurosciences**, v. 15, n. 4, p. 416, 2020.
- KASPER, Dennis L.. **Medicina interna de Harrison**. 20ª ed., Porto Alegre: AMGH Editora, 2017. v. 2, p. 1489-1508.
- KUTIYAL, Aditya Singh; MALIK, Chetanya; HYANKI, Gitika. Dengue haemorrhagic encephalitis: rare case report with review of literature. **Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR**, v. 11, n. 7, p. OD10, 2017.
- LORA-ANDOSILLA, Mario et al. Encefalitis como complicación neurológica por dengue. **Revista chilena de infectología**, v. 39, n. 1, p. 91-94, 2022.
- OSNAYA-ROMERO, N. et al. Neurological complications and death in children with dengue virus infection: report of two cases. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 23, n. 1, 27 abr. 2017.
- PUCCIONI-SOHLER, M. et al. Dengue infection in the nervous system: lessons learned for Zika and Chikungunya. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 75, n. 2, p. 123–126, fev. 2017.



SALOMÃO, NATÁLIA GEDEÃO. Estudo da imunopatologia no cérebro/cerebelo de camundongos infectados com DENV-2 por via intravenosa e em casos fatais: histopatologia, detecção viral e citocinas. **Fiocruz.br**, 2018.

TUN, Mya Myat Ngwe et al. Unusual, neurological and severe dengue manifestations during the outbreak in Sri Lanka, 2017. **Journal of Clinical Virology**, v. 125, p. 104304, 2020.

WEERASINGHE, W. S.; MEDAGAMA, A. Dengue hemorrhagic fever presenting as encephalitis: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 13, n. 1, 6 set. 2019.

WEI, Ng Wei; KEONG, Brian Cheong Mun. Dengue Encephalitis associated with symptomatic hyponatremia due to Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. **Med J Malaysia**, v. 76, n. 2, p. 261, 2021.

XU, Flora; NADARAJAN, Krithikaa; TOH, Ming Ren. A Rare Case of Dengue Encephalitis with Raised Procalcitonin. **The American Journal of Case Reports**, v. 22, p. e931519-1, 2021.

# CAPÍTULO XXIV

## REPERCUSSÕES CLÍNICAS DA NEUROCYSTICERCOSE

### CLINICAL REPERCUSSIONS OF NEUROCYSTICERCOSIS

DOI: 10.51859/AMPLA.DIP3118-24

Luciano Barroso de Albuquerque Filho<sup>1</sup>  
Fairane Sousa Duarte<sup>1</sup>  
Amanda Rebouças Bezerra de Menezes<sup>1</sup>  
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS.

<sup>2</sup> Professora Doutora do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS.

#### RESUMO

A neurocisticercose consiste em uma infecção parasitária causada pela ingestão de ovos do platelminto *Taenia solium*, com posterior instalação das formas larvárias do helminto, denominadas cisticercos, nos tecidos nervosos humanos. Os episódios de epilepsia relacionados à neurocisticercose são particularmente graves e nem sempre o diagnóstico da neurocisticercose é correlacionado ao quadro epiléptico. Considerando que a neurocisticercose é uma doença endêmica no Brasil e que, em muitos casos, não é diagnosticada corretamente, além dos riscos advindos de episódios de epilepsia consequentes da infecção, a presente pesquisa bibliográfica teve como objetivo realizar um levantamento da literatura acerca da relação causal entre o acometimento de pacientes diagnosticados com neurocisticercose e a ocorrência de episódios de epilepsia. O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, resultando na seleção de 14 trabalhos. A epilepsia consiste no sintoma mais comum em pacientes com neurocisticercose, ocorrendo em até 90% dos indivíduos infectados. O diagnóstico de neurocisticercose é desafiador, sendo muitas vezes realizado tendo como base aspectos epidemiológicos e apresentação clínica, o que dificulta o adequado diagnóstico. A neurocisticercose é uma zoonose cujo

enfrentamento necessita ultrapassar obstáculos sociais. Como a apresentação clínica da neurocisticercose é variável, os exames complementares de neuroimagem assumem um papel de destaque na identificação do estágio doença.

**Palavras-chave:** *Taenia solium*.  
Neurocisticercose. Epilepsia.

#### ABSTRACT

Neurocysticercosis consists of a parasitic infection caused by the ingestion of eggs of the flatworm *Taenia solium*, with subsequent installation of larval forms of the helminth, called cysticerci, in human nervous tissues. Episodes of epilepsy related to neurocysticercosis are particularly severe and the diagnosis of neurocysticercosis is not always correlated with the epileptic condition. Considering that neurocysticercosis is an endemic disease in Brazil and that, in many cases, it is not diagnosed correctly, in addition to the risks arising from episodes of epilepsy resulting from the infection, this bibliographical research aimed to carry out a survey of the literature about the causal relationship between the involvement of patients diagnosed with neurocysticercosis and the occurrence of epilepsy episodes. This chapter is the result of a bibliographic research conducted in the MEDLINE, EMBASE and LILACS databases. Original articles and case reports published in Portuguese, English and Spanish between 2017 and 2023, with themes relevant to the object of study, were included, resulting in the selection



of 14 works. Epilepsy is the most common symptom in patients with neurocysticercosis, occurring in up to 90% of infected individuals. The diagnosis of neurocysticercosis is challenging, and is often based on epidemiological aspects and clinical presentation, which makes proper diagnosis difficult. Neurocysticercosis is a zoonosis whose

confrontation requires overcoming social obstacles. As the clinical presentation of neurocysticercosis is variable, complementary neuroimaging tests play a prominent role in identifying the disease stage.

**Keywords:** *Taenia solium*. Neurocysticercosis. Epilepsy.

## 1. INTRODUÇÃO

A neurocisticercose remonta ao período histórico da Grécia Antiga, e consiste em uma infecção parasitária causada pela ingestão de ovos do platelminto *Taenia solium*, com posterior instalação das formas larvárias do helminto, denominadas cisticercos, nos tecidos nervosos humanos. O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) pela neurocisticercose é a infecção parasitária que afeta o SNC mais comum no ser humano. A neurocisticercose possui distribuição mundial e é considerada uma das principais causas de epilepsia com início na idade adulta em países endêmicos e de reduzido grau de desenvolvimento (SCHMID et al., 2019; URSINI et al., 2020; NEKRASOVA et al., 2021).

Os suínos são hospedeiros intermediários da *Taenia solium*, localizando-se em sua forma larvária – cisticercos – com maior frequência em regiões do organismo suíno como tecido subcutâneo, músculos e tecido nervoso. Os seres humanos também podem se tornar hospedeiros intermediários a partir de contaminação acidental com ovos de *T. solium*, através da ingestão de água e alimentos que não foram higienizados corretamente e que estão contaminados com fezes contendo ovos do parasito; também existe a possibilidade de autoinfecção, quando os ovos localizados na região anal são conduzidos até a boca do próprio indivíduo, resultando em um contato oro-anal, bem como através da migração de proglotes grávidas e repletas de ovos de *T. solium* do intestino para o estômago através de peristaltismo reverso. Os cisticercos podem se localizar, então, no tecido nervoso humano, caracterizando a neurocisticercose, bem como em outras áreas do organismo tais como tecido muscular esquelético, cardíaco e olhos (URSINI et al., 2020).

A neurocisticercose pode acometer diversas regiões do SNC humano, como o cérebro, ocupando o parênquima, ventrículos, cisternas basilares, sulcos e giros, ou a e coluna vertebral, podendo apresentar diversos resultados sintomatológicos como



enxaqueca, cegueira, quadros demenciais e epilepsia, que representa o quadro clínico mais comum da neurocisticercose. Neste sentido, a neurocisticercose consiste na principal causa de epilepsia na população residente em regiões endêmicas, como a América Latina, incluindo o Brasil, representando 29% dos casos da mencionada complicação (URSINI et al., 2020; NEKRASOVA et al., 2021).

Os episódios de epilepsia relacionados à neurocisticercose são particularmente graves e, de modo geral, nem sempre o diagnóstico da neurocisticercose é correlacionado ao quadro epiléptico, havendo falhas na detecção da infecção. As crises de epilepsia podem ocorrer de forma aguda ou crônica. Os momentos sintomáticos agudos são consequência de respostas inflamatórias agudas, resultantes da presença do parasito no organismo; na fase crônica, o uso de medicação antiparasitária, como albendazol e praziquantel, que contribuem para a diminuição do número de cisticercos e, conseqüentemente, para a redução da frequência dos episódios epilépticos, nem sempre é suficiente para reverter a situação, bem como é possível ocorrer refratariedade ao tratamento (SCHMID et al., 2019; NEKRASOVA et al., 2021).

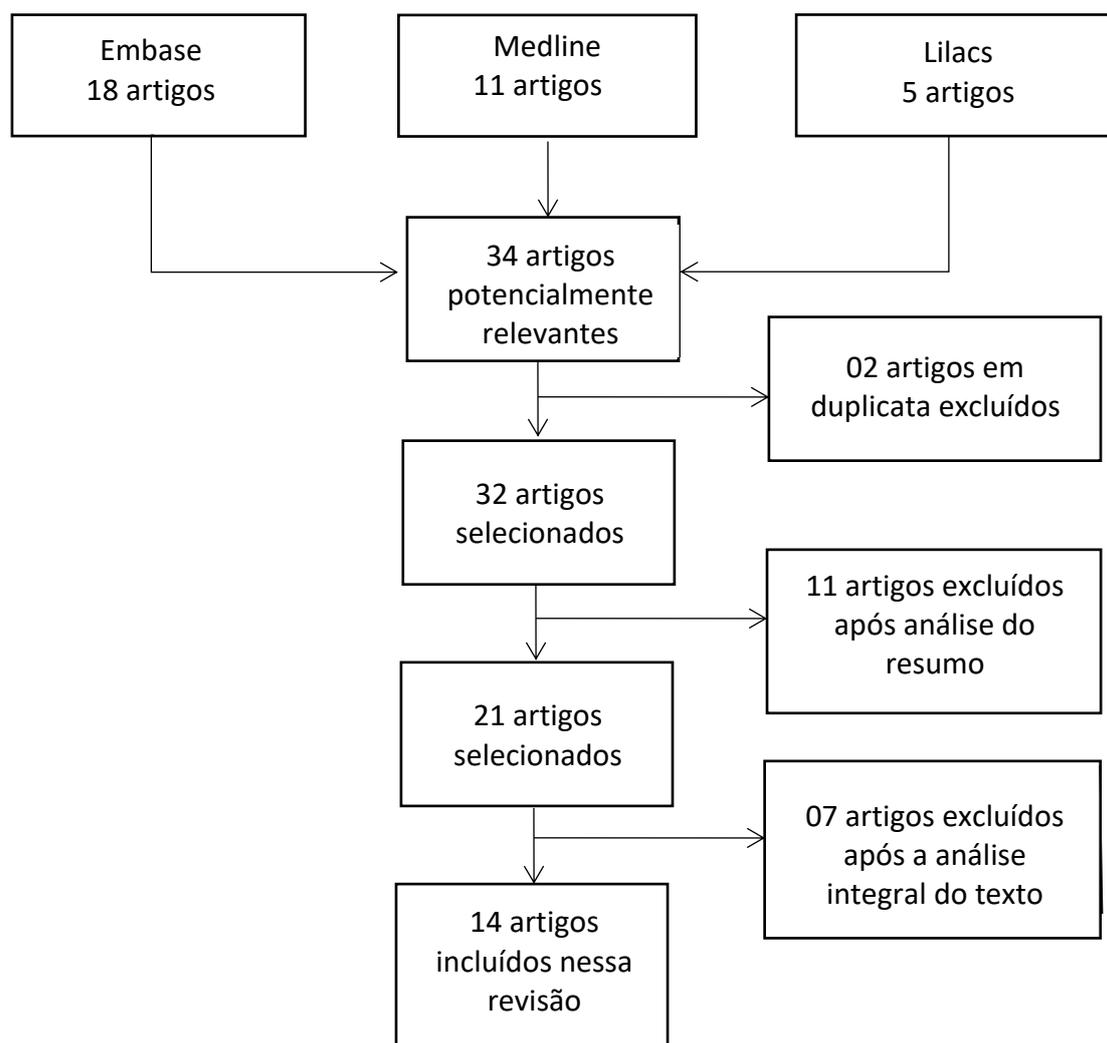
Considerando que a neurocisticercose é uma doença endêmica no Brasil e que, em muitos casos, não é diagnosticada corretamente, bem como tendo em vista os riscos advindos de episódios de epilepsia consequentes da infecção, a presente pesquisa bibliográfica teve como objetivo realizar um levantamento da literatura acerca da relação causal entre o acometimento de pacientes diagnosticados com neurocisticercose e a ocorrência de episódios de epilepsia, como forma de promover um maior esclarecimento sobre o tema e contribuir para uma maior divulgação do entendimento científico acerca da matéria.

## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, através da utilização dos descritores “neurocysticercosis”, “*Taenia solium*” e “epilepsy” e suas combinações. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados 14 estudos para compor esta revisão. A Figura 01 demonstra o processo de seleção dos artigos.



Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica.



Fonte: Autoria própria.

### 3. RESULTADOS

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de 14 artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados na Tabela 01:

Tabela 01 – Apresentação dos principais achados dos casos clínicos identificados.

| Estudo | Autor e ano            | Coleta dos dados | Gênero dos pacientes | Idade dos pacientes | Estágio da neurocisticercose | Terapêuticas adotadas                        |
|--------|------------------------|------------------|----------------------|---------------------|------------------------------|--|
| 1      | ZAPATA et al., 2017    | 2017             | Feminino             | 48 anos             | Nodular                      | Albendazol;<br>Prednisolona                  |
| 2      | MCCLUGAGE et al., 2017 | 2017             | Masculino            | 34 anos             | Nodular calcificado          | Dexametasona;<br>Albendazon;<br>Craniectomia |
| 3      | KOSTIĆ et al., 2019    | 2019             | Masculino            | 51 anos             | Coloidal                     | Albendazol;<br>Prednisolona;<br>Craniectomia |



| Estudo | Autor e ano                   | Coleta dos dados | Gênero dos pacientes | Idade dos pacientes | Estágio da neurocisticercose | Terapêuticas adotadas                                    |
|--------|-------------------------------|------------------|----------------------|---------------------|------------------------------|--|
| 4      | URSINI et al., 2020           | 2017; 2018       | Feminino             | 32 e 22 anos        | Nodular calcificado          | Dexametazona; Levetiracetam; Dexametazona; Carbamazepina |
| 5      | MACÍAS et al., 2021           | 2021             | Masculino            | 32 anos             | Nodular calcificado          | Albendazol; Praziquantel                                 |
| 6      | SHIMIZU., 2021.               | 2020             | Feminino             | 40 anos             | Nodular calcificado          | Albendazol; Praziquantel                                 |
| 7      | KAUR; SINGH, 2021             | 2021             | Feminino             | 20 anos             | Nodular calcificado          | Dexametazona; Levetiracetam                              |
| 8      | BATRA; KUMAR; SHEKHAWAT, 2021 | 2018             | Feminino             | 23 anos             | Coloidal                     | Dexametazona; Carbamazepina; Albendazol                  |
| 9      | SCHIMID et al., 2020          | 2020             | Feminino             | 06 anos             | Nodular calcificado          | Albendazol; Craniectomia                                 |
| 10     | GONZALEZ et al., 2021         | 2021             | Feminino             | 21 anos             | Coloidal                     | Mebendazol   |
| 11     | NEKRASOVA et al., 2021.       | 2019             | Masculino            | 22 anos             | Coloidal                     | Levipil; Abendazol; Metilprednisolona                    |
| 12     | DAINES et al., 2022.          | 2022             | Masculino            | 38 anos             | Vesicular                    | Albendazol; Dexametazona; Levetiracetam                  |
| 13     | SEGALA et al., 2022.          | 2022             | Feminino             | 73 anos             | Coloidal                     | Albendazol; Dexametazona; Praziquantel                   |
| 14     | YINGCHONCHAROE et al., 2022.  | 2022             | Masculino            | 25 anos             | Coloidal                     | Albendazol; Praziquantel; Craniectomia                   |

Fonte: Autoria própria

## 4. DISCUSSÃO

### 4.1. ASPECTOS GERAIS E EPIDEMIOLÓGICOS DA NEUROCISTICERCOSE

A neurocisticercose se caracteriza pelo comprometimento do sistema nervoso central pela forma larval do helminto *Taenia solium*, configurando a principal causa de epilepsia com início na idade adulta no mundo, além de ser uma das comorbidades crônicas mais comuns no contexto das infecções parasitárias. Todavia, a importância e relevância da neurocisticercose e a sua relação com episódios de epilepsia são negligenciados pelas autoridades de saúde sendo subfinanciada a pesquisa na área, o que influencia negativamente na prevenção de milhões de casos de epilepsia relacionados a infecções cerebrais (RIBEIRO et al., 2019; TAKAYANAGUI et al., 2019; MARINHO et al., 2020).

O parasito causador da neurocisticercose é endêmico em países em desenvolvimento como México, Equador, Brasil, além de regiões situadas na África e Ásia. No entanto, a prevalência da moléstia aumentou nas últimas décadas em países

desenvolvidos, como os Estados Unidos, notadamente em razão dos processos de globalização e de imigração em massa, passando a ser considerada uma doença de alcance mundial. Estudos demonstraram que pacientes com neurocisticercose naturais de países da América do Sul e que haviam ingressado na Itália, região não endêmica da infecção, apresentaram dificuldades para a detecção da doença, diante da inexperiência do sistema de saúde europeu com esta condição de saúde (URSINI et al., 2020; GONZALES et al., 2021; SEGALA et al., 2022).

No Brasil, embora seja um país endêmico para a parasitose, a situação epidemiológica da doença e seus fatores de riscos correspondentes ainda não são devidamente compreendidos. Entretanto, estudos demonstram que as regiões em que ocorre o abate legal de suínos têm uma taxa de soroprevalência humana até seis vezes menor do que as áreas que não sofrem inspeção dos órgãos de vigilância sanitária. Tal situação desfavorável ocorre porque a criação de suínos em ambientes sem infraestrutura e com aspectos de saneamentos precários são considerados fatores de risco para a incidência da neurocisticercose (SCHMID et al., 2019).

Na região Nordeste do Brasil, predomina a criação de suínos sem o controle sanitário adequado, caracterizada pela não adoção de práticas de biossegurança, onde predomina a criação de diversos outros animais no mesmo ambiente por parte de pequenos produtores rurais, constituindo uma importante fonte de renda para as suas famílias. Entretanto, apesar destes aspectos serem favoráveis à disseminação da parasitose, não há relatos oficiais sobre a situação epidemiológica da cisticercose naquela região (TAKAYANAGUI et al., 2019).

#### **4.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA NEUROCISTICERCOSE**

A sintomatologia comumente apresentada em pacientes acometidos pela neurocisticercose consiste em cefaleia, febre, episódios de cegueira transitória, demência e epilepsia. A apresentação sintomática de neurocisticercose no contexto da epilepsia representa aproximadamente 39% dos casos, enquanto que dores de cabeça são indicativos apresentados por 38% dos pacientes. Pacientes apresentam déficits visuais em 16% das situações (GONZALES et al., 2021; NEKRASOVA et al., 2021).

Takayanagui et al. (2022) indicam que a epilepsia consiste no sintoma mais comum em pacientes com neurocisticercose, ocorrendo em 70% a 90% dos indivíduos



infectados. Acredita-se, ainda, que as crises epilépticas ocorram em razão da irritação do parênquima cerebral ante a inflamação desenvolvida pelo organismo na tentativa de eliminar o agente invasor, bem como pela localização de lesões calcificadas, nos casos de estágios mais avançados da doença.

Embora as alterações histopatológicas da região cerebral contendo cisticercos possam ser responsáveis por manifestações clínicas como cefaleia e crises epilépticas, em vários casos os pacientes se mantêm completamente assintomáticos (TAKAYANAGUI et al., 2019).

Em geral, os pacientes acometidos pela neurocisticercose apresentam episódios recorrentes de epilepsia nos estágios vesicular e coloidal da doença, sendo a primeira ocorrência comumente presente no estágio agudo da infecção, quando ocorre a presença de cisticercos ativos. Por outro lado, a epilepsia crônica está associada à presença de granulomas. De mais a mais, verifica-se que é no estágio degenerativo coloidal da moléstia em que é possível observar a maior ocorrência de epilepsia (NEKRASOVA et al., 2021).

#### **4.3. DIAGNÓSTICO DA NEUROCISTICERCOSE**

O diagnóstico de neurocisticercose é desafiador, sendo muitas vezes realizado, a depender dos recursos hospitalares disponíveis, com base em aspectos epidemiológicos e apresentação clínica, razão pela qual a moléstia em questão, muitas vezes, não é diagnosticada adequadamente. Neste contexto, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas reconhece as limitações de diagnóstico, em face do reduzido nível de sensibilidade de alguns exames complementares, razão pela qual recomenda a adoção de técnicas como ensaios de antígenos obtidos a partir do líquido cefalorraquidiano, exames de sono e urina. Ressalte-se, entretanto, que todos esses exames complementares, além de muitas vezes não estarem prontamente disponíveis no sistema público de saúde, não são capazes de indicar, isoladamente, um diagnóstico diferencial para neurocisticercose, abrindo margem para uma ampla gama de possíveis etiologias infecciosas (ONG et al., 2020; NEKRASOVA et al., 2021).

O risco da neurocisticercose ser diagnosticada inadequadamente se torna ainda mais elevado no contexto de gravidez. Um estudo desenvolvido por Kaur e colaboradores (2021), demonstrou que a neurocisticercose pode gerar um falso



diagnóstico, sendo confundida com eclâmpsia em pacientes grávidas pela primeira vez, notadamente em razão de que os principais sintomas são comumente detectados em ambas as doenças. Além disso, a variabilidade à qual o sistema imunológico é exposto em períodos de gravidez pode permitir o agravamento da neurocisticercose em indivíduos já acometidos pela moléstia. Entretanto, enquanto a sintomatologia da neurocisticercose varia especialmente de acordo com o estágio da infecção e a localização dos cistos no sistema nervoso central, a eclâmpsia está associada ao aumento da pressão arterial da gestante, não havendo relação de causalidade entre as mencionadas comorbidades (BATRA; KUMAR; SHEKHAWAT, 2021).

No contexto do diagnóstico de neurocisticercose, os exames de imagem neurológicos, como tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear, consistem em uma efetiva opção diagnóstica, em razão da elevada carga de sensibilidade dessa modalidade de procedimento, especialmente quando comparado com os resultados obtidos em testes sorológicos. Tais modalidades são úteis para a detecção de calcificações, lesões, edemas circundantes aos cisticercos sendo também capazes de detectar evolução do estágio degenerativo da doença. Novas perspectivas sobre o diagnóstico mediante a utilização de ELISA de detecção surgiram a partir de um recente estudo que demonstrou a possibilidade de monitoramento da eficácia do tratamento contra a neurocisticercose a partir da análise do líquido cefalorraquidiano, soro, plasma e urina, especialmente com relação à detecção de neurocisticercose extraparenquimatosa (KOSTIĆ et al., 2019; GONZALES et al., 2021).

Considerando os possíveis resultados que podem advir de um teste de neuroimagem em face de pacientes possivelmente acometidos pela doença, a neurocisticercose pode ser classificada em cinco estágios: fase não cística, fase vesicular, fase coloidal, fase nodular, fase nodular calcificada. Ressalte-se ainda a possibilidade de ser detectado um desenvolvimento bastante heterogêneo da doença, através da manifestação de múltiplos cistos em distintos estágios de desenvolvimento, gerando diferentes níveis inflamatórios na região cerebral humana (YINGCHONCHAROEN et al., 2022).

Saber identificar o estágio da neurocisticercose consiste em uma habilidade fundamental do profissional de saúde, pois o agravamento e a cronicidade da doença estão diretamente relacionados à quantidade de parasitos na região cerebral, seus



estágios evolutivos e as suas localizações no encéfalo. Fatores genéticos podem contribuir para o estabelecimento de um baixo limiar sintomático, como, por exemplo, a resposta imunológica do hospedeiro ao parasito e a possibilidade de rompimento da barreira hematoencefálica. Tais eventos, em conjunto, são capazes de contribuir para o surgimento de um estado crônico da doença. Assim como outros parasitos, a *Taenia solium* possui diversos mecanismos de evasão do sistema, o que gera uma proteção a obstáculos locais, como a barreira hematoencefálica, o sistema complemento e à secreção de citocinas relacionadas à resposta celular (SCHMID et al., 2020; URSINI et al., 2020).

#### 4.4. MEDIDAS TERAPÊUTICAS

A caracterização de sintomas em pacientes com neurocisticercose está diretamente relacionada ao estágio da doença. Lesões calcificadas no sistema nervoso central são comumente identificadas em pacientes assintomáticos, em razão da inércia do parasito por longos períodos nessa região. Entretanto, estudos recentes indicam que a presença de calcificações de neurocisticercose pode causar episódios de epilepsia quando os parasitos, que estavam retidos em camadas de cálcio, são expostos ao sistema imunológico, induzindo a um processo inflamatório recorrente (SCHMID et al., 2020).

Schmid e colaboradores (2020), observaram através de um experimento a partir da utilização de coloração especial para a identificação de neurotransmissores e marcadores inflamatórios, um aumento nos níveis de glutamato e seus transportadores em torno da região cerebral lesada em pacientes com neurocisticercose. Além disso, os episódios de epilepsia possuem intrínseca relação com a ativação de processos microgliais e astrocísticos, pois, durante episódios de crises epilépticas, no contexto da neurocisticercose, a micróglia libera citocinas pró-inflamatórias, capazes de conduzir o sistema nervoso ao estado de hiperexcitabilidade e neurodegeneração.

De acordo com Daines et al. (2022), a utilização de drogas ilícitas estimuladoras do sistema nervoso central por pacientes acometidos pela neurocisticercose, a exemplo da cocaína, é capaz de promover a redução do limiar. Apesar da ausência de maiores trabalhos científicos sobre a temática, observa-se que o uso do aludido entorpecente por pacientes com neurocisticercose representa um risco adicional a ocorrência de



episódios de epilepsia, tendo em vista que a aludida substância gera uma hiperatividade adrenérgica capaz de reduzir o limiar por longos períodos, em razão dos metabólitos da cocaína poderem persistir no organismo por dias antes da eliminação total.

Os trabalhos selecionados pela presente revisão demonstraram que os pacientes foram predominantemente submetidos a tratamentos conservadores. Neste sentido, um estudo demonstrou que a administração de medicamentos de natureza esteroidal, como prednisolona, resulta na eliminação de vestígios de cistos em até 53% dos pacientes. A prescrição de albendazol e praziquantel e antihemínticos de larga utilização, resultou em uma melhora do quadro de saúde em 63% dos casos em pacientes que não apresentaram episódios de epilepsia (KOSTIĆ et al., 2019).

No que se refere especificamente à medicação contra episódios de epilepsia, de um modo geral, os pacientes diagnosticados com neurocisticercose recebem doses padrões de antiepilépticos, como fenitoína ou carbamazepina, o que geralmente é o suficiente para resultar no controle das crises. Recomenda-se que a prescrição de tais medicamentos seja realizada paralelamente ao acompanhamento de exames de imagem, visando a eliminação de lesões agudas relativas à neurocisticercose (BATRA; KUMAR; SHEKHAWAT, 2021).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neurocisticercose é uma zoonose cujo enfrentamento necessita ultrapassar obstáculos sociais, a partir de alterações nos padrões educacionais e sanitários adotados por países que possuem regiões endêmicas da doença, como o Brasil, em especial a região Nordeste. Como a apresentação clínica da neurocisticercose é variável, os exames complementares de neuroimagem assuem um papel de destaque na identificação do estágio doença, aspecto fundamental para a realização do tratamento ideal contra quadros de epilepsia decorrentes da doença.

## REFERÊNCIAS

BATRA, Surbhi; KUMAR, Sumit; SHEKHAWAT, Lokesh. Neurocysticercosis presenting as bipolar disorder: a case report. **General Psychiatry**, v. 34, p. 01-04, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/gpsych-2021-100663>>. Acesso em: 08 Fev. 2023.



- DAINES, Benjamin et al. Seizures Related to Neurocysticercosis and Cocaine Use. **Cureus**, v. 14, n. 2, p. 01-06, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.7759/cureus.22488>>. Acesso em: 08 Fev. 2023.
- GONZALEZ, Sheyla et al. The Role of Serial Imaging in Neurocysticercosis for Disease Resolution. **Cureus**, v. 13, n. 7, p. 01-09, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.7759/cureus.16790>>. Acesso em: 08 Fev. 2023.
- KAUR, Amanjot; SINGH, Beant. Cerebral Cysticercosis Masquerading as Eclampsia: A Case Report. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 15, n. 03, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.7860/JCDR/2021/46652.14726>>. Acesso em: 08 Fev. 2023.
- KOSTIĆ, Aleksandar et al. Long-lasting undetected neurocysticercosis. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 13, n. 1, p. 87-92, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.3855/jidc.10176>> Acesso em: 08 Fev. 2023.
- MCCLUGAGE, Samuel et al. Treatment of racemose neurocysticercosis. **Surgical Neurology International**, v. 8, n. 168, p. 01-06, 2017. Disponível em: <[https://doi.org/10.4103/sni.sni\\_157\\_17](https://doi.org/10.4103/sni.sni_157_17)>. Acesso em: 08 Fev. 2023.
- NEKRASOVA, Nataliya et al. Neurocysticercosis with symptomatic epilepsy manifestation. **Med Glas (Zenica)**, v. 18, n. 2, p. 444-449, 2021. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1684/epd.2020.1188>>. Acesso em: 08 Fev. 2023.
- ONG, Sei et al. Neurocysticercosis Diagnosed by Taenia solium PCR on Brain Biopsy. **Case Reports in Infectious Diseases**, v. 2020, p. 1-4, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2020/8887647>>. Acesso em: 08 Fev. 2023.
- SCHIMID, Marcelo et al. Neurocysticercosis and pharmaco-resistant epilepsy: possible role of calcified lesions in epileptogenesis. **Epileptic Disord**, v. 22, n. 4, p. 506-510, 2020. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.1684/epd.2020.1188>>. Acesso em: 08 Fev. 2023.
- SEGALA, Francesco et al. Neurocysticercosis in Low and Middle-Income Countries, a Diagnostic Challenge from Oyam District, Uganda. **Infectious Disease Reports**, v. 14, n. 4., p. 505-508, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/idr14040054>>. Acesso em: 08 Fev. 2023.
- SHIMIZU, Masumi. Neurocysticercosis. **IDCases**, v. 23, n. 27, p. 01-02, Jan. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e01040>>. Acesso em: 08 Fev. 2023.
- TAKAYANAGUI, Osvaldo et al. Neurocisticercose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 3, p. 283-290, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0037-86822001000300010>>. Acesso em: 08 Fev. 2023.



URSINI, Tamara et al. Neurocysticercosis-related seizures in the post-partum period: two cases and a review of the literature. **The Lancet infectious diseases**, v. 20, n. 8, p. 204-214, 2020. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30240-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30240-1)>. Acesso em: 08 Fev. 2023.

YINGCHONCHAROEN, Pitchaporn et al. Solitary Neurocysticercosis Presenting with Focal Seizure and Secondary Generalized Tonic-Clonic Seizure. **American Journal of Cases Reports**, v. 23, p. 01-07, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.12659/ajcr.935483>>. Acesso em: 08 Fev. 2023.

ZAPATA, Carlos et al. Neurocysticercosis racemosa (sic), diagnóstico orientado por neuroimágenes/Racemose neurocysticercosis. **Neuroimaging guides the diagnosis. Biomédica**, v. 37, n. 1, p. 26-32, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.2983>>. Acesso em: 08 Fev. 2023.



# CAPÍTULO XXV

## FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À MENINGITE BACTERIANA NA FAIXA ETÁRIA PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

RISK FACTORS ASSOCIATED WITH BACTERIAL MENINGITIS IN THE PEDIATRIC AGE GROUP: A LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-25

Sam'la Helou Aly Abreu<sup>1</sup>

Camila Gomes Guida<sup>1</sup>

Isabella Rodrigues Ferreira<sup>1</sup>

Daniela Alves Dantas<sup>1</sup>

José Elias Rodrigues Souza Scaff<sup>2</sup>

Jalsi Tacon Arruda<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

<sup>2</sup> Graduado em Medicina. Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA

<sup>3</sup> Docente do curso de Medicina. Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA

### RESUMO

A meningite é uma doença infectocontagiosa que corresponde ao processo inflamatório das meninges. Quanto ao quadro clínico presente na meningite bacteriana, observa-se que este é normalmente grave e caracteriza-se por febre, cefaleia, náusea, vômito, rigidez de nuca, prostração e confusão mental, sinais de irritação meníngea, acompanhadas de alterações do líquido. Em relação à faixa etária pediátrica, a Meningite Bacteriana Aguda (MBA) representa a terceira causa de internação em unidades de terapia intensiva. O presente estudo tem como objetivo investigar os principais fatores de risco associados à meningite bacteriana na infância. Trata-se de um estudo descritivo de revisão integrativa da literatura, realizada com buscas nas bases de dados PubMed, BVS, SciELO e Google Acadêmico. Termos MeSH foram estabelecidos para a busca de estudos que abordaram o tema: "risk factors", "child", "pediatrics", "hospitalized child", e "bacterial meningitis". Diante dessas perspectivas, pode-se concluir que a prevalência de complicações neurológicas agudas e letalidade permanecem elevadas nos casos de meningite bacteriana na infância. A presença de crises epiléticas na admissão, níveis reduzidos de glicorraquia e

aumentados de proteinorraquia foram identificados como fatores de risco para complicações neurológicas agudas em casos de meningite bacteriana infantil.

**Palavras-chave:** Fatores de risco. Criança. Pediatria. Criança hospitalizada. Meningite bacteriana.

### ABSTRACT

Meningitis is an infectious disease that corresponds to the inflammatory process of the meninges. As for the clinical picture present in bacterial meningitis, it is observed that this is usually severe and is characterized by fever, headache, nausea, vomiting, neck stiffness, prostration and mental confusion, signs of meningeal irritation, accompanied by CSF changes. Regarding the pediatric age group, Acute Bacterial Meningitis (ABM) represents the third leading cause of hospitalization in intensive care units. The present study aims to investigate the main risk factors associated with bacterial meningitis in childhood. This is a descriptive study of an integrative literature review, carried out with searches in the PubMed, BVS, SciELO and Google Scholar databases. MeSH terms were established for the search for studies that



addressed the topic: risk factors, child, pediatrics, hospitalized child, and bacterial meningitis. Given these perspectives, it can be concluded that the prevalence of acute neurological complications and lethality remain high in cases of bacterial meningitis in childhood. The presence of epileptic seizures on admission, reduced levels of glucorrhachia and

increased levels of proteinorrhachia were identified as risk factors for acute neurological complications in cases of childhood bacterial meningitis.

**Keywords:** Risk factors. Child. Pediatrics. Hospitalized child. Bacterial meningitis.

## 1. INTRODUÇÃO

A meningite é uma doença infectocontagiosa que corresponde ao processo inflamatório das meninges (dura-máter, aracnoide e pia-máter), membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal. Isso se dá por meio da penetração de microrganismos no espaço subaracnóideo, onde encontra-se o líquido cefalorraquidiano (LCR), meio adequado para seu desenvolvimento e proliferação (SILVA; MEZAROBBA, 2018).

Pode ser causada por uma multiplicidade de agentes como bactérias, vírus, fungos, protozoários e helmintos. De um modo geral, a meningite bacteriana é a mais grave e letal, sendo que nos adultos, a forma mais comum é a causada por *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), merecendo atenção especial também a doença meningocócica (DM), causada pela *Neisseria meningitidis* (meningococo) (BRASIL, 2019).

Quanto ao quadro clínico presente na meningite bacteriana, observa-se que este é normalmente grave e caracteriza-se por febre, cefaleia, náusea, vômito, rigidez de nuca, prostração e confusão mental, sinais de irritação meníngea, acompanhadas de alterações do líquido. Assim, o diagnóstico laboratorial ocorre por meio da avaliação do aspecto do LCR, cujo normal é límpido e incolor, em exames como bacterioscopia direta, aglutinação pelo látex, reação em cadeia da polimerase (PCR) e análise de cultura, o qual constitui o padrão-ouro de avaliação (DIAS et al., 2017).

Além disso, embora sinais e sintomas de febre, irritabilidade, letargia, dor de cabeça, vômitos e rigidez da nuca estejam fortemente associados à meningite bacteriana, outras comorbidades ou condições devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, como infecções virais, fúngicas e micobacterianas do sistema nervoso central, doenças por rickettsias, arboviroses, leptospirose e abscessos cervicais ou retrofaríngeos. Condições não infecciosas, como vasculite auto-inflamatória, doença de



Kawasaki, tumores cerebrais e reações a medicamentos, também devem ser consideradas (TEIXEIRA et al., 2020).

Em relação à faixa etária pediátrica, a Meningite Bacteriana Aguda (MBA) representa a terceira causa de internação em unidades de terapia intensiva, estando entre as 10 maiores causas de morte por doenças infecciosas no mundo, com elevada taxa de complicações neurológicas agudas (ROTA et al., 2021).

O diagnóstico precoce, a identificação do patógeno e o tempo até o início da antibioticoterapia adequada são variáveis importantes que podem melhorar os desfechos clínicos da meningite bacteriana em crianças. No entanto, mesmo com uma abordagem precoce e tratamento adequado com antibióticos eficazes, morte e sequelas neurológicas podem ocorrer como resultado dessa infecção, especialmente em pacientes mais jovens (KIM et al., 2010; JONGE et al., 2010).

Diante do exposto, e, considerando a relevância do tema como um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, o presente estudo teve como objetivo investigar os principais fatores de risco associados à meningite bacteriana em crianças.

## 2. METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo, de acordo com Koche (2011), o que cita que uma revisão integrativa da literatura é um método de pesquisa que permite a síntese de múltiplos estudos publicados possibilitando conclusões a respeito de uma determinada área. Foram utilizadas as seguintes etapas para a construção desta revisão: identificação do tema; seleção da questão de pesquisa; coleta de dados pela busca na literatura, nas bases de dados eletrônicas, com estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão para selecionar a amostra; elaboração de um instrumento de coleta de dados com as informações a serem extraídas; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; interpretação dos resultados e apresentação dos resultados evidenciados. A questão norteadora da pesquisa foi: “Quais são os fatores de risco associados à meningite bacteriana na faixa etária pediátrica?”

Os artigos foram selecionados através de uma estratégia de busca estruturada nos bancos de dados National Library of Medicine and National Institutes of Health (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Também foi utilizado o Google Acadêmico, com o método de pesquisa avançada.



Foram usados os seguintes termos do Medical Subjects Heading (MeSH): risk factors, child, pediatrics, hospitalized child, e bacterial meningitis. A busca dos estudos primários foi realizada no período de janeiro de 2023. Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos originais e/ou revisões que atendiam a temática abordada de forma específica, estudos disponibilizados na íntegra; publicados em português, inglês ou espanhol, sem restrição quanto a data de publicação. Foram incluídos também relatos de caso, série de casos e literatura acadêmica (tese, dissertação, monografias, livros, protocolos, manuais, entre outros documentos não indexados). Os estudos que não responderam à questão de pesquisa foram excluídos.

A investigação e seleção dos artigos foi realizada por 02 pesquisadores independentes, de forma padronizada. Foram comparados os resultados obtidos e consenso entre os pesquisadores. Em casos de divergência, buscou-se um consenso com os demais pesquisadores envolvidos no estudo.

Após todos os processos de seleção e análise dos estudos, esta revisão integrativa incluiu 9 artigos para discussão. Na apresentação da revisão, os resultados foram descritos e discutidos comentando as informações a partir da literatura correlata ao tema do estudo. Por ser uma Revisão Integrativa da Literatura, essa pesquisa não foi submetida a um Comitê de Ética em Pesquisa por não tratar de abordagem com pessoas, porém foram respeitadas todas as ideias dos autores, conforme preconizado pela lei dos direitos autorais.

### 3. DISCUSSÃO E RESULTADOS

De acordo com a execução da metodologia subjacente, a apresentação para análise de dados está elucidada na tabela 1, a seguir.

Tabela 1. Artigos incluídos no presente estudo.

| TÍTULO   | AUTOR / ANO        | OBJETIVO DO ESTUDO  | DESFECHO / CONCLUSÕES  |
|--|--------------------|---|--|
| Risk Factors Analysis for Early Fatality in Children With Acute Bacterial Meningitis | Chang et al., 1998 | Identificar as causas de fatalidade precoce e analisar os fatores de risco clínicos e laboratoriais associados, particularmente no início da admissão, em crianças com meningite bacteriana no sul de Taiwan. | A análise dos parâmetros clínicos disponíveis na admissão indicou um risco significativo de morte precoce em pacientes com taquicardia, taquipneia, hipotermia, má perfusão cutânea, acidose metabólica, leucopenia, trombocitopenia, baixa contagem de leucócitos no líquido cefalorraquidiano e alto |

| TÍTULO  | AUTOR / ANO               | OBJETIVO DO ESTUDO   | DESFECHO / CONCLUSÕES   |
|---|---------------------------|--|---|
|   |                           |  | nível de lactato no líquido cefalorraquidiano.  |
| Bacterial meningitis in children  | Sáez-Llorens et al., 2003 | Descrever os aspectos de epidemiologia, microbiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, manejo, prognóstico e prevenção da meningite bacteriana, com ênfase na população pediátrica.   | As complicações da meningite bacteriana aguda podem se desenvolver no início do curso da doença, antes do diagnóstico ou vários dias após o início do tratamento. Problemas circulatórios sistêmicos geralmente surgem durante o primeiro dia de hospitalização com meningite bacteriana aguda. O colapso circulatório periférico é uma das complicações mais marcantes e graves da meningite. Está mais frequentemente associada à meningococemia, mas pode acompanhar outros tipos de infecção. |
| Acute bacterial meningitis in infants and children  | Kim, 2010                 | Resumir informações sobre epidemiologia, patogênese, novos métodos diagnósticos, regimes antimicrobianos empíricos e tratamento adjuvante da meningite bacteriana aguda em lactentes e crianças.   | A meningite bacteriana continua a ser uma importante causa de mortalidade e morbidade em todo o mundo, particularmente para infecções em recém-nascidos, indivíduos que vivem em países de baixa renda e infecções causadas por patógenos resistentes a antimicrobianos (por exemplo, bacilos Gram-negativos multirresistentes).  |
| Prognostic factors related to sequelae in childhood bacterial meningitis: Data from a Greek meningitis registry | Vasilopoulou et al., 2011 | O objetivo deste estudo foi apresentar, entre outras, as características clínicas e laboratoriais de uma população significativamente grande de crianças com MB e identificar fatores prognósticos independentes para sequelas, aplicando uma abordagem de análise multivariada. | Os fatores de risco na admissão associados às sequelas incluíram convulsões, ausência de erupção hemorrágica, baixa glicose no LCR, alta proteína no LCR e a etiologia da meningite.  |
| Risk Factors for Acute Symptomatic Seizure in Bacterial Meningitis in Children                                  | Corrêa-Lima et al., 2015  | Investigar a associação entre parâmetros clínicos e laboratoriais na admissão e a ocorrência de convulsões sintomáticas intra-hospitalares em crianças com meningite bacteriana aguda no Brasil.   | Após análise multivariada, os preditores independentes considerados para crises epiléticas intra-hospitalares foram os seguintes: idade inferior a 2 anos, etiologia pneumocócica, estado mental alterado e contagem de leucócitos no líquido cefalorraquidiano abaixo de 1.000 células. A mortalidade foi maior em pacientes com crises  |



| TÍTULO   | AUTOR / ANO                 | OBJETIVO DO ESTUDO   | DESEFECHO / CONCLUSÕES   |
|--|-----------------------------|--|--|
|  |                             |  | epilépticas intra-hospitalares em comparação com aqueles sem.  |
| Factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones neurológicas tempranas en meningitis purulenta                      | Espinoza-Oliva et al., 2017 | Determinar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de complicações neurológicas precoces na meningite purulenta em uma população pediátrica.   | Os fatores associados às complicações neurológicas precoces incluíram crises convulsivas na admissão, sinais meníngeos, alteração do estado de alerta, necessidade de intubação orotraqueal, líquido turbido, hipoglicorraquia e cultura líquórica positiva.   |
| Fatores de risco associados aos desfechos da meningite bacteriana pediátrica: uma revisão sistemática                            | Teixeira et al., 2020       | Revisar sistematicamente a literatura e responder à seguinte questão central: "Quais são os fatores de risco associados a piores desfechos clínicos de pacientes pediátricos com meningite bacteriana?".   | O diagnóstico tardio reduz as chances de uma melhor evolução e reforça a importância de uma alta suspeita diagnóstica de meningite, especialmente em quadros febris com sintomatologia inespecífica. <i>S. pneumoniae</i> como patógeno causador demonstrou estar relacionado à gravidade clínica. A previsão precoce de um desfecho clínico desfavorável pode ajudar a determinar quais crianças necessitam de uma abordagem mais invasiva ou seguimento mais prolongado. |
| Letalidade, preditores clínicos e laboratoriais para complicações neurológicas agudas em crianças com meningite bacteriana aguda | Rota et al., 2021           | Identificar a letalidade e a prevalência das complicações neurológicas agudas em crianças internadas por meningite bacteriana aguda (MBA) e reconhecer possíveis preditores para a ocorrência dessas complicações.   | O estudo demonstrou alta prevalência de complicações neurológicas agudas e de letalidade em MBA na infância. A presença de crises epiléticas na admissão, níveis reduzidos de glicorraquia e hiperproteinoorraquia foram identificados como fatores de risco para essas complicações.  |
| Análise do perfil epidemiológico de meningite bacteriana em crianças e adolescentes no Sul do Brasil                             | Laindvoigt, 2022            | Avaliar a incidência de meningite bacteriana em indivíduos de 0 a 19 anos notificados pelo SINAN nos estados do sul do Brasil entre os anos de 2015 e 2020, analisar o perfil sociodemográfico e clínico, identificar o agente etiológico das meningites bacterianas, definir as características epidemiológicas das infecções meníngeas por bactérias e identificar a evolução dos indivíduos | O óbito por meningite e por outras causas foi mais expressivo na faixa de 15 a 19 anos, com as etiologias de meningococemia, meningite por Pneumococos e meningite meningocócica com meningococemia, respectivamente. A bactéria com maior letalidade foi a <i>Neisseria meningitidis</i> .  |

| TÍTULO | AUTOR / ANO | OBJETIVO DO ESTUDO                       | DESFECHO / CONCLUSÕES |
|--------|-------------|--|-----------------------|
|        |             | diagnosticados com meningite bacteriana. |                       |

Fonte: Autoria própria.

A meningite bacteriana requer diagnóstico precoce e tratamento antimicrobiano empírico. No entanto, os sinais e sintomas dependem da idade da criança, da duração da doença e da resposta do hospedeiro à infecção. As características clínicas da meningite bacteriana em lactentes e crianças podem ser sutis, variáveis, inespecíficas ou mesmo ausentes. Em lactentes, podem incluir febre, hipotermia, letargia, irritabilidade, má alimentação, vômitos, diarreia, desconforto respiratório, convulsões ou fontanelas protuberantes. Em crianças mais velhas, as características clínicas podem incluir febre, dores de cabeça, fotofobia, náuseas, vômitos, confusão, letargia ou irritabilidade (KIM, 2010).

A análise multivariada dos fatores de risco também sugere a estreita associação da fatalidade precoce com o choque séptico. Embora Kornelisse et al. sugeriram que crianças com meningite bacteriana geralmente morrem como resultado de complicações neurológicas, outro estudo, de Chang et al, indica que a complicação hemodinâmica é a principal causa de morte aguda. Esse mesmo estudo evidencia que mesmo os pacientes que faleceram por complicações tardias, tanto as complicações hemodinâmicas quanto as neurológicas seriam igualmente responsáveis pelas causas de morte em crianças com meningite bacteriana.

Os estudos demonstraram também que a acidose metabólica, a má perfusão da pele e a baixa contagem de leucócitos no líquido cefalorraquidiano estão independentemente e significativamente associados à fatalidade precoce. Em conclusão, dois terços das mortes precoces em crianças com meningite bacteriana são resultado de choque séptico (CHANG et al., 1998).

Além disso, evidencia-se que a previsão precoce de um desfecho adverso pode ajudar a determinar quais crianças necessitam de um seguimento mais intensivo ou mais longo e pode fornecer ao médico a justificativa para o aconselhamento dos pais sobre o prognóstico de seu filho na fase inicial da doença. Idade inferior a 12 meses no momento do diagnóstico foi considerada um fator de risco para complicações neurológicas



precoces, como hidrocefalia, ventriculite, derrame subdural e artrite, e para sequelas em longo prazo, como distúrbio convulsivo e perda auditiva (TEIXEIRA et al., 2020).

Outros fatores de risco associados às complicações neurológicas encontrados nos diferentes estudos internacionais são, principalmente, estado mental alterado, crises convulsivas antes da internação, presença de déficit neurológico na internação, deficiência proteica, pleocitose > 5000 e hipoglicorraquia, coma, choque, desconforto respiratório, leucopenia e febre de pelo menos 7 dias (ESPINOZA-OLIVA et al., 2017).

Ademais, vários fatores prognósticos plausíveis e importantes são propostos para a previsão de piores desfechos após meningite bacteriana na infância. A evolução desfavorável e o diagnóstico tardio reduzem as chances de uma melhor evolução do paciente e reforçam a importância de uma alta suspeita diagnóstica de meningite, especialmente em quadros febris com sintomatologia inespecífica, quando um foco infeccioso claro não é identificado. Outro fator prognóstico que demonstrou estar relacionado à gravidade foi o *S. pneumoniae* como patógeno causador, que apresentou maior ação patogênica do que as outras espécies bacterianas (TEIXEIRA et al., 2020).

A compreensão do perfil epidemiológico da meningite bacteriana no Brasil, associado à investigação dos fatores de risco relacionados aos desfechos desfavoráveis da doença na população infantil permite a criação de estratégias que visam a redução da sua incidência no país, uma vez que ainda apresenta alta letalidade e tem alta prevalência de sequelas associadas em sobreviventes, mesmo na era pós-vacinação.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim, pode-se concluir por meio da análise dos artigos e dos objetivos traçados que a prevalência de complicações neurológicas agudas e letalidade permanecem elevadas nos casos de meningite bacteriana na infância. A presença de crises epiléticas na admissão, níveis reduzidos de glicorraquia e aumentados de proteinorraquia foram identificados como fatores de risco para complicações neurológicas agudas em casos de meningite bacteriana infantil. Diante das altas taxas de morbidade e mortalidade dessa doença infectocontagiosa na infância é prudente que os pacientes com esses fatores de riscos e, portanto, com maiores chances de complicações neurológicas, sejam observados com maior vigilância.



Nota-se que as meningites de origem bacteriana possuem grande significância sob o prisma da saúde pública brasileira se comparada aos outros tipos da mesma doença. É importante ressaltar que a identificação do agente etiológico causador da meningite é essencial para o atendimento inicial dos doentes.

Sendo, assim, importante que os meios de comunicação em parceria com os ambientes hospitalares conscientizem a população acerca dos cuidados necessários para que evitem a disseminação dos agentes causadores dessa enfermidade. Logo, fica evidente que a meningite representa, hodiernamente, um agravo em saúde endêmico no Brasil e, devido a isso, são necessários mais estudos acerca de esclarecer a etiologia dessa doença e em especial seus fatores de risco, visando sempre o bem-estar da população e a segurança dos profissionais de saúde.

## REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- CHANG, Ying-Chao et al. Risk factors analysis for early fatality in children with acute bacterial meningitis. **Pediatric neurology**, v. 18, n. 3, p. 213-217, 1998.
- CORRÊA-LIMA, Ana Rosa Melo et al. Risk factors for acute symptomatic seizure in bacterial meningitis in children. **Journal of child neurology**, v. 30, n. 9, p. 1182-1185, 2015.
- DIAS, F.C.F., et al. Meningite: Aspectos epidemiológicos da doença na região norte do Brasil. *Revista de Patologia do Tocantins*, v.4, n.2, p.46-49, 2017.
- ESPINOZA-OLIVA, Martha Marcela et al. Factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones neurológicas tempranas en meningitis purulenta. **Gaceta Médica de México**, v. 153, n. 3, p. 313-320, 2017.
- JONGE, Rogier CJ et al. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. **BMC Infectious Diseases**, v. 10, n. 1, p. 1-14, 2010.
- KORNELISSE, R. F. et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. **Clinical infectious diseases**, v. 21, n. 6, p. 1390-1397, 1995.
- KIM, Kwang Sik. Acute bacterial meningitis in infants and children. **The Lancet infectious diseases**, v. 10, n. 1, p. 32-42, 2010.



- LANDVOIGT, Lohana. Análise do perfil epidemiológico de meningite bacteriana em crianças e adolescentes no Sul do Brasil. *Repertório Universitário da Ânima (RUNA)*. 2022.
- ROTA, Vitória Letícia et al. LETALIDADE, PREDITORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS PARA COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS AGUDAS EM CRIANÇAS COM MENINGITE BACTERIANA AGUDA. *Jornal Paranaense de Pediatria*, v. 22, n. 1, p. 01-07, 2021.
- SÁEZ-LLORENS, Xavier; MCCRACKEN, George H. Bacterial meningitis in children. *The lancet*, v. 361, n. 9375, p. 2139-2148, 2003.
- SILVA, H.; MEZAROBBA, N. Meningite no Brasil em 2015: o panorama da atualidade. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v.47, n.1, p.34-46, 2018.
- TEIXEIRA, Daniela Caldas et al. Fatores de risco associados aos desfechos da meningite bacteriana pediátrica: uma revisão sistemática. *Jornal de Pediatria*, v. 96, p. 159-167, 2020.
- VASILOPOULOU, Vasiliki A. et al. Prognostic factors related to sequelae in childhood bacterial meningitis: data from a Greek meningitis registry. *BMC infectious diseases*, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2011.



# CAPÍTULO XXVI

## AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA, MICROBIOLÓGICA E CITOTÓXICA DA FRAÇÃO ACETATO DE ETILA DA CAVALINHA (*EQUISETUM ARVENSE*)

PHYTOCHEMICAL, MICROBIOLOGICAL AND CYTOXIC EVALUATION OF THE HORSETAIL ETHYL ACETATE FRACTION (*EQUISETUM ARVENSE*)

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-26

Jailma Letícia Marques Temoteo<sup>1</sup>  
Tamires Alves do Nascimento<sup>1</sup>  
Eleine Batinga Rodrigues dos Santos<sup>2</sup>  
Rafael Jorge Melo de Omena<sup>1</sup>  
Demetrius Pereira Morilla<sup>2</sup>  
Ticiano Gomes do Nascimento<sup>1</sup>  
Johnnatan Duarte de Freitas<sup>2</sup>  
Maria Aline Barros Fidelis de Moura<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Alagoas - UFAL

<sup>2</sup> Instituto Federal de Alagoas – IFAL

### RESUMO

A *Equisetum arvense*, planta medicinal conhecida popularmente por cavalinha, presente na RENISUS, é rica em polifenóis e possui ações diurética, antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana. O objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil fitoquímico, atividade antimicrobiana e citotoxicidade da fração acetato de etila obtida por maceração fracionada da cavalinha. O perfil fenólico foi analisado pelo teor de fenóis e flavonóides totais, atividade antioxidante e identificação de substâncias fenólicas por CLAE; a avaliação da atividade antimicrobiana frente à *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa* pelo teste de difusão em disco; e, o ensaio citotóxico MTT. Na fração, foi possível identificar ácidos fenólicos e alguns flavonoides, o que permitiu atividade antioxidante maior que 90% frente ao DPPH; e também a ação inibitória contra *S. aureus* e *P. aeruginosa*, dependendo da concentração, e uma satisfatória citotoxicidade. Logo, comprovou-se a bioatividade da cavalinha, porém, por ser uma planta, necessita de cuidado ao ser administrada.

**Palavras-chave:** *Equisetum arvense*. Fração acetato de etila. Antioxidante. Antimicrobiana. Citotoxicidade.

### ABSTRACT

The *Equisetum arvense*, medicinal plant popularly known as horsetail, present in RENISUS, is rich in polyphenols and has diuretic action, antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial. The objective of this work was to evaluate the phytochemical profile, antimicrobial activity and cytotoxicity of the ethyl acetate fraction obtained by fractionated maceration of horsetail. The phenolic profile was analyzed by the content of phenols and total flavonoids, antioxidant activity and identification of phenolic substances by HPLC; the evaluation of antimicrobial activity against *S. aureus*, *E. coli* and *P. aeruginosa* by the disk diffusion test; and, the MTT cytotoxic assay. In the fraction, it was possible to identify phenolic acids and some flavonoids, which allowed antioxidant activity greater than 90% compared to DPPH; and also the inhibitory action against *S. aureus* and *P. aeruginosa*, depending on the concentration, and a satisfactory cytotoxicity. Soon, the horsetail's bioactivity was proven, however, as it is a plant, it needs care when administered.

**Keywords:** *Equisetum arvense*. Ethyl acetate fraction. Antioxidant. Antimicrobial. Cytotoxicity.



## 1. INTRODUÇÃO

A *Equisetum arvense* (cavalinha) é oriunda da Europa, cresce e se alastra facilmente quando plantada em terreno aberto, principalmente, em pastagens, solos úmidos e pantanosos, porém é uma planta tóxica para alguns animais por conter substâncias anti-vitamina B1 (Carneiro, 2012). Sua principal ação farmacológica é a diurética (Brasil, 2016), mas sabe-se que também tem ação anti-inflamatória, antioxidante, hemostática e antimicrobiana (Al-Snafi, 2017). Entre seus constituintes, estão presentes silício, como substância inorgânica, e flavonóides, alcalóides, derivados do ácido caféico, saponinas e taninos, como substâncias orgânicas (Al-Snafi, 2017; Pallag *et al.*, 2016a; Pallag *et al.*, 2016b). Esta foi relatada na 1ª edição do Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2016) e está presente na Relação Nacional de Plantas de Interesse ao Sistema Único de Saúde, conhecida por RENISUS (Agência Saúde, 2009).

Os metabólitos secundários presentes na planta ou droga vegetal, constituem o perfil fitoquímico, sendo este estudado através de análises por cromatografia e métodos espectrofotométricos (Sonaglio *et al.*, 2007), como teor de fenóis totais e determinação de flavonóides totais, e responsáveis pelas propriedades farmacológicas (Santos, 2007), no caso, da cavalinha. Os antioxidantes são responsáveis pelo sequestro de radicais livres, retardando ou inibindo a oxidação de substrato oxidável (Halliwell & Gutteridge, 1989 *apud* Trivedi & Lal, 2017), sendo capazes de prevenir tanto o envelhecimento como o câncer. A atividade antioxidante é uma técnica espectrofotométrica, verificada através do método sequestrante de radical livre 2,2-difenil-1-picrihidrazil, ou seja, de DPPH (Nascimento *et al.*, 2011).

Tem uma grande variedade de gêneros e espécies de microrganismos, classificados em Gram-positivos, como o *Staphylococcus aureus*, ou Gram-negativos, como *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, podendo muitas vezes fazer parte da flora de nosso corpo, mas alguns podem ser oportunistas (Tortora, Funke & Case, 2012; Martinez & Trabulsi, 2008; Matsuyama *et al.*, 2015; Owings *et al.*, 2016), se aproveitando da baixa de imunidade do corpo, capazes de se tornar resistentes aos antimicrobianos (Crofts, Gasparrini & Dantas, 2017), pelo seu poder de sofrer mutação ou transferência de genes (Lukačičšinová & Bollenbach, 2017), sendo importante que

novos produtos farmacoterapêuticos sejam descobertos. Essa atividade antimicrobiana pode ser verificada através de testes de sensibilidade, como de difusão em disco, sendo este o recomendado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e padronizado pelo *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI) (antigo *National Committee for Clinical Laboratory Standards* - NCCLS).

A citotoxicidade é um ensaio que avalia o poder tóxico de uma substância ou composto sobre a célula, sendo de suma importância para utilização de plantas medicinais e fitoterápicos, podendo ser avaliada de forma *in vitro* pelo ensaio de MTT (Bellamakondi *et al.*, 2014; Hakim *et al.*, 2014; Oliveira, 2011).

O objetivo deste trabalho foi realizar avaliação fitoquímica, microbiológica e citotóxica da fração acetato de etila de *Equisetum arvense*, obtida através da extração pelo método de maceração fracionada.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1. MATERIAL VEGETAL, REAGENTES E MATERIAL MICROBIOLÓGICO

A droga vegetal *E. arvense* foi obtida em ponto comercial de referência em ervanarias no município de Maceió – Alagoas.

Os reagentes utilizados para extração dos metabólitos secundários através de uma maceração fracionada por ordem de polaridade dos solventes (menos polar até o mais polar) foram todos da empresa Dinâmica, situada no Brasil.

Para identificação de compostos polifenólicos, as substâncias utilizadas tipo padrão como ácido *p*-coumárico, apigenina, crisina, luteolina, myricitrina, quercetina, quercitrina e rutina foram adquiridas da empresa Extrasynthese, localizada na França, e o ácido clorogênico foi obtido da Sigma-Aldrich, localizada no Brasil.

Em relação ao material microbiológico, as cepas liofilizadas padrão ATCC e os discos para os testes antibiogramas foram adquiridos da Laborclin, empresa localizada no Brasil.

### 2.2. PREPARAÇÃO DA FRAÇÃO ACETATO DE ETILA

Para obtenção da fração acetato de etila da cavalinha, esta foi submetida ao processo de remaceração, de modo que, primeiro foi fragmentada com o uso do liquidificador e tamisada em peneira de 35 mesh com abertura de 425  $\mu\text{m}$  (40 ASTM), 35g foi acondicionada em um frasco onde se adicionou solventes a partir de seu



gradiente de polaridade, usando hexano P.A., clorofórmio P.A., acetato de etila P.A. e metanol P.A., respectivamente. Cada solvente foi adicionado partindo de 200 mL até o esgotamento total do macerado, em seguida recuperado em evaporador rotativo, até que as frações fossem concentradas para posterior análise, sendo a fração tratada neste estudo apenas a fração acetato de etila, visto que as outras serão abordadas em outro estudo.

### 2.3. PERFIL FITOQUÍMICO

A fração acetato de etila foi diluída em metanol grau UV/HPLC para concentração de 10 mg/mL e, posteriormente, 100 µL desta foi novamente diluída em metanol grau UV/HPLC para obtenção de uma fração na concentração 1 mg/mL (1000 µg/mL). A partir dessas diluições foram realizadas análises de teor de fenóis totais, flavonóides totais, identificação de compostos polifenólicos e atividade antioxidante.

#### 2.3.1. TEOR DE FENÓIS TOTAIS

Os fenóis totais foram determinados a partir do método adaptado conforme De Mendonça *et al.* (2015), onde partindo da fração na concentração de 1 mg/mL foram obtidas concentrações finais de tal fração de 2,0; 5,0 e 10,0 µg/mL. Para tanto foram utilizados balões volumétricos de 10 mL, onde a fração de acetato de etila foi acrescida de 2 mL de Folin-Ciocalteu, 2 mL de carbonato de sódio 20% e quantidade suficiente de água destilada, sendo em seguida acondicionada no escuro por 2 horas e sua absorbância observada em espectrofotômetro (Shimadzu modelo UV-1280) a 760 nm de comprimento de onda, assim como sua coloração que muda do azul para o amarelo indicando a presença de fenóis. Como padrão foi utilizado o ácido gálico (Vetec, Rio de Janeiro). O teor de fenóis totais foi expresso em miligrama equivalente de ácido gálico por grama de fração (mg EAG/g de fração).

#### 2.3.2. TEOR DE FLAVONÓIDES TOTAIS

Os flavonóides totais foram analisados conforme método adaptado por Lugo (2015), partindo da fração na concentração 10 mg/mL para obtenção de soluções com concentrações de 30, 40 e 100 µg/mL, utilizando para tal análise balões volumétricos de 5 mL, onde, além da amostra, será acrescentado 100 µL de cloreto de alumínio 5% e 3500 µL de metanol grau UV/HPLC. Em seguida, essas soluções foram acondicionadas por 30 minutos em ambiente escuro e depois completadas com quantidade suficiente



de metanol grau UV/HPLC. As soluções tiveram sua absorbância observada em espectrofotômetro (Shimadzu modelo UV-1280) a 425 nm de comprimento de onda e seus resultados expressos em miligrama equivalente de quercetina por grama de fração (mg EQ/g de fração), já que a quercetina foi utilizada como padrão.

### 2.3.3. IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS POLIFENÓLICOS

Os compostos polifenólicos da fração foram identificados através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detector de UV e arranjo de diodo (DAD), sendo injetada a fração na concentração de 1 mg/mL numa taxa de fluxo de 0,6 mL/min durante 70 minutos. Como fase estacionária utilizou-se uma coluna de fase reversa Jupiter 5u C18 300A e como fase móvel uma solução de metanol e ácido trifluoroacético 0,1%, iniciando o tempo numa mistura de 3:97 e terminando na mistura de 100:0. Ácido clorogênico, ácido *p*-coumárico, apigenina, crisina, luteolina, myricitrina, quercetina, quercitrina e rutina foram utilizadas como substância padrão. Os cromatogramas foram registrados nos comprimentos de onda de 254 e 365 nm por UV-DAD.

### 2.3.4. ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

A atividade antioxidante foi determinada pelo uso de 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) através do método adaptado conforme De Mendonça *et al.* (2015), sendo utilizada a fração na concentração de 1 mg/mL para obtenção de concentrações finais da amostra de 2,5; 5,0; 7,5; 10,0 e 15,0 µg/mL. Nos balões volumétricos de 5 mL, além da amostra, foram adicionados 2 mL de solução etanólica de DPPH e quantidade suficiente de etanol absoluto, após foram acondicionados em ambiente escuro por 30 minutos. A leitura da absorbância foi realizada em espectrofotômetro (Shimadzu modelo UV-1280) a 518 nm de comprimento de onda, os resultados expressos em porcentagem de atividade antioxidante (%Antioxidante) e utilizando como padrão o Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico).

## 2.4. TESTE DE SENSIBILIDADE ANTIMICROBIANA

A fração acetato de etila foi diluída em dimetilsulfóxido (DMSO) 1% em concentrações de 500, 250, 125 e 62,5 mg/mL. As bactérias utilizadas foram *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), sendo estas ativadas e colocadas para crescimento em caldo tripton de



soja (TSB) até obtenção de uma população média bacteriana de  $1 \times 10^8$  ou  $2 \times 10^8$  UFC/mL verificada em espectrofotômetro com comprimento de onda de 625 nm. Após o crescimento, foram inoculadas em placas de Petri com meio ágar Mueller-Hinton, com o auxílio de swab, segundo descrito em NCCLS (2003) com utilização de antibióticos relatados por CLSI (2014). Então, os discos com as diferentes concentrações da fração acetato de etila foram dispostos nas placas, assim como o disco com DMSO 1% (controle negativo) e o disco do antibiótico padrão (controle positivo), sendo este escolhido conforme bactéria inoculada na placa (oxacilina 1µg, ampicilina 10 µg e ceftazidima 30 µg usados para *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa*, respectivamente). Após, as placas foram incubadas a 35-37 °C por 16-24 h e seus halos de inibição medidos com auxílio do paquímetro.

## 2.5. TESTE CITOTÓXICO

A citotoxicidade foi verificada pelo teste colorimétrico 3(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio brometo (MTT) conforme descrito em Silva *et al.* (2016), utilizando células de macrófagos de linhagem J774. A fração de acetato de etila foi utilizada em concentrações de 100, 10, 1 e 0,1 µg/mL que foram adicionadas em poços com 200 µL de meio (*Dulbecco's Modified Eagle Medium* - DMEM) com 10% de soro fetal bovino (SFB) contendo  $5 \times 10^4$  de células viáveis de uma placa, que foi levada à estufa a 5% de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) durante 48 h. Antes que se completasse o tempo, adicionou-se 3 µL de Triton no poço de lise e a placa foi reincubada até o determinado tempo se completar. Foram adicionados 20 µL de MTT (0,5 mg/mL) em cada um dos poços, acondicionando a placa no escuro e reincubando-a por mais 2 h. O sobrenadante foi retirado e em cada poço foi adicionado 120 µL de DMSO, sendo a placa acondicionada novamente em ambiente escuro e reincubada por mais 1 h. A absorbância foi verificada em uma leitora de microplacas ELISA (TP-Reader Thermo Plate) a 530 nm de comprimento de onda.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1. TEOR DE FENÓIS TOTAIS

Verificou-se que o teor de fenóis encontrado aumentou no decorrer da elevação da concentração da fração acetato de etila de *Equisetum arvense*, como mostra a Tabela 1.



Tabela 1 - Teor de fenóis totais na fração acetato de etila da *E. arvense*.

| [ ] Fração Acetato de Etila | mg EAG/g de fração ± DP* |
|-----------------------------|--------------------------|
| 2,0 µg/mL                   | 1,28 ± 0,003             |
| 5,0 µg/mL                   | 2,17 ± 0,001             |
| 10,0 µg/mL                  | 2,60 ± 0,003             |

Fonte: Autores, 2017. \*DP = desvio padrão.

O teor de fenóis totais encontrado no presente estudo foi baixo quando em comparação com o resultado encontrado por Čanadanović-Brunet *et al.* (2009) em sua pesquisa para a concentração de 10 µg/mL, que foi de 26,4 ± 1,32 mg EAG/g, e isso pode ser justificado em seu estudo pela obtenção da fração ter ocorrido através de um tratamento desta com metanol a 70%. Quando comparado ao estudo realizado por Alves (2015) com frações de diclometano, acetato de etila e n-butanol de *E. hyemale* em concentração final de 0,150 mg/mL (49,3 ± 0,74; 79,14 ± 0,85 e 59,52 ± 0,73 mg/g, respectivamente), pode-se perceber que o resultado encontrado na presente pesquisa foi inferior, o que pode ocorrer quando se utiliza plantas de espécies diferentes e solventes diferentes. Porém, a presença de fenóis na fração indica o motivo pelo qual a cavalinha é responsável pela ação antioxidante e antimicrobiana, já que esta ação farmacológica está intimamente relacionada a presença de compostos fenólicos (Alves, 2015; Kukrić *et al.*, 2013; Pallag *et al.*, 2016b).

### 3.2. TEOR DE FLAVONÓIDES TOTAIS

Os flavonóides pertencem ao grupo de compostos fenólicos, sendo um dos responsáveis pela atividade antioxidante, ou seja, atua na eliminação dos radicais livres (Queiroz *et al.*, 2015).

Realizada a quantificação de flavonóides totais, observou-se que os resultados encontrados para a fração acetato de etila (Tabela 2) corroboraram com os resultados obtidos para fenóis totais, o que confirma a presença desses compostos na fração.

Tabela 2 - Teor de flavonóides totais da fração acetato de etila da *E. arvense*.

| [ ] Fração Acetato de Etila | mg EQ/g de fração ± DP* |
|-----------------------------|-------------------------|
| 30,0 µg/mL                  | 6,76 ± 0,002            |
| 40,0 µg/mL                  | 8,80 ± 0,001            |
| 100,0 µg/mL                 | 19,01 ± 0,006           |

Fonte: Autores, 2017. \*DP = desvio padrão.

Em seu estudo Alves (2015) encontrou, para concentração final de 1 mg/g de fração diclorometano, acetato de etila e n-butano de *E. hyemale*, resultados de 134,66 ± 2,46; 67,23 ± 1,53 e 86,03 ± 1,87 mg/g, respectivamente. Comparando esta com a corrente pesquisa, verifica-se que o teor de flavonóides na fração acetato de etila da *E. arvense* é maior, quando igualamos as frações dos dois estudos a uma concentração de 100,0 µg/mL.

### 3.3. ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

A fração de acetato de etila da cavalinha apresentou aproximadamente 95% de atividade antioxidante (Tabela 3), o que confirma a presença de compostos fenólicos, principalmente dos flavonóides.

Tabela 3 - Atividade antioxidante da fração de acetato de etila da *E. arvense*.

| [ ] Fração Acetato de Etila | %Antioxidante |
|-----------------------------|---------------|
| 2,5 µg/mL                   | 65,54         |
| 5,0 µg/mL                   | 73,56         |
| 7,5 µg/mL                   | 78,93         |
| 10,0 µg/mL                  | 84,27         |
| 15,0 µg/mL                  | 94,35         |

Fonte: Autores, 2017.

Kukrić *et al.* (2013), em seu estudo, relacionou o aumento da atividade antioxidante com a concentração da amostra de *E. arvense*, porém usou o extrato etanólico desta, observando que aumentou de 35,6% para 91,3% em extratos de 10 e 30 µg/mL, respectivamente, sugerindo a boa capacidade que o extrato tem em sequestrar hidrogênio. Sendo assim, os resultados encontrados na presente pesquisa também confirmam a capacidade que a cavalinha tem em sequestrar os radicais livres.

### 3.4. IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS POLIFENÓLICOS

Os picos cromatográficos encontrados na fração foram comparados pelo tempo de retenção aos dos oito padrões testados, confirmando a presença de compostos fenólicos, como já descrita na literatura para a cavalinha. Na Figura 1 podemos visualizar os compostos fenólicos encontrados e seus picos correspondentes.

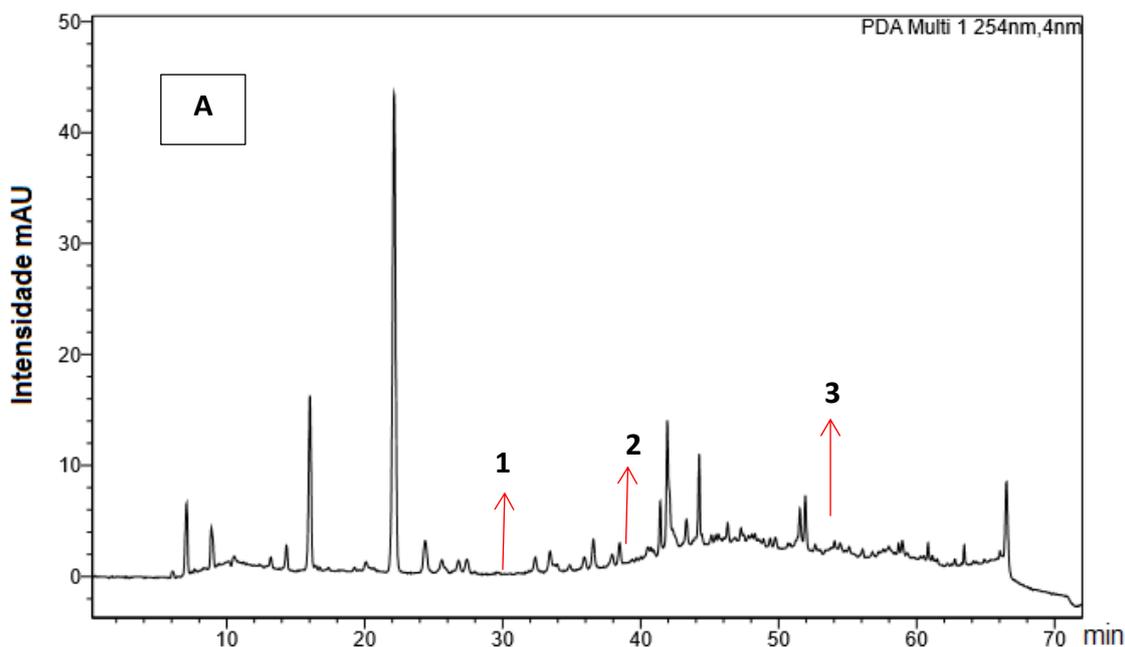
Na literatura, alguns autores como Čanadanović-Brunet *et al.* (2009) também identificou ácido *p*-coumárico e rutina na fração de acetato de etila da cavalinha, Queiroz *et al.* (2015) verificou, além da rutina, a presença de ácido clorogênico, só que em extrato de etanol 70% e fração metanol, Alves (2015) observou a presença de ácido

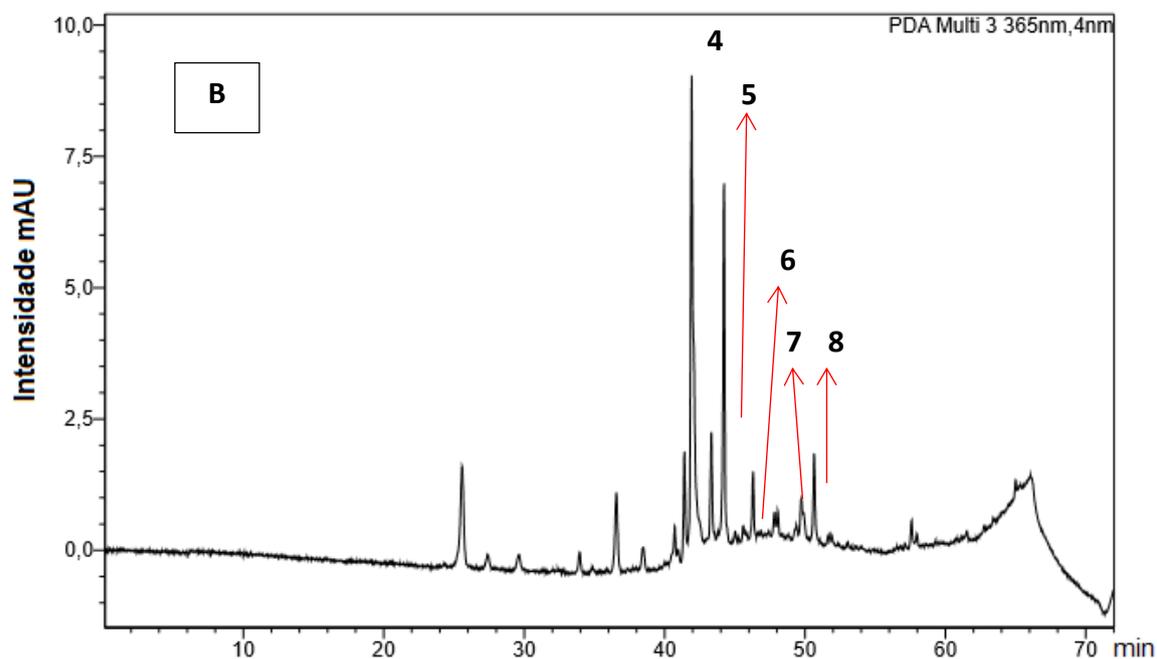


clorogênico na fração acetato de etila da *E. hyemale* e Al-Snafi (2017) também relatou, em sua revisão de literatura sobre *E. arvense*, a presença de glicosídeos de apigenina, de luteolina e de quercetina, confirmando, mais uma vez, que a cavalinha, ou as plantas do gênero *Equisetum*, tem presente em sua composição compostos fenólicos.

Em um estudo realizado por Hleba *et al.* (2014), foi possível detectar com meio de cromatografia gasosa com espectrometria de massa (CG-MS), no extrato de metanol da *E. arvense*, a presença de quercetina, apigenina, luteolina entre outros polifenólicos, confirmando que mesmo com a mudança de método, os compostos fenólicos estão presentes.

Figura 1 - Cromatogramas em 254 nm (A) e 365 nm (B) identificando os compostos polifenólicos. Compostos fenólicos: 1 – ácido clorogênico, 2 – ácido p-coumárico, 3 – apigenina, 4 – myricitrina, 5 – rutina, 6 – quercitrina, 7 – quercetina, 8 – luteolina.





Fonte: Autores, 2017.

### 3.5. TESTE DE SENSIBILIDADE ANTIMICROBIANA POR DIFUSÃO EM DISCO DE PAPEL

Os ensaios foram realizados utilizando três bactérias, sendo os resultados obtidos por meio da medição do halo de inibição.

Em relação ao ensaio realizado com *E. coli*, este não obteve resultado satisfatório (Figura 2), o que segundo Mimica, Mendes & Mimica (2008) aconteceu pelo fato deste tipo de ensaio não ser recomendado para bactérias anaeróbias, e como a *E. coli* é uma bactéria anaeróbia facultativa, isso pode ter afetado o desenvolvimento do teste. Já o tamanho do halo de inibição do antimicrobiano ampicilina foi observado que corresponde ao relatado na literatura (Tabela 4), sendo igual ou maior que 17 mm para *E. coli* cepa ATCC 25922 (CLSI, 2014).

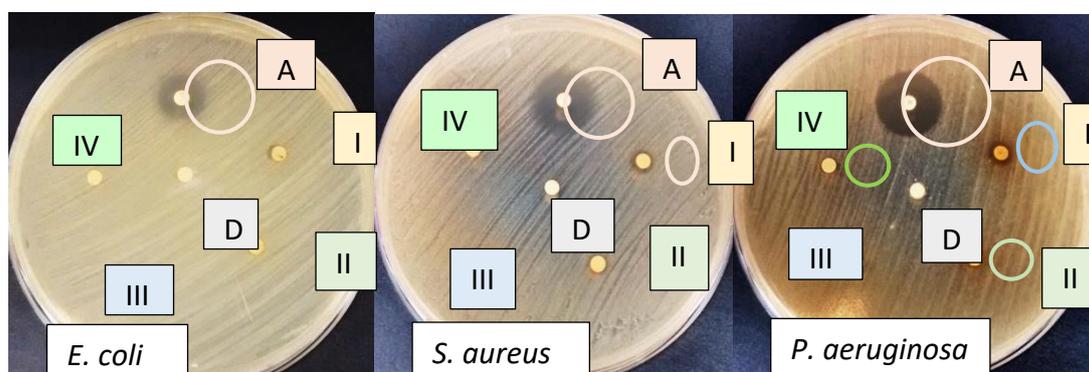
Frente a *S. aureus*, a fração acetato de etila da *E. arvense* na concentração de 500 mg/mL conseguiu inibir o crescimento bacteriano (Figura 2 e Tabela 4), resultado esse que corrobora com o já obtido por Radulović, Stojanović & Palić (2006) para tal microrganismo, porém em seu estudo a amostra era um óleo essencial obtido da cavalinha, e a forma de obtenção deste é diferente de como se obtém a fração de acetato de etila, mesmo isso podendo influenciar nos constituintes que levam a esta ação, pode-se afirmar que a fração acetato de etila da cavalinha funciona como antimicrobiano. Observou-se também que o halo formado ao redor do antibiótico

oxacilina ficou dentro da faixa recomendada pelo CLSI (2014), que é igual ou maior que 22 mm.

A *P. aeruginosa* foi sensível a fração acetato de etila da cavalinha (Figura 2), mesmo os halos observados sendo menores que o da ceftazidima 30 µg (Tabela 4), antimicrobiano utilizado como padrão positivo, que deve ser de igual ou maior que 18 mm segundo CLSI (2014), constatando que, mesmo assim, a *E. arvense* pode ser utilizada para inibir tal microrganismo.

Çanadanović-Brunet *et al.* (2009) observou, em seu estudo, que as bactérias *P. aeruginosa* e *S. aureus* foram sensíveis à concentração de 100 mg/mL da fração acetato de etila com halo de inibição de 10,5 e 13,3 mm, respectivamente, e que a *E. coli* não foi sensível, resultado este confirmado pelo teste de microdiluição, onde se verificou uma concentração inibitória mínima de, respectivos, 50,0 e 25,0 mg/mL.

Figura 21 - Placas de *E. coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa* com discos do antibiótico correspondente, (padrão positivo), do padrão negativo (DMSO 1%) e da fração acetato de etila da cavalinha, em concentrações diferentes, mostrando a formação dos halos de inibição. (A) antimicrobiano (*E. coli* = ampicilina 10 µg; *S. aureus* = oxacilina 1 µg; *P. aeruginosa* = ceftazidima 30 µg), (D) DMSO 1%, I = 500 mg/mL, II = 250 mg/mL, III = 125 mg/mL, IV = 62,5 mg/mL.



Fonte: Autores, 2017.

Tabela 4 - Tamanho dos halos de inibição do antibiótico e das diferentes concentrações das frações de *E. arvense* frente a *E. coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*.

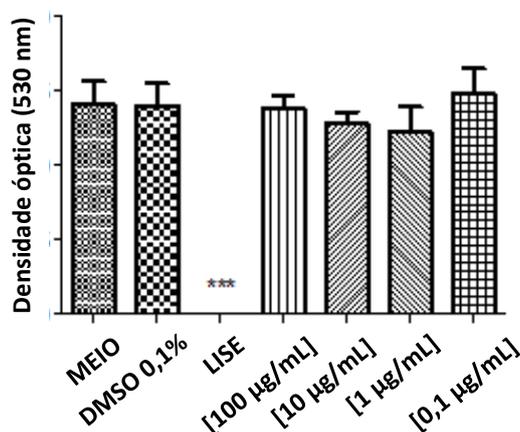
| Microrganismo        | Tamanho do Halo (mm) ± DP* |              |             |     |             |
|----------------------|----------------------------|--------------|-------------|-----|-------------|
|                      | A                          | I            | II          | III | IV          |
| <i>E. coli</i>       | 20,67 ± 0,32               | -            | -           | -   | -           |
| <i>S. aureus</i>     | 24,00 ± 0,17               | 8,45 ± 0,07  | -           | -   | -           |
| <i>P. aeruginosa</i> | 30,00 ± 0,80               | 12,63 ± 3,00 | 7,75 ± 0,35 | -   | 6,98 ± 0,04 |

Fonte: Autores, 2017. \*DP = desvio padrão. (A) antimicrobiano (*E. coli* = ampicilina 10 µg; *S. aureus* = oxacilina 1 µg; *P. aeruginosa* = ceftazidima 30 µg), I = 500 mg/mL, II = 250 mg/mL, III = 125 mg/mL, IV = 62,5 mg/mL.

### 3.6. ENSAIO CITOTÓXICO POR MTT

Com a realização do teste, verificou-se que a fração acetato de etila da *E. arvense* não apresentou resultado significativo para citotoxicidade, conseqüentemente sendo uma fração de baixo teor tóxico (Figura 3).

Figura 3 - Teste citotóxico de MTT para o extrato bruto e frações da *E. arvense*.



Fonte: Autores, 2017. \*\*\* Valor considerado significativo quando  $p < 0,001$ .

Em relação a dose letal (Tabela 5) para eliminar 50% da população de macrófagos ( $CL_{50}$ ), pode-se verificar que na fração acetato de etila da cavalinha até a concentração testada de 100 µg/mL, não se observou atividade citotóxica.

Tabela 5 - Dose letal para 50% da população ( $CL_{50}$ ) e efeito citotóxico máximo da fração acetato de etila da *E. arvense*.

| Fração           | $CL_{50}^a$<br>(µg/mL E.P.M.) | Citotoxicidade<br>(%± E.P.M.) <sup>b</sup> | Máximo |
|------------------|-------------------------------|--|--------|
| Acetato de etila | >100                          |  | NT     |

Fonte: Autores, 2017. <sup>a</sup> Concentração letal 50% ( $CL_{50}$ ), calculada pela curva concentração-resposta tóxicos. <sup>b</sup> Média ± erro padrão da média máxima de citotoxicidade em triplicata de um experimento representativo. NT: substância apresenta nenhuma atividade significativa letal para a célula, até a concentração de 100 µg/mL em comparação com o grupo de DMSO.

Badole & Kotwa (2015) em sua pesquisa com extrato etanólico de *E. arvense*, verificou que o mesmo tem ação dose-dependente em testes toxicológicos não-clínicos em ratas Wistar por 30 dias, o que sugere a toxicidade para o extrato etanólico depende da dose usada. Quando se compara a pesquisa de Badole & Kotwa (2015) com o presente estudo, nota-se que a dose dependência não ocorreu até a dose de 100 µg/mL, o que significa que até essa dose a fração acetato de etila da *E. arvense* não é tóxica, significativamente, para as células, podendo ser tóxica ou não se passar desta dose.

## 4. CONCLUSÕES

A fração acetato de etila da *E. arvense* apresentou uma boa atividade antioxidante, corroborando com o ótimo teor de fenóis e flavonóides, assim como, com a presença de compostos polifenólicos identificados por HPLC. Também sendo capaz de agir como antimicrobiano em infecções causadas por *S. aureus* e *P. aeruginosa*, proporcional à concentração utilizada, além de não apresentar citotoxicidade significativa. Porém, por ser uma planta com evidências e relatos de toxicidade clínica, a cavalinha pode vir a apresentar efeitos tóxicos se utilizada continuamente, dessa forma, mesmo ressaltando-se o potencial terapêutico, é preciso garantir seu uso racional, idealmente com acompanhamento Médico e Farmacêutico.

## AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL), todos localizados no Brasil, pelo apoio financeiro concedido a esta pesquisa. Agradeço também a professora Magna Suzana Alexandre Moreira por abrir as portas do Laboratório de Farmacologia e Imunidade (LAFI), situado na Universidade Federal de Alagoas (UFAL), para que a parte da pesquisa relacionada à citotoxicidade fosse realizada.

## REFERÊNCIAS

- Agência Saúde. **MS elabora relação de plantas medicinais de interesse ao SUS**. 06 mar. 2009. Disponível em <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms\\_relacao\\_plantas\\_medicinais\\_sus\\_0603.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms_relacao_plantas_medicinais_sus_0603.pdf)> Acesso em: 04 out. 2020.
- Al-Snafi, A. E. The Pharmacology of *Equisetum arvense*- A Review. **IOSR Journal Of Pharmacy**, v. 7, issue 2, version 1, p. 31-42, 2017, (e)-ISSN: 2250-3013, (p)-ISSN: 2319-4219.
- Alves, C. F. S. Composição fitoquímica e atividade biológica do extrato bruto e frações da *Equisetum hyemale*. 2015. 78f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2015.
- Badole, S.; Kotwa, S. Biochemical, hematological and histological changes in response to graded dose of extract of *Equisetum arvense* in adult female wistar rats. **International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research**, v. 6, n. 8, p. 3321-3326, 2015.



- Bellamakondi, P. K. et al. *In vitro* cytotoxicity of *Caralluma* species by MTT and Trypan blue dye exclusion. **Asian Journal Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 7, n. 2, p.17-19, 2014. ISSN-0974-2441.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Memento Fitoterápico: Farmacopeia Brasileira**. 1ª ed., Brasília: ANVISA, 2016.
- Čanadanović-Brunet, J. M. et al. Radical scavenging and antimicrobial activity of horsetail (*Equisetum arvense* L.) extracts. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 44, p. 269–278, 2009.
- Carneiro, M. E. Obtenção de nanossílica de *Equisetum arvense* L. e sua utilização na modificação de lâminas de madeira de *Schizolobium parayba* var. *amazonicum* (Huber ex Ducke) Barneby. 2012. 137 f. **Tese** (Doutorado em Engenharia Florestal) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2012.
- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. **CLSI document M100-S24**. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
- Crofts, T. S; Gasparini, A. J.; Dantas, G. Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistome. **Nature Reviews Microbiology**, Abr. 2017.
- De Mendonça, I. C. G. *et al.* Brazilian red propolis: phytochemical screening, antioxidant activity and effect against cancer cells. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, 2015. DOI 10.1186/s12906-015-0888-9.
- Hakim, M. N. et al. Effects of *Centellaasiatica* L., *Curcuma longa* L., and *Strobilanthescrispus* L. extracts on 3 kidney cell lines: *in vitro* cytotoxicity analysis. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, s. 2, p 388-392, 2014. ISSN- 0975-1491
- Hleba, L. et al. Phenolic profile and antimicrobial activities to selected microorganisms of some wild medical plant from Slovakia. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 4, n. 4, p. 269-274, 2014. DOI:10.1016/S2222-1808(14)60571-5.
- Kukrić, Z. et al. Total phenolic content, antioxidant and antimicrobial activity of *Equisetum arvense* L. **Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly**, v. 19, n. 1,p. 37–43, 2013.
- Lugo, Y. O. Estudo da atividade antioxidante, teor de fenóis totais e proantocianidinas do extrato etanólico e composição química do óleo essencial de *Diospyros hispida* A. DC. 2015. 61 f. **Dissertação** (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015.



- Lukačičinová, M.; Bollenbach, T. Toward a quantitative understanding of antibiotic resistance evolution. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 46, p. 90–97, 2017.
- Martinez, M. B.; Trabulsi, L. R. *Enterobacteriaceae*. In: Trabulsi, L. R.; Alterthum, F (ed.). **Microbiologia**. 5 ed. São Paulo, Atheneu, 2008.
- Matsuyama, B. Y. *et al.* Mechanistic insights into c-di-GMP–dependent control of the biofilm regulator FleQ from *Pseudomonas aeruginosa*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, p. E209–E218, 2015. Disponível em < <http://www.pnas.org/content/113/2/E209.full.pdf>> Acesso em: 12 out. 2020.
- Mimica, L. M. J.; Mendes, C. M. F.; Mimica, I. M. Controle laboratorial do tratamento das infecções bacterianas. In: Trabulsi, L. R.; Alterthum, F. (ed.). **Microbiologia**. 5 ed. São Paulo, Atheneu, 2008.
- Nascimento, J. C. *et al.* Determinação da atividade antioxidante pelo método DPPH e doseamento de flavonóides totais em extratos de folhas da *Bauhinia variegata* L. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, n. 4, p. 327-332, 2011.
- NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard - 8 ed. NCCLS document M2-A8. Wayne, PA: **National Committee for Clinical Laboratory Standards**, 2003. ISBN 1-56238-485-6.
- Oliveira, J. R. Ensaio de citotoxicidade de extratos naturais após determinação da concentração microbicida mínima para *Staphylococcus* spp., *Streptococcus mutans* e *Candida* spp. 2011. 134 f. **Dissertação** (Mestrado em Biopatologia Bucal) – Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos, 2011.
- Owings, J. P. *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* EftM is a thermoregulated methyltransferase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 291, n. 7, p. 3280–3290, 2016.
- Pallag, A. *et al.* Analysis of phenolic compounds composition by HPLC and assessment of antioxidant capacity in *Equisetum arvense* L. extracts. **Revista de Chimie (Bucharest)**, v.67, n. 8, p. 1623-1627, 2016a.
- Pallag, A. *et al.* Comparative study of polyphenols, flavonoids and chlorophylls in *Equisetum arvense* L. populations. **Revista de Chimie (Bucharest)**, v.67, n. 3, p. 530-533, 2016b.
- Queiroz, G. M. *et al.* Phytochemical characterization, antimicrobial activity, and antioxidant potential of *Equisetum hyemale* L. (Equisetaceae) extracts. **Journal of Medicinal Food**, v. 18, n. 7, p. 830-834, 2015.
- Radulović, N.; Stojanović, G.; Palić, R. Composition and antimicrobial activity of *Equisetum arvense* L. essential oil. **Phytotherapy Research**, n. 20, p. 85-88, 2006.



Santos, R. I. Metabolismo básico e origem dos metabólitos secundários. In: Simões, C. M. O. *et al.* (Org.) **Farmacognosia: da Planta ao Medicamento**. 6 ed., Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2007.

Silva, A.L.L. *et al.* Avaliação da atividade antibacteriana, citotóxica e antioxidante da espécie vegetal *Opuntia cochenillifera* (L.) Mill. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.18, n.1, supl. I, p.307-315, 2016.

Sonaglio, D. *et al.* Desenvolvimento Tecnológico e Produção de Fitoterápicos. In: Simões, C. M. O. *et al.* (Org.) **Farmacognosia: da Planta ao Medicamento**. 6 ed., Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2007.

Trivedi, S.; Lal, N. Antioxidant enzymes in periodontitis. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 7, p. 54-57, 2017.

# CAPÍTULO XXVII

## FISIOPATOLOGIA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O VÍRUS EPSTEIN-BARR E A ESCLEROSE MÚLTIPLA

### PATHOPHYSIOLOGY OF THE ASSOCIATION BETWEEN EPSTEIN-BARR VIRUS AND MULTIPLE SCLEROSIS

DOI: 10.51859/AMPLA.DIP3118-27

Amanda Bezerra Duarte de Oliveira <sup>1</sup>

Ana Júlia Bezerra Castaldelli <sup>1</sup>

Lívia de Melo Maia <sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

<sup>2</sup> Professora Doutora do Curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

#### RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, inflamatória, neurodegenerativa e de causas multifatoriais do sistema nervoso central (SNC), envolvendo fatores genéticos e ambientais. Sugere-se que a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) é um dos agentes associados à EM, apesar de seu papel na fisiopatologia da doença não estar completamente esclarecido. O presente capítulo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca da relação da infecção pelo vírus Epstein-Barr e a fisiopatologia da esclerose múltipla. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, sendo selecionados artigos pertinentes com a temática do estudo. Dentre os principais achados, destacam-se o papel dos linfócitos B infectados, os quais reconhecem autoantígenos do SNC, e a desregulação da ação de miRNAs celulares e virais, causando expressão de genes relacionados à EM. Além disso, a passagem de anticorpos IgG maternos para a prole, a ativação de retrovírus endógenos pelo EBV e a deficiência de células TCD8 + também parecem se associar ao surgimento de EM. A EM compromete a qualidade de vida dos acometidos, e a alta prevalência de pacientes com essa patologia e que são soropositivos para EBV demonstra o vínculo dessas condições e ressalta a importância de mais pesquisas sobre a temática.

**Palavras-chave:** Vírus Epstein-Barr. Esclerose múltipla. Fisiopatologia.

#### ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating, inflammatory, neurodegenerative disease with multifactorial causes of the central nervous system (CNS), involving genetic and environmental factors. It is suggested that Epstein-Barr virus (EBV) infection is one of the agents associated with MS, although its role in the pathophysiology of the disease is not completely understood. This chapter aimed to carry out a bibliographic survey about the relationship between Epstein-Barr virus infection and the pathophysiology of multiple sclerosis. To this end, a literature search was conducted in the MEDLINE, EMBASE and LILACS databases, selecting articles relevant to the study theme. Among the main findings, we highlight the role of infected B lymphocytes, which recognize CNS autoantigens, and the deregulation of the action of cellular and viral miRNAs, causing expression of genes related to MS. In addition, the passage of maternal IgG antibodies to the offspring, the activation of endogenous retroviruses by EBV and the deficiency of CD8 + T cells also seem to be associated with the onset of MS. MS compromises the quality of life of those affected, and the high prevalence of patients with this pathology who are seropositive for EBV demonstrates the link between these conditions and emphasizes the importance of further research on the subject.

**Keywords:** Epstein-Barr virus. Multiple sclerosis. Pathophysiology.



## 1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) costuma ocorrer nos primeiros anos de vida e, geralmente, não causa sinais e sintomas clínicos, visto que é rigorosamente controlada pelo sistema imunológico do hospedeiro. No entanto, quando há uma ruptura do equilíbrio vírus-hospedeiro, o potencial patogênico do EBV se manifesta. Situações de imunossupressão, por exemplo, podem inibir o controle imunológico contra o EBV e levar ao desenvolvimento de uma variedade de patologias, desde tumores, como linfomas ou carcinoma nasofaríngeo, até doenças mais brandas, como a mononucleose infecciosa. Mais recentemente, tem-se investigado muito a respeito da relação desse vírus com o surgimento de condições induzidas por uma resposta imune desproporcional, como a esclerose múltipla (SERAFINI et al., 2019).

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica autoimune do sistema nervoso central (SNC), na qual ocorre desmielinização axonal, inflamação e neurodegeneração. A EM é mais comum em mulheres jovens e em regiões mais distantes da linha do equador, sobretudo ao norte. A causa exata dessa condição autoimune é desconhecida, mas sabe-se que é de etiologia multifatorial, envolvendo fatores ambientais e genéticos. Atualmente, a infecção pelo EBV é o componente ambiental com maior evidência sorológica e epidemiológica de fazer relação com a fisiopatologia da esclerose múltipla (KEARNS et al., 2018).

Uma pesquisa coorte avaliou militares diagnosticados com esclerose múltipla ao longo de duas décadas. Nesse grupo, foi observado que indivíduos infectados com EBV tiveram um risco 32 vezes maior de desenvolver EM em comparação com os soronegativos. Além disso, notou-se um aumento nos níveis séricos de biomarcadores de dano neuronal após exposição ao vírus nos pacientes que evoluíram com EM posteriormente. Esse estudo é apenas um exemplo das evidências presentes na literatura sobre a relação entre essa infecção por EBV e a esclerose múltipla (ALOISI; CROSS, 2022).

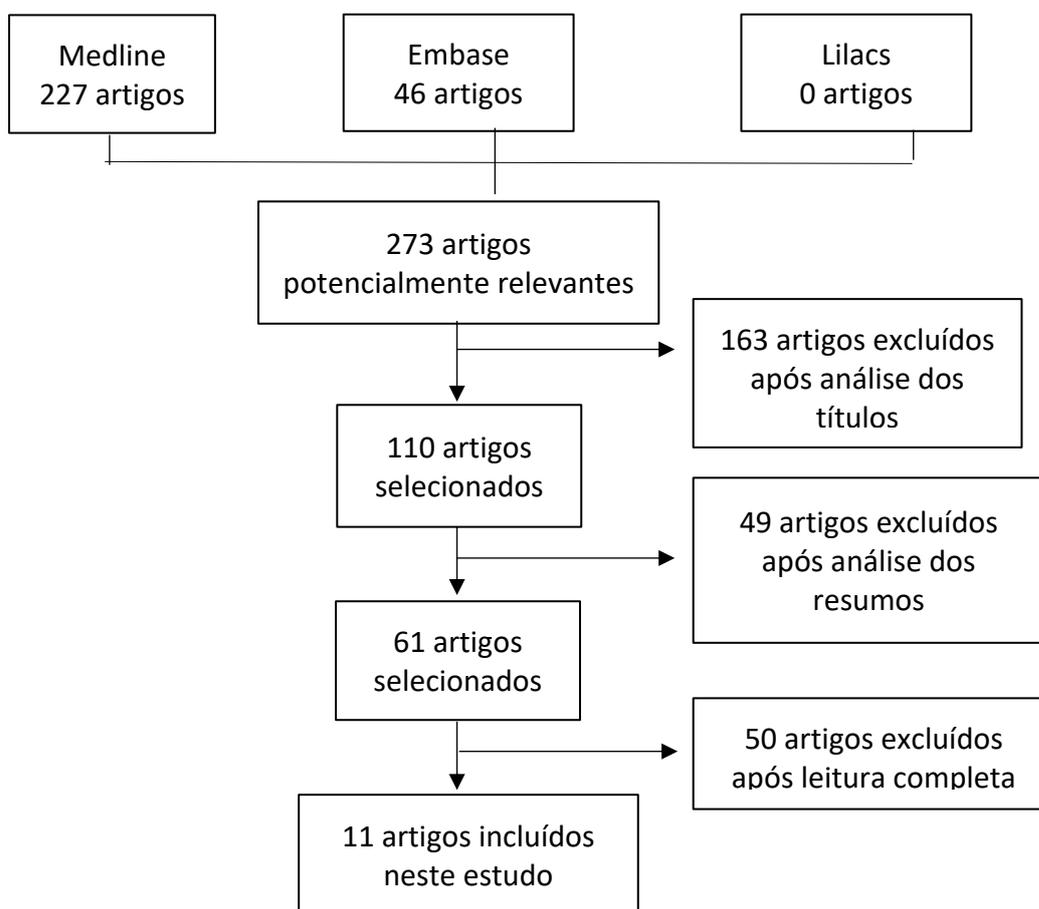
Esta revisão de literatura teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca da relação da infecção pelo vírus Epstein-Barr e a fisiopatologia da esclerose múltipla.

## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, por meio da utilização dos descritores “Epstein Barr virus”, “Herpesvirus Humano 4”, “Infecções por Vírus Epstein-Barr”, “multiple sclerosis”, “pathophysiology” e suas combinações. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados 11 estudos para compor esta revisão.

A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos incluídos neste capítulo.

Figura 1 - Diagrama de fluxo da seleção dos artigos da revisão bibliográfica sobre fisiopatologia da associação entre EBV e EM, 2023.



Fonte: Autoria própria.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente pesquisa bibliográfica resultou na seleção de 11 artigos, cujos principais achados encontram-se apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Principais achados sobre a fisiopatologia da associação entre o vírus Epstein-Barr (EBV) e a esclerose múltipla (EM) na literatura pesquisada.

| Autor e ano                 | Principais achados   |
|-----------------------------|--|
| LAURENCE; BENITO-LÉON, 2017 | As células B de memória infectadas pelo EBV podem hiperproliferar e reconhecer um epítipo cognato (antígeno) no SNC, causando inflamação e, possivelmente, esclerose múltipla. |
| DOLEI, 2018.                | EBV ativa retrovírus endógenos que podem desencadear efeito neuropatogênico causador de EM.  |
| HASSANI et al., 2018        | EBV pode infectar mais de um tipo de célula no corpo além dos linfócitos B, como micróglia e astrócitos, que também têm papel relevante na fisiopatologia da EM.               |
| TEYMOORI-RAD et al., 2019   | EBV e déficit de vitamina D podem desregular microRNAs de células B, que passariam a expressar genes relacionados à EM.  |
| SERAFINI et al., 2019       | O mimetismo molecular entre antígenos virais do EBV e bainha de mielina do SNC confunde o sistema imunológico, que passa a atacar o revestimento mielínico axonal.             |
| MUNGER et al., 2020         | Aumento e passagem dos anticorpos maternos VCA IgG pela placenta durante gravidez está ligado ao desenvolvimento de EM.  |
| BAR-OR et al., 2020         | Mononucleose aumenta predisposição para EM, pois reduz atividade de linfócitos T citotóxicos específicos contra EBV, ou seja, causa exaustão dessas células.                   |
| ALOISI; CROSS, 2022         | Relação entre o maior risco à EM e a presença associada do gene nuclear do EBV (anti-EBNA-1) com o HLA DRB1*1501.  |
| NAJMADINI et al., 2022      | Células T infiltrantes do SNC reconhecem de forma cruzada os antígenos EBV e MBP.  |
| RANG et al., 2022           | MicroRNAs do EBV podem interagir com RNAs mensageiros de linfócitos B e ativar a expressão de genes associados à EM.   |
| BAR-OR et al., 2022         | EBV faz um mimetismo molecular de antígenos do SNC, como proteínas de mielina ou GlialCAM.   |

Fonte: Autoria própria.

De modo geral, a infecção pelo vírus Epstein-Barr parece ser necessária para a patogênese da esclerose múltipla, mas não é suficiente para o desenvolvimento da doença (ALOISI; CROSS, 2022). O papel do EBV na fisiopatologia da EM ainda é desconhecido, mas existem algumas teorias na literatura que tentam explicar essa associação, as quais compilamos nos tópicos a seguir.



### 3.1. CÉLULAS B E HIPÓTESE DE PENDER

Os linfócitos B são as células de defesa responsáveis por garantir a imunidade humoral, produzindo estruturas proteicas capazes de destruir e neutralizar antígenos, os anticorpos. Uma resposta autoimune destas células e de outros leucócitos contra a bainha de mielina dos axônios é o principal evento da fisiopatologia da esclerose múltipla (SERAFINI et al., 2019).

Na ocorrência da infecção pelo vírus Epstein-Barr, as células B de memória são as mais afetadas, pois são o sítio de escolha do patógeno para permanecer latente no hospedeiro. O EBNA1 é o principal gene expresso pelo EBV durante sua fase de latência, pois não é plenamente reconhecido pelas células TCD8+ do sistema imune, o que garante a imortalidade dos linfócitos B infectados e as reativações periódicas desse patógeno (SERAFINI et al., 2019).

Muitos estudos que correlacionam a infecção pelo EBV com a patogênese da EM têm as células B como grandes protagonistas dessa associação. Durante a infecção viral, os linfócitos B do sangue periférico sofrem ativação e passam a apresentar o receptor de antígeno da célula B (BCR), a fim de passarem pela maturação. No entanto, as células infectadas por EBV que expressa o gene LMP1 são capazes de continuar seu amadurecimento sem a verificação do linfócito TCD4 +, resultando em um BCR alterado. É possível que essas células sejam capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), e que este receptor alterado seja capaz de reconhecer autoantígenos do SNC, gerando neuroinflamação e esclerose múltipla (LAURENCE; BENITO-LÉON, 2017).

Além disso, um estudo relatou que anticorpos de produção intratecal de um clone de célula B infectada por EBV pode reconhecer de maneira cruzada e com alta afinidade o peptídeo GlialCam, proteína expressa por oligodendrócitos e astrócitos, a qual é geneticamente ligado ao aumento do risco de EM (BAR-OR et al., 2022). Essa reação cruzada foi encontrada em 20% dos pacientes com EM (ALOISI; CROSS, 2022).

### 3.2. PAPEL DOS MICRORNAS

Os microRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de ácido ribonucleico não codificante, cuja principal função biológica é a regulação pós-transcricional da expressão gênica nas células. Em outras palavras, os miRNAs não são traduzidos em proteínas nos ribossomos, mas interagem com RNAs mensageiros-alvo (mRNAs), ativando ou inibindo



a expressão de seus genes e, conseqüentemente, interferindo na sua tradução (JORGE et al., 2021).

Mais de 2.500 miRNAs já foram identificados nos seres humanos (JORGE et al., 2021). O vírus Epstein-Barr é um patógeno que codifica 44 miRNAs, os quais são capazes de interagir com RNAs mensageiros-alvo próprios e do hospedeiro (RANG et al., 2022). Na literatura, algumas das teorias que relacionam o EBV à fisiopatologia da esclerose múltipla envolvem miRNAs humanos e virais.

Teymoori-Rad et al. (2019) teorizam que a infecção pelo EBV e o déficit de vitamina D são fatores que desregulam a ação de miRNAs de células B, as quais passam a expressar genes relacionados ao desenvolvimento de esclerose múltipla. Além disso, Rang et al. (2022) levanta a hipótese de que os miRNAs codificados pelo EBV podem interagir com mRNAs de linfócitos B do hospedeiro e ativar a expressão de genes associados à patogênese da EM.

### **3.3. TRANSFERÊNCIA MATERNO-FETAL DE ANTICORPOS CONTRA O EBV E O RISCO DE EM NA PROLE**

Durante a gestação, ocorre uma passagem natural, por meio da placenta, de anticorpos maternos contra patógenos variáveis, inclusive o EBV, a fim de fornecer proteção ao bebê diante do seu sistema imunológico recém formado (MUNGER et al., 2020).

Num estudo prospectivo de caso-controle, Munger et al. (2020) encontraram um risco de esclerose múltipla até 2,5 vezes maior entre filhos de mulheres com altos níveis de anticorpos VCA IgG para EBV durante a gravidez. Entretanto, o mecanismo desta relação não foi esclarecido. A principal teoria é a de que a exposição fetal aos elevados níveis de anticorpos contra o capsídeo viral do EBV é capaz de retardar a resposta imune nos primeiros anos de vida, favorecendo uma infecção primária por este herpesvírus.

### **3.4. DANO DIRETO DO EBV A CÉLULAS CEREBRAIS**

Estudo realizado por Hassani et al. (2018) detectou a presença de EBV em 90% das amostras de DNA e tecido cerebral de pacientes com EM, por meio dos métodos PCR e hibridização EBER-*in situ*. Tal achado defende a possível presença ativa do vírus no tecido cerebral em casos de esclerose múltipla e a correlação do patógeno com a fisiopatologia da doença.



Por outro lado, Burnard et al. (2017) apontaram para a existência de estudos que não foram capazes de replicar os mesmos resultados, identificando apenas a presença do vírus em um número bastante restrito de células. Esse achado pode ser consequência de divergências metodológicas, como diferenças no manuseio e na conservação das amostras de tecido cerebral, que podem influenciar na preservação de proteínas e sua detecção. Apesar da falta de evidências claras da presença do EBV no SNC em pacientes com EM, não se pode excluir o seu possível papel na fisiopatologia da doença fora do tecido neural.

### 3.5. ATIVAÇÃO DE RETROVÍRUS ENDÓGENOS PELO EBV

Retrovírus endógenos (HERVs) correspondem a fragmentos virais remanescentes de infecções ancestrais transmitidas de maneira endógena por milhões de anos. Atualmente, os HERVs são amplamente investigados, pois constituem cerca de 8% do DNA humano, sendo os mais estudados pertencentes à família HERV-W, como o retrovírus associado à esclerose múltipla (MSRV) e a sincitina 1. As proteínas do MSRV e da sincitina-1 possuem propriedades pró-inflamatórias, super-antigênicas e já mostraram causar neurotoxicidade em modelos animais, sendo consideradas fatores desencadeantes da fisiopatologia da EM. A fim de estabelecer relação entre EBV e HERV-W/MSRV/sincitina-1, a expressão desses retrovírus foi estudada *in vitro* com e sem a exposição ao EBVgp350, a maior proteína do envelope do EBV, no sangue periférico e nos astrócitos. Os resultados mostraram que o EBV *in vitro* ativa o potencial imunopatogênico e neuropatogênico de HERV-W/MSRV/Sincitina-1 em células sanguíneas e cerebrais (DOLEI, 2018).

Além disso, astrócitos *in vitro* expressam MRSV e sincitina-1 sob estimulação de EBVgp350. Pacientes com mononucleose infecciosa também possuem níveis maiores de expressão de MRSV em relação a pessoas saudáveis. Dessa forma, sugere-se que a infecção por EBV possa ser um gatilho inicial para o surgimento de EM futura (BURNARD et al., 2017).

### 3.6. EXAUSTÃO DE CÉLULAS T

Linfócitos TCD8+ efetores desempenham um papel importante no controle da expansão das células B infectadas e na redução da carga viral do EBV, por meio da secreção de INF- $\gamma$  e de proteínas citotóxicas (perforinas e granzimas). No entanto,



estudos confirmam que a infecção crônica pelo EBV é responsável por um fenômeno de exaustão das células T, a partir da análise do aumento de marcadores desse fenômeno, como o PD-1, que é uma proteína relacionada com a maior carga viral de EBV em pacientes com EM (NAJMADINI et al., 2022).

A deficiência de células TCD8+ por esgotamento tem como consequência o acúmulo de células B autorreativas infectadas por EBV em tecidos linfóides e órgãos alvos, bem como uma exposição prolongada a antígenos modificados, o que favorece um quadro de degeneração de células do SNC e induz uma resposta inflamatória, a qual pode estar relacionada com a propagação da EM por meio da interação entre o gene HLA-DR e a proteína 2 de liberação de guanil (RASGPR2) (BAR-OR et al., 2020).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esclerose múltipla é uma doença neurodegenerativa complexa e o seu desenvolvimento depende da interação de fatores genéticos, sorológicos e imunológicos. Atualmente, entender a fisiopatologia da sua origem ainda se configura como um desafio. A literatura demonstra algumas associações com fatores mais específicos, com destaque para a infecção por EBV, a qual se mostrou um componente importante para o desenvolvimento da EM.

A relação fisiopatológica entre a esclerose múltipla e o EBV ainda precisa ser melhor esclarecida. A EM é capaz de comprometer a qualidade de vida dos acometidos, e a alta prevalência de pacientes com essa patologia e que são soropositivos para EBV demonstra o vínculo dessas condições e ressalta a importância de mais pesquisas sobre a temática.

#### REFERÊNCIAS

- JORGE, Ariany Lima et al. MicroRNAs: entendendo seu papel como reguladores da expressão gênica e seu envolvimento no câncer. **Einstein (São Paulo)**, v. 19, p. eRB5996, 2021.
- TEYMOORI-RAD, Majider et al. Integrational analysis of miRNAs data sets as a plausible missing linker between Epstein-Barr virus and vitamin D in relapsing remitting MS patients. **Gene**, v. 689, p. 1-10, 2019.
- RANG, Xinming et al. Identification of multiple sclerosis-related genes regulated by EBV-encoded microRNAs in B cells. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 59, p. 103563, 2022.



- BURNARD, Sean; LECHNER-SCOTT, Jeannette; SCOTT, Rodney J. EBV and MS: Major cause, minor contribution or red-herring? **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 16, p. 24-30, 2017.
- DOLEI, Antonina. The aliens inside us: HERV-W endogenous retroviruses and multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 24, n. 1, p. 42-47, 2018.
- ALOISI, Francesca; CROSS, Anne H. MINI-review of Epstein-Barr virus involvement in multiple sclerosis etiology and pathogenesis. **Journal of Neuroimmunology**, v. 371, p. 577935, 2022.
- KEARNS, Patrick K A; CASEY, Helen A; LEACH, John Paul. Hypothesis: Multiple sclerosis is caused by three-hits, strictly in order, in genetically susceptible persons. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 24, p. 157-174, 2018.
- SERAFINI, Barbara et al. Epstein-Barr Virus-Specific CD8 T Cells Selectively Infiltrate the Brain in Multiple Sclerosis and Interact Locally with Virus-Infected Cells: Clue for a Virus-Driven Immunopathological Mechanism. **Journal of Virology**, v. 93, p. e00980-19, 2019.
- MUNGER, Cassandra L et al. Epstein-barr virus and multiple sclerosis risk in the finnish maternity cohort. **Annals of Neurology**, v. 86, n. 3, p. 436-442, 2019.
- LAURENCE, Martin; BENITO-LÉON, Julián. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: Updating Pender's hypothesis. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 16, p. 8-14, 2017.
- BAR-OR, Amit et al. Epstein–Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies. **Trends in Molecular Medicine**, v. 26, n. 3, p. 296-310, 2020.
- HASSANI, Asma et al. Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells. **PLOS ONE**, v. 13, n. 2, p. e0192109, 2018.
- BAR-OR, Amit et al. Guilty by association: Epstein–Barr virus in multiple sclerosis. **Nature Medicine**, v. 28, p. 904-906, 2022.
- NAJMADINI, Atefeh et al. Increased expression of PD-1 in CD8 + CD3 + T cells correlates with EBV viral load in MS patients. **Journal of NeuroVirology**, v. 28, p. 497–504, 2022.



# CAPÍTULO XXVIII

## ANEMIA FALCIFORME COMO UM MECANISMO DE RESISTÊNCIA À MALÁRIA – UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA

SICKLE CELL ANEMIA AS A MECHANISM OF MALARIA RESISTANCE – A BRIEF LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.DIP3118-28

Letícia Bernardine Silva Arruda <sup>1</sup>

Julia Gomes Caldas Cunha <sup>1</sup>

Vitória Fontenelle Dantas <sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

<sup>2</sup> Professora Doutora do Curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

### RESUMO

A malária é uma enfermidade causada por protozoários do gênero *Plasmodium* acarretando sintomas que podem variar de leves/assintomático até quadros severos e óbito. A anemia falciforme é uma mutação genética que se caracteriza pela mudança na forma dos glóbulos vermelhos, alteração que faz com que as hemácias não oxigenem o organismo da maneira adequada. Esta breve revisão de literatura teve como objetivo contextualizar a relação entre essas duas alterações que acometem o ser humano, para o entendimento sobre a influência da anemia falciforme na resistência à malária. Foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE e EMBASE, a partir da qual foram selecionados sete estudos para compor este capítulo. Através da investigação da literatura selecionada, verificou-se que o mecanismo pelo qual a anemia falciforme protege os portadores da malária causada por *Plasmodium falciparum* da forma grave de infecção é multifatorial e decorre principalmente, da diminuição da adesão dos eritrócitos parasitados e da inibição da replicação do parasito nas hemácias.

**Palavras-chave:** Malária. *Plasmodium falciparum*. Anemia falciforme.

### ABSTRACT

Malaria is a disease caused by protozoa of the genus *Plasmodium*, causing symptoms that can range from mild/asymptomatic to severe conditions and death. Sickle cell anemia is a genetic mutation that is characterized by a change in the shape of red blood cells, an alteration that causes the red blood cells not to oxygenate the body properly. This brief literature review aimed to contextualize the relationship between these two alterations that affect humans, in order to understand the influence of sickle cell anemia on resistance to malaria. A bibliographic search was conducted in the MEDLINE and EMBASE databases, from which seven studies were selected to compose this chapter. Through the investigation of the selected literature, it was verified that the mechanism by which sickle cell anemia protects the carriers of malaria caused by *Plasmodium falciparum* from the severe form of infection is multifactorial and is mainly due to the decrease in the adherence of parasitized erythrocytes and the inhibition of replication of the parasite in the red blood cells.

**Keywords:** Malaria. *Plasmodium falciparum*. Sickle cell anaemia.



## 1. INTRODUÇÃO

A malária é uma infecção causada de protozoários do gênero *Plasmodium*, família Plasmodidae, sendo as espécies *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium vivax* as que mais causam as infecções nos seres humanos, embora espécies parasitas de macacos, como o *P. knowlesi* e *P. simium*, já tenham sido descritos parasitando o homem, estas com potencial zoonótico (BACHUR, ROCHA; VIANA, 2021; ENGROFF et al., 2021). Em termos clínicos, trata-se de uma doença febril que pode acometer diversos órgãos e sistemas e tem uma evolução rápida e grave, se não for tratada precocemente. No Brasil, a malária é predominantemente prevalente na região Norte, principalmente nos estados da Amazônia Legal - Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia e Roraima - (SIQUEIRA-BATISTA et al., 2020).

A anemia falciforme ocorre quando as hemácias que, normalmente, são redondas, apropriam-se a forma de “meia lua” ou “foice”. Essa modificação ocorre em situações de esforço físico, estresse, frio, traumas, desidratação, infecções, entre outros. Nessa estrutura, os glóbulos vermelhos não oxigenam o organismo de maneira satisfatória, porque têm dificuldade de passar pelos vasos sanguíneos, causando má circulação em quase todo o corpo, o que ocasiona um sequenciamento de sinais e sintomas (BRASIL, 2022).

A relação entre a malária e a anemia falciforme é conhecida. Pesquisas mostram que tanto a homozigose quanto a heterozigose da hemoglobina S (HbS) possibilitam alguma proteção contra o parasito causador da malária, em especial, contra o *Plasmodium falciparum*. Colabora para essa proteção a variabilidade do eritrócito, que demonstra um “encolhimento osmótico” com redução da taxa de potássio intracelular e/ou a alta concentração de hemoglobina. Outros processos, como a alta taxa de fagocitose de células parasitadas e a inibição da citoaderência às células endoteliais por estas células, reduzem o risco de desenvolvimento de malária cerebral (AZEVEDO, 2019).

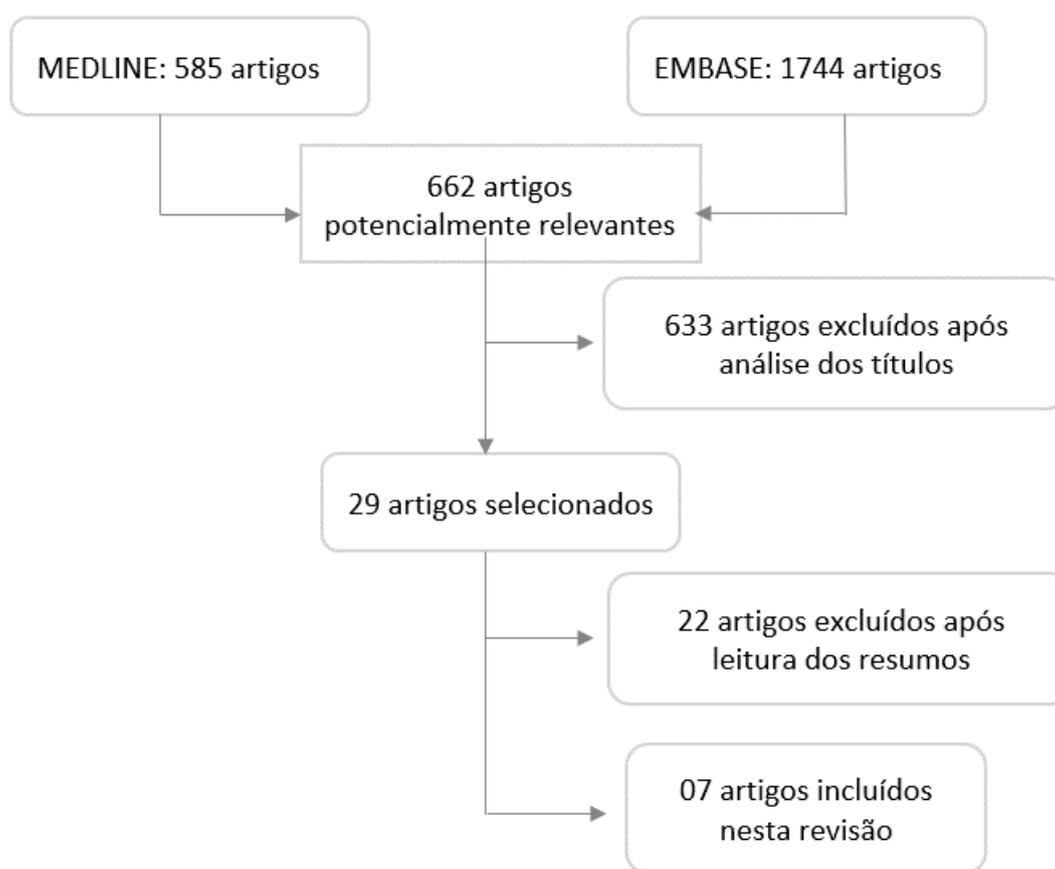
Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo contextualizar a relação entre essas duas alterações que acometem o ser humano, para o entendimento sobre a influência da anemia falciforme na resistência à malária.



## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE e EMBASE, através da utilização dos descritores, “sickle cell anemia”, “Malaria”, “Anemia, sickle cell” e suas combinações. Foram incluídos artigos originais e relatos de caso publicados nos idiomas português, inglês e espanhol entre 2017 e 2023, com temática pertinente ao objeto de estudo, tendo sido selecionados sete estudos para compor esta revisão. A Figura 1 demonstra o processo de seleção dos artigos:

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos.



Fonte: Elaboração própria.

## 3. BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A maior parte das pesquisas a respeito da influência da anemia falciforme sobre a malária são realizadas na África. Destaca-se, também, uma alta frequência dessas doenças na Índia (PUROHIT et al., 2018). O gene do eritrócito falciforme, considerado como protetor contra a infecção por *P. falciparum*, apresenta alta incidência em regiões endêmicas de malária, principalmente países tropicais, devido à sua ação de seleção.

A espécie *Plasmodium falciparum* é a principal causa de malária grave. Essa infecção parasitária foi responsável por 241 milhões de casos e 627.000 mortes no mundo no ano de 2020, permanecendo como um dos maiores problemas de saúde pública globais. Crianças e mulheres na primeira gravidez são os indivíduos mais vulneráveis a casos graves e fatais da doença (OPPONG et al., 2020). A associação entre idade, imunidade, perfil genético do hospedeiro, genética do parasito e condições ambientais influenciam no nível da infecção (PUROHIT et al., 2018).

A malária é considerada uma doença inflamatória e, dependendo do nível de inflamação, pode ter um prognóstico pior (CAO; VICKERS, 2021). Os sintomas e a gravidade dessa doença podem variar de parasitemia assintomática a manifestações mais severas, como hemorragias, convulsões, alterações de consciência e dispneia, e morte (PUROHIT et al., 2018).

O ciclo de vida do *P. falciparum*, em humanos, é essencialmente intracelular, o que impede a ligação e ação dos anticorpos circulantes e moléculas do sistema imune inato e adaptativo às paredes celulares dos parasitas. A não associação a moléculas do MHC favorece “a fuga” do parasito da imunidade adaptativa.

A anemia falciforme é uma doença hereditária do sangue, ocasionada por modificações na produção de hemoglobina, ocorrendo quando os indivíduos herdam de ambos os pais genes anormais responsáveis pela produção anormal de hemoglobina. Portadores de um gene falciforme e um gene de hemoglobina normal possuem o traço falciforme, achado definido como uma mutação heterozigótica do gene falciforme, no entanto, os portadores não apresentam problemas clínicos (HENRICI et al., 2021; HARP et al., 2021).

O traço falciforme garante proteção contra a malária, diminuindo a adesão de eritrócitos infectados por *P. falciparum* aos receptores do hospedeiro (CHAUVET et al., 2019). Foi demonstrado, em uma pesquisa na África Ocidental, que o genótipo HbAS heterozigoto tem proteção de, aproximadamente, 90% contra malária grave (GÓMEZ-DÍAZ; RANFORD-CARTWRIGHT, 2022). No entanto, a proteção genética gerada pelo traço não tem ação sobre a transmissão de espécies de *Plasmodium* aos seres humanos para vetores e não interfere a multiplicidade da infecção (MAFFO et al., 2019).

A anemia falciforme é causada por uma mutação genética que gera deformação nas hemácias e acontece uma mistura de hemoglobinas, que promove o traço



falciforme. A proteína mutante pode polimerizar e impedir a replicação do *Plasmodium falciparum* em situações de hipóxicas que acontecem depois da citoaderência e sequestro em alguns órgãos.

A hemoglobina falciforme impede a replicação do parasito e a expressão superficial de adesinas em hemácias humanas, mas aumenta a expressão superficial de glicanos com alto teor de manose que, possivelmente, regulam a fagocitose de glóbulos vermelhos no baço. Os merozoítos de *P. falciparum* parasitam as hemácias. As hemácias com traço falciforme, contêm uma mistura de hemoglobinas (HbAS). Conforme a replicação do parasito continua para os estágios de esquizonte e trofozoíto, em células com HbAS, o estresse oxidativo é maior, ocasionando replicação mais lenta do parasito; a expressão de adesina é menor/mais tardia; e ocorre expressão maior/precoce de agregados de proteínas de membrana reticuladas evidenciando altas manoses (CAO; VICKERS, 2021).

Menos adesinas decorrem em redução de ligação a ligantes expressos no endotélio vascular periférico; dessa forma, há menos sequestro de eritrócitos em tecidos hipóxicos e passagem mais comum de hemácias infectadas pelo baço, onde a identificação de altas manoses pelos receptores de manose provem em captação mais eficaz pelas células fagocíticas (CAO; VICKERS, 2021).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mecanismo pelo qual a anemia falciforme protege os portadores da malária causada por *Plasmodium falciparum* da forma grave de infecção é multifatorial e decorre principalmente, da diminuição da adesão dos eritrócitos parasitados e da inibição da replicação do parasito nas hemácias.

#### AGRADECIMENTOS

À professora Tatiana sempre com orientações assertivas, agindo como um mediadora do conhecimento, faz questão de abrir espaços, dar oportunidades, possibilitando e apostando no potencial de seus alunos sempre com tanto carinho! Para a professora Tatiana, toda nossa admiração, carinho e gratidão!

#### REFERÊNCIAS

AZEVEDO, Maria Regina Andrade de. **Hematologia Básica: Fisiopatologia e Diagnóstico Laboratorial**. Rio de Janeiro: Thieme Brazil, 2019. 438 p.



- BACHUR, Tatiana Paschoalette Rodrigues; ROCHA, Anne Karoline Araújo; VIANA, Tiago de Sousa. **Parasitologia humana básica: resumos, mapas mentais e atividades**. Campina Grande: Amplla, 2021. 115 p.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Governo Federal reforça necessidade do diagnóstico precoce da Doença Falciforme**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/junho/governo-federal-reforca-necessidade-do-diagnostico-precoce-da-doenca-falciforme>. Acesso em: 22 mar. 2023.
- CAO, Huan; VICKERS, Mark A.. Oxidative stress, malaria, sickle cell disease, and innate immunity. **Trends In Immunology**, [S.L.], v. 42, n. 10, p. 849-851, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2021.08.008>.
- CHAUVET, Margaux; TÉTARD, Marilou; COTTRELL, Gilles; AUSSENAC, Florentin; BROSSIER, Emeline; DENOYEL, Luc; HANNY, Marion; LOHEZIC, Murielle; MILET, Jacqueline; NDAM, Nicaise Tuikue. Impact of Hemoglobin S Trait on Cell Surface Antibody Recognition of Plasmodium falciparum-Infected Erythrocytes in Pregnancy-Associated Malaria. **Open Forum Infectious Diseases**, [S.L.], v. 6, n. 4, p. 0-0, 29 mar. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofz156>.
- ENGROFF, Paula; MÜLLER, Guilherme C.; MANSOUR, Eva; et al. **Parasitologia Clínica**. Porto Alegre: Grupo A, 2021. 942 p.
- GÓMEZ-DÍAZ, Elena; RANFORD-CARTWRIGHT, Lisa. Evolutionary race: malaria evolves to evade sickle cell protection. **Cell Host & Microbe**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 139-141, fev. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2022.01.010>.
- HARP, Keri Oxendine; BOTCHWAY, Felix; DEI-ADOMAKOH, Yvonne; WILSON, Michael D.; MUBASHER, Mohamed; ADJEI, Andrew A.; THOMPSON, Winston E.; STILES, Jonathan K.; DRISS, Adel. Analysis of clinical presentation, hematological factors, self-reported bed net usage, and malaria burden in sickle cell disease patients. **EClinicalMedicine**, [S.L.], v. 39, p. 101045, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101045>
- HENRICI, Ryan C.; SAUTTER, Casey L.; BOND, Caitlin; OPOKA, Robert O.; NAMAZZI, Ruth; DATTA, Dibyadyuti; WARE, Russell E.; CONROY, Andrea L.; JOHN, Chandy C.. Decreased parasite burden and altered host response in children with sickle cell anemia and severe anemia with malaria. **Blood Advances**, [S.L.], v. 5, n. 22, p. 4710-4720, 18 nov. 2021. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004704>.
- MAFFO, Christelle Ngou; BERRY, Antoine; MORLAIS, Isabelle; DONFACK, Lionnel B Feufack; NGANO, Albert Bayibeki; NSANGO, Sandrine e; SARAH-MATIO, Elangwe Milo; AYONG, Lawrence. Influence of the sickle cell trait on *Plasmodium*



*falciparum* transmission in asymptomatic children. **BMJ Global Health**, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 0-0, abr. 2019. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2019-edc.69>.

OPPONG, Mavis; LAMPTEY, Helena; KYEI-BAAFOUR, Eric; ACULLEY, Belinda; OFORI, Ebenezer Addo; TORNYIGAH, Bernard; KWEKU, Margaret; OFORI, Michael F.. Prevalence of sickle cell disorders and malaria infection in children aged 1–12 years in the Volta Region, Ghana: a community-based study. **Malaria Journal**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 0-0, 23 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12936-020-03500-5>.

PUROHIT, Prasanta; MOHANTY, Pradeep K.; PATEL, Siris; DAS, Padmalaya; PANIGRAHI, Jogeswar; DAS, Kishalaya. Comparative study of clinical presentation and hematological indices in hospitalized sickle cell patients with severe Plasmodium falciparum malaria. **Journal of Infection and Public Health**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 321-325, maio 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2017.08.013>.

SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo. **Parasitologia - Fundamentos e Prática Clínica**. São Paulo: Grupo GEN, 2020. 688 p.



**AMPLLA**  
EDITORA

