



DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição V

Organizadores:

Guilherme Barroso L. De Freitas

Grace Tomal

Camilla Castro de Almeida

P
EDITORA
PASTEUR

Doenças infecciosas e parasitárias

Edição V

Organizadores

Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Grace Tomal

Camilla Castro de Almeida



2023

2023 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira

(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Bárbara Mendes Paz

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Daniel Brustolin Ludwig

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Durinézio José de Almeida

(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dr. Everton Dias D'Ándrea

(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida

Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz

(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira

(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli

(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

(Editora Pasteur, PR, Brasil)

F866 FREITAS, GUILHERME BARROSO LANGONI DE

Doenças Infecciosas e Parasitárias.

FREITAS, G.B.L. de *et al.* - Irati: Pasteur, 2023.

1 livro digital; 226 p.; ed. V; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-012-9

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-012-9>

1. Medicina 2. Parasitologia. 3. Doenças infecciosas.

I. Título.

CDD 610

CDU 61

PREFÁCIO

O livro *Doenças Infecciosas e Parasitárias* reúne aspectos da prevenção, diagnóstico e manejo de doenças infecciosas e sexualmente transmissíveis em humanos e animais, bem como genética molecular, fisiopatologia e epidemiologia. O Brasil é considerado um local endêmico para várias dessas doenças como dengue, chikungunya, malária, doenças de Chagas entre outras. Os casos de doenças sexualmente transmissíveis ainda continuam crescendo, o que deve ser alerta para serviços públicos de saúde. Reunir trabalhos de qualidade na área é a proposta da Editora Pasteur e isso foi obtido com êxito nesta primeira edição. Acadêmicos, profissionais e pesquisadores da área assinam suas contribuições através dos capítulos publicados e esperam que o leitor tenha uma agradável experiência com seus estudos. Esperamos ansiosos pelas próximas edições!

Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Dr. Prof. Dpto. Bioquímica e Farmacologia

Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Diretor Científico do Grupo Pasteur

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - NEUROCYSTICERCOSE.....	1
CAPÍTULO 2 - PARACOCCIDIOIDOMICOSE EM PACIENTE ADULTO COM NÓDULOS PULMONARES: UM RELATO DE CASO.....	9
CAPÍTULO 3 - PATOGÊNESE DA TUBERCULOSE PULMONAR EM ADULTOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA	15
CAPÍTULO 4 - DETERMINAÇÃO DE AUTOANTICORPOS EM PACIENTES COM COVID-19 EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO OESTE DO PARANÁ.....	23
CAPÍTULO 5 - ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DO NÚMERO DE ÓBITOS EM GESTANTES E PUÉRPERAS POR COVID-19 NO PERÍODO DE MARÇO DE 2020 A JULHO DE 2021 NO ESTADO DO PARÁ	30
CAPÍTULO 6 - REVISÃO SISTEMÁTICA DE PLANTAS DO BIOMA CAATINGA COM ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA	39
CAPÍTULO 7 - SÍFILIS CONGÊNITA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E MANEJO.....	53
CAPÍTULO 8 - TUBERCULOSE PULMONAR: TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E A CONTRIBUIÇÃO DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO	66
CAPÍTULO 9 - DIAGNÓSTICO E ABORDAGEM AO PORTADOR DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)	76
CAPÍTULO 10 - TUBERCULOSE NA POPULAÇÃO EM SITUAÇÃO DE RUA: UMA REVISÃO DE LITERATURA	88
CAPÍTULO 11 - SÉRIE TEMPORAL DA SÍFILIS CONGÊNITA NO PARÁ DE 2010-2019 E O IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19.....	98
CAPÍTULO 12 - PAPEL DO ENFERMEIRO FRENTE ÀS ENTEROPARASIToses NA INFÂNCIA: REVISÃO INTEGRATIVA.....	107
CAPÍTULO 13 - INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DOS VARIADOS TIPOS DE HEPATITE EXISTENTES NO TERRITÓRIO BRASILEIRO.....	117
CAPÍTULO 14 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)	130
CAPÍTULO 15 - ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DO ARANEÍSMO NO BRASIL	138

SUMÁRIO

CAPÍTULO 16 - FEBRE FAMILIAR DO MEDITERRÂNEO: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	150
CAPÍTULO 17 - MALÁRIA: ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS E ABORDAGEM TERAPÊUTICA NO BRASIL	161
CAPÍTULO 18 - DENGUE NO BRASIL: CARACTERÍSTICAS E SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA	171
CAPÍTULO 19 - UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA E CLÍNICA DA DENGUE E DO COEFICIENTE DE GINI DA PNAD: UMA REVISÃO DE LITERATURA DE 2012 A 2022	182
CAPÍTULO 20 - ANGIOSTRONGILÍASE ABDOMINAL E CEREBRAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA	192
CAPÍTULO 21 - COINFEÇÃO ENTRE O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E O VÍRUS DA HEPATITE B (HIV/HBV)	204
CAPÍTULO 22 - MONITORAMENTO DE INFLUENZA AVIÁRIA EM AVES SILVESTRES NO BRASIL	213

CAPÍTULO 1

NEUROCISTICERCOSE

DANIELA ALVES GULHOTE¹
AYME DE OLIVEIRA¹
JÚLIA OLIVA DA FONSECA¹
NICOLE IAFIGLIOLA GOMES¹
VICTORIA DE LIMA BURNIER¹
GABRIELA BISTAFFA VITOR¹
GIOVANNI SILVEIRA D'ANDRÉA ROSSI¹
AMANDA PERES¹
GIOVANA GUERNELLI BATISTA¹
ROBERTA DUARTE²
ARTHUR SANTOS DA SILVA³
GABRIEL DE MORAES MANGAS⁴
ENZO LUSTOSA CAMPOS⁵
RICARDO SANTOS DE OLIVEIRA⁶
MATHEUS FERNANDO MANZOLLI BALLESTERO⁷

1. Discente – Acadêmico de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
2. Discente – Acadêmica de Medicina da universidade de Rio verde.
3. Discente – Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Tocantins.
4. Discente – Acadêmico de Medicina da Universidade Federal Fluminense.
5. Discente – Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Jataí.
6. Docente – Divisão de Neurocirurgia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.
7. Docente – Medicina da Universidade Federal de São Carlos.

PALAVRAS-CHAVE

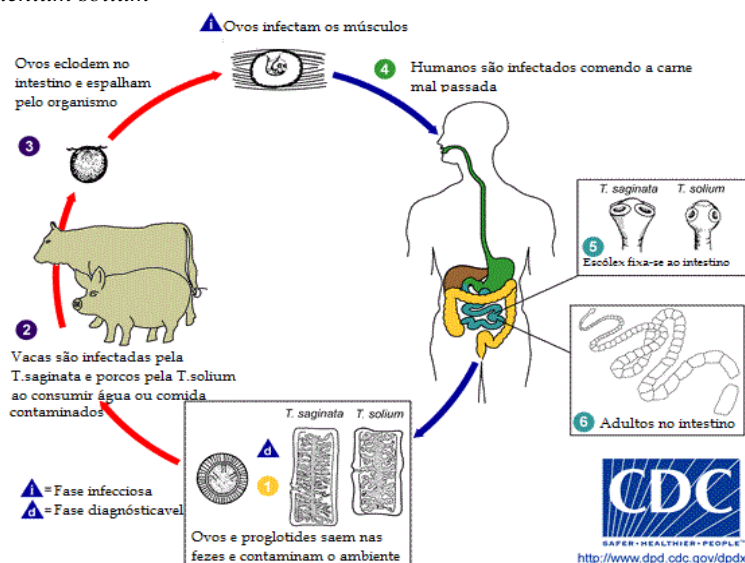
Cistos; Tratamento; Calcificações.

INTRODUÇÃO

A neurocisticercose é uma doença do sistema nervoso central (SNC) causada pela larva do helminto *Taenia solium* e é considerada um grande problema de saúde pública em países em desenvolvimento, como regiões da América Latina, Ásia e África. Nesses locais, por apresentarem precárias condições socioeconômicas, a transmissão da doença pela ingestão de água e alimentos contaminados com ovos do parasita ocorre mais facilmente. As manifestações clínicas da neurocisticercose dependem de diversos fatores, dentre eles:

quantidade de cisticercos, tamanho, localização, estágio de desenvolvimento e resposta imune do hospedeiro. Seu diagnóstico ocorre através de exames de imagem como ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) de crânio e através do líquido cefalorraquidiano (LCR). O tratamento engloba a abordagem cirúrgica, o uso de sintomáticos e de drogas antiparasitárias (TAKAYANAGUI & HAES, 2022; MOURA *et al.*, 2020). Esse capítulo realizou uma ampla revisão da literatura buscando acessar aspectos do diagnóstico e tratamento dessa doença negligenciada.

Figura 1.1. Ciclo da *Taenium solium*



Fonte: NEVES, 2016.

MÉTODOS

Para escrever esse capítulo foram utilizados 11 artigos publicados nos últimos 10 anos, entre 2013 e 2023. A revisão sistemática foi baseada em trabalhos recuperados nas plataformas PubMed (51), SciELO (36) e Lilacs (114) através do descritor "*neurocysticercosis*". Destes artigos foram excluídos artigos duplicados e que abordavam larvas, vermes, tênia, cistos e doenças causadas pelo cisticercos diferentes do tema em questão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diagnóstico

A neurocisticercose é uma doença pleomórfica, embora às vezes não produza manifestação clínica. Esse pleomorfismo se deve a variações na localização das lesões, no número de parasitas e na resposta imune do hospedeiro. O início dos sintomas geralmente é subagudo a crônico, com exceção das convulsões, que se apresentam de forma aguda (GARCIA, 2018).

A presença dos cisticercos é a principal causa de epilepsia de início na idade adulta, sendo esta a apresentação mais comum da doença (70% dos casos) e também uma complicação. Convulsões secundárias à neurocisticercose podem ser generalizadas ou parciais. Crises parciais simples e complexas podem estar associadas à presença de uma única lesão. Já as convulsões generalizadas são geralmente tônico-clônicas; acredita-se que isso esteja relacionado à presença de múltiplas lesões. No entanto, a irritação do tecido cortical focal por uma das lesões pode levar a um início focal com generalização secundária. Crises mioclônicas também foram descritas na literatura (GARCIA, 2018).

A presença de cefaleia pode estar associada à hipertensão intracraniana e é sugestiva de hidrocefalia e/ou meningite. Quando crônicas, podem estar associadas a náuseas e vômitos (simulando quadros de enxaqueca) (MAHALE *et al.*, 2015). Na maioria das vezes, a hipertensão intracraniana deve-se à obstrução causada por cisticercose basal ou ventricular. Entretanto, também pode ser resultado de grandes cistos, deslocando estruturas da linha média, ependimite granular, aracnoidite ou a chamada encefalite cisticercótica (causada pela resposta inflamatória a uma infestação maciça do parênquima cerebral com cisticercos). A associação de convulsões e deterioração do estado mental é comum, principalmente devido à reação inflamatória do hospedeiro como resposta à infestação maciça. Diplopia também pode estar presente por aprisionamento ou compressão dos nervos cranianos III, IV ou VI (MAHALE *et al.*, 2015; GARCIA, 2018).

Complicações cerebrovasculares isquêmicas incluem infartos lacunares e também grandes infartos cerebrais resultantes de oclusão ou dano vascular. Hemorragias

também podem ocorrer e têm sido relatadas como resultado de ruptura de aneurismas micóticos da artéria basilar, majoritariamente. Ambas as apresentações de AVEs podem ser responsáveis por paresia ou plegia, movimentos involuntários, distúrbios da marcha ou parestesias (MAHALE *et al.*, 2015).

Disfunção cognitiva pode variar de baixo desempenho em testes neuropsicológicos a demência grave. Esses sintomas parecem estar mais relacionados à presença de hipertensão intracraniana do que ao número ou localização dos parasitas (GARCIA, 2018).

Hidrocefalia está presente em 10 a 30% dos pacientes na forma comunicante devido à inflamação e fibrose das vilosidades aracnoides ou à reação inflamatória às meninges e subsequente oclusão dos forames de Luschka e Magendie. A forma não comunicante pode ser consequência de cistos intraventriculares (GRIPPER & WELBURN, 2017).

Com relação à localização:

- Forma intrasselar: apresenta manifestações oftalmológicas e endocrinológicas que mimetizam as dos tumores hipofisários.
- Forma espinhal: rara e pode ser extramedular ou intramedular, sendo a primeira mais frequente e responsável por sintomas como dor radicular, fraqueza e parestesias. A apresentação intramedular pode causar paraparesia, déficits sensoriais ao nível afetado e distúrbios esfinterianos.
- Forma ocular: mais comum no espaço sub-retiniano, podendo cursar com dor ocular, diminuição da acuidade visual, defeitos do campo visual ou cegueira monocular.
- Forma sistêmica: mais comum no continente asiático, com parasitas podendo estar localizados no tecido subcutâneo ou no músculo, havendo relatos de envolvimento de nervos periféricos, bem como de fígado ou

baço (MAHALE *et al.*, 2015; GARCIA, 2018).

20% ou menos dos pacientes infectados com neurocisticercose apresentam achados ao exame físico, os quais dependem de localização dos cisticercos e incluem: declínio cognitivo, disartria, paralisia ou paresia do movimento extra-ocular, hemiparesia ou hemiplegia (relacionada a AVE ou paralisia de Todd), perda hemissensorial, distúrbios do movimento, hiper/hiporreflexia, distúrbios da marcha e sinais meníngeos (GARCIA, 2018). Com relação aos estudos de imagem, a tomografia computadorizada (TC) é geralmente o exame inicial, devido à detecção de calcificações parenquimatosas as quais predominam na cronicidade, dependendo do estágio de evolução da infestação. Os achados são variáveis, como segue (MAHALE *et al.*, 2015):

- Estágio vesicular (larva viável): lesões hipodensas e sem realce.

- Estágio coloidal (degeneração larval): lesões hipodensas/isodensas com realce periférico e edema perilesional.

- Estágio nodular-granular: lesões com realce nodular.

- Encefalite cisticercótica: edema difuso, ventrículos colapsados e múltiplas lesões parenquimatosas.

- Estágio parenquimatoso ativo: escólex dentro de um cisto pode aparecer como um ponto hiperdenso.

- Estágio calcificado: calcificações nodulares parenquimatosas são vistas quando o parasita morre.

A ressonância magnética (RM) é a modalidade de imagem de escolha, especialmente para avaliação de cistos intraventriculares e cisternal/subaracnoideos. Imagens ponderadas em “*noninvasive magnetic resonance cisternography*” (MRC) ou “*fluid-*

attenuated inversion recovery” (FLAIR) antes e após a inalação de oxigênio a 100% são as que fornecem melhor detecção. Também são mais úteis na avaliação da degeneração cística e da reação inflamatória pericística onde evidencia os seguintes achados (TAKAYANAGUI & HAES, 2022):

- No estágio vesicular: cistos seguem o sinal do líquido cefalorraquidiano (LCR), escólex hiperintenso em T2 pode ser visto, sem edema e geralmente sem realce.

- No estágio coloidal: cistos são hiperintensos ao LCR, com edema circundante e a parede do cisto em destaque.

- No estágio nodular-granular: a parede do cisto engrossa e retrai, há diminuição do edema e realce nodular ou anelar.

A análise do LCR está indicada em pacientes que apresentam crises de início recente ou déficit neurológico nos quais a neuroimagem mostra uma lesão solitária sem diagnóstico definitivo. Está contraindicada em casos de cistos grandes que causem edema grave e deslocamento de estruturas cerebrais, bem como em lesões que causem hidrocefalia obstrutiva. Quando os parasitas estão localizados no parênquima cerebral, os resultados podem ser normais sendo geralmente anormais (50-80%) quando estão presentes nas cisternas basais ou nos ventrículos. Achados incluem pleocitose mononuclear, níveis normais ou baixos de glicose, níveis elevados de proteínas, alto índice de imunoglobulina G (IgG) e, em alguns casos, a presença de bandas oligoclonais. Eosinofilia (5-500 células/ μ L) no LCR sugere neurocisticercose; entretanto, os eosinófilos também estão elevados na neurosífilis e na neurotuberculose (TAKAYANAGUI & HAES, 2022).

Sendo a teníase e a neurocisticercose coexistentes em 10-15% dos pacientes, há indicação de exame parasitológico de fezes.

Portadores de tênia geralmente são identificados examinando parentes de um paciente com neurocisticercose. Sugere-se que a detecção de coproantígenos específicos por ensaio imunoenzimático (ELISA) e reação em cadeia da polimerase (PCR) pode ajudar a melhorar a triagem em áreas endêmicas (OLIVEIRA *et al.*, 2018; GARCIA, 2018).

ELISA é o teste mais amplamente utilizado do líquido cefalorraquidiano (LCR) com sensibilidade de 50% e especificidade de 65% para neurocisticercose. Há também o *enzyme-linked immunoelectrotransfer blot* (EITB), que utiliza antígenos de glicoproteína de lectina de lentilha de cistos de *T. solium*, o qual também é altamente sensível e específico. Em pacientes com mais de duas lesões, foi relatada sensibilidade de 90%, diminuindo para 50-62% com uma única lesão e para lesões calcificadas. Anticorpos monoclonais para detecção de antígenos parasitários circulantes podem ser úteis no monitoramento da resposta à terapia cisticida (TAKAYANAGUI & HAES, 2022). A biópsia cerebral somente é necessária em casos selecionados e sem diagnóstico de neurocisticercose. Um teste de drogas cisticidas com imagem de seguimento em 2 meses é recomendado antes de considerar a biópsia (TAKAYANAGUI & HAES, 2022). No quesito histológico, o cisticerco é uma vesícula cheia de líquido com uma parede de 3 camadas e escólex, embora o escólex não possa ser visualizado em alguns casos. O parasita pode adotar três apresentações:

- A forma cística relaciona-se à presença de cistos em qualquer parte do cérebro com aproximadamente 7 mm de diâmetro, podendo ser únicos ou múltiplos, localizados mais frequentemente em leptomeninges e córtex.

- A forma racemosa refere-se à presença de múltiplos cistos nas cisternas basais onde as vesículas podem ter tamanhos diferentes, e os

cistos podem estar aderidos às meninges, estes não têm escólex. Devido à sua localização, podem produzir hidrocefalia, causada pela inflamação das meninges com fibrose e obstrução subsequente. Por vezes dão a impressão de um aspecto “infiltrativo” (a chamada apresentação “canceriforme” de Trelles) (TAKAYANAGUI & HAES, 2022).

- A forma mista refere-se à presença de ambas as formas cística e racemosa.

Os principais diagnósticos diferenciais na suspeita de neurocisticercose incluem: abscesso cerebral, gliomas do tronco cerebral, amebíase, tumores do SNC, neurotoxoplasmosse, neurocriptococose, craniofaringioma, granulomas micóticos, neurosarcoidose, tumores hipofisários, meningite tuberculosa e tuberculose do SNC (GARCIA *et al.*, 2014).

Por fim, a neurocisticercose representa um dilema complexo de diagnóstico e tratamento, pois sua apresentação depende da localização das lesões, do número de parasitas e da resposta imune do hospedeiro, bem como de quaisquer sintomas.

Figura 1.2. RM com contraste de uma paciente de 44 anos com achado incidental de calcificações possivelmente secundárias a NCC

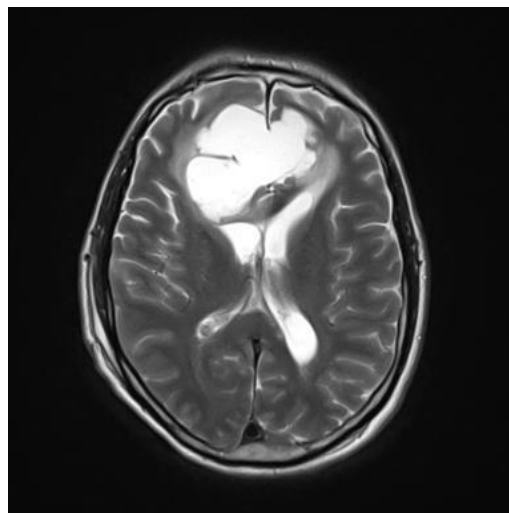


Figura 1.3. RM em homem de 43 anos admitido com cefaleia e rebaixamento do nível de consciência, lesão cística frontal mimetizando tumor cerebral

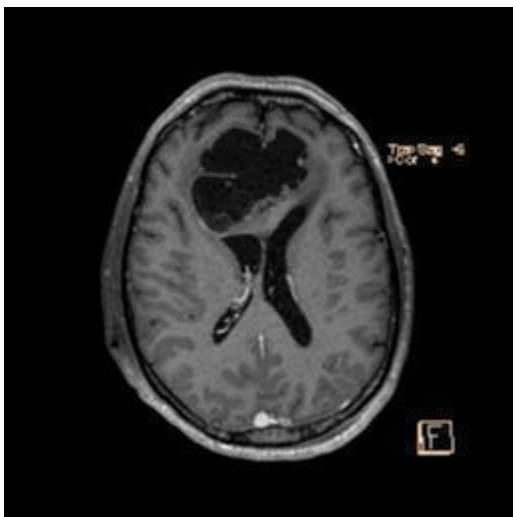


Figura 1.4. Radiografia mostrando cistos calcificados

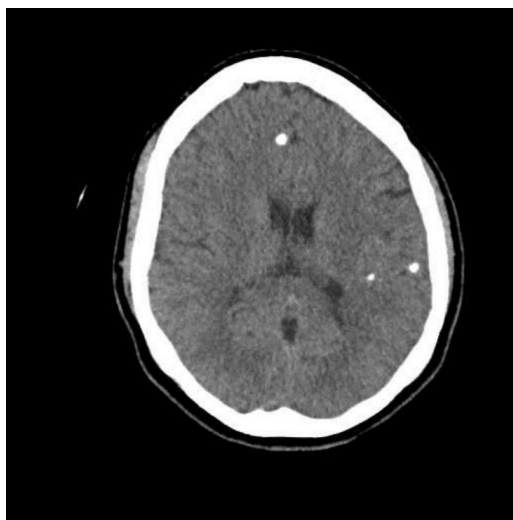


Figura 1.5. Radiografia mostrando cistos calcificados



Diagnóstico diferencial

De acordo com Chitkara *et al.* (2020), as características radiológicas da neurocisticercose, obtidas por ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) com contraste, incluem em sua maioria múltiplas lesões císticas cerebrais ou se apresentam na forma de pequena lesão nodular intraparenquimatosa realçada pelo disco, semelhantes às do abscesso cerebral, tuberculoma, meningioma, metástase cerebral, infecções fúngicas, sífilis, sarcoidose ou cisto hidático, levando a uma interpretação errada da lesão cerebral. Portanto, para além dos exames de imagem, é preciso atenção ao histórico geográfico e ao histórico de viagens do paciente em conjunto com a análise dos dados laboratoriais.

Em casos em que uma única lesão está presente, pode haver confusão com uma neoplasia primária ou secundária do SNC, abscessos e granulomas de outras origens. Dessa forma, é importante atentar-se a achados patognomônicos da doença: uma imagem mais densa, geralmente excêntrica, é característica do escólex do helminto no interior da vesícula (GARCIA, 2021).

As malformações cavernosas também fazem parte do diagnóstico diferencial, se apresentando com convulsões e múltiplas calcificações intracranianas na tomografia computadorizada, podendo haver confusão com os cistos calcificados por neurocisticercose. Dessa forma, a ressonância magnética é o melhor teste de neuroimagem de escolha para o diagnóstico correto dessas doenças, ainda que não detecte claramente a calcificação (GASPARETTO *et al.*, 2016).

Tratamento

De acordo com Bustos *et al.* (2021), a primeira abordagem do paciente com NCC é

um manejo adequado dos sintomas. Sendo assim, o tratamento da neurocisticercose é realizado com drogas anti-helmínticas, anti-inflamatórios esteroidais e também com antiepiléticos (FRACKOWIAK *et al.*, 2019). Em casos de lesões de massa ou hidrocefalia, a depender da magnitude da lesão, deve-se considerar o tratamento cirúrgico (BUSTOS *et al.*, 2021).

O tratamento depende da forma do acometimento. O tipo parenquimatoso geralmente não requer cirurgia, o que é mais comum na forma extraparenquimatosa. A hidrocefalia é uma complicação frequente porque os cistos muitas vezes obstruem o fluxo cefalorraquidiano. Assim, os cistos devem ser removidos sempre que possível, para evitar a necessidade de derivações ventriculares permanentes (PAIVA *et al.*, 2017).

Muitos estudos têm foco direcionado ao benefício do tratamento antiepilético em pacientes com neurocisticercose, uma vez que as convulsões são a apresentação mais comum da patologia em questão (FRACKOWIAK *et al.*, 2019). A carbamazepina é o medicamento mais utilizado, especialmente devido à disponibilidade em regiões endêmicas. No entanto, o levetiracetam está sendo cada vez mais prescrito (BUSTOS *et al.*, 2021).

No que tange ao medicamento antiparasitário, o albendazol continua sendo a primeira escolha de tratamento. O uso de medicamentos antiparasitários é uma concordância entre os especialistas devido ao seu benefício clínico e radiológico na maioria dos casos de NCC, principalmente em indivíduos com múltiplos cistos viáveis ou naqueles que apresentam NCC subaracnoide, não estando indicado no estágio nodular-granular (BUSTOS *et al.*, 2021). Praziquantel (50-70 mg/kg/dia) ou albendazol (15 mg/kg/dia), por

15 dias, demonstraram eficácia principalmente sobre cistos parenquimatosos. Estudos apontam que a escolha do medicamento antiparasitário deve ser mais influenciada pelos custos e efeitos colaterais, uma vez que diversas análises mostram eficácia de tratamento semelhante entre o albendazol e o praziquantel (PAIVA *et al.*, 2017).

Ainda, temos a possibilidade de associar o albendazol e o praziquantel. De acordo com Garcia *et al.* (2014), o uso isolado de albendazol, ainda que em dose aumentada, não atinge a mesma eficácia da combinação de albendazol mais praziquantel.

Por fim, a terapia anti-inflamatória esteroidal, ainda que reduza efeitos indesejados da morte dos parasitas, deve ser utilizada como adjuvante à terapia principal, uma vez que seu uso a longo prazo pode causar efeitos colaterais, tais como insuficiência renal, gastrite e doença ulcerosa péptica (BUSTOS *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Conclui-se que a neurocisticercose é uma doença com características pleomórficas no sistema nervoso, causando aos portadores epilepsia, cefaleias, entre outros sintomas a depender do número e local de alojamento dos cisticercos.

O tratamento envolve o manejo adequado dos sintomas. Sendo assim, o tratamento da neurocisticercose é realizado com drogas anti-helmínticas, anti-inflamatórios esteroidais e também com antiepiléticos. Em casos de lesões de massa ou hidrocefalia, a depender da magnitude da lesão, deve-se considerar o tratamento cirúrgico. Tais fatores supracitados são causa de morbidade, logo, são necessárias medidas de saúde coletiva mais enérgicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUSTOS, J. *et al.* Neurocysticercosis: a frequent cause of seizures, epilepsy, and other neurological morbidity in most of the world. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 427, e117527, 2021.

CHITKARA, A. *et al.* Neurocysticercosis: an easy to miss diagnosis in non-endemic regions. *Cureus*, v. 12, e12066, 2020.

FRACKOWIAK, M. *et al.* Antiepileptic drugs for seizure control in people with neurocysticercosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 10, CD009027, 2019.

GARCIA, H.H. Neurocysticercosis. *Neurologic Clinics*, v. 36, p. 851, 2018.

GARCIA, H.H. Parasitic infections of the nervous system. *Continuum*, v. 27, p. 943, 2021.

GARCIA, H.H. *et al.* Cysticercosis working group in Peru: efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 14, p. 687, 2014.

GARCIA, H.H. *et al.* Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurology*, v. 13, p. 1202, 2014.

GASPARETTO, E. *et al.* Neurocysticercosis, familial cerebral cavernomas and intracranial calcifications:

differential diagnosis for adequate management. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 74, 2016.

GRIPPER, L.B. & WELBURN, S.C. Neurocysticercosis infection and disease: a review. *Acta Tropica*, v. 166, p. 218, 2017.

MAHALE, R.R. *et al.* Extraparenchymal (racemose) neurocysticercosis and its multitude manifestations: a comprehensive review. *Journal of Clinical Neurology*, v. 11, p. 203, 2015.

MOURA, V.B.L. *et al.* Demyelination in experimental intraventricular neurocysticercosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 78, p. 103, 2020.

NEVES, D.P. *Parasitologia humana*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2016.

OLIVEIRA, R.S. *et al.* Pediatric neurocysticercosis. *Child's Nervous System*, v. 34, p. 1957, 2018.

PAIVA, A.L.C. *et al.* Surgical treatment of neurocysticercosis: retrospective cohort study and an illustrative case report. *São Paulo Medical Journal*, v. 135, p. 146, 2017.

TAKAYANAGUI, O.M. & HAES, T.M. Update on the diagnosis and management of neurocysticercosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 80, p. 296, 2022.

CAPÍTULO 2

PARACOCCIDIOIDOMICOSE EM PACIENTE ADULTO COM NÓDULOS PULMONARES: UM RELATO DE CASO

ALICE CARDOSO RODRIGUES¹
ANA LUISA DE ABREU¹
GIOVANNA GODINHO PEREIRA¹
LAVINIA MOREIRA BASTOS¹

1. Discente – Curso de Medicina da Universidade do Vale do Sapucaí.

PALAVRAS-CHAVE

Itraconazol; Paracoccidioidomicose; Micose sistêmica.

INTRODUÇÃO

A blastomicose sul-americana (paracoccidiodomicose) é uma micose sistêmica granulomatosa causada por um fungo termodimórfico do gênero *Paracoccidioides spp.*, sendo esse gênero composto por uma variedade de espécies como: *Paracoccidioides brasiliensis*, *Paracoccidioides americana*, *Paracoccidioides restrepiensis*, *Paracoccidioides venezuelensis* e uma nova espécie intitulada *Paracoccidioides lutzii*. É uma enfermidade observada principalmente em pacientes da América do Sul, sendo o Brasil a área mais afetada, com endemia nos estados de São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Paraná, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, com principal incidência em áreas rurais (TRINDADE *et al.*, 2022).

O fungo encontra-se presente principalmente em solos contaminados, podendo atingir as vias aéreas superiores através da inalação, primeiramente acometendo os pulmões e, então, pode se espalhar para os mais diversos órgãos, como pele, membranas mucosas, região gastrointestinal, baço e sistema linfático (SOUSA *et al.*, 2021).

No Brasil, a taxa de mortalidade por paracoccidiodomicose é de cerca de 1,45 por 1 milhão de habitantes, sendo a oitava causa mais comum de mortalidade entre as doenças infecciosas e parasitárias recorrentes. A taxa de letalidade se encontra em uma porcentagem em torno de 5 a 27%.

A duração do tratamento depende da imunidade do hospedeiro, da virulência do isolado, do tamanho do inóculo de *Paracoccidioides sp.* e do composto antifúngico utilizado. Além disso, o tratamento é mantido até a recuperação da imunidade mediada por células, evitando a reativação de células fúngicas que podem persistir como focos latentes (ANDRADE *et al.*,

2019).

A doença pode manifestar-se de duas formas: a forma crônica, causadora da maioria dos casos, acomete com maior frequência trabalhadores rurais que têm fungos endógenos reativados nos pulmões e em outros órgãos na idade avançada, e a forma aguda ou subaguda, que aparece em pacientes mais jovens e é mais grave devido ao envolvimento retículo endotelial progressivo, levando a um alto índice de complicações, inclusive ao óbito.

Os sintomas da doença podem ser sistêmicos, com dores musculares, problemas respiratórios e cefaleia, ou relacionados a especificidades de determinados órgãos que foram acometidos. O diagnóstico é baseado em informações clínicas e biológicas (TRINDADE *et al.*, 2022).

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo relatar um caso clínico de um paciente com blastomicose sul-americana atendido no Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL) de Pouso Alegre, no ano de 2023, através da análise e revisão de prontuários, que foram discutidos com base na literatura atual a respeito do quadro de paracoccidiodomicose com quadro de nódulos pulmonares.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura com relato de caso. Após consentimento informado, as informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão do prontuário. Em complemento, realizou-se uma busca por referencial teórico nas bases de dados SciELO e PubMed utilizando os descritores: paracoccidiodomicose, *paracoccidiodomycosis*, micose sistêmica e *South American blastomycosis*. A busca resultou em 594 estudos no SciELO e 5136 no PubMed. Foram excluídos artigos publicados antes de 2018.

Após os critérios de seleção, restaram nove artigos que foram submetidos a leitura minuciosa para posterior coleta de dados. Além disso, foram retiradas informações do site oficial do Ministério da Saúde e de um artigo brasileiro publicado no periódico internacional *Research, Society and Development*.

RELATO DE CASO

J.C.G.C, 38 anos, sexo masculino, lavrador, residente e procedente da zona rural de Silvianópolis-MG, ex-etilista por 10 anos e tabagista há 20 anos. Paciente foi atendido no dia 28 de fevereiro de 2023 referindo o surgimento de fistulas por todo o corpo associadas a prurido, perda ponderal e linfonomegalia indolor presente há dois meses. Além disso, relatou sintomas como odinofagia, lesões orofaríngeas e edema de MMII noturno. Paciente relatou já ter passado por ações do serviço de saúde do Hospital das Clínicas Samuel Libânio, onde permaneceu internado por 10 dias em uso de “Anfotericina B” por 8 dias, apresentando boa resposta à medicação. Após o episódio, foi possível receber alta para o tratamento ambulatorial com “Itraconazol”. Paciente não soube referir as doses da medicação, negou qualquer outro tipo de queixa e mencionou manejo de terra frequente. Depois de 2 meses, no dia 28 de abril, paciente chega ao atendimento alegando início de prurido há 3 meses de forma intensa e difusa. Alegou como fator de melhora somente o uso de “Itraconazol”.

De início, foi solicitado o hemograma, o qual identificou hipovitaminose D, sendo necessária a reposição, e raio x de tórax, após ser observado durante o exame físico nodulação em região cervical sugestiva de adenomegalia.

O paciente foi submetido ao exame de BAAR. As primeira e segunda amostras

apresentaram resultado negativo e a terceira resultado positivo para presença de fungos leveduriformes.

Ademais, a biópsia, realizada em fevereiro de 2023 através do produto de linfonomegalia, detectou a presença de linfadenite crônica granulomatosa com algumas células gigantes multinucleadas contendo frequentes estruturas arredondadas com membranas birrefringentes compatíveis com *Paracoccidioides brasiliensis*.

Por fim, como exames complementares, realizou-se TC de tórax, que evidenciou múltiplos diminutos nódulos pulmonares de distribuição randômica pelo parênquima pulmonar bilateralmente, resultando em uma suspeita de tuberculose miliar, TC de abdome, que identificou múltiplas linfonomegalias retroperitoneais, peritoneais mesentéricas e inguinais bilaterais, e TC de pescoço, que demonstrou múltiplas linfonomegalias cervicais bilaterais, algumas com centro de degeneração cística/necrótica, podendo ser associadas à processo inflamatório/infeccioso granulomatoso ou doenças linfoproliferativas.

Após manter o tratamento contínuo fazendo uso medicamentoso de Itraconazol 100 mg (0-2-0) e ciclo de 7 dias de Anfotericina intrahospitalar, o paciente relata tosse pouco secretiva, melhora nas linfonomegalias e regressão completa das lesões de pele. Paciente negou estado febril e alterações dos hábitos intestinais e urinários.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A paracoccidioidomicose é uma micose tropical sistêmica que afeta indivíduos com certos fatores de risco que vivem na América Latina, especialmente no Brasil (HAHN *et al.*, 2022). A doença atinge em sua maioria homens que vivem na zona rural e associados a

atividades agrícolas, possuindo contato direto e prolongado com o solo (TOMAZINI *et al.*, 2023). Sendo assim, a porta de entrada do fungo é a via inalatória (PEREIRA *et al.*, 2022), fato importante a acentuar, uma vez que o paciente relata sintomas de odinofagia, lesões orofaríngeas e tosse seca com piora ao decúbito.

As principais formas clínicas da enfermidade se caracterizam pelo aparecimento de lesões na pele, linfonodomegalia, hipertrofia do sistema reticuloendotelial, comprometimento pulmonar e alterações anatômicas e funcionais de órgãos, como pulmões, pele, laringe, traqueia, dentre outros (BRASIL, 2022). Diante disso, associa-se o fato de o paciente ser ex-etilista e possuir +20 anos de tabagismo, o que provoca uma deficiência considerável do seu sistema imunológico e o deixa mais suscetível à disseminação de propágulos para outras partes do corpo.

A fase aguda ou subaguda da doença possui maior incidência em pacientes com idade abaixo de 30 anos de idade, sendo mais agressiva e com evolução mais rápida. Essa fase tem como característica o envolvimento do sistema fagocitário mononuclear, com destaque pela presença de gânglios linfáticos localizados ou generalizados, hepatoesplenomegalia e manifestações digestivas. Além destas, há outras manifestações, como lesões cutâneo-mucosas, comprometimento osteoarticular e febre (URETA-FERNÁNDEZ *et al.*, 2019). Nesse sentido, por mais que o paciente já esteja acima da idade apropriada para a fase aguda, suas queixas, como fístulas corpóreas associadas à prurido, linfonodomegalia indolor e emagrecimento, explicitam a presença do agente agressor no histórico da doença atual.

A fase crônica, a atual encontrada no enfermo, está relacionada com a aguda, no entanto, de forma mais acentuada. Essa fase é predominante no sexo masculino, em uma faixa

de idade entre 30 e 60 anos. Possui evolução lenta, com predomínio de comprometimento pulmonar, além do acometimento cutâneo-mucoso, mononuclear fagocitário, podendo ocasionar, ainda, danos ao sistema nervoso central e às glândulas adrenais. Outrossim, essas manifestações clínicas podem persistir entre 4 a 6 meses ou até 1 ano (URETA-FERNÁNDEZ *et al.*, 2019).

Sendo assim, apesar do exame clínico e a anamnese contribuírem para uma suspeita pelo profissional de saúde, o exame físico é de suma importância para registrar tais suspeitas. O edema, em especial em membros inferiores, o aumento dos linfonodos e as fístulas pelo corpo permitem uma desconfiança visual. A ausculta pulmonar, frequência cardíaca, pressão arterial e saturação evidenciam a homeostase hemodinâmica e respiratória do paciente, permitindo a percepção se os inóculos fungicidas deterioram os órgãos envolvidos ou se permitem manter a sua integridade.

Percebe-se, assim, que o contato capacita o médico a compreender com maior precisão a situação do paciente, a fim de buscar uma melhor orientação terapêutica. No entanto, é necessário um monitoramento de exames laboratoriais, como raio X do tórax e tomografias, com o intuito de analisar tecidos de granulações ocasionados pelo parasita. Como realizado, a TC de pescoço teve sucesso na monitorização da mucosa orofaríngea, a qual permaneceu isenta de lesões. Quanto aos linfonodos cervicais bilaterais, constatou-se uma degeneração cística e necrótica muito presente em situações de defesa do organismo a infecções. Na TC do abdome, observou-se resultados dentro da normalidade, exceto os linfonodos retroperitoneais, peritoneais, mesentéricos e inguinais bilaterais, o que indica uma manifestação da doença crônica agravada no

organismo. Todavia, a ausência do avanço da doença se deve ao fato de o paciente manter um tratamento constante. Outrossim, é necessário um exame neurológico de punção liquórica para monitoramento de infecções fúngicas na meninge, a qual não apresentou alterações significativas na análise.

Por fim, salienta-se que a infecção pelo patógeno tem uma tendência de progressão para formas cada vez mais graves, no entanto, o tratamento se dá por uma forma simples, pelo uso de Itraconazol, no caso do paciente, 200 mg atualmente. Porém, mesmo que o medicamento primário ofereça indícios de melhora, em casos de crises torna-se interessante o uso de Anfotericina B, um medicamento secundário administrado via intravenosa lenta de 6 a 8h, o qual foi utilizado nos períodos de piora e internação. O mecanismo de ação desses fármacos consiste na inibição da síntese de ergosterol, componente vital da membrana dos fungos, possuindo um potente efeito antifúngico.

CONCLUSÃO

O caso descrito demonstrou um paciente masculino de 38 anos com o diagnóstico de paracoccidiodomicose. A respeito disso, para que a investigação fosse realizada, foram solicitados como exames complementares: tomografia computadorizada de tórax, que indicou diminutos nódulos pulmonares de distribuição randômica esparsos pelo parênquima pulmonar bilateralmente, tomografia computadorizada de abdome, mostrando múltiplas linfonodomegalias retroperitoneais, peritoneais mesentéricas e inguinais bilaterais, e tomografia computadorizada de pescoço, que demonstrou múltiplas linfonodomegalias cervicais bilaterais.

Ademais, para o fechamento do diagnóstico, foi feito o exame de BAAR, que apresentou

resultado positivo para a presença de fungos leveduriformes, e a biópsia, na qual os fragmentos de linfonodos apresentaram linfadenite crônica granulomatosa com algumas células gigantes multinucleadas, contendo frequentes estruturas arredondadas, com membranas birrefringentes compatíveis com *Paracoccidioides brasiliensis*.

Dessa forma, a conduta adotada foi a prescrição de Itraconazol 200 mg por tempo prolongado (mínimo de 3 meses). Atualmente, as recomendações terapêuticas são válidas para todos os pacientes com paracoccidiodomicose. Nesse sentido, o Itraconazol tem sido usado amplamente no combate das formas leves e moderadas da doença, apresentando taxas elevadas de eficácia e segurança, sendo esse triazólico o tratamento escolhido para pacientes com estas formas da doença. O tratamento pode possuir duração variando entre 9 a 18 meses, com uma média de 12 meses (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

Com isso, é importante ressaltar que a contaminação acontece normalmente em regiões rurais, porém, os sintomas podem se manifestar após anos, mesmo se o paciente estiver morando em uma região urbana. Nesse contexto, nota-se que o Brasil registra 80% dos casos de paracoccidiodomicose ao redor do mundo, sendo que as taxas de infecção estão aumentando na região amazônica, devido ao desflorestamento, e diminuindo no sul, graças à mecanização da agricultura e urbanização. Além disso, sabe-se que o principal fator de risco para adquirir a doença é a exposição ao solo contaminado de áreas rurais, portanto, essa enfermidade é frequentemente observada em agricultores. Assim, para prevenção, recomenda-se evitar a exposição à poeira originada de escavação do solo e terraplanagem (BRASIL, 2022).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, U.V. *et al.* Treatment compliance of patients with paracoccidioidomycosis in Central-West Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 45, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z: paracoccidioidomicose. Brasília, 2022.

HAHN, R.C. *et al.* Paracoccidioidomycosis: current status and future trends. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 35, 2022.

PEÇANHA, P.M. *et al.* Paracoccidioidomycosis: what we know and What is new in epidemiology, diagnosis, and treatment. *Journal of Fungi*, v. 8, 2022.

PEREIRA, F.V. *et al.* Disseminated paracoccidioidomycosis with skull and mandible involvement in a heart transplant recipient. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 55, 2022.

SHIKANAI-YASUDA, M.A. *et al.* II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose - 2017.

Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 27, e0500001, 2018.

SOUSA, J.A.B. *et al.* Consequences of late diagnosis paracoccidioidomycosis: case report. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 57, 2021.

TOMAZINI, K.A. *et al.* Reproducibility of double agar gel immunodiffusion test using stored serum and plasma from paracoccidioidomycosis patients. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, v. 29, 2023.

TRINDADE, J.B.S. *et al.* Advances and challenges in the diagnosis of paracoccidioidomycosis caused by the paracoccidioides species complex: integrative review. *Research, Society and Development*, v. 11, e13911326152, 2022.

URETA-FERNÁNDEZ, L.E. *et al.* Paracoccidioidomycosis: reporte de un caso clínico. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, v. 4, p. 43, 2019.

CAPÍTULO 3

PATOGÊNESE DA TUBERCULOSE PULMONAR EM ADULTOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

BHENISE VITÓRIA SANTOS NUNES¹
DRIELI LEITE AMARAL¹
JAIME DE LIMA SOUZA JUNIOR¹
LAÍS DE SOUZA ALMEIDA¹
MARIANE KOLANDJIAN ROCHA¹
OLÍVIA ROSA LEMES DE MOURA¹
RAUL KONRAD GONZAGA¹
SAMUEL PINTO¹
VINÍCIUS SOARES SILVA PEDROZO¹

1. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

PALAVRAS-CHAVE

Tuberculose Pulmonar; Fisiopatologia; Mycobacterium tuberculosis.

INTRODUÇÃO

Em 1882, o microbiologista alemão Robert Koch identificou que o bacilo *Mycobacterium tuberculosis* causava a tuberculose (TB) (FOGEL, 2015). Trata-se de uma doença infectocontagiosa disseminada de pessoa a pessoa por meio de gotículas de aerossóis que contêm o patógeno (BUSSI & GUTIERREZ, 2019; SILVA *et al.*, 2018).

Ainda hoje, o estudo da fisiopatologia da TB faz-se relevante, visto que a doença é a principal causa de mortes por doenças infecciosas em adultos, com mais de 10 milhões de novos casos a cada ano (FURIN *et al.*, 2019). Nesse sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que, dentre as doenças causadas por um único agente infeccioso, a TB é a que apresenta maior letalidade (CHURCHYARD *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2018). Desse modo, a TB é um problema grave de saúde pública mundial (SILVA *et al.*, 2018). Os humanos são o único reservatório conhecido do complexo *M. tuberculosis* (BUSSI & GUTIERREZ, 2019; MASHABELA *et al.*, 2019; PAI *et al.*, 2016). Destaca-se que o complexo *M. tuberculosis* é tanto um agente patogênico como um simbiote (PAI *et al.*, 2016).

O bacilo da TB espalha-se de pessoa para pessoa quase que exclusivamente por partículas aerossolizadas. Isto porque, durante o contágio, partículas contendo bacilos transitam pela região nasofaríngea ou traqueobrônquica e são depositadas nas vias aéreas distais (BUSSI & GUTIERREZ, 2019). As manifestações clínicas da doença decorrem de respostas imunológicas do hospedeiro à infecção pelas micobactérias e aos seus antígenos (SILVA *et al.*, 2018).

A TB no adulto inicia-se com sintomas inespecíficos, como febre diurna, sudorese

noturna, perda ponderal de peso, mal-estar e fraqueza (SILVA *et al.*, 2018). Com a progressão da patologia, a tosse passa a ser mais frequente. Portanto, adota-se que qualquer indivíduo com tosse há mais de três semanas é classificado como sintomático respiratório e deve ser submetido a investigação para TB (SILVA *et al.*, 2018; FURIN *et al.*, 2019). Nessa perspectiva, o curso do tratamento da TB depende se a doença está em estado latente ou ativo e seu tratamento se dá por combinação de diversos fármacos anti-TB, sendo uma doença curável (FOGEL, 2015; FURIN *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2018). Cabe ressaltar que os esforços de prevenção têm se concentrado na vacinação contra a TB, como é o caso da vacina BCG (bacilo de Calmette-Guérin), que está no Programa Nacional de Imunização (SILVA *et al.*, 2018).

Dessa forma, o objetivo desta revisão literária foi descrever os mecanismos patogênicos da TB em indivíduos adultos, identificar os mecanismos imunológicos ativados na doença, citar os principais métodos diagnósticos e apresentar as classificações da enfermidade.

MÉTODOS

O presente capítulo pautou-se na análise de artigos e livros de áreas médicas específicas. Foram utilizadas buscas em plataformas digitais como: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), Google Acadêmico e as bases de dados UpToDate e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), durante os períodos de junho e julho de 2021.

Em busca de se obter uma análise centrada nas descobertas científicas atuais referentes à

patogênese da tuberculose pulmonar, foram selecionados 21 artigos publicados de 2011 a 2021, encontrados nas línguas portuguesa e inglesa. Trabalhos anteriores à janela temporal estipulada foram excluídos com o intuito de produzir uma revisão mais atualizada sobre o assunto.

Os principais descritores utilizados em português e inglês foram: “Tuberculose Pulmonar”, “Tuberculose”, “Fisiopatologia”, “*Mycobacterium tuberculosis*”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A TB, doença infectocontagiosa, atinge primariamente os pulmões, através da inalação de gotículas contendo o bacilo do complexo *M. tuberculosis* aerossolizadas, de 5 a 10 microns, as quais conseguem atingir os espaços alveolares (VON REYN, 2021; SILVA *et al.*, 2018).

O bacilo *M. tuberculosis* pertence a um conjunto de outras micobactérias de mesmo gênero, no entanto, referidas como não tuberculosas. Possui forma bacilar e uma parede celular rica em ácido micólico, o que confere ao agente etiológico a característica de Gram positivo e de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) (VON REYN, 2021). Tal caráter permite ao complexo *M. tuberculosis* ultrapassar as barreiras imunológicas do indivíduo e se utilizar de estratégias de subversão imunológica para potencializar sua transmissão pelo trato respiratório (GAGNEUX, 2018).

No Brasil, foram registrados por volta de 69.000 casos de TB e aproximadamente 4.500 mortes no ano de 2015 (CARVALHO *et al.*, 2018). Em um contexto global, desde 2003, há uma tendência de queda lenta da incidência dessa doença. No entanto, há muitos fatores de risco que acabam por fazer com que a TB ainda seja muito presente, sejam eles relacionados a

condições biológicas do indivíduo ou a questões sociais e ambientais. Dentre os primeiros, uma imunidade prejudicada pode acarretar uma maior incidência de TB. Nesse sentido, destaca-se a infecção por HIV como um dos agravantes dessa situação. Os indivíduos infectados por esse vírus têm um risco de 6 a 19 vezes maior de desenvolver a TB, sendo que esse número varia de acordo com o comprometimento do sistema imunológico (HORSBURGH JR, 2021).

Diante disso, convém destacar que a transmissão da TB depende de fatores relativos ao hospedeiro e à bactéria, além da proximidade entre os indivíduos, do tempo de contato, da continuidade da interação e do ambiente onde a interação ocorre. Indivíduos que apresentam TB pulmonar e baciloscopia de escarro positiva transmitem a doença mais frequentemente (KOZAKEVICH & SILVA, 2016; CHURCHYARD *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2018).

Para que a infecção se concretize, o agente infeccioso deve passar por diversos pontos de interação (PI), os quais servem como barreira contra uma infecção pulmonar efetiva e apresentam múltiplas estratégias de defesa altamente efetivas que permitem a eliminação de 99% dos micróbios inalados, como a limpeza mucociliar, que remove fisicamente os micróbios; a secreção de várias enzimas e mediadores (pró e anti-inflamatórios) para combater a infecção; e o reconhecimento dos padrões moleculares associados a patógenos, por receptores expressos no epitélio pulmonar e nas células mieloides (TORRELLES & SCHLESINGER, 2017). É importante enfatizar os principais PIs superados pelo patógeno para que a infecção se estabeleça.

Antes de atingir o primeiro PI, o patógeno passa pela cavidade nasal, a qual apresenta

fatores físicos e imunes que podem impedir uma infecção. Somente aqueles que superam esses fatores atingem o primeiro PI: a traqueia e os brônquios principais. Essa região apresenta um epitélio pseudoestratificado ciliado colunar cujos cílios, revestidos por muco, desempenham um movimento rítmico que contribui para a limpeza mucociliar. O segundo PI é a divisão dos brônquios em bronquíolos terminais e respiratórios, cuja anatomia dificulta o trânsito do microrganismo até os alvéolos. O terceiro PI é representado pelos alvéolos e sacos alveolares. Em cada saco alveolar, há o surfactante pulmonar que apresenta proteínas e lipídios os quais auxiliam a ação de células residentes (macrófagos alveolares) e células recrutadas (monócitos, linfócitos e neutrófilos). Por último, o quarto PI é o granuloma formado no pulmão após a chegada do patógeno, que apresenta macrófagos espumosos, células epitelioides, células multinucleadas gigantes e, às vezes, células *natural killer* (NK), células dendríticas e neutrófilos (TORRELLES & SCHLESINGER, 2017).

As manifestações clínicas da TB derivam das respostas imunes do hospedeiro à infecção iniciada pela disseminação de micobactérias e antígenos do bacilo. Com o objetivo de se defender, o organismo dispara reações inflamatórias para eliminar ou conter o agente invasor (PAI *et al.*, 2016). Caso o indivíduo não tenha tido contato prévio com o complexo *M. tuberculosis*, iniciará uma resposta inflamatória inespecífica, por imunidade inata, visando conter a multiplicação dos agressores (GAGNEUX, 2018; MASHABELA *et al.*, 2019). Entretanto, somente uma resposta inespecífica não será suficiente no caso desse patógeno, sendo necessária também uma resposta por imunidade adaptativa, através de

uma reação inflamatória específica, granulomatosa, para conseguir controlar o crescimento bacteriano e não desenvolver a doença. Portanto, após primeiro contato, a resposta imune vai desenvolver hipersensibilidade do tipo tardia, mediada por células, e aumento da resistência do indivíduo, características da TB primária (KUMAR *et al.*, 2018).

A TB primária geralmente é assintomática e sua única evidência de infecção são nódulos fibrocalcificados localizados na região subpleural (GAGNEUX, 2018). O resultado da infecção vai depender diretamente do desenvolvimento da imunidade antimicrobacteriana mediada por células T. Essas células controlam a resposta do hospedeiro e desencadeiam o desenvolvimento de lesões patológicas como granulomas e cavitação (BUSSI & GUTIERREZ, 2019; FURIN *et al.*, 2019; GAGNEUX, 2018; PAI *et al.*, 2016). A primoinfecção se dá após a inalação de bacilos que chegam nos alvéolos e atraem neutrófilos e macrófagos alveolares. Esses neutrófilos são gradativamente substituídos por macrófagos, células nas quais a linhagem virulenta de micobactéria entra por endocitose. Essa entrada é mediada por receptores macrofágicos expressos na superfície celular, incluindo o receptor de manose e o receptor complemento tipo 3 (CR3), que reconhecem componentes das paredes dos microrganismos como carboidratos e tuberculoproteína (CHURCHYARD *et al.*, 2017; MASHABELA *et al.*, 2019; PAI *et al.*, 2016). Após o reconhecimento, o macrófago inicia a fagocitose da micobactéria. No entanto, a bactéria impede a formação do fagolisossomo por manipulação endossomal, inibindo o aumento da acidez e da quantidade de cálcio citoplasmático, principais meca-

nismos ativadores das enzimas (PAI *et al.*, 2016).

Após evitar a fagocitose, o bacilo aproveita o material disponível no citoplasma da célula de defesa para se multiplicar e proliferar. Protegido pelas respostas microbicidas anormais, o *M. tuberculosis* inicia uma replicação desordenada, até acarretar na liberação por rompimento do fagócito (FURIN *et al.*, 2019). Apesar de não formar o fagolisossomo, os macrófagos continuam tentando ativar a resposta inflamatória, produzindo citocinas e mediadores que vão recrutar outras células imunes e causando também danos teciduais pulmonares (CHURCHYARD *et al.*, 2017). Após três semanas da infecção, os macrófagos alveolares vão apresentar as proteínas das micobactérias pelo MHC II ao receptor TCR dos linfócitos T CD4+. Os macrófagos infectados secretam interleucina-12 (IL-12) e interleucina-18 (IL-18) enquanto liberam antígenos de bacilos processados, que são levados até os linfonodos traqueobrônquicos e apresentados aos linfócitos (PAI *et al.*, 2016). A influência da IL-12 e da IL-18 faz com que as células T CD4+ se diferenciem em TH1, que secretam citocinas, sobretudo interferon-gama (IFN-gama), principal substância ativadora dos macrófagos, tornando-os capazes de conter a infecção e criar um ambiente hostil, para destruir as micobactérias. Macrófagos ativados aumentam a produção de óxido nítrico (NO) e radicais livres, atuando como bactericidas, liberam algumas citocinas e produzem algumas quimiocinas, dentre elas o Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF-alfa), fundamental para o recrutamento de monócitos, para iniciar a formação do granuloma, regulando a hipersensibilidade tardia. Portanto, linfócitos T CD4+ têm papel crucial na imunidade mediada por células, pois são responsáveis direta e

indiretamente pela produção de mediadores de inflamação e contenção bacteriana, IFN- gama, TNF-alfa e NO (FOGEL, 2015; FURIN *et al.*, 2019; KUMAR *et al.*, 2018; PAI *et al.*, 2016).

O TNF-alfa recruta os monócitos formando os histiócitos epitelioides que, junto às células imunes nas periferias, circundam o local da infecção na tentativa de isolar a bactéria, criando um granuloma, com células gigantes no centro. Os macrófagos também vão se diferenciar em células epitelioides, se aglomerar formando sincícios, e dar origem às células gigantes multinucleadas (BUSSI & GUTIERREZ, 2019; FURIN *et al.*, 2019; PAI *et al.*, 2016). Os granulomas, cujo conjunto é chamado de nódulo de Ghon, vão se formar preferencialmente na região inferior do lobo pulmonar superior ou na região superior do lobo inferior, onde a concentração de oxigênio e ventilação são maiores (TORRELLES & SCHLESINGER, 2017). Após a formação do granuloma inicial, tem-se um aumento na quantidade de células que o compõe, isolando seu centro em relação à chegada de oxigênio e nutrientes. Assim, o centro do granuloma passa a sofrer necrose por hipóxia e recebe o nome de necrose caseosa (KUMAR *et al.*, 2018).

A área de consolidação inflamatória, que compreende o granuloma, a necrose caseosa, os bacilos e as células imunes, é conhecida como foco de Ghon. Durante esse processo de lesão do parênquima respiratório também pode ocorrer uma lesão linfonodal. Bacilos livres, nos espaços aéreos, ou no interior de macrófagos, seguem a via de drenagem linfática em direção aos nódulos linfáticos hilares onde, assim como no parênquima respiratório, ocorre a formação do granuloma com necrose caseosa. Esse conjunto de lesões parenquimatosas e linfonodais é chamado de

complexo de Ghon (GAGNEUX, 2018; PAI *et al.*, 2016).

Teoricamente, junto ao fenômeno da hipóxia e morte tecidual no centro dos granulomas, deveria ocorrer a morte do microrganismo aeróbico restrito, porém alguns bacilos conseguem ficar no estado viável, latente. A cura ocorre na maioria dos casos de TB primária com destruição do microrganismo, processo de cicatrização e reparo das lesões. O tecido encapsulado pelo granuloma sofre fibrose progressiva, retração, cicatrização e calcificação. Esse último processo é detectável em radiografias. Exemplo disso é o achado do complexo de Ranke, fruto da calcificação de um complexo de Ghon que foi disseminado para outros órgãos, por vias linfáticas e hematogênicas, mas também é controlado pela imunidade mediada por células (FOGEL, 2015; MASHABELA *et al.*, 2019; PAI *et al.*, 2016). Normalmente, após um longo período de tempo da primoinfecção, pode observar-se a ocorrência da TB secundária, a qual, por se manifestar tardiamente, encontra um ambiente já sensibilizado pelos antígenos. Isso leva a manifestações clínicas evidentes, marcadas por lesões que evoluem rapidamente para cavitação e por um aumento no processo fibrótico. Na TB secundária há uma disseminação acentuada dos patógenos pelas vias aéreas, o que é caracterizado como transmissão ativa (PAI *et al.*, 2016; KOZAKEVICH & SILVA, 2016).

A cavitação tem início com a erosão do centro necrótico de um abscesso pulmonar, formando uma cavidade, na qual continuam presentes alguns detritos necróticos. Esses detritos irão mobilizar pequena quantidade de fagócitos e granulócitos que, somada aos altos níveis de oxigênio dentro da cavidade, fornece um ambiente favorável para altas taxas de

replicação bacteriana. A rápida proliferação aumenta as chances de mutação e resistência a medicamentos (URBANOWSKI *et al.*, 2020).

A forma secundária da doença pode ter duas causas principais: a recontaminação por cepas mais virulentas ou a reativação de bacilos que estavam na forma latente. Essa última constitui a causa mais comum de TB secundária em pacientes imunossuprimidos (KOZAKEVICH & SILVA, 2016).

Acredita-se que a reativação se relaciona com as respostas das células T na TB secundária. Essa hipótese é sustentada pelo fato de que, em algumas deficiências genéticas, como na sinalização de IL-12 ou na sinalização de IFN-gama, o indivíduo se torna mais suscetível à TB. Outro respaldo se encontra em pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), causada pelo vírus HIV, os quais apresentam depleção das células T CD4, favorecendo a instauração e reativação da doença (BELL & NOURSADEGHI, 2017).

O teste da tuberculina é o padrão internacional para a triagem da TB e sinaliza o desenvolvimento da hipersensibilidade. Todavia, esse teste não confirma diagnóstico da enfermidade, sinalizando apenas o contato anterior com o bacilo ou com a cepa vacinal (SILVA *et al.*, 2018).

Entre os principais procedimentos diagnósticos tem-se a baciloscopia, caracterizada pela análise de BAAR, como é o caso do complexo *M. tuberculosis*, no escarro ou aspirado pulmonar e posteriormente a coloração pela técnica de Ziehl-Nielsen. É o exame mais comum, sendo possível executá-lo em locais com pouca infraestrutura (SILVA *et al.*, 2011).

Por outro lado, o diagnóstico pode ser feito por meio de cultura do material biológico positivo (fragmentos, tecido e secreções) (SILVA *et al.*, 2011). Com isso, tal método é

realizado por meio da cultura do material coletado, com segregação e identificação do bacilo. O meio de cultura mais comum para o isolamento da bactéria é o de Lowenstein-Jensen, que propicia o crescimento da maioria das micobactérias no meio. O aumento da quantidade de bacilos do complexo *M. tuberculosis* ocorre aproximadamente no 28º dia de incubação à temperatura de 37º C. É perceptível que tal exame exige um tempo maior para a sua conclusão, necessitando de recursos específicos e uma estrutura melhor (BARRETO *et al.*, 2014).

Outrossim, o exame radiológico pode ser um método de avaliação inicial, mesmo que apresente baixa especificidade diagnóstica, já que pode ser útil para definir a forma de apresentação da doença, avaliar possíveis comorbidades e acompanhar a evolução da patologia durante o tratamento. Nesse tipo de exame, pode-se observar alterações no parênquima, nos brônquios segmentares e lobares e aumento dos linfonodos hilares ou mediastinais (SILVA *et al.*, 2021). A tomografia computadorizada é mais específica do que a radiografia e é recomendada em caso de baciloscopia do escarro negativa, para obter mais informações (CAPONE *et al.*, 2017). Permite identificar mudanças fisiológicas que ocorrem preferencialmente nas regiões dos ápices pulmonares, como pequenos nódulos de

espaço aéreo com padrão de árvore em brotamento ou acomodados em trevo (“sinal do trevo”). Esse método também possibilita a observação da TB ativa, caracterizada por focos de consolidação (com ou sem broncograma aéreo), nódulos parenquimatosos, erosões, padrão de árvore em brotamento e deformações brônquicas, como obstrução e bronquiectasia (SILVA *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Com base no que foi apresentado, o complexo *M. tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose, provoca maior incidência de casos em indivíduos em vulnerabilidade social e possui contágio por gotículas aerossóis. Além disso, notou-se que a patogenia da TB decorre da resposta imunológica do hospedeiro. Outrossim, percebe-se que a TB é dividida em primária e secundária. Ademais, a triagem é feita pelo teste da tuberculina e o diagnóstico é feito principalmente por testes de baciloscopia e de cultura, também podendo ser utilizados exames de imagem. Tendo em vista a incidência relativamente alta na população e sua taxa de mortalidade, concentradas em países subdesenvolvidos, em destaque, o Brasil, urge a necessidade de novos estudos para aperfeiçoar o diagnóstico e o tratamento e facilitar o planejamento de políticas públicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARRETO, A.M.W. *et al.* O diagnóstico da tuberculose. In: PROCÓPIO, M.J., organizadora. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: Editora FioCruz, 2014.
- BELL, L.C.K. & NOURSADEGHI, M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, p. 80, 2017.
- BUSSI, C. & GUTIERREZ, M.G. Mycobacterium tuberculosis infection of host cells in space and time. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 43, p. 341, 2019.
- CAPONE, R.B. *et al.* Tomographic aspects of advanced active pulmonary tuberculosis and evaluation of sequelae following treatment. *Hindawi: Pulmonary Medicine*, v. 2017, 2017.
- CARVALHO, A.C.C. *et al.* Aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas e prevenção da tuberculose pediátrica sob a perspectiva da Estratégia End TB. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44, p. 134, 2018.
- CHURCHYARD, G. *et al.* What we know about tuberculosis transmission: an overview. *Journal of Infectious Diseases*, v. 216, p. 629, 2017.
- FOGEL, N. Tuberculosis: a disease without boundaries. *Tuberculosis*, v. 95, p. 527, 2015.
- FURIN, J. *et al.* Tuberculosis. *The Lancet*, v. 393, 2019.
- GAGNEUX, S. Ecology and evolution of Mycobacterium tuberculosis. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, p. 202, 2018.
- HORSBURGH JR, C.R. Epidemiology of tuberculosis. *UpToDate*, 26 apr. 2021. Disponível em: [www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-tuberculosis?search=epidemiology of tuberculosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-tuberculosis?search=epidemiology%20of%20tuberculosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Acesso em: 6 jul. 2021.
- KOZAKEVICH, G.V. & SILVA, R.M. Tuberculose: revisão de literatura. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 44, p. 34, 2016.
- KUMAR, V. *et al.* Robbins patologia básica. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.
- LARDIZABAL, A.A. *et al.* Diagnosis of latent tuberculosis infection. *Microbiology Spectrum*, v. 5, 2017.
- MASHABELA, G.T. *et al.* Mycobacterium tuberculosis metabolism. *Microbiology Spectrum*, v. 7, p. 1107, 2019.
- PAI, M. *et al.* Tuberculosis. *Nature Reviews: Disease Primers*, v. 2, p. 16076, 2016.
- SILVA, A.T.P. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar atendidos em hospital da rede pública no estado do Maranhão. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 9, 2011.
- SILVA, D.R. *et al.* Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, 2021.
- SILVA, M.E.N. *et al.* General aspects of tuberculosis: an update on the etiologic agent and treatment. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 50, p. 228, 2018.
- TORRELLES, J.B. & SCHLESINGER, L.S. Integrating lung physiology, immunology, and tuberculosis. *Trends in Microbiology*, v. 25, p. 688, 2017.
- URBANOWSKI, M.E. *et al.* Cavitory tuberculosis: the gateway of disease transmission. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, e117, 2020.
- VON REYN, C.F. Tuberculosis: natural history, microbiology, and pathogenesis. *UpToDate*, 15 sep. 2021. Disponível em: www.uptodate.com/contents/tuberculosis-natural-history-microbiology-and-pathogenesis?search=Tuberculosis:%20Natural%20history,%20microbiology,%20and%20pathogenesis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 5 jul. 2021.

CAPÍTULO 4

DETERMINAÇÃO DE AUTOANTICORPOS EM PACIENTES COM COVID-19 EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO OESTE DO PARANÁ

BRUNO XAVIER KEMPER¹
BIANCA MALISKA KLAUCK²
ALEX SANDRO JORGE³
RAFAEL ANDRADE MENOLLI³

1. Discente – Residência em Ciências Farmacêuticas – Análises Clínicas, Hospital Universitário do Oeste do Paraná, Universidade Estadual do Oeste do Paraná.
2. Farmacêutica Analista Clínica – Hospital Universitário do Oeste do Paraná, Universidade Estadual do Oeste do Paraná.
3. Docente – Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

PALAVRAS-CHAVE

SARS-CoV-2; Epidemiologia; Anticorpos antinucleares.

INTRODUÇÃO

Os betacoronavírus são vírus zoonóticos pertencentes ao gênero Coronavírus. Posteriormente ao surgimento do coronavírus causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), em 2003, e do coronavírus da síndrome respiratória do oriente Médio (MERS-CoV), em 2012, surgiu um novo betacoronavírus em 2019, o SARS-CoV-2 (MOBASHERI *et al.*, 2022).

O primeiro caso de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 foi confirmado na China em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan. O vírus é o causador da Covid-19, a qual é caracterizada por uma doença infecciosa respiratória aguda. A partir de então, a Covid-19 se disseminou em âmbito mundial de forma rápida, em decorrência de sua alta transmissibilidade, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar estado de emergência de saúde pública em todo o mundo (WU, 2021).

O SARS-CoV-2 é um vírus, entre vários, com potencial de gerar autoimunidade, a qual pode ser desenvolvida por diversos fatores, levando a uma hiperestimulação do sistema imunológico. Isto contribui para a formação de autoanticorpos, bem como para o desencadeamento de doenças autoimunes (DOTAN *et al.*, 2021).

Fatores metabólicos e imunológicos relacionados à gravidade foram detectados em pacientes acometidos pela Covid-19. No sistema imunológico, esta doença desencadeia a amplificação das citocinas pró-inflamatórias, causando danos e lesões no endotélio e promovendo modificações na cascata de coagulação. Assim, esses transtornos foram relacionados de forma semelhante a certas patologias de caráter autoimune, e estão muitas vezes associados à presença de autoanticorpos como os anticorpos antinucleares (ANA) (MENDES *et al.*, 2022).

Anticorpos na Covid-19 em pacientes suscetíveis aparecem como um possível

estímulo autoimune com potencial de reatividade cruzada com proteínas alvos próprias. Antígenos nucleares são frequentemente o alvo desses autoanticorpos, possibilitando sua detecção em indivíduos com Covid-19 (PEKER *et al.*, 2021).

Considerando o potencial autoimune do SARS-CoV-2, o presente estudo buscou detectar autoanticorpos em pacientes internados pelo Covid-19 em um hospital público terciário, coletando também os dados epidemiológicos destes pacientes e a ligação entre esses fatores.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e não controlado realizado por meio de revisão de prontuários e coleta de sangue de pacientes diagnosticados com Covid-19 e internados no Hospital Universitário do Oeste do Paraná, em Cascavel-PR. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) sob parecer de número 4.517.274.

Os pacientes eram provenientes da enfermaria e da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Covid, sendo internados durante a primeira onda de casos de infecção por SARS-CoV-2 (entre abril e junho de 2020). Foram considerados para o estudo somente aqueles com teste da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) positivo para SARS-CoV-2. Os dados epidemiológicos e clínicos individuais foram obtidos por meio do prontuário eletrônico do paciente no sistema Tasy, sendo coletados dados de sexo, idade, tempo de internamento total, quantidade de dias de sintomas antes do internamento, se havia doença pregressa, se o internamento evoluiu para óbito e a presença de anticorpos IgM e IgG positivos para o SARS-CoV-2. Foram coletadas duas amostras

sanguíneas de cada paciente, uma no internamento e a segunda após ao menos três dias de internamento. As amostras de sangue foram coletadas em tubos da marca BD Vacutainer com acelerador de coagulação, aguardado o tempo para formação do coágulo e, em seguida, centrifugadas. O soro foi separado e armazenado em freezer -80 °C até o momento da realização dos testes.

Os autoanticorpos foram determinados utilizando o teste de fator antinuclear (FAN) com o soro diluído (1:80) em ambas as amostras de cada paciente. Foram utilizadas células HEp-2000 e a reatividade lida em imunofluorescência, de acordo com o protocolo do fabricante (Immuno Concepts, NA Ltd., Sacramento, CA). As lâminas foram observadas em microscópio Olympus BX60, acoplado à lâmpada de vapor de mercúrio em epifluorescência, em aumento de 400X e classificadas conforme seu padrão de fluorescência.

A análise estatística para os parâmetros coletados foi realizada por meio do teste de bondade de ajuste multinomial de qui-quadrado. Foi adotado um alfa 0,05 ($p < 0,05$) e as análises foram realizadas no software Microsoft Office Excel versão 365 com o pacote XLSTAT. Para isso, os dados foram organizados em tabelas de contingências com os valores absolutos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo foram utilizadas amostras de 45 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 atendidos no Hospital Universitário do Oeste do Paraná durante a primeira onda de contaminação. As variáveis demográficas e clínicas do presente estudo estão dispostas na **Tabela 4.1**.

Quanto à variável sexo, houve predominância do sexo masculino 57,8% (26), porém sem significância estatística ($p = 0,257$). Tal fato é discrepante do estudo de Paiva *et al.* (2020), que demonstrou uma preferência de infecção para o

sexo feminino (53%), contudo tal variável não foi analisada de forma estatística.

A idade foi uma das variáveis que apresentou relevância estatística ($p = 0,0034$), com diferença entre as seis faixas etárias nas quais os pacientes foram divididos. Do total de indivíduos, a média de idade foi de $58,27 \pm 15,62$ anos, o que demonstra um predomínio da infecção em pessoas com maior idade. Nesse sentido, a faixa etária com maior frequência de pacientes foi entre 50 e 59 anos (37,7%), seguida pela faixa de 60 a 69 anos (17,7%).

Assim como os dias de sintomas, o tempo de internamento também foi estatisticamente significativo ($p < 0,0001$). O tempo médio de internamento foi de $10,64 \pm 9,98$ dias, com tempo máximo de 56 dias e o mínimo de 3 dias, o que demonstra uma grande amplitude de complexidade no atendimento a esses pacientes durante o tratamento da infecção e suas complicações.

Em se tratando da presença de doenças pregressas ($p = 0,0001$) a grande maioria, 77,8% (35), apresentava ao menos um tipo de doença prévia ao internamento, sendo a hipertensão (HAS) a de maior prevalência, com 23 casos. A literatura descreve que a HAS se destaca como sendo uma das principais doenças presentes em pacientes que evoluíram a óbito nos casos de Covid-19, sendo que, no presente estudo, dos oito pacientes que foram a óbito, seis apresentavam HAS (TADIC *et al.*, 2020; LIPPI *et al.*, 2020).

Os mesmos autores ainda colocam que tal patologia está diretamente ligada a casos graves e óbitos em decorrência do tratamento com os medicamentos utilizados, como inibidores da enzima conversora de angiotensina, pois essa enzima atua como um receptor para a entrada do vírus nos tecidos levando a ocorrência de lesões de diversos graus.

Tabela 4.1. Perfil demográfico e clínico-laboratorial dos pacientes com Covid-19 internados no HUOP/Cascavel-PR entre abril e junho de 2020 (n = 45)

Característica	n	%	p
Sexo			0,257
Masculino	26	57,8	
Feminino	19	42,2	
Dias de sintomas			< 0,0001
≤ 3	8	17,7	
> 3	34	75,5	
Sem informação	3	6,6	
Tempo de internamento			< 0,0001
< 1 mês	43	95,6	
> 1 mês	2	4,4	
Doença pregressa			0,0001
Sim	35	77,8	
Não	10	22,2	
Óbito			< 0,0001
Sim	8	17,7	
Não	37	82,8	
Idade			0,0034
20 – 29	2	(4,4%)	
30 – 39	3	(6,6%)	
40 – 49	5	(11,1%)	
50 – 59	17	(37,7%)	
60 – 69	8	(17,7%)	
70 – 79	5	(11,1%)	
80 – 89	5	(11,1%)	

Na **Tabela 4.2** são apresentados os resultados de anticorpos (FAN e Anticorpos IgG e IgM anti-SARS-CoV-2) dos pacientes envolvidos no estudo. Houve a presença de autoanticorpos em cinco pacientes, ou seja, uma prevalência de 11,1%; dentre eles, apenas um possuía histórico de doença autoimune preexistente.

Estudos mostram uma taxa maior de positividade para anticorpos antinucleares entre pacientes com Covid-19, com os mesmos variando de 33,3 a 50% de positividade (ZHOU *et al.*, 2020; VLACHOYIANNPOULOS *et al.*, 2020; PASCOLINI *et al.*, 2020). No entanto, a

maioria dos estudos concentra-se em pacientes graves, sendo uma amostra diferente deste estudo, a qual detectou ANA em pacientes de enfermaria e UTI.

Interessante notar que apenas um paciente teve positividade somente na segunda amostra utilizada, sugerindo que esses autoanticorpos surgiram no decorrer do internamento.

Em consulta ao prontuário eletrônico desse paciente, observou-se que se trata de um indivíduo do sexo feminino de 54 anos que retornou para acompanhamento ambulatorial na mesma instituição de saúde aproximadamente

três meses após a alta hospitalar em decorrência da Covid-19 com a única queixa de hipoacusia bilateral.

Como apresentado por Branco *et al.* (2016), a perda de audição pode ser também de caráter autoimune, sendo mais frequente no sexo

feminino entre os 20 e 50 anos. Relatam ainda que não se conhece um exame único para seu diagnóstico, baseando-se unicamente na exclusão de outras etiologias e na pesquisa de autoanticorpos específicos e não específicos, entre este último, os anticorpos antinucleares.

Tabela 4.2. Perfil de anticorpos antinucleares (FAN) e anti-SARS-CoV-2 dos pacientes com Covid-19 internados no HUOP/Cascavel-PR entre abril e junho de 2020 (n = 45)

Variável	n	%	p
FAN reagente em 1 amostra			< 0,0001
Sim	1	2,2	
Não	44	97,8	
FAN reagente em 2 amostras			< 0,0001
Sim	4	8,8	
Não	41	91,1	
Anticorpos IgG positivo			0,0002
Sim	3	6,7	
Não	21	46,7	
Sem informação	21	46,7	
Anticorpos IgM positivo			0,0043
Sim	5	11,1	
Não	19	42,2	
Sem informação	21	46,7	

A **Tabela 4.3** apresenta variáveis frente à presença de autoanticorpos. Quando analisado o percentual de óbitos, observamos um aumento de aproximadamente 14,28% entre os pacientes que apresentaram títulos de autoanticorpos comparados aos que não demonstraram essa característica. A média de idade não sofreu grandes variações entre os dois grupos comparados e não se distanciou da média geral.

Doenças progressivas foram relatadas em todos os pacientes que apresentaram reatividade para o FAN e em 75% dos pacientes com resultados negativos. Não houve grande variação do tempo

de internação entre os pacientes testados, com média de $8,2 \pm 3,96$ dias entre os pacientes com FAN reagentes e $10,95 \pm 10,48$ dias com FAN não reagentes.

Tais dados se assemelham com os encontrados no estudo de Santos *et al.* (2021), o qual avaliou, entre outras características, o tempo de internamento de 56 indivíduos com Covid-19, demonstrando uma média de $12,5 \pm 8,0$ dias. Nota-se uma pequena diferença quando se compara com a média de tempo dos pacientes que apresentam FAN reagente, contudo, a autoimunidade não fez parte do referido estudo.

Tabela 4.3. Perfil demográfico e clínico dos pacientes com Covid-19 internados no HUOP/Cascavel-PR positivos ou negativos para anticorpos antinucleares (FAN) (n = 45)

Variável	FAN positivo (n = 5)	FAN negativo (n = 40)
Óbitos	1 (20%)	7 (17,5%)
Doença pregressa	5 (100%)	30 (75%)
Idade média	53 ± 3,94	58,93 ± 16,43
Tempo médio de internamento (dias)	8,2 ± 3,96	10,95 ± 10,48

A autoimunidade em decorrência da Covid-19 vem sendo amplamente estudada para obter maiores esclarecimentos, contudo, alguns estudos sugerem que em casos graves da infecção, o SARS-CoV-2 promove uma desregulação do sistema imune levando ao desencadeamento de doenças autoimunes. Os principais mecanismos envolvidos são amplificação na liberação de autoantígenos em decorrência do dano tecidual e maior ativação dos neutrófilos e de células autoimunes reativas (DAMOISEAUX *et al.*, 2022).

Nos outros quatro pacientes com positividade para FAN, ambas as amostras de soro utilizadas foram reagentes para a presença de autoanticorpos. Quanto aos padrões de fluorescência observados, dois pacientes apresentaram o padrão nuclear e os outros três o padrão nucleolar, enquanto os indivíduos que tiveram ambas as amostras reagentes não sofreram alterações no padrão de fluorescência entre as amostras. O título e os padrões dos anticorpos no teste FAN são relevantes marcadores para auxiliar no diagnóstico de doenças reumáticas autoimunes, de modo especial para os Lúpus Eritematoso Sistêmico, Esclerose Sistêmica, Síndrome de Sjögren e Doença Mista do Tecido Conjuntivo (BRITO *et al.*, 2013).

Outro achado foi que, embora entre os infectados a prevalência tenha sido maior entre o sexo masculino, entre os pacientes que apresentaram FAN positivo a maior prevalência foi no sexo feminino (com 80% dos casos), o que

demonstra uma predominância das mulheres no desenvolvimento de patologias de caráter autoimune, corroborando o que é vastamente demonstrado na literatura (MICHET JR *et al.*, 1985; MASI & KASLOW, 1978).

A maior frequência de autoanticorpos relacionados a doenças autoimunes em mulheres pode ser explicada pelo fato de elas possuírem altos níveis de imunoglobulinas e uma diminuição na resposta citotóxica, a qual é intermediada pelas células *natural killer*, levando à geração de uma resposta pró-inflamatória. Por outro lado, o gênero masculino possui maior privilégio em decorrência das particularidades hormonais, expressando níveis menores de estrogênio e prolactina e níveis elevados de andrógenos e de hormônio do crescimento (TOLENTINO JR, 2017).

CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que, embora a variável sexo não tenha apresentado diferença significativa, os indivíduos do sexo masculino foram os mais acometidos pelo SARS-CoV-2 e a HAS foi a comorbidade de maior frequência, seguida de Diabetes mellitus. Houve prevalência de 11,1% da presença de autoanticorpos, com 80% dos pacientes FAN positivos sendo do sexo feminino. Apesar da Covid-19 estar envolvida em vários mecanismos que podem desencadear doenças autoimunes, estudos detalhados e acompanhamento de longo prazo são necessários para melhores esclarecimentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRANCO, M. *et al.* Autoimmune inner ear disease: literature review. *Gazeta médica*, v. 3, 2016.

BRITO, F.A. *et al.* Detecção de anticorpos antinucleares por imunofluorescência indireta em células HEp-2: definindo a diluição de triagem adequada para o diagnóstico das doenças reumáticas autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 54, p. 13, 2013.

DAMOISEAUX, J. *et al.* Autoantibodies and SARS-CoV2 infection: the spectrum from association to clinical implication: Report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Autoimmunity Reviews*, v. 21, 2022.

DOTAN, A. *et al.* The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, v. 20, 2021.

LIPPI, G. *et al.* Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Polish Archives of Internal Medicine*, v. 130, p. 304, 2020.

MASI, A.T. & KASLOW, R.A. Sex effects in systemic lupus erythematosus: a clue to pathogenesis. *Arthritis Rheumatology*, v. 21, p. 480, 1978.

MENDES, T.O.R. *et al.* As alterações imunológicas desencadeadas pela infecção do coronavírus: novas doenças imunomediadas e prognósticos nos portadores de doenças autoimunes infectados. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, p. 483, 2022.

MICHET JR, C.J. *et al.* Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 60, p. 105, 1985.

MOBASHERI, L. *et al.* SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine*, v. 154, 2022.

PAIVA, C.I. *et al.* Perfil epidemiológico da Covid-19 no Estado do Paraná. *Revista de Saúde Pública do Paraná*, v. 3, p. 39, 2020.

PASCOLINI, S. *et al.* COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clinical Translational Science*, v. 14, p. 502, 2020.

PEKER, B.O. *et al.* Antinuclear antibodies (ANAs) detected by indirect immunofluorescence (IIF) method in acute COVID-19 infection: future roadmap for laboratory diagnosis. *Journal of Immunological Methods*, v. 499, 2021.

SANTOS, P.S.A. *et al.* Epidemiological profile of mortality of patients hospitalized for Covid-19 in the intensive care unit of a university hospital. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, p. 45981, 2021.

TADIC, M. *et al.* COVID-19 and arterial hypertension: hypothesis or evidence? *The Journal of Clinical Hypertension*, v. 22, p. 1120, 2020.

TOLENTINO JR, D.S. Estudo da prevalência de doenças autoimunes na microrregião de saúde de Águas Formosas - Minas gerais - Brasil [dissertação]. Teófilo Otoni: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, 2017.

VLACHOYIANNOPOULOS. P.G. *et al.* Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 79, 2020.

WU, M. Síndrome pós-Covid-19 - revisão de literatura: cautelas após melhora dos sintomas da Covid-19. *Revista Biociências*, v. 1, 2021.

ZHOU, Y. *et al.* Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clinical Translational Science*, v. 13, p. 1077, 2020.

CAPÍTULO 5

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DO NÚMERO DE ÓBITOS EM GESTANTES E PUÉRPERAS POR COVID-19 NO PERÍODO DE MARÇO DE 2020 A JULHO DE 2021 NO ESTADO DO PARÁ

ELTON ARRUDA COSTA¹
THINAN ANTHONY LEÃO WALFREDO¹
DIEGO FERNANDES BARBOSA¹
PAULO RICARDO SAMPAIO DE OLIVEIRA¹
RENATO DE ANDRADE VELOSO¹
ANDRE RODRIGUES ATAIDE¹
SIMONE ARGENTINO²
JULIANE ALESSA SIMÕES REBELO³
MOZART MAÇU JOSÉ MANOEL ALMEIDA LACERDA³
JOAQUIM PEREIRA NETO⁴
HATUS DA SILVA ALMEIDA⁵

1. Discente – Universidade Estadual do Pará.
2. Docente – Universidade Estadual do Pará.
3. Discente – Faculdade de Ciências Médicas do Pará.
4. Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Pará.
5. Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão.

PALAVRAS-CHAVE
Covid-19; Gestante; Óbitos.

INTRODUÇÃO

O ano de 2020 pode ser considerado atípico devido a uma eventualidade que afetou o mundo drasticamente e de maneira a qual sua similaridade remonta o início do século XX durante a disseminação da Gripe Espanhola, que, por sua vez, sucedeu a dita “peste negra”, ocorrida no século XIV, podendo classificar todas essas situações anteriormente citadas como pandemias devido à maneira pela qual repercutiram na demografia humana (SENHORAS, 2020). Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, localizada na província de Hubei, na China, apresentou surtos de pneumonia que ficaram conhecidos *a posteriori* como Covid-19 (Coronavírus Disease 2019), devido ao seu agente etiológico ser da família dos coronavírus (SARS-CoV-2), um causador de síndrome respiratória aguda grave (CAVALCANTE *et al.*, 2020). Em consequência da fácil disseminação do vírus, em curto espaço de tempo outras localidades do globo passaram a apresentar surtos parecidos, apresentando relatos na Ásia, Europa e América do Norte ainda em janeiro de 2020, sendo necessário que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarasse Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Em março de 2020 foi declarada oficialmente como uma pandemia (TEICH *et al.*, 2020).

Mediante o surgimento de uma nova doença, é de suma importância compreender sua manifestação clínica. Conforme ratifica Huang *apud* Teich *et al.* (2020), ocorre a presença de febre, mialgia, fadiga e dispneia, com disfunção de órgãos que causam Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo Grave, choque, cardiopatias e lesões renais agudas, além de mortes nos casos graves. Além disso, segundo Rondelli *et al.* (2020), dentre a população mais vulnerável a se infectar com o vírus da Covid-

19 estão: idosos, pessoas com doenças crônicas ou imunossuprimidas, recém-nascidos e gestantes. O último grupo citado é o foco do presente estudo, visto que a gravidez é um período de inúmeras transformações tanto fisiológicas como imunológicas para a gestante, como alterações da imunidade celular e do funcionamento pulmonar, aumentando a suscetibilidade e gravidade de possíveis pneumonias. Logo, é imprescindível evitar quaisquer infecções virais devido ao risco oferecido à grávida e à gravidez (DIAS *et al.*, 2020).

A pandemia da Covid-19 ainda é algo presente na realidade brasileira e por conseguinte no estado do Pará. Conforme preconizado na meta do milênio, o Brasil não conseguiu reduzir a mortalidade materna em 75% no período de 1990 a 2015, sendo que desde 2012 não se sustenta uma redução nas taxas. Mediante infecção por Covid-19, indubitavelmente, as taxas de mortalidade sofrerão um aumento, em consequência do que afirma Pereira *et al.* (2020), de que no Brasil persistem barreiras no acesso a serviços com cuidado especializado e monitorização inadequada de complicações obstétricas tanto nos hospitais quanto na atenção básica e ambulatorios de especialidade. Diante disso, é de fundamental relevância analisar os índices de mortes de gestantes por Covid-19 desde o início da pandemia até o período vigente.

É notável que durante a pandemia de Covid-19 o número de pessoas que vieram a óbito aumentou, dentre elas uma população em particular que seria o grupo das gestantes. Sabe-se que o não cumprimento do objetivo do milênio de reduzir a morte materna no período de 1990 a 2015 exigiu que o Governo Federal do Brasil tomasse providências a fim de colaborar com os atuais Objetivos do Desenvolvimento Sustentável da Organização

das Nações Unidas (ONU). A meta estabelecida é de 30 mortes por 100 mil nascidos vivos até 2030 (PEREIRA *et al.*, 2020). Dessa forma, o presente estudo objetiva quantificar o número de óbitos de gestantes e puérperas por Covid-19 no decorrer da pandemia, além de analisar em quais momentos houve agravos e melhorias, o que ajudaria na percepção e na tomada de atitudes no que se refere ao cumprimento do objetivo proposto pela ONU.

MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa quantitativa, na qual os dados foram obtidos de modo público com base em um painel dinâmico alimentado pelo sistema SIVEP-Gripe, banco de dados que notifica síndromes respiratórias agudas graves. Tal painel dinâmico é chamado Observatório Obstétrico Brasileiro COVID-19 (OOBr COVID-19) e é produzido por Francisco *et al.* (2021) e Rodrigues *et al.* (2021).

O Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) foi implantado em 2000, a fim de monitorar o vírus influenza no Brasil. Isso foi possível através de uma rede de vigilância sentinela da síndrome gripal (SG). Com a pandemia do vírus influenza, a H1N1, foi implantada a vigilância da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e, a partir deste momento, o Ministério

da Saúde fortalece a vigilância de casos de vírus respiratórios. Com a pandemia do novo coronavírus (COVID-19), a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) adaptou o sistema a fim de acompanhar a transmissão de casos do vírus no Brasil.

A atualização desta base é realizada pelo Ministério da Saúde pelo portal Open Data SUS. Para a elaboração dos resultados, os desenvolvedores construíram a base de dados a partir das variáveis CS_GESTANT assumindo os valores 1 para primeiro trimestre; 2 para segundo trimestre; 3 para terceiro trimestre; 4 para idade gestacional ignorada; 5 para não; 6 não se aplica; 9 para ignorado, para puérperas a variável foi PUERPERA, 1 como sim e 2 como não.

Coleta de dados

O trabalho em questão foi elaborado a partir de dados filtrados a fim de contabilizar e relacionar quantidade de casos e óbitos de gestantes e puérperas, sem analisar a relação de causa e efeito, separando as idades gestacionais. Os dados foram contabilizados do período de março de 2020, com o primeiro caso de Covid-19 no Brasil, até julho de 2021, conforme esquematizado no **Quadro 5.1**.

Quadro 5.1. População x período de estudo

População	Período	
Gestante 1º trimestre	Março a dezembro de 2020	Janeiro a julho de 2021
Gestante 2º trimestre		
Gestante 3º trimestre		
Idade Gestacional ignorada		
Puérperas		

Análise de dados

Os dados coletados foram posteriormente tabulados com o auxílio do *software* Microsoft Excel 2021, com a finalidade de armazená-los de forma ágil e segura. Os resultados foram analisados por meio da apresentação de gráficos e tabelas para melhor interpretação e compreensão dos resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo organizou as informações obtidas no Observatório Obstétrico Brasileiro COVID-19 (OOBr COVID-19) sobre gestantes e puérperas que contraíram Covid-19, de acordo com as seguintes idades gestacionais: 1º trimestre, 2º trimestre, 3º trimestre, idade gestacional ignorada e puérperas, compreendidas no período de março de 2020 a julho de 2021. Os dados foram dispostos em gráficos, um para o número de casos e outro para o número de óbitos ocorridos mês a mês. Como recorte temporal do estudo segue dois anos diferentes, separou-se os números de casos e óbitos do ano de 2020 dos de 2021, sendo relacionados em tabela constando a taxa de letalidade para as mesmas idades gestacionais supracitadas. O cálculo da letalidade foi efetuado da seguinte maneira: razão entre o número de óbitos e o número de casos registrados.

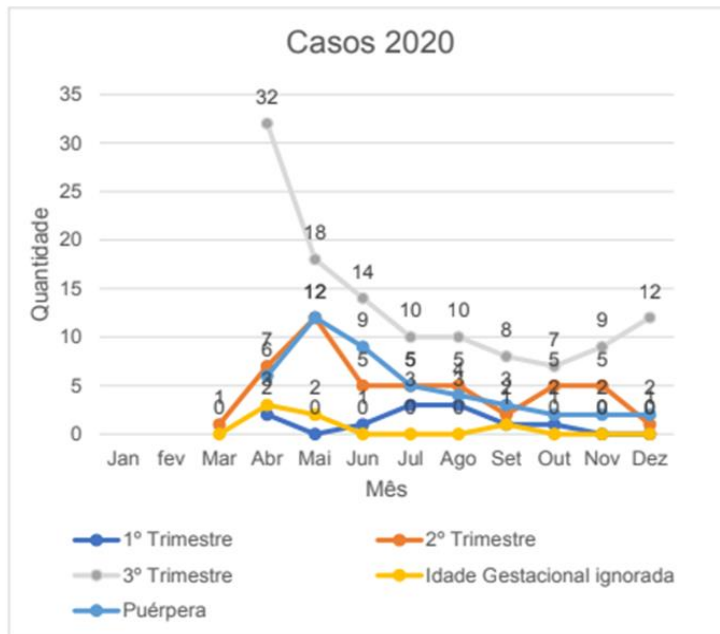
Sob uma ótica geral, separando-os por período de gestação, observa-se que, conforme apresentado no **Gráfico 5.1**, os casos de Covid-19 se sobressaem em gestantes no terceiro trimestre de gestação frente aos outros períodos gestacionais. Embora o pico de casos seja logo em abril de 2020, a curva para o terceiro trimestre vai diminuindo até outubro e, em sequência, apresenta um aspecto ascendente novamente. No número de casos em gestantes

do segundo trimestre e puérperas, o padrão é ascendente de março de 2020 até maio; posteriormente torna-se descendente, com períodos de constância. Gestantes do primeiro trimestre e aquelas com idade gestacional ignorada apresentaram pouquíssima variância de março a dezembro de 2020.

Analisando-se o **Gráfico 5.2**, é possível observar se os padrões da curva no número de casos se mantiveram de um ano para o outro ou não. Em 2021, o terceiro trimestre gestacional continuou sendo aquele com maior número de casos, seguindo o padrão ascendente da curva até atingir seu pico em março de 2021, decrescendo até julho. Para as gestantes do segundo trimestre, o pico foi atingido também em março, tendo um aumento no número de casos a partir de fevereiro e uma curva decrescente discreta até o mês de julho. Os demais períodos gestacionais apresentaram pouca variação na curva de número de casos.

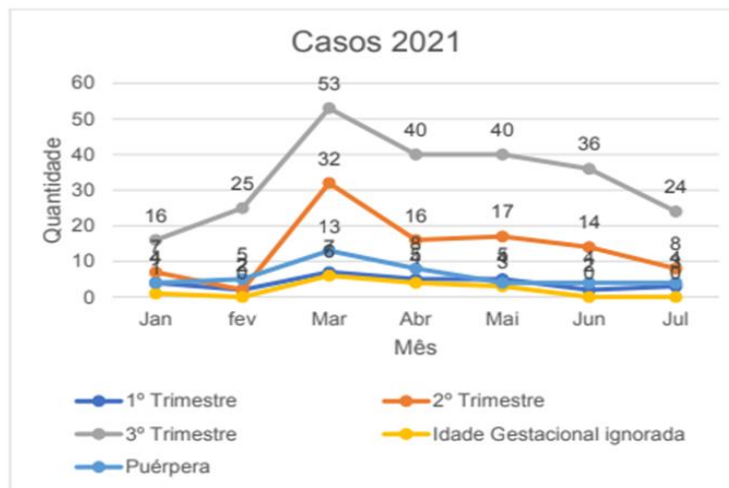
Com base nos dois gráficos, é possível estabelecer outra comparação sobre a própria evolução da pandemia no Brasil como um todo. Segundo Moraes (2021), os números de casos e óbitos eram baixos no final de março de 2020, bem como a pressão no sistema de saúde, isso porque governos estaduais anteciparam a adoção de medidas preventivas frente a manifestação de um cenário mais crítico para a Covid-19 – e assim se sucedeu a primeira onda. Entretanto, ainda com base em Moraes (2021), na segunda onda de Covid-19, iniciada a partir de dezembro de 2020, apenas quando o número de casos e óbitos já haviam atingidos níveis elevados e o sistema de saúde pressionado que medidas mais rígidas passaram a ser adotadas. Justifica-se, assim, o aumento nas curvas de casos durante os três primeiros meses de 2021.

Gráfico 5.1. Casos por período gestacional (2020)



Fonte: Elaborado a partir de OOB COVID-19, 2020-2021.

Gráfico 5.2. Casos por período gestacional (2021)



Fonte: Elaborado a partir de OOB COVID-19, 2020-2021.

O **Gráfico 5.3** apresenta os dados relativos à mortalidade por idade gestacional no ano de 2020. O mês com mais mortes foi o mês de maio, sendo a maior delas no terceiro trimestre de gestação, seguidas de puérperas. Nos meses subsequentes, até setembro, houve um ritmo de queda na curva de óbitos, sendo que idade gestacional ignorada e primeiro trimestre não registraram mortes. De setembro a novembro não houve registros, sendo registrado em

dezembro deste ano apenas um óbito de uma gestante do segundo trimestre.

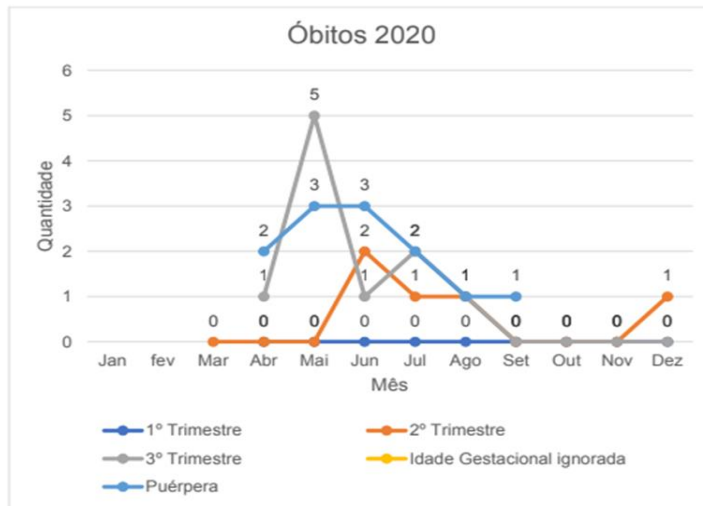
O **Gráfico 5.4** representa o número de óbitos por idade gestacional de janeiro a julho de 2021. O mês de abril foi o que abrangeu mais mortes, sendo ele o mês de pico de mortes para todas as idades gestacionais abordadas. Vale ressaltar novamente o período gestacional do terceiro trimestre como aquele com maior quantitativo, apresentando um segundo pico em junho com

aproximadamente o dobro do número de mortes do primeiro pico, em um momento em que o ritmo de mortes decresceu para as outras idades gestacionais.

Nota-se, ao se observar o **Gráfico 5.1** juntamente do **Gráfico 5.3** e o **Gráfico 5.2** juntamente do **Gráfico 5.4**, que nos meses de aumento do número de casos o número de óbitos acabou se elevando. Além disso, o terceiro trimestre gestacional é tido como um período de maior vulnerabilidade segundo os dados obtidos. Segundo Soares *et al.* (2021), as infecções que ocorrem no terceiro trimestre de gestação podem trazer consequências graves

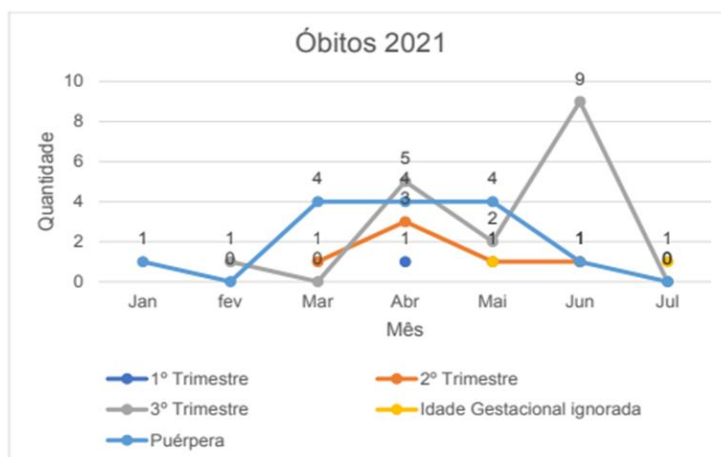
para o feto e para o recém-nascido, isso devido à maior suscetibilidade de ocorrência de uma cesariana de emergência causada por alterações obstétricas como: sofrimento fetal, rotura prematura das membranas amnióticas e trabalho de parto prematuro. Bonatti *et al.* (2021) acrescentam que a gestação possui consigo modificações fisiológicas próprias, sendo que a imunodeficiência, o aumento da suscetibilidade aos patógenos respiratórios e a alteração na resposta orgânica a infecções virais aumentam o risco de necessidade de ventilação mecânica e de internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ou mesmo de evoluir para óbito.

Gráfico 5.3. Óbitos por período gestacional (2020)



Fonte: Elaborado a partir de OOB COVID-19, 2020-2021.

Gráfico 5.4. Óbitos por período gestacional (2021)



Fonte: Elaborado a partir de OOB COVID-19, 2020-2021.

No quesito letalidade, comparando os anos em questão, a **Tabela 5.1** demonstra que em 2020 a letalidade foi maior para puérperas (26,6%), seguida de gestantes do terceiro trimestre (12%). Já na **Tabela 5.2**, o padrão muda. Puérperas continuam sendo o grupo com maior letalidade (30,95%), seguido de mulheres cuja idade gestacional foi ignorada (14,28%). Porém, em relação ao número de mortes, observa-se que não há uma simetria nas relações de casos e mortes entre gestantes. Os elevados números de casos não se refletiram em elevados números de mortes.

O início da imunização no Brasil tornou-se abrangente a partir do final de janeiro de 2021.

Nesse contexto, grávidas e puérperas com comorbidades eram consideradas prioridades para vacinação desde 15 de março deste ano. Em 26 de abril aquelas sem doenças preexistentes passaram a ser assistidas. O foco das diretrizes sobre a vacinação deste público-alvo é expandir a prevenção da infecção do binômio materno-fetal e reduzir os desfechos negativos (RODRIGUES *et al.*, 2021). Por conseguinte, é importante considerar a campanha de imunização como um dos elementos que diminuíram a letalidade demonstrada na **Tabela 5.2**.

Tabela 5.1. Letalidade por período gestacional (2020)

Idade gestacional (IG)	Qtde de casos	Qtde de óbitos	Letalidade
1º Trimestre	11	0	0%
2º Trimestre	48	5	10,4%
3º Trimestre	120	10	12%
IG Ignorada	6	0	0%
Puérpera	45	12	26,6%

Fonte: Elaborado a partir de OOB COVID-19, 2020-2021.

Tabela 5.2. Letalidade por período gestacional (2021)

Idade gestacional (IG)	Qtde de casos	Qtde de óbitos	Letalidade
1º Trimestre	22	1	4,54%
2º Trimestre	96	6	6,25%
3º Trimestre	234	16	6,83%
IG Ignorada	14	2	14,28%
Puérpera	42	13	30,95%

Fonte: Elaborado a partir de OOB COVID-19, 2020-2021.

CONCLUSÃO

O presente trabalho buscou apresentar dados brutos relativos à quantidade de infecções relatadas em gestantes e puérperas com o novo coronavírus (Covid-19) sem estabelecer relações de causa e efeito entre o número relativo de casos por idades gestacionais e no

puerpério, bem como com a letalidade do mesmo.

Cabe ressaltar que a pesquisa traz fragilidades no que se refere a faltas de informações relativas aos porquês da situação epidemiológica no Brasil, isso se deve ao fato de que a doença é relativamente nova, logo, pouco se

sabe sobre suas possíveis complicações, principalmente em gestantes e puérperas.

A pesquisa, portanto, apresentou que há grupos de gestantes mais vulneráveis tanto no contágio, devido ao predomínio de algumas faixas etárias, como em óbitos. Além disso, observou-se a alta taxa de letalidade em puérperas. Hipóteses sobre o fato podem ser levantadas a fim de se compreender a maior incidência de casos entre gestantes diretamente relacionada à maior idade gestacional, quanto maior a idade maior a quantidade de casos;

desse modo, sugere-se futuras pesquisas acerca do problema proposto.

Isto posto, é visto que campanhas de conscientização de autocuidado e prevenção contra vírus respiratórios, seja gripe comum ou Covid-19, bem como melhorias em condições e protocolos de manejo em gestantes em emergência, são medidas que podem resultar em uma melhora na situação epidemiológica no estado do Pará.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BONATTI, A.T. *et al.* Factors associated with death among postpartum women with COVID-19: a Brazilian population-based study. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 29, 2021.

CAVALCANTE, J.R. *et al.* COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. *Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, 2020.

DIAS, J.M.G. *et al.* Covid-19 e gestação: o que sabemos até o momento?. *Revista Interdisciplinar de Pesquisa e Inovação*, v. 7, 2020.

FRANCISCO, R.P.V. *et al.* Obstetric Observatory BRAZIL-COVID-19: 1031 maternal deaths because of COVID-19 and the unequal access to health care services. *Clinics*, v. 76, 2021.

MORAES, R.F. Medidas legais de distanciamento social: análise comparada da primeira e segunda ondas da pandemia da covid-19 no brasil. *Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada*, n. 33, 2021.

RODRIGUES, F.S. *et al.* Desfechos maternos da COVID-19 e atualizações sobre a vacinação em gestantes e puérperas. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, p. 57232, 2021.

RONDELLI, G.P.H. *et al.* Assistência às gestantes e recém-nascidos no contexto da infecção COVID-19: uma revisão sistemática. *Revista Desafios*, v. 7, 2020.

SENHORAS, E.M. Coronavírus e o papel das pandemias na história humana. *Revista Boletim de Conjuntura*, v. 1, 2020.

SOARES, A.L.B. *et al.* Complicações do Covid-19 na gravidez. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, p. 87820, 2021.

TEICH, V.D. *et al.* Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com COVID-19 no Brasil. *Einstein*, v. 18, eAO6022, 2020.

CAPÍTULO 6

REVISÃO SISTEMÁTICA DE PLANTAS DO BIOMA CAATINGA COM ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA

DÉBORA MIDIAN GALDINO BENEVIDES¹
MARIA GILDETE MARIANO DE ARAÚJO¹
RANNY MARIA LEITE LOPES¹
JORGE LUIZ COSTA FILHO¹
FRANCISCO DAVID NASCIMENTO BRAGA²
ANA KAROLINNE DE ALENCAR FRANÇA³
YANDRA THAIS ROCHA DA MOTA³
RENATA CRISTINA BORGES DA SILVA MACEDO³
JOÃO INÁCIO LOPES BATISTA⁴
ANA CARLA DIÓGENES SUASSUNA BEZERRA⁵

1. Discente – Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal Rural do Semi-Árido.
2. Discente – Mestrado em Ambiente, Tecnologia e Sociedade da Universidade Federal Rural do Semi-Árido.
3. Discente – Doutorado em Desenvolvimento e Meio Ambiente da Universidade Federal Rural do Semi-Árido.
4. Farmacêutico – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal Rural do Semi-Árido
5. Docente – Departamento de Biociências da Universidade Federal Rural do Semi-Árido.

PALAVRAS-CHAVE

Caatinga; Controle alternativo; Saúde animal.

INTRODUÇÃO

Produtos naturais e seus derivados têm sido utilizados para produção de fármacos, o que representa 39,1% dos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) (BOY *et al.*, 2018). Entre esses produtos, destacam-se as plantas como fontes de compostos farmacologicamente ativos, que desde a pré-história até os dias atuais são utilizadas no tratamento de enfermidades (TANG *et al.*, 2022; VELOSO *et al.*, 2023).

O conhecimento das plantas medicinais tem origem em diversos lugares. Através da observação e experimentação, descobriu-se o potencial medicinal dos vegetais, o que foi passado através das gerações e serviu como base para o tratamento das doenças (HALBERSTEIN, 2005; MAMEDOV, 2012; DAS *et al.*, 2022).

O Brasil é considerado o país com maior biodiversidade no mundo, com aproximadamente 20% da riqueza mundial e 22% da biodiversidade vegetal, o que pode representar 55 mil espécies identificadas (LEITE *et al.*, 2021; MEIRELLES & RUPPELT, 2023). Assim, apresenta riqueza relacionada ao conhecimento tradicional associado inicialmente às culturas indígenas, europeias e africanas (CARTAXO *et al.*, 2010).

Dentre os biomas, a Caatinga é exclusiva do Brasil e representa cerca de 10,1% do território nacional, com predominância na região Nordeste do país (MMA, 2022). O bioma tem como característica o clima semiárido com grande biodiversidade e conta com aproximadamente 4 mil espécies (BARBOSA *et al.*, 2014).

As plantas da Caatinga têm sido utilizadas desde muito tempo, devido às suas propriedades medicinais, no tratamento de infecções, doenças de pele, respiratórias e gastrintestinais (SÁ-FILHO *et al.*, 2021; PINTO *et al.*, 2023). Destaca-se como um dos principais ecossis-

temas brasileiros que apresenta espécies medicinais como pata-de-vaca ou mororó (*Bauhinia cheilantha*), aroeira (*Myracrodruon urundeuva*), catingueira (*Poincianella pyramidalis*), imburana-de-cambão (*Commiphora leptophloeos*), alecrim-pimenta (*Lippia sidoides*), jurema-preta (*Mimosa tenuiflora*), baraúna (*Schinopsis brasiliensis*), umbu (*Spondias tuberosa*), amburana de cheiro ou cumaru (*Amburana imbaúba* ou *Amburana cearensis*), marmeleiro ou cassetinga (*Croton argyrophyllus*), cutia (*Eugenia brejoensis*) e cagaiteira (*Eugenia dysenterica*) (BARBOSA *et al.*, 2014; DINIZ *et al.*, 2022).

Diante do grande potencial farmacológico da flora da Caatinga, pesquisas têm sido desenvolvidas para explorar as diversas atividades biológicas, dentre essas a antiparasitária, a fim de controlar e combater essas doenças (DINIZ *et al.*, 2022). Entretanto, estudos de revisão sistemática com levantamento dos principais artigos publicados ainda são insuficientes. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de plantas do bioma Caatinga com atividade antiparasitária.

MÉTODO

Esta pesquisa foi realizada através da identificação e revisão sistemática de artigos publicados nos últimos 10 anos (de 2012 a 2022) em inglês, espanhol e português, com busca em diferentes bases de dados online, sendo elas: Google, Google Acadêmico, Periódicos da CAPES, ScienceDirect (Elsevier), PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Para escolha dos descritores, levou-se em consideração os termos mais generalistas como “plantas”, “antiparasitária” e “parasito”, além de palavras que levassem em consideração o bioma de interesse, como: “Caatinga”, “Nordeste-

te do Brasil” e “Nordeste brasileiro”. Os descritores foram selecionados e gerados com a ajuda dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para facilitar a busca por publicações através de terminologias em comum entre os idiomas português e inglês, onde os principais descritores selecionados foram “*plants*”, “*phytotherapy*”, “*antiparasitic agents*” e “*parasite*”.

Para seleção dos artigos, foi realizada uma avaliação do conteúdo com base na leitura de título e resumo a fim de identificar quais se encaixavam no tema em estudo. Como critério de seleção, foram incluídos trabalhos originais. Foram excluídos relatórios, monografias, dissertações e teses.

Os dados pesquisados foram então tabulados, analisados e comparados com outros dados da literatura para discussão, tendo os resultados quantitativos expressos em frequência simples e percentual, e dados qualitativos expressos em quadro e gráficos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total foram selecionados 43 artigos, sendo 100% dos materiais (43/43) em inglês, com descrição de plantas oriundas do bioma Caatinga e verificação da importância dessas

para o desenvolvimento de medicamentos naturais.

O bioma Caatinga apresenta grande biodiversidade vegetal, utilizada pela cultura popular em razão das suas propriedades medicinais no tratamento de enfermidades (CARTAXO *et al.*, 2010). A utilização dos vegetais como tratamento alternativo foi possível em razão do avanço das pesquisas baseadas nessa cultura e tradição (SACRAMENTO *et al.*, 2022). Entretanto, há a necessidade de estudos que comprovem eficácia e dosagem adequada, além da determinação do uso sustentável para preservação do bioma e sua biodiversidade (PAULINO *et al.*, 2011; SÁ-FILHO *et al.*, 2021).

A importância da fitoterapia e homeopatia na cura de patologias pela medicina alternativa foi reconhecida pelo Ministério da Saúde. Atualmente, há uma lista com 71 plantas que podem ser prescritas no tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS) na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse no SUS (Rennisus).

Os artigos encontrados foram analisados de acordo com espécie da planta, parte utilizada, tipo de preparação testada e parasito do qual se obteve o efeito biológico desejado (**Quadro 6.1**).

Quadro 6.1. Resultados encontrados nos estudos das plantas da Caatinga com ação antiparasitária, de acordo com a parte utilizada, parasito e tipo de preparação testada

Espécie vegetal	Parte da planta	Parasito	Preparação testada	Referência
<i>Lippia sidoides</i> (Alecrim-pimenta)	Folhas	<i>Plasmodium falciparum</i> e <i>Plasmodium berghei</i>	Óleo essencial	Mota <i>et al.</i> (2012)
	Folhas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Óleo essencial	Borges <i>et al.</i> (2012)
	Folhas	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> e <i>Amblyomma cajennense</i>	Óleo essencial	Gomes <i>et al.</i> (2014)
	Folhas e galhos	<i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i>	Óleo essencial	Pereira <i>et al.</i> (2022)

<i>Manilkara rufula</i> (Maçaranduba)	Casca	<i>Leishmania amazonensis</i> e <i>Trypanosoma cruzi</i>	Extrato etanólico	Chaves <i>et al.</i> (2019)
	Folhas e galhos	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Extrato hidroalcoólico	Vieira <i>et al.</i> (2016)
	Folhas	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Extrato hidroalcoólico	Vieira <i>et al.</i> (2017a)
	Folhas	<i>Trichomonas vaginalis</i> e <i>Tritrichomonas foetus</i>	Extrato bruto	Vieira <i>et al.</i> (2017b)
<i>Ziziphus joazeiro</i> (Joazeiro)	Casca	<i>Leishmania braziliensis</i> e <i>Leishmania infantum</i>	Extrato aquoso	Andrade <i>et al.</i> (2019)
	Casca	Nematoides gastrintestinais de caprinos	Extrato aquoso	Gomes <i>et al.</i> (2016)
<i>Aspidosperma pyrifolium</i> (Pereiro)	Casca	<i>Plasmodium falciparum</i>	Extrato bruto	Ceravolo <i>et al.</i> (2018)
<i>Chenopodium ambrosioides</i> (Mastruz)	Folhas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Óleo essencial	Borges <i>et al.</i> (2012)
	Partes aéreas	<i>Leishmania amazonensis</i>	Extrato aquoso	Queiroz <i>et al.</i> (2014)
<i>Croton blanchetianus</i> (Marmeleiro-da-Caatinga)	Folhas	<i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i>	Óleo essencial	Rodrigues <i>et al.</i> (2019)
<i>Hyptis pectinata</i> (Sambacaitá)	Partes aéreas	<i>Leishmania amazonensis</i>	Extrato aquoso	Queiroz <i>et al.</i> (2014)
	Folhas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Óleo essencial	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>Lippia gracilis</i> (alecrim-da-chapada ou alecrim-de-serrote)	Folhas	<i>Schistosoma mansoni</i>	Óleo essencial	Gomes <i>et al.</i> (2022)
	Folhas	Nematoides gastrintestinais de caprinos	Óleo essencial	Souza <i>et al.</i> (2020)
<i>Mimosa caesalpiniiifolia</i> (Sabiá ou unha-de-gato)	Flores	<i>Leishmania amazonensis</i>	Extrato etanólico	Araújo <i>et al.</i> (2020)
	Casca	<i>Leishmania amazonensis</i>	Extrato etanólico	Brito <i>et al.</i> (2021)
<i>Neoglaziovia variegata</i> (Caruá ou gravá)	Folhas e partes aéreas	<i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i>	Extrato etanólico e hexânico	Dantas <i>et al.</i> (2015)
	Folhas	<i>Rhipicephalus microplus</i>	Extrato hexânico	Torres-Santos <i>et al.</i> (2021)
<i>Vanillosmopsis arborea</i> (Candeieiro)	Folhas	<i>Plasmodium falciparum</i> e <i>Plasmodium berghei</i>	Óleo essencial	Mota <i>et al.</i> (2012)
	Folhas	<i>Leishmania amazonensis</i>	Óleo essencial	Colares <i>et al.</i> (2013)
<i>Eugenia gracillima</i> (Murta)	Folhas	<i>Leishmania braziliensis</i> e <i>Leishmania infantum</i>	Óleo essencial	Sampaio <i>et al.</i> (2021)
<i>Cratylia mollis</i> (Camaratuba ou feijão-camaratu)	Folhas	Nematoides gastrintestinais de caprinos	Extrato aquoso	Mendonça-Lima <i>et al.</i> (2016)

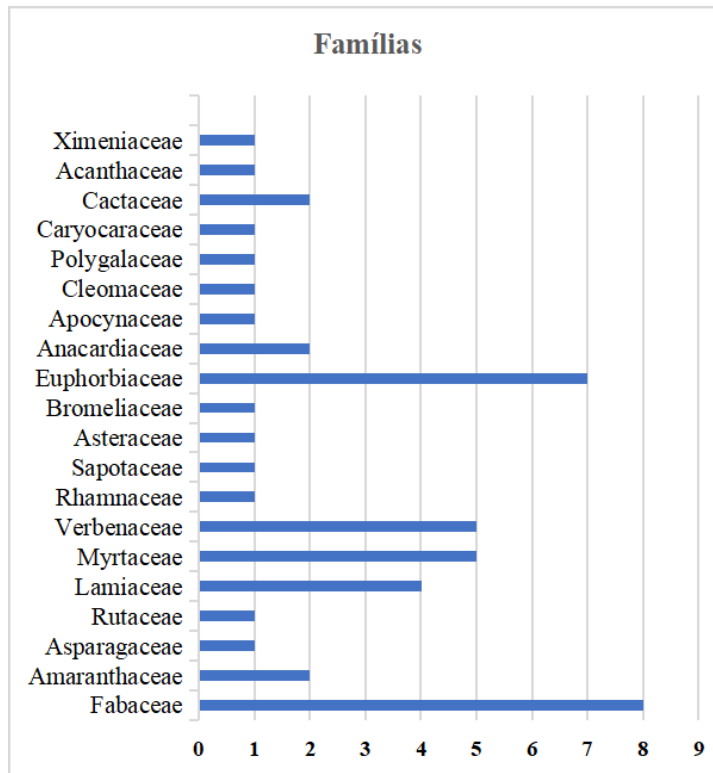
<i>Cassia fistula</i> (cássia-imperial ou chuva-de-ouro)	Folhas	Nematoides gastrointestinais de caprinos	Extrato bruto	Silva <i>et al.</i> (2018)
<i>Aloe vera</i> (Babosa)	Partes aéreas	<i>Leishmania amazonensis</i>	Extrato aquoso	Queiroz <i>et al.</i> (2014)
<i>Ruta graveolens</i> (Arruda)				
<i>Pfaffia glomerata</i> (Giseng Brasileiro)				
<i>Caesalpinia pyramidalis</i> (Caatingueira)	Folhas	Nematoides gastrointestinais de caprinos	Extrato aquoso	Santos <i>et al.</i> (2012)
<i>Croton argyrophylloides</i> (Marmeleiro Prateado ou Casetinga)	Folhas	<i>Leishmania infantum</i>	Extrato etanólico	Silva <i>et al.</i> (2016)
<i>Spondias tuberosa</i> (Umbuzeiro ou imbuzeiro)	Folhas e raízes	<i>Leishmania braziliensis</i> e <i>Leishmania infantum</i>	Extrato aquoso e hidroalcoólico	Gomez <i>et al.</i> (2020)
<i>Croton pulegioides</i> (Velaminho ou velame rasteiro)	Folhas	<i>Leishmania infantum</i>	Óleo essencial	Gomes <i>et al.</i> (2021)
<i>Croton piauhiensi</i> (Velame peludo)				
<i>Croton rhamnifolioides</i> (Quebra-faca ou Caatinga-branca)	Folha	<i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Leishmania braziliensis</i> e <i>Leishmania infantum</i>	Óleo essencial	Alcantara <i>et al.</i> (2021)
<i>Eugenia pohliana</i>	Folhas	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Óleo essencial	Menezes <i>et al.</i> (2022)
<i>Croton zehntneri</i> (Canela de cunhã ou Canelinha)	Folhas	<i>Plasmodium falciparum</i> e <i>Plasmodium berghei</i>	Óleo essencial	Mota <i>et al.</i> (2012)
<i>Tarenaya spinosa</i> (Mussambê)	Folhas	<i>Leishmania braziliensis</i> , <i>Leishmania infantum</i> e <i>Trypanosoma cruzi</i>	Extrato aquoso e extrato etanólico	Bezerra <i>et al.</i> (2019)
<i>Polygala decumbens</i>	Raiz	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Extrato aquoso	Frasson <i>et al.</i> (2012)
<i>Caryocar coriaceum</i> (Pequi ou pequi-branco)	Fruto	<i>Leishmania amazonensis</i>	Extrato etanólico	Alves <i>et al.</i> (2017)
<i>Platymiscium floribundum</i> (Jacarandá-canudo ou rabugeira)	Caule	<i>Leishmania infantum chagasi</i>	Extratos de hexano, clorofórmio e etanol	Vila-Nova <i>et al.</i> (2012)
<i>Dimorphandra gardneriana</i> (Fava d'anta ou Faveira)	Fruto		Extratos de acetato de etila e metanol	
<i>Psidium myrsinites</i> (Araçá-bravo)	Folhas	<i>Leishmania braziliensis</i>	Óleo essencial	Vandesmet <i>et al.</i> (2022)
<i>Opuntia ficus-indica</i> (Figo-da-índia ou palma)	Cladódios e frutos	Nematoides gastrintestinais de ovinos	Extrato bruto e etanólico	Féboli <i>et al.</i> (2016)
<i>Psidium brownianum</i> (Araçá-de-veado)	Folhas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Extrato hidroalcoólico e aquoso	Machado <i>et al.</i> (2018)

<i>Dalbergia ecastaphyllum</i> (rabo-de-bugio ou marmelo-do-mangue)	Resina vegetal	<i>Leishmania braziliensis</i> , <i>Leishmania infantum</i> e <i>Trypanosoma cruzi</i>	Extrato hidroalcoólico	Regueira-Neto <i>et al.</i> (2018)
<i>Melocactus zehntneri</i> (Coroa-de-frade ou cabeça-de-frade)	Partes aéreas jovens e adultas	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Extrato por extração com fluido supercrítico (SFE)	Brandão <i>et al.</i> (2017)
<i>Poincianella (Caesalpinia) microphylla</i> (Catingueira-das-folhas-miúdas ou Catingueirinha)	Frutas	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Extrato aquoso bruto enriquecidas com taninos	Silva <i>et al.</i> (2020)
<i>Spondias mombin</i> (Cajazeira)	Folhas	<i>Leishmania chagasi</i>	Extrato etanólico	Accioly <i>et al.</i> (2012)
<i>Croton velutinus</i> (Pimentinha)	Raízes	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Extrato hexânico	Abreu <i>et al.</i> (2020)
<i>Lippia organoides</i> (Alecrim-pimenta ou alecrim-do-nordeste)	Folhas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Óleos essenciais	Borges <i>et al.</i> (2012)
<i>Ocimum gratissimum</i> (Alfavacão ou Manjerição-cheiroso)				
<i>Justicia pectoralis</i> (Chambá ou anador)				
<i>Vitex agnus-castus</i> (Agnocasto ou alecrim-da-angola)				
<i>Ximenia americana</i> (Ameixa-do-mato ou ameixa-brava)	Casca	<i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Leishmania infantum</i> e <i>Leishmania brasiliensis</i>	Extrato hidroetanólico	Menezes <i>et al.</i> (2019)
<i>Lippia alba</i> (Carmelitana ou cidreira)	Folhas	<i>Schistosoma mansoni</i>	Óleo essencial	Gomes <i>et al.</i> (2022)
<i>Eugenia brejoensis</i> (Cutia)	Folhas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Óleos essenciais	Souza <i>et al.</i> (2017)
<i>Hypenia salzmannii</i> (Barrigudinha ou alfazema brava)				
<i>Lippia macrophylla</i>				

Os artigos pesquisados são de 20 famílias diferentes, confirmando a biodiversidade vegetal da Caatinga e a variedade de espécies com

propriedades biológicas de interesse medicinal. Deste resultado, observou-se a predominância da família *Fabaceae* (**Gráfico 6.1**).

Gráfico 6.1. Famílias das plantas com ação antiparasitária encontradas nos artigos pesquisados durante a revisão sistemática realizada em plantas do bioma Caatinga com ação antiparasitária



Esse resultado está de acordo com os levantamentos de plantas medicinais da Caatinga feitos por Magalhães *et al.* (2019) e por Sá-Filho *et al.* (2021), nos quais a família *Fabaceae* apresentou a maior quantidade de espécies indicadas para uso medicinal, sendo de grande importância econômica e medicinal, seguida da *Euphorbiaceae*, que foi a segunda família mais representada. A quantidade de estudos das plantas pertencentes a essas famílias pode estar relacionada a sua real frequência na vegetação da Caatinga, assim como relatado por Sabino *et al.* (2016), que identificaram que a maioria das espécies encontradas nas áreas de estudo pertenciam a estas famílias, apresentando mais riqueza e diversidade do que as outras.

Também houve uma grande variedade de espécies encontradas nos estudos selecionados (47 espécies), porém, as mais citadas nos artigos selecionados foram *Lippia sidoides* (Alecrim-

pimenta), encontrada em quatro dos 43 artigos (9%) e que mostrou ter atividade antimalárica, antitripanossomal e carrapaticida, e *Manilkara rufula* (Maçaranduba), também mencionada em quatro artigos (9%), que apresentou atividade contra *L. amazonensis*, *T. cruzi*, *T. vaginalis* e *T. foetus*. Apenas essas duas plantas, juntas, representam 19% dos resultados (8/43).

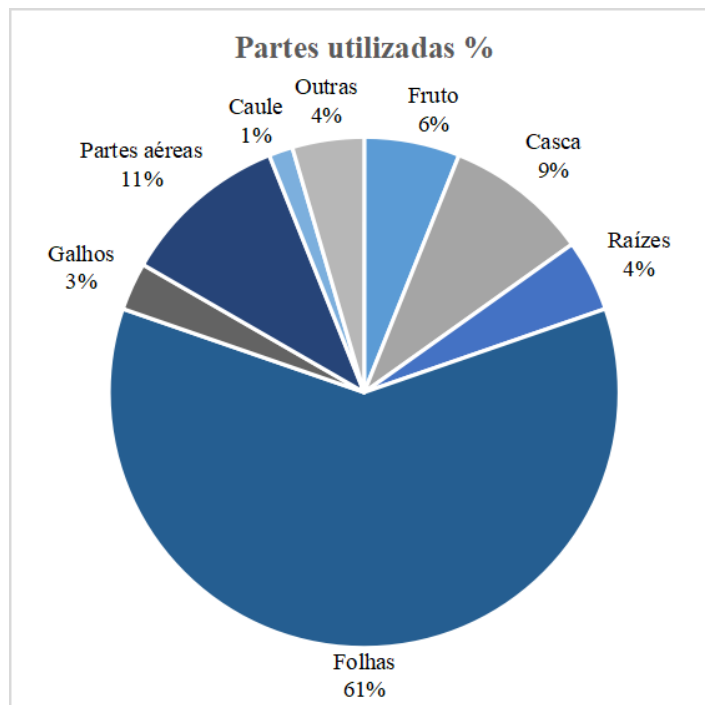
Nos quatro artigos que estudaram a eficácia antiparasitária da *Lippia sidoides*, foi descrito que esta planta possui uma grande variedade de usos na medicina popular e que seu óleo essencial apresenta vários compostos com propriedades antiparasitárias, e por esses motivos houve o interesse em estudá-las (BORGES *et al.*, 2012; MOTA *et al.*, 2012; GOMES *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2022). A *Manilkara rufula*, apesar da diversidade de atividades biológicas atribuídas às espécies de *Manilkara*, incluindo a antiparasitária, não possui referências para seu uso na medicina

popular e os estudos sobre suas propriedades são bastante escassos, o que despertou o interesse dos pesquisadores para descoberta de novos compostos e atividades biológicas

(VIEIRA *et al.*, 2016; VIEIRA *et al.*, 2017a; VIEIRA *et al.*, 2017b; CHAVES *et al.*, 2019).

Nos artigos selecionados houve grande predominância das folhas (61%) como a parte utilizada no estudo (**Gráfico 6.2**).

Gráfico 6.2. Partes mais utilizadas das plantas nos artigos pesquisados durante a revisão sistemática realizada em plantas do bioma Caatinga com ação antiparasitária



As folhas costumam ser mais utilizadas devido a sua facilidade de coleta, conservação e armazenamento, em comparação a outras partes das plantas, além de permitir a conservação do recurso vegetal, pois não é uma parte importante para o desenvolvimento e a reprodução da planta (SGANZERLA *et al.*, 2022). Além disso, essa parte vegetal apresenta grande quantidade de metabólitos secundários. Os metabólitos secundários responsáveis pela atividade biológica desejada nas plantas medicinais podem apresentar diferentes padrões de acúmulo e biossíntese, podendo ser mais complexos ou diversificados dependendo do órgão ou tecido em que estão presentes (LI *et al.*, 2020), assim a parte da planta que será estudada possui grande

influência na obtenção da atividade biológica desejada.

Quanto à atividade antiparasitária das plantas da Caatinga, destaca-se:

- Ação contra protozoários: corresponde a 72% (31/43) dos resultados, sendo eles *Trypanosoma cruzi*, em 29% dos artigos referentes à protozoários (9/31), e espécies do gênero *Leishmania*, que representou grande parte dos protozoários pesquisados, em 61% dos artigos (19/31), *Trichomonas* em 23% (7/31) e *Plasmodium* em 6% (2/31);

- Atividade anti-helmíntica: corresponde a 16% (7/43) de artigos selecionados, principalmente contra nematoides de ruminantes, em 86% dos artigos referentes a helmintos (6/7), e

apenas um artigo para *Schistosoma mansoni* (14%);

- Ação contra ectoparasitos: corresponde a 12% (5/43) dos artigos selecionados, todos para o controle de carrapatos (5/5).

As doenças causadas por *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp. e *Plasmodium* spp., doença de Chagas, Leishmanioses e Malária, respectivamente, são consideradas algumas das doenças negligenciadas (DN) mais frequentes em países pobres e em desenvolvimento, logo, são relacionadas à desigualdade social (SOUZA *et al.*, 2021). Por isso, as empresas farma-cêuticas consideram a produção de medica-mentos para tratamento dessas doenças não lucrativas, dificultando pesquisa e desenvolvi-mento de produtos medicinais (MUKHERJEE *et al.*, 2023).

O tratamento para a doença das Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, é baseado em apenas duas drogas, nifurtimox e benzonidazol. Devido à resistência do parasito, requer doses elevadas para o tratamento, tornando-se drogas muito tóxicas para os pacientes (BORGES *et al.*, 2012; ANDRADE *et al.*, 2019). O tratamento para a Leishmaniose, causada por várias espécies do gênero *Leishmania*, também não é satisfatório, apresentando efeitos tóxicos pela terapia à base de antimonialis pentavalentes, com tratamento prolongado e de alto custo (QUEIROZ *et al.*, 2014; BRITO *et al.*, 2021). No caso da Malária, a resistência das espécies de *Plasmodium* aos medicamentos antimaláricos tem sido a principal preocupação, que atualmente inclui até mesmo os derivados da artemisinina isolados da *Artemisia annua*, destaque contra os parasitos resistentes aos medicamentos (MOTA *et al.*, 2012; CERAVOLO *et al.*, 2018). Além disso, os vetores dessas doenças também podem apresentar resistência aos piretroides, inseticidas utilizados no controle dos mosquitos (MUSOKE *et al.*, 2023).

A tricomoníase é uma doença causada por protozoários do gênero *Trichomonas* em humanos e animais. A tricomoníase humana causada pelo *Trichomonas vaginalis* é a principal doença sexualmente transmissível não viral, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. Outra espécie importante é a *Trichomonas foetus*, que acomete bovinos e cuja transmissão também ocorre sexualmente, gerando muitas perdas econômicas devido aos seus efeitos no rebanho (VIEIRA *et al.*, 2017b; AL-HASNAWY & RABEE, 2023). A busca por alternativas em produtos naturais para controle dessas tricomoníases se deve ao aumento da resistência ao medicamento metronidazol, utilizado para combater o *T. vaginalis* em humanos. Em bovinos, a dificuldade de erradicar a doença se deve à ausência de tratamento aprovado, cujo controle depende do descarte de touros com teste positivo para a infecção (VIEIRA *et al.*, 2016).

Nematoides gastrointestinais que acometem pequenos ruminantes são responsáveis por problemas econômicos na pecuária, pois afetam a saúde de animais, causando perdas na produção e aumento da mortalidade. A espécie *Haemonchus contortus* é apontada como o parasito de maior prevalência e patogenicidade. O uso contínuo e exclusivo de medicamentos anti-helmínticos tem resultado na resistência parasitária e gera riscos de presença de resíduos desses produtos nos alimentos de origem animal e meio ambiente (GOMES *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2018). Já a esquistossomose, causada por trematódeos do gênero *Schistosoma*, assim como as DNs, está relacionada à pobreza e situação socioeconômica vulnerável dos indivíduos que vivem principalmente em condições sanitárias ruins. O tratamento desta doença é baseado na administração de apenas um medicamento disponível, o praziquantel (PZQ), que, apesar de ser eficaz, tem efeito

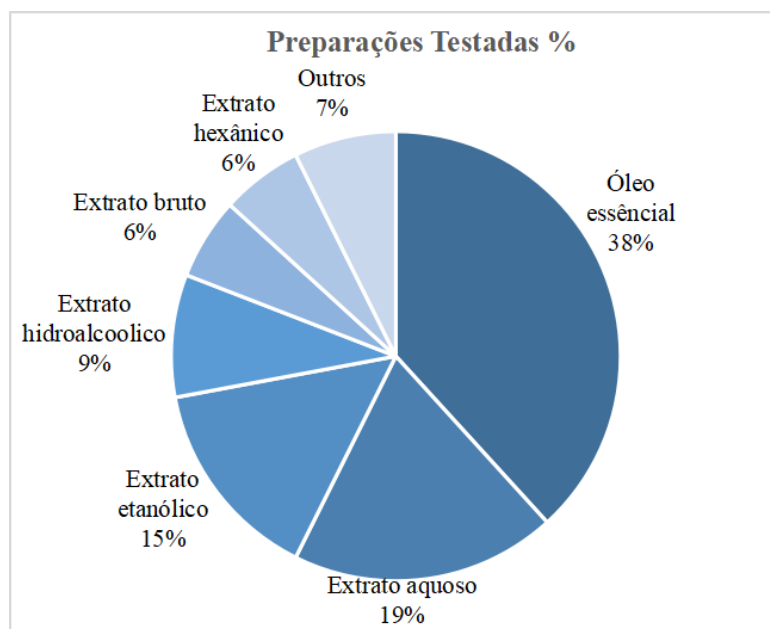
minimizado em formas imaturas do parasito e não previne reinfeções (GOMES *et al.*, 2022).

Os carrapatos são ectoparasitas que podem infestar tanto animais quanto humanos e são transmissores de doenças que afetam principalmente os animais de estimação e a pecuária causando perdas econômicas, sendo de difícil controle, pois possuem poucos inimigos naturais (ABBAS *et al.*, 2023). Os principais métodos de controle se baseiam no uso de acaricidas químicos, porém, têm causado problemas pelo surgimento de carrapatos resistentes e pela contaminação com resíduos em produtos de origem animal e meio ambiente (DANTAS *et al.*, 2015; ABBAS *et al.*, 2023).

Assim, é necessário identificar novos compostos bioativos que apresentam uso mais seguro, com toxicidade reduzida, que sejam melhores e mais acessíveis. As plantas são umas das principais opções na produção de produtos naturais com essas características por serem ricas em metabólitos com potencial bioativo, sendo utilizadas para fins medicinais na medicina popular (MOTA *et al.*, 2012; DANTAS *et al.*, 2015; ANDRADE *et al.*, 2019; BRITO *et al.*, 2021; GOMES *et al.*, 2022).

Quanto à preparação testada (**Gráfico 6.3**), observou-se que os óleos essenciais representaram 38% dos resultados, seguidos por extrato aquoso (19%) e extrato etanólico (15%).

Gráfico 6.3. Tipos de preparações testadas nos artigos pesquisados durante a revisão sistemática realizada em plantas do bioma Caatinga com ação antiparasitária



A prevalência dos óleos essenciais está associada à diversidade de aplicações que possuem e ao seu grande potencial farmacológico, apresentando propriedades antimicrobianas, analgésicas, anti-inflamatórias, sedativas, antiespasmódicas, inseticidas e antiparasitárias. Seus efeitos biocidas podem estar relacionados à sua baixa densidade e lipofilicidade, o que

permite interagir com alvos intracelulares variados. Assim, estes óleos possuem potencial no uso medicinal para superar a toxicidade e resistência de patógenos a medicamentos (BORGES *et al.*, 2012; BAILÉN *et al.*, 2023).

Em alguns dos trabalhos selecionados, a partir da purificação desses preparados, foi possível obter os compostos isolados ou

próximos a isso, o que facilita a descoberta dos mecanismos de ação e redução da toxicidade. Isso ocorreu em um dos estudos de Vieira *et al.* (2017b) selecionados neste trabalho, no qual foi possível isolar uma saponina bidesmosídica incomum da *Manilkara rufula* (Maçaranduba), chamada Mi-saponina C. Esta saponina foi capaz de atuar na membrana do *Trichomonas vaginalis* e causar danos profundos induzindo a morte (VIEIRA *et al.*, 2017b). De acordo com Wink (2012), por serem um produto natural com propriedades detergentes, as saponinas podem causar uma perturbação na fluidez ou na permeabilidade de biomembranas, podendo causar um efeito citotóxico em parasitas. Além do *T. vaginalis*, também foi relatada pela atividade antitripanossomal, antimalárica e moluscicida contra os vetores da esquistossomose.

Outros exemplos de metabólitos isolados com atividade antiparasitária observados nos artigos selecionado, estão no estudo de Vila-Nova *et al.* (2012), que relataram a atividade leishmanicida em compostos isolados do caule de *Platymiscium floribundum*, onde obteve-se uma cumarina chamada escoparona, e dos grãos de *Dimorphandra gardneriana*, onde obteve-se os flavonoides rutina e quercetina, que tiveram seu mecanismo de ação contra o parasito associado à atividade anticolinesterásica.

CONCLUSÃO

A Caatinga é rica em plantas com grande potencial terapêutico, o que é evidenciado pela

vasta diversidade de espécies que possui e pelo vasto conhecimento tradicional sobre plantas medicinais que ainda é difundido. Este trabalho conseguiu reunir os principais estudos relacionados à atividade antiparasitária de plantas do bioma Caatinga, identificando as espécies, partes das plantas e preparações testadas mais utilizadas, bem como os principais parasitos estudados, sistematizando os dados obtidos nos artigos.

Os resultados para atividade antiparasitária, que ainda é pouquíssima explorada, revelam o potencial medicinal da flora da Caatinga para tratamento e produção de medicamento contra doenças parasitárias, tanto em humanos quanto em animais, que sejam naturais e menos ofensivos ao homem e ao meio ambiente.

Além da continuidade dos estudos para validar o saber popular, visando a orientação da população quanto às formas corretas de uso, riscos de intoxicação, interação com outros compostos, são necessários, ainda, estudos mais aprofundados para identificação e caracterização dos compostos responsáveis pela atividade biológica desejada e descoberta de novas plantas cujo potencial ainda não foi explorado. Estas pesquisas podem ajudar na valorização da flora da Caatinga, pois a difusão de sua importância medicinal pode contribuir para a preservação das espécies de plantas medicinais contra ações antrópicas que podem colocá-las em risco de extinção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, M.N. *et al.* Recent advances in tick antigen discovery and anti-tick vaccine development. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 4969, 2023.
- ABREU, L.S. *et al.* Phenylpropanoids from *Croton velutinus* with cytotoxic, trypanocidal and anti-inflammatory activities. *Fitoterapia*, v. 145, p. 104632, 2020.
- ACCIOLY, M.P. *et al.* Leishmanicidal activity in vitro of *Musa paradisiaca* L. and *Spondias mombin* L. fractions. *Veterinary Parasitology*, v. 187, p. 79, 2012.
- ALCANTARA, I.S. *et al.* Cytotoxic potential and antiparasitic activity of the *Croton rhamnifolioides* Pax leaves. & K. Hoffm essential oil and its inclusion complex (EOCr/ β -CD). *Polymer Bulletin*, 2021.
- AL-HASNAWY, M.H. & RABEE, A.H. A review on *Trichomonas* species infection in humans and animals in Iraq. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 2023.
- ALVES, D.R. *et al.* Flavonoid composition and biological activities of ethanol extracts of *Caryocar coriaceum* Wittm., a native plant from Caatinga biome. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2017, 2017.
- ANDRADE, J.C. *et al.* Chemical composition, antiparasitic and cytotoxic activities of aqueous extracts of *Ziziphus joazeiro* Mart. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 9, p. 222, 2019.
- ARAÚJO, B.Q. *et al.* 3-O-Acyl triterpenoids and antileishmanial effect of the ethanolic extract from *Mimosa caesalpinifolia* inflorescences. *Current Bioactive Compounds*, v. 16, p. 1225, 2020.
- BAILÉN, M. *et al.* Anti-trypanosomatidae activity of essential oils and their main components from selected medicinal plants. *Molecules*, v. 28, p. 1467, 2023.
- BARBOSA, R.P. *et al.* Fauna e flora silvestres: equilíbrio e recuperação ambiental. São Paulo: Saraiva, 2014.
- BEZERRA, J.W.A. *et al.* Evaluation of antiparasitary, cytotoxic and antioxidant activity and chemical analysis of *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf. (Cleomaceae). *South African Journal of Botany*, v. 124, p. 546, 2019.
- BORGES, A.R. *et al.* Trypanocidal and cytotoxic activities of essential oils from medicinal plants of Northeast of Brazil. *Experimental Parasitology*, v. 132, p. 123, 2012.
- BOY, H.I.A. *et al.* Recommended medicinal plants as source of natural products: a review. *Digital Chinese Medicine*, v. 1, p. 131, 2018.
- BRANDÃO, G.H.A. *et al.* Extraction of bioactive alkaloids from *Melocactus zehntneri* using supercritical fluid. *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 129, p. 28, 2017.
- BRITO, L.M. *et al.* Selective in vitro antileishmanial activity of *Mimosa caesalpinifolia* stem barks and its main constituent betulinic acid against *Leishmania amazonensis*. *South African Journal of Botany*, v. 140, p. 68, 2021.
- CARTAXO, S.L. *et al.* Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 131, p. 326, 2010.
- CERAVOLO, I.P. *et al.* *Aspidosperma pyrifolium*, a medicinal plant from the Brazilian caatinga, displays a high antiplasmodial activity and low cytotoxicity. *Malaria Journal*, v. 17, 2018.
- CHAVES, A.C.T.A. *et al.* Antioxidant, antibacterial, leishmanicidal and trypanocidal activities of extract and fractions of *Manilkara rufula* stem bark. *International Journal of Advanced Engineering Research and Science*, v. 6, p. 672, 2019.
- COLARES, A.V. *et al.* In vitro antileishmanial activity of essential oil of *Vanillosmopsis arborea* (Asteraceae) baker. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2013, 2013.
- DANTAS, A.C.S. *et al.* Acaricidal activity of extracts from the leaves and aerial parts of *Neoglaziovia variegata* (Bromeliaceae) on the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Research in Veterinary Science*, v. 100, p. 165, 2015.
- DAS, S.K. *et al.* Therapeutic potential and ethnopharmacology of dominant mangroves of Bhitarkanika National Park, Odisha, India. *Chemistry & Biodiversity*, v.19, e2021008, 2022.
- DINIZ, K.M. *et al.* Caatinga: barn of antioxidant and nutraceutical bio-actives. *Research, Society and Development*, v. 11, e100111133442, 2022.
- FÉBOLI, A. *et al.* Ovicidal and larvicidal activity of extracts of *Opuntia ficus-indica* against gastrointestinal nematodes of naturally infected sheep. *Veterinary Parasitology*, v. 226, p. 65, 2016.
- FRASSON, A.P. *et al.* First report of anti-*Trichomonas vaginalis* activity of the medicinal plant *Polygala decumbens* from the Brazilian semi-arid region, Caatinga. *Parasitology Research*, v. 110, p. 2581, 2012.
- GOMES, D.C. *et al.* In vitro anthelmintic activity of the *Ziziphus joazeiro* bark against gastrointestinal nematodes of goats and its cytotoxicity on Vero cells. *Veterinary Parasitology*, v. 226, p. 10, 2016.
- GOMES, D.S. *et al.* *Lippia alba* and *Lippia gracilis* essential oils affect the viability and oviposition of *Schistosoma mansoni*. *Acta Tropica*, v. 231, p. 106434, 2022.
- GOMES, G.A. *et al.* Acaricidal activity of essential oil from *Lippia sidoides* on unengorged larvae and nymphs of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) and

Amblyomma cajennense (Acari: Ixodidae). Experimental parasitology, v. 137, p. 41, 2014.

GOMES, G.A. *et al.* *Croton pulegioidorus* Baill and *Croton piauhiensis* Mull. Arg. (Euphorbiaceae) essential oils: chemical composition and anti-leishmania activity. Revista Virtual de Química, v. 14, p. 938, 2022.

GOMEZ, M.C.V. *et al.* Antiparasitary potential and cytotoxic effect of *Spondias tuberosa* Arruda (Anacardiaceae). Research, Society and Development, v. 9, e889997967, 2020.

HALBERSTEIN, R.A. Medicinal plants: historical and cross-cultural usage patterns. Annals of epidemiology, v. 15, p. 686, 2005.

LEITE, P.M. *et al.* Recent progress in phytotherapy: a Brazilian perspective. European Journal of Integrative Medicine, v. 41, p. 101270, 2021.

LI, Y. *et al.* The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. Plant Physiology and Biochemistry, v. 148, p. 80, 2020.

MACHADO, A.J.T. *et al.* Antiparasitic effect of the *Psidium guajava* L.(guava) and *Psidium brownianum* MART. EX DC. (araçá-de-veado) extracts. Food and Chemical Toxicology, v. 119, p. 275, 2018.

MAGALHÃES, K.N. *et al.* Medicinal Plants of the Caatinga, Northeastern Brazil: Ethnopharmacopeia (1980–1990) of the Late Professor Francisco José De Abreu Matos. Journal of Ethnopharmacology, v. 237, p. 314, 2019.

MAMEDOV, N. Medicinal plants studies: history, challenges and prospective. Medicinal and Aromatic Plants, v. 1, e133, 2012.

MEIRELLES, G. & RUPPELT, B.M. Exploração da biodiversidade brasileira como fonte de insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAVs): desafios da indústria farmacêutica nacional. Revista Fitos, 2023.

MENDONÇA-LIMA, F.W. *et al.* Anthelmintic activity of *Cratylia mollis* leaves against gastrointestinal nematodes in goats. Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal, Salvador, v. 17, p. 753, 2016.

MENEZES, I.R.A. *et al.* *Ximenia americana* L. enhances the antibiotic activity and inhibit the development of kinetoplastid parasites. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, v. 64, p. 40, 2019.

MENEZES, S.A. *et al.* Anti-Trichomonas vaginalis activity of essential oils extracted from Caatinga Myrtaceae species and chemical composition of *Eugenia pohliana* DC. Natural Product Research, 2022.

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE E MUDANÇA CLIMÁTICA - MMA. Caatinga. Ministério do Meio Ambiente e Mudança Climática, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/mma/pt-br/assuntos/ecossistemas-1/biomas/caatinga>. Acesso em: 15 mar. 2023.

MOTA, M.L. *et al.* In vitro and in vivo antimalarial activity of essential oils and chemical components from three medicinal plants found in northeastern Brazil. Planta Medica, v. 78, p. 658, 2012.

MUKHERJEE, S. The United States Food and Drug Administration (FDA) regulatory response to combat neglected tropical diseases (NTDs): a review. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 17, e0011010, 2023.

MUSOKE, D. *et al.* Integrated malaria prevention in low- and middle-income countries: a systematic review. Malaria Journal, v. 22, p. 79, 2023.

PAULINO, R.C. *et al.* Riqueza e importância das plantas medicinais do Rio Grande do Norte. Revista de Biologia e Ciências da Terra, v. 11, p. 157, 2011.

PEREIRA, J.R. *et al.* Efficacy of essential oil of *Lippia sidoides* (Verbenaceae) for controlling the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* on naturally parasitized animals under field conditions. Veterinary Parasitology, v. 311, p. 109788, 2022.

PINTO, K.B. *et al.* Preliminary prospection of phytotherapeutic compounds from the essential oils from barks and leaves of Umburana (*Commiphora leptophloeos*). Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 58, e21609, 2023.

QUEIROZ, A.C. *et al.* Antileishmanial activity of medicinal plants used in endemic areas in northeastern Brazil. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, v. 2014, 2014.

REGUEIRA-NETO, M.S. *et al.* Antitrypanosomal, antileishmanial and cytotoxic activities of Brazilian red propolis and plant resin of *Dalbergia ecastaphyllum* (L) Taub. Food and Chemical Toxicology, v. 119, p. 215, 2018.

RODRIGUES, O.G. *et al.* In vitro biological activity of the *Croton blanchetianus* (Baill) essential oil against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae). Journal of Applied Biology and Biotechnology, v. 7, p. 55, 2019.

SABINO, F.G.S. *et al.* Estrutura da vegetação em dois fragmentos de caatinga antropizada na Paraíba. Floresta e Ambiente, v. 23, p. 487, 2016.

SACRAMENTO, H.T. *et al.* Política Nacional de Plantas Medicinais e medicamentos fitoterápicos no Sistema Único de Saúde: uma revisão integrativa: uma revisão integrativa. Revista Brasileira de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde, v. 2, p. 73, 2022.

SÁ-FILHO, G.F. *et al.* Plantas medicinais utilizadas na caatinga brasileira e o potencial terapêutico dos metabólitos secundários: uma revisão. Research, Society and Development, v. 10, e140101321096, 2021.

SAMPAIO, M.G.V. *et al.* Chemical composition, antioxidant and antiprotozoal activity of *Eugenia gracillima* Kiaersk. leaves essential oil. Natural product research, v. 35, p. 1914, 2021.

- SANTOS, R.R.B. *et al.* Biological effect of leaf aqueous extract of *Caesalpinia pyramidalis* in goats naturally infected with gastrointestinal nematodes. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, v. 2012, 2012.
- SGANZERLA, C.M. *et al.* Revisão integrativa aplicada a levantamentos etnobotânicos de plantas medicinais no Brasil. Revista Acta Ambiental Catarinense, v. 19, 2022.
- SILVA, A.A.S. *et al.* Anti-leishmanial and antioxidant potential of the ethanol extract of *Croton argyrophyllodes* MUELL. ARG. Revista Eletrônica de Farmácia, Goiânia, v. 13, p. 165, 2016.
- SILVA, L.N. *et al.* Hydrolyzable tannins from *Poincianella (Caesalpinia) microphylla* fruits: Metabolite profiling and anti-*Trichomonas vaginalis* activity. Food Research International, v. 134, p. 109236, 2020.
- SILVA, M.T.O. *et al.* Anthelmintic effect of *Cassia fistula* and *Combretum leprosum* protein fractions against goat gastrointestinal nematodes. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 27, p. 237, 2018.
- SOUZA, A.L.C. *et al.* In vitro anthelmintic activity of *Lippia gracilis* Schauer essential oil against egg-hatching of goat gastrointestinal nematodes. Arquivos do Instituto Biológico, v. 87, e0522019, 2020.
- SOUZA, C.B. *et al.* Óbitos por moléstias parasitárias negligenciadas no Brasil: doença de Chagas, esquistossomose, leishmaniose e dengue. Brazilian Journal of Development, v. 7, p. 7718, 2021.
- SOUZA, L.I.O. *et al.* The chemical composition and trypanocidal activity of volatile oils from Brazilian Caatinga plants. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 96, p. 1055, 2017.
- TANG, H.X. *et al.* The traditional ethnic herb Tadehagi triquetrum from China: a review of its phytochemistry and pharmacological activities. Pharmaceutical Biology, v. 60, p. 774, 2022.
- TORRES-SANTOS, P.T. *et al.* Acaricidal efficacy and chemical study of hexane extracts of the leaves of *Neoglaziovia variegata* (Bromeliaceae) against the tick *Rhipicephalus microplus*. Experimental and Applied Acarology, v. 84, p. 263, 2021.
- VANDESMET, L.C.S. *et al.* Leishmanicidal and trypanocidal potential of the essential oil of *Psidium myrsinites* DC. Natural Product Research, v. 36, p. 1038, 2022.
- VELOSO, A.R. *et al.* Cultivo e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Arquivo de Ciências da Saúde da UNIPAR, p. 90, 2023.
- VIEIRA, P.B. *et al.* Caatinga plants: natural and semi-synthetic compounds potentially active against *Trichomonas vaginalis*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v. 26, p. 2229, 2016.
- VIEIRA, P.B. *et al.* Trichomonicidal and parasite membrane damaging activity of bidesmosic saponins from *Manilkara rufula*. Plos One, v. 12, e0188531, 2017a.
- VIEIRA, P.B. *et al.* The Caatinga endemic *Manilkara rufula* possesses remarkable activity against *Trichomonas vaginalis* and *Trichomonas foetus*. Experimental Parasitology, v. 173, p. 18, 2017b.
- VILA-NOVA, N.S. *et al.* Leishmanicidal and cholinesterase inhibiting activities of phenolic compounds of *Dimorphandra gardneriana* and *Platymiscium floribundum*, native plants from Caatinga biome. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 32, p. 1164, 2012.
- WINK, M. Medicinal plants: a source of anti-parasitic secondary metabolites. Molecules, v. 17, p. 12771, 2012.

CAPÍTULO 7

SÍFILIS CONGÊNITA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E MANEJO

NATÁLIA CARIELLO BROTAS CORRÊA¹
LUISA LOCATEL GOMES SILVEIRA¹
BRENO BERTONCELI LONGUE¹
YASMIN BINDA DE SOUZA¹
GABRIELA SALOMÃO MOURA¹
MARIANI MAIN SIQUARA¹
MARIA CLARA MORELLATO RUBIM CREMONINI¹
RENAN AZEVEDO GALVÊAS LOUREIRO¹

1. Discente – Medicina pela Universidade Vila Velha.

PALAVRAS-CHAVE

Sífilis congênita; Epidemiologia; Manejo.

INTRODUÇÃO

A sífilis é causada pela bactéria gram-negativa *Treponema pallidum*, que possui grande motilidade e formato espiralado. A sífilis congênita (SC) resulta da infecção materna antes ou durante a gravidez. A infecção vertical ocorre mais frequentemente por via transplacentária e mais raramente durante o parto devido ao contato do neonato com uma lesão genital. É uma doença de grande espectro clínico e se manifesta desde as formas assintomáticas até às formas graves, com quadros sépticos, óbitos fetais e neonatais. No nascimento, cerca de 60 a 90% dos recém-nascidos com sífilis congênita são assintomáticos e, por isso, a triagem sorológica da gestante na maternidade é importante (TSAI *et al.*, 2019).

Classifica-se a sífilis congênita em precoce, que surge até o segundo ano de vida, e tardia, quando os sinais e sintomas são observados a partir do segundo ano de vida. São manifestações frequentes na sífilis congênita precoce: hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, rinite serossanguinolenta, erupção cutânea maculopapular, pênfigo sífilítico (principalmente palmo-plantar), linfadenopatia generalizada, anormalidades esqueléticas, trombocitopenia e anemia. A prematuridade e o baixo peso ao nascer são complicações perinatais frequentes (ADHIKARI, 2020).

As manifestações clínicas da sífilis congênita tardia estão associadas à inflamação cicatricial ou persistente da infecção precoce e se caracterizam pela presença de formação das gomas sífilíticas em diversos tecidos. As manifestações da sífilis congênita tardia mais citadas são: fronte olímpica, nariz em sela, palato em ogiva, ceratite intersticial, coriorretinite, perda auditiva sensorial, dentes de Hutchinson, atraso no desenvolvimento e

comprometimento intelectual (DOMINGUES *et al.*, 2021).

Em relação ao tratamento, nos recém-nascidos de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada, independentemente do resultado do VDRL do recém-nascido, é necessário realizar hemograma, radiografia de ossos longos, punção lombar e outros exames, quando clinicamente indicados. De acordo com a avaliação clínica e de exames complementares, se houver alterações clínicas, sorológicas, radiológicas ou hematológicas, o tratamento deverá ser feito com penicilina G cristalina na dose de 50.000 UI/kg/dose, por via endovenosa, a cada 12 horas (nos primeiros 7 dias de vida) e a cada 8 horas (após 7 dias de vida), durante 10 dias. Se houver alteração liquórica, o tratamento deverá ser feito com penicilina G cristalina 6, na dose de 50.000 UI/kg/dose, por via endovenosa, a cada 12 horas (nos primeiros 7 dias de vida) e a cada 8 horas (após 7 dias de vida), durante 10 dias. Se não houver alterações clínicas, radiológicas, hematológicas e/ou liquóricas, e a sorologia for negativa, deve-se proceder o tratamento com penicilina G benzatina 7 por via intramuscular na dose única de 50.000 UI/kg (BRASIL, 2022).

Nos recém-nascidos de mães adequadamente tratadas: realizar o VDRL em amostra de sangue periférico do recém-nascido; se este for reagente com titulação maior do que a materna, e/ou na presença de alterações clínicas, realizar hemograma, radiografia de ossos longos e análise do LCR. Se existirem alterações, realizar tratamento.

Após o tratamento, no período pós-natal, a criança deve ser avaliada em consultas ambulatoriais com análise do VDRL e da titulação sorológica, além da observação dos sinais e sintomas clínicos (BRASIL, 2006).

No Brasil e no mundo, foi constatado um crescimento no número de casos de sífilis congênita. Essa elevação pode ser atribuída ao incremento na testagem decorrente da disseminação dos testes rápidos, mas também à diminuição no uso de preservativos, de falhas na testagem durante o pré-natal ou de tratamento inadequado ou ausente da sífilis materna (DOMINGUES *et al.*, 2021). Além disso, associam-se: vulnerabilidade social, analfabetismo, menor nível de escolaridade, gravidez precoce à grande maioria dos casos de sífilis gestacional e, conseqüentemente, à congênita (COSTA, 2022). Diante disso, constata-se a existência de um significativo problema de saúde pública com lacunas existentes na assistência pré-natal. Ademais, evidencia-se, diante desses dados, que, além de uma questão de saúde pública, a sífilis é uma pauta social.

Destarte, o objetivo deste capítulo é promover uma revisão da atual literatura acerca da temática de sífilis congênita, com foco em epidemiologia e tratamento, a fim de comparar as informações existentes e oferecer uma fonte de informações compiladas sobre o tema proposto.

MÉTODO

Para realizar a presente revisão sistemática, adotou-se uma abordagem metodológica rigorosa. A busca de estudos relevantes foi conduzida utilizando diversas fontes de informação, incluindo a base de dados Cochrane de revisões sistemáticas, bem como as bases LILACS, PUBMED, MEDLINE, SciELO, DATASUS e Ministério da Saúde. A busca foi restrita a estudos publicados no período compreendido entre 2018 e 2023, em qualquer idioma. Os descritores utilizados foram “sífilis congênita/epidemiologia” e “sífilis congênita/

terapia”, em português. Durante a seleção dos artigos, foram aplicados critérios de inclusão específicos, com ênfase na relevância dos estudos para os aspectos epidemiológicos e o manejo da sífilis congênita. Foram excluídos os artigos que não se enquadraram nos critérios de inclusão estabelecidos, bem como aqueles que não abordaram diretamente a temática central do estudo. A avaliação dos títulos e resumos dos artigos obtidos nas bases de dados supracitadas foi realizada para identificar os estudos que estavam alinhados com o escopo do trabalho. Ao todo, 246 artigos foram selecionados para análise, dos quais 26 artigos foram utilizados para a revisão final, sendo considerados como as principais fontes de informação para embasar as conclusões deste estudo. Adicionalmente, foi construído o **Quadro 7.1**, que descreve os 26 estudos selecionados de acordo com título do estudo, ano de publicação, autor, idioma e uma breve contextualização acerca do artigo, proporcionando uma visão mais clara e sistemática das principais contribuições encontradas na literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A sífilis congênita é considerada um problema de saúde pública, em razão de sua elevada prevalência em diversas partes do mundo. A mortalidade perinatal causada pela SC está em aproximadamente 40%.

No Brasil, foi instituída a notificação compulsória de sífilis congênita a partir de 1986 e, além disso, também foram estabelecidas as notificações de sífilis em gestantes e de sífilis adquirida. Os casos foram coletados a partir do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), através do SINAN. No boletim epidemiológico, foram abordadas diversas variáveis, como: idade

materna, escolaridade materna, raça/cor materna, frequência das consultas realizadas

no período pré-natal, época do diagnóstico e esquema de tratamento utilizado.

Quadro 7.1. Sumarização dos artigos selecionados

Título do artigo	Autor e ano	Idioma	Contexto
Administration of intravenous benzylpenicillin in 13 infants born to mothers with syphilis infection: a case series	Ikuta <i>et al.</i> (2021)	Inglês	O artigo trata do manejo de sífilis em lactentes de baixo risco.
Diagnosis, treatment, and notification of syphilis during pregnancy in the state of Goiás, Brazil, between 2007 and 2017	Oliveira <i>et al.</i> (2021)	Inglês	O artigo relata aspectos a respeito da epidemiologia da sífilis congênita no Brasil, especificamente em Goiás, além das possíveis classificações e tratamentos empregados em cada caso.
Distribuição da sífilis congênita no estado do Tocantins, 2007-2015	Silva <i>et al.</i> (2020)	Português	O artigo descreve o perfil epidemiológico da Sífilis em Tocantins entre 2007 e 2015, demonstrando que a incidência teve aumento considerável em 2015, o que requer intensificação e melhora da qualidade do pré-natal, especialmente em municípios com alta incidência.
Syphilis in pregnancy	Adhikari (2020)	Inglês	O artigo descreve aspectos da sífilis congênita no neonato, a qual é dividida em duas síndromes características. Traz o tratamento na gravidez e após a exposição.
Adequacy of prenatal care, diagnosis and treatment of syphilis in pregnancy: a study with open data from Brazilian state capitals	Benzaken <i>et al.</i> (2019)	Inglês	O artigo descreve aspectos epidemiológicos da sífilis no Brasil, demonstrando que há uma baixa adesão ao pré-natal e no tratamento da sífilis gestacional.
Syphilis in pregnancy	Tsai <i>et al.</i> (2019)	Inglês	O artigo discute as diferentes formas de apresentação clínica da sífilis e os impactos da sífilis nos neonatos, além de descrever o tratamento da sífilis com benzilpenicilina benzatina.
Fatores associados ao seguimento não adequado de crianças com sífilis congênita	Cavalcante (2019)	Português	O artigo descreve alguns fatores epidemiológicos da sífilis. Destaca-se que a maioria dos serviços não promovem seguimento adequado para crianças notificadas com sífilis congênita.
Tendência temporal e distribuição espacial da sífilis congênita no estado do Rio Grande do Sul entre 2001 e 2012	Teixeira <i>et al.</i> (2018)	Inglês	O artigo trata sobre os aspectos epidemiológicos da sífilis no Brasil e aborda, mais especificamente, a avaliação da tendência da distribuição da SC no Rio Grande do Sul.

Diagnostic and therapeutic knowledge and practices in the Management of congenital syphilis by pediatricians in public maternity hospitals in Brazil	Santos <i>et al.</i> (2019)	Inglês	O estudo faz uma análise dos conhecimentos dos profissionais pediátricos a respeito das diferentes formas de manejo da sífilis congênita.
Congenital syphilis: a discussion of epidemiology, diagnosis, management, and nurses' role in early identification and treatment	Rowe <i>et al.</i> (2018)	Inglês	O artigo discute epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e manejo da SC, as implicações sobre o bebê, o papel do enfermeiro na identificação imediata da SC e as intervenções oportunas necessárias para minimizar as sequelas.
Spatiotemporal distribution analysis of syphilis in Brazil: Cases of congenital and syphilis in pregnant women from 2001-2017	Silva <i>et al.</i> (2022)	Inglês	O artigo constata que, apesar da existência de programas de controle e conscientização para ISTs, as medidas são ineficazes para diminuição da incidência de SC no Brasil.
Stochastic Petri net model describing the relationship between reported maternal and congenital syphilis cases in Brazil	Valentim <i>et al.</i> (2022)	Inglês	Este artigo teve como objetivo descrever matematicamente a relação entre os casos de SM e SC notificados no Brasil no intervalo de 2010 a 2020, considerando a probabilidade de diagnóstico e tratamento materno efetivo e oportuno durante o pré-natal, apoiando assim a tomada de decisão e a coordenação dos esforços de resposta à sífilis.
Effect of the coverage of rapid tests for syphilis in primary care on the syphilis in pregnancy in Brazil	Roncalli <i>et al.</i> (2021)	Inglês	O artigo promove uma análise do efeito da cobertura de testes rápidos na Atenção Básica sobre a taxa de detecção de sífilis em gestantes no Brasil, em municípios com mais de 100 mil habitantes.
A qualitative assessment of structural barriers to prenatal care and congenital syphilis prevention in Kern County, California	Chan <i>et al.</i> (2021)	Inglês	O estudo avalia as barreiras estruturais ao acesso e utilização de cuidados pré-natais e prevenção da sífilis congênita em Kern County, CA.
Syphilis in pregnancy: the impact of "the Great Imitator"	Uku <i>et al.</i> (2021)	Inglês	O objetivo desta revisão é destacar o impacto da infecção por sífilis na gravidez e discutir as tendências atuais no diagnóstico e manejo da sífilis materna e congênita.
Outcomes of infants born to pregnant women with syphilis: a nationwide study in Korea	Lim <i>et al.</i> (2021)	Inglês	Este estudo teve como objetivo analisar a manifestação e evolução da SC, incluindo tratamento e seguimento, com base em um estudo nacional.
Spatial scenery of congenital syphilis in Brazil between 2007 and 2018: an ecological study	Seabra <i>et al.</i> (2022)	Inglês	O estudo trata sobre a incidência da SC no Brasil e aborda doenças e agravos de notificação no período de 2007 a 2018 de crianças de 0 a 23 meses de idade e nascidas de mães residentes no Brasil.

Congenital syphilis in Brazil: distribution of cases notified from 2009 to 2016	Rêgo <i>et al.</i> (2020)	Inglês	Estudo da série temporal ecológica usando taxas de sífilis congênita em crianças menores de um ano de idade e vivendo nas capitais brasileiras. O modelo de regressão PRAIS-WIMSTEN foi usado para avaliar a tendência.
Spatiotemporal clustering, social vulnerability and risk of congenital syphilis in northeast Brazil: an ecological study	Souza <i>et al.</i> (2020)	Inglês	O artigo tem como objetivo investigar a distribuição espacial da sífilis congênita e sua associação com índices de vulnerabilidade social no nordeste do Brasil.
Spatial analysis of syphilis in pregnancy and congenital syphilis in the state of Espírito Santo, Brazil, 2001-2018	Soares <i>et al.</i> (2020)	Inglês	Estudo que aplica a análise espacial de casos de sífilis na gravidez e sífilis congênita relatada no sistema de informação de doenças notificáveis.
Syphilis in pregnant women and congenital syphilis: spatial pattern and relationship with social determinants of health in Mato Grosso	Oliveira <i>et al.</i> (2020)	Inglês	O artigo aborda análise retrospectiva dos dados nacionais de vigilância (2007-2017) da sífilis adquirida e congênita (SC) emitida pela Diretoria Geral de Epidemiologia.
Congenital syphilis as a measure of maternal and child healthcare, Brazil	Bezerra <i>et al.</i> (2019)	Inglês	O artigo promove análise acerca do número de casos e sua relação com epidemiologia e marcadores socioeconômicos.
Diferenciais intraurbanos da sífilis congênita: análise preditiva por bairros do Município do Rio de Janeiro, Brasil	Reis <i>et al.</i> (2018)	Português	O objetivo do estudo foi caracterizar casos notificados de sífilis congênita no período de 2011 e 2014 no Rio de Janeiro, e analisar possíveis associações entre a morbidade por sífilis congênita e as condições de vida das populações residentes nos bairros da cidade.
Brazilian protocol for sexually transmitted infections, 2020: congenital syphilis and child exposed to syphilis	Domingues <i>et al.</i> (2021)	Inglês	O artigo aborda diferentes orientações para sífilis em gestantes e manejo clínico da sífilis congênita, com a prevenção da transmissão vertical do <i>Treponema pallidum</i> , além de aspectos epidemiológicos e clínicos dessas infecções e recomendações para gestores no manejo da sífilis. Também inclui orientações para profissionais de saúde na triagem, diagnóstico, tratamento de pessoas com infecções sexualmente transmissíveis e seus parceiros sexuais, além de estratégias para ações de vigilância, prevenção e controle da doença.
Temporal trend of gestational syphilis between 2008 and 2018 in Brazil: association with socioeconomic and health care factors	Dantas <i>et al.</i> (2022)	Inglês	O artigo mostra que a sífilis é um problema de saúde pública devido ao aumento de casos entre 2008 e 2018, apontando a necessidade de reforçar as ações de vigilância, prevenção e controle de infecção. Correlaciona o índice de sífilis gestacional com fatores como Índice de Desenvolvimento Humano Municipal, taxa de analfabetismo, percentual de cobertura da atenção primária à saúde e proporção de médicos, enfermeiros e unidades básicas de saúde por habitante.

Mortality in children under 5 years of age with congenital syphilis in Brazil: A nationwide cohort study	Paixao <i>et al.</i> (2023)	Inglês	Estudo observacional, que com base em dados coletados no Brasil de 2011 a 2017, mostrou que de 93525 crianças com SC, 2476 morreram. O estudo mostrou risco aumentado de mortalidade entre crianças com SC que ultrapassam o primeiro ano de vida.
--	-----------------------------	--------	--

No boletim epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde, número especial de outubro de 2022, com dados coletados de 1999 até junho de 2022, foram notificados no SINAN 293.339 casos de sífilis congênita em menores de um ano de idade, dentre esses, mais de 40% somente na região Sudeste. No ano de 2021, a taxa de incidência da SC entre menores de 1 ano era de 9,9 casos a cada 1.000 nascidos vivos (NV), em contraste com 2011, quando menos de 4 casos/1.000 NV eram registrados. O aumento da incidência de SC que ocorreu a nível nacional também é visto nas regiões, onde, liderando a maior incidência de casos de SC em menores de 1 ano, está o Sudeste, seguido pelo Nordeste, Sul, Norte e Centro-Oeste.

Além do aumento na incidência da SC em menores de 1 ano no Brasil, o coeficiente de mortalidade infantil por sífilis congênita passou de aproximadamente 3,5 casos/100.000 NV em 2011 para 6,5 casos/100.000 NV em 2021, um aumento de 85,7% em 10 anos. O coeficiente de mortalidade infantil por SC do Brasil em 2021 foi de 7 casos/100.000 NV, em análise, 10 unidades da federação (UF) apresentaram um coeficiente acima da média nacional, logo, 37% das UFs. Os estados que apresentaram o coeficiente acima da média nacional no boletim epidemiológico de 2022 foram: Rio de Janeiro, Amapá, Amazonas, Roraima, Acre, Piauí, Mato Grosso, Sergipe, Goiás e Pará.

Em 2021, a taxa de incidência média nacional de SC foi de 9,9 casos/1.000 NV, e 10 UFs apresentaram uma incidência acima da média nacional. Foram eles: Rio de Janeiro, Amapá, Pernambuco, Sergipe, Rio Grande do

Sul, Rio Grande do Norte, Ceará, Tocantins, Roraima e Espírito Santo. Entre as capitais, 10 apresentaram taxa de incidência de sífilis congênita acima da média nacional. Foram elas: Porto Alegre, Recife, Natal, Rio de Janeiro, Fortaleza, Aracaju, Maceió, Macapá, Salvador e Florianópolis.

Em análise de UF e suas capitais, 16 capitais apresentaram uma incidência acima da média da UF correspondente. Sendo assim, 59,2% das capitais tiveram uma taxa de incidência de SC acima das respectivas UF.

Dentre os 10 estados que apresentaram uma incidência de SC em menores de 1 ano acima da média nacional, três também tinham o coeficiente de mortalidade infantil acima da média nacional, sendo eles: Rio de Janeiro, Roraima e Sergipe.

Dentre os quase 300 mil casos de SC notificados de 1999 até meados de 2022, 92,6% foram classificados com sífilis congênita recente, 0,4% como sífilis congênita tardia, 3,8% como aborto por sífilis e 3,2% como natimorto por sífilis. A evolução do caso em 87% das vezes foi “vivo”.

Em análise das variáveis maternas selecionadas, a faixa etária média foi de 20 a 29 anos (53,9%), seguida de 15 a 19 anos (21,4%) e 30 a 39 anos (19,1%). Em 28% dos casos, a variável de escolaridade materna foi ignorada, em 22,8% dos casos a escolaridade materna era de 5ª a 8ª série incompleta e 13,3% apresentavam ensino médio completo. Em relação à raça materna, 56,3% eram pardas, 23,5% brancas e 9,7% pretas.

A época do diagnóstico de sífilis materna apresentou 52,9% durante o pré-natal, 34,3% durante o parto/curetagem e 7,5% após o parto. Já o esquema de tratamento materno 7,5% foi considerado adequado, 51,4% inadequado, 28,3% não realizado e 12,8% ignorado.

Uma variável materna que demanda maior análise é a realização do pré-natal. No ano de 2018, 81,7% das gestantes que tiveram filhos com SC confirmada fizeram o pré-natal. Já no ano de 2022, esse percentual se alterou para 79,5%.

Um ponto que deve ser colocado em pauta são métodos para adesão do tratamento, tendo em vista que a qualidade do diagnóstico tem se provado eficaz, representada por 52,9% do diagnóstico durante o pré-natal e pelos 79,5% de realização do pré-natal em gestantes que tiveram filhos com SC confirmada. A ineficácia do tratamento, identificada em 51% dos casos, e os 28% que não o realizaram alertam para a necessidade de melhorar a adesão a este, com o apoio de uma equipe multidisciplinar que possa abordar a gestante de maneira adequada, a fim de garantir a execução inequívoca do tratamento (BRASIL, 2022).

Na gestação, a sífilis pode ocasionar diversas complicações. Dentre elas, pode-se citar: aborto, prematuridade, manifestações congênitas precoces ou tardias e morte do recém-nascido (BRASIL, 2022). Para confirmação diagnóstica da sífilis gestacional, é preciso de um teste treponêmico e um teste não treponêmico reagentes. Na gestação, basta um teste reagente para sífilis, sendo treponêmico ou não, para iniciar o tratamento imediatamente (BRASIL, 2022).

O tratamento de escolha da sífilis gestacional é realizado com benzilpenicilina benzatina, na dose total de 7.200.000 unidades internacionais (UI), aplicada via intramuscular, preferencialmente na região ventro-glútea. O esquema é

realizado com 2,4 milhões de UI 1 vez por semana (1,2 milhão de UI em cada glúteo), por um período de 3 semanas (OLIVEIRA *et al.*, 2021). Para o controle da eficácia e avaliação da resposta imunológica ao tratamento da sífilis, deve-se dosar mensalmente com teste não treponêmico (VDRL).

A gestante infectada pela sífilis pode transmitir a espiroqueta do *Treponema pallidum* da corrente sanguínea para o conceito via transplacentária ou por contato com lesão vaginal durante o parto, via transmissão vertical (CAVALCANTE *et al.*, 2019). A transmissão ocorre majoritariamente em pacientes que não realizaram o pré-natal, portanto, não foram submetidos ao teste para sífilis ou não receberam o tratamento adequado para a sífilis. É importante destacar que a transmissão pode ocorrer em qualquer fase gestacional ou estágio da doença materna, mas ocorre comumente no período fetal precoce, entre 14 e 16 semanas de gestação, quando as espiroquetas do *T. pallidum* são capazes de ultrapassar as camadas do saco amniótico e infiltrar no feto em desenvolvimento (ROWE *et al.*, 2018). Após a infecção, ocorre a disseminação, podendo afetar múltiplos órgãos e sistemas.

Os infantes podem apresentar sinais e sintomas ou serem assintomáticos. A doença possui um espectro clínico amplo e pode ser dividida didaticamente em duas categorias: precoce e tardia (DOMINGUES *et al.*, 2021). A SC precoce é identificada aos 3 meses de idade, mas os sintomas podem aparecer até 2 anos. As características típicas dessa categoria são organomegalia, como hepatoesplenomegalia, anemia, icterícia, trombocitopenia, lesões mucocutâneas, edema generalizado, rinite serossanguínea, linfadenopatia, anormalidades ósseas, lesões maculopapulares e anormalidades em olhos, nariz e orelhas, além de sintomas como irritabilidade, dificuldades no desenvolvi-

mento e dificuldade de alimentação (ROWE *et al.*, 2018). O não tratamento da SC precoce pode levar à SC tardia, que é associada a inflamação persistente da infecção inicial, incluindo sintomas de rinite, vasculite, anormalidades neurológicas e musculoesqueléticas (DOMINGUES *et al.*, 2021).

O diagnóstico tardio e a falta de diagnóstico podem ocasionar danos em diversos órgãos, como coração e cérebro, podendo assim ocorrer complicações como convulsões, paralisias, deformidades que resultam em imobilidade, restrições de crescimento, perda auditiva, cegueira e morte (ROWE *et al.*, 2018). Tais aspectos reforçam a importância do diagnóstico precoce e do tratamento imediato, além do acompanhamento da evolução da doença.

A avaliação inicial para SC parte da suspeita de infecção vertical. Assim, filhos de mães com sífilis não tratada ou tratada de maneira indevida devem sempre ser avaliados minuciosamente. A primeira parte da avaliação consiste em coleta de histórico materno de sífilis, tratamento e seguimento na gestação, seguida por avaliação dos sinais e sintomas da criança, que costumam estar ausentes ou ter características inespecíficas, em associação a um teste não treponêmico de sangue periférico do infante comparado com um teste materno.

O diagnóstico de SC deve partir de análise clínica, epidemiológica e laboratorial, tendo em vista que não há exame complementar que precise o diagnóstico sozinho. Portanto, é preciso realizar a investigação com uma bateria de exames complementares para identificar possíveis alterações. O teste não treponêmico deve ser realizado com 1, 3, 6, 12 e 18 meses de idade e interrompido apenas após dois testes não reagentes consecutivos. O esperado é que os testes não treponêmicos envolvam aos 3 meses de idade e que sejam não reagentes aos 6 meses, se realizado tratamento condizente. Outrossim,

o líquido deve ser avaliado a cada 6 meses em crianças que apresentarem neurosífilis, até que haja sua normalização. De acordo com características clínicas, realiza-se exames como hemograma, plaquetas, avaliação de função hepática, pancreática, renal, eletrolítica, radiografia de ossos longos, radiografia de tórax e neuroimagem (BRASIL, 2022).

O tratamento da sífilis congênita e de crianças expostas à sífilis no período neonatal é realizado com benzilpenicilina, podendo ser potássica/cristalina, procaína e benzatina (DOMINGUES *et al.*, 2021). Tal fato é dependente de fatores como tratamento materno durante a gravidez, titulação apresentada no teste não treponêmico da criança comparado ao materno e exames clínicos e laboratoriais da criança (BRASIL, 2022).

Na maternidade, deve ser realizado o teste rápido de sífilis em todas as gestantes e nas mulheres em abortamento. Caso o teste rápido seja não reagente, não há necessidade de condutas para gestante ou para a criança. Se o teste rápido for reagente, é preciso realizar a avaliação do histórico de tratamento de sífilis da gestante.

Considera-se o tratamento adequado quando o uso de benzilpenicilina benzatina for iniciado até 30 dias antes do parto. Qualquer outra situação será enquadrada em tratamento inadequado.

Mesmo se a mãe houver sido tratada adequadamente na gestação, deve-se realizar o teste não treponêmico (TNT) sérico materno e no recém-nascido. Quando o resultado do teste for pelo menos duas diluições maior que o materno, é preciso notificar a sífilis congênita e o tratamento é definido como uma criança nascida de mãe não adequadamente tratada. Caso o resultado não seja duas diluições maior que o materno, e o exame físico da criança não apresentar alterações, não há necessidade de

tratamento imediato. Quando houver qualquer alteração do exame físico e o TNT for reagente, notifica-se o SINAN e trata-se conforme o protocolo para mães tratadas de maneira inadequada. Caso o exame físico tenha alterações, porém o TNT não seja reagente, deve-se realizar a avaliação para STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes vírus).

Quando a mãe não foi tratada adequadamente durante a gestação, deve-se notificar no SINAN para sífilis congênita e realizar o TNT sérico na mãe e no recém-nascido ao mesmo tempo. Além disso, é preciso realizar exames complementares no recém-nascido (hemograma completo, glicemia, RX de ossos longos e coleta de líquido). Em crianças de mães não tratadas, com exame físico normal e teste não treponêmico não reagente ao nascimento, com exames complementares normais, pode ser realizada como opção terapêutica a benzilpenicilina benzatina, dose única intramuscular, com 50.000 UI/kg.

Quando o exame físico ou laboratorial obtiver alterações ou o TNT for reagente, deve-se realizar a coleta do líquido cefalorraquidiano (LCR), com a conduta seguinte baseada no resultado deste. Sendo o resultado do líquido anormal, o medicamento de escolha para crianças com sífilis congênita que apresentam neurosífilis é a benzilpenicilina cristalina por 10 dias, com internação. Caso o resultado do líquido seja normal, considera-se criança com sífilis congênita sem neurosífilis. Portanto, pode ser tratada com benzilpenicilina procaína sem internação, via intramuscular por 10 dias ou com benzilpenicilina potássica/cristalina, via intravenosa na internação.

O seguimento da criança com sífilis congênita deve ser realizado na puericultura, a partir da avaliação rotineira, atentando-se para sinais sugestivos da sífilis congênita e reali-

zando os testes de sífilis. Recomenda-se realização de consultas oftalmológica, audiológica e neurológica semestrais em um período de 2 anos, avaliando possíveis anomalias e desenvolvimento neuropsicomotor (BRASIL, 2022).

O risco da sífilis está intimamente associado a disparidades étnicas, baixo status socioeconômico, práticas sexuais sem proteção e pré-natal insuficiente ou falta deste devido ao acesso limitado à saúde (ROWE *et al.*, 2018). Dessa forma, a prevenção da sífilis envolve diagnóstico precoce, tratamento efetivo da doença, tratamento de parceiros, além de medidas sociais, a partir da educação em saúde, educação sexual e identificação de fatores de risco (UKU *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Frente aos inúmeros problemas de saúde atuais, conclui-se, através desta análise, que a sífilis congênita é uma doença que requer grande atenção devido ao crescimento da taxa de detecção em gestantes e ao aumento do número de casos no Brasil, visto que, no ano de 2021, a taxa de incidência da SC entre menores de 1 ano era de 9,9 casos a cada 1.000 NV, em contraste com 2011, onde menos de 4 casos/1.000 NV eram registrados, sendo a região de maior incidência a Sudeste.

Destaca-se, nos aspectos epidemiológicos, maior prevalência da enfermidade em gestantes mais jovens, solteiras, negras ou pardas e com menor nível de escolaridade. Os dados coletados revelam que a SC é, além de ser um desafio de saúde pública, uma pauta social (COSTA, 2022).

Além do aumento na incidência da SC em menores de 1 ano no Brasil, o coeficiente de mortalidade infantil por sífilis congênita também aumentou. Os estados que apresentaram o coeficiente acima da média nacional no

boletim epidemiológico de 2022 foram: Rio de Janeiro, Amapá, Amazonas, Roraima, Acre, Piauí, Mato Grosso, Sergipe, Goiás e Pará. Dentre os dez estados, três tinham o coeficiente de mortalidade infantil acima da média nacional, sendo eles: Rio de Janeiro, Roraima e Sergipe.

Os métodos de incentivo para adesão ao tratamento foram mais eficazes na qualidade de tratamento e diagnóstico, representado por 52,9% dos diagnósticos durante o pré-natal e pelos 79,5% de realização do pré-natal em gestantes que tiveram filhos com SC confirmada, mostrando a importância de uma equipe multidisciplinar que garanta um bom tratamento.

O seguimento não adequado da SC e a falta de diagnóstico podem ocasionar danos em diversos órgãos, como coração, cérebro, levando a complicações sistêmicas e deformidades (ROWE *et al.*, 2018). Tais aspectos reforçam a importância do diagnóstico precoce, tratamento imediato com benzilpenicilina (DOMINGUES *et al.*, 2021) e acompanhamento clínico durante a puericultura, além do acompanhamento da evolução da doença em unidades de atenção primária. Ademais, medidas relacionadas à educação sexual e estímulo da prevenção e capacitação dos profissionais de saúde são necessárias para uma melhor ação frente à SC (UKU *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADHIKARI, E.H. Syphilis in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, v. 135, p. 1121, 2020.
- BENZAKEN, A.S. *et al.* Adequacy of prenatal care, diagnosis and treatment of syphilis in pregnancy: a study with open data from Brazilian state capitals. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, e00057219, 2019.
- BEZERRA, M.M.B. *et al.* Congenital syphilis as a measure of maternal and child healthcare, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v. 25, p. 1469, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids: diretrizes para o controle da sífilis congênita. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST). Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- CAVALCANTE, A.N.M. *et al.* Fatores associados ao seguimento não adequado de crianças com sífilis congênita. *Revista de Saúde Pública*, v. 53, p. 95, 2019.
- CHAN, E.Y.L. *et al.* A qualitative assessment of structural barriers to prenatal care and congenital syphilis prevention in Kern County, California. *PlosOne*, v. 16, e0249419, 2021.
- DANTAS, J.C. *et al.* Temporal trend of gestational syphilis between 2008 and 2018 in Brazil: association with socioeconomic and health care factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, 2022.
- DOMINGUES, C.S.B. *et al.* Brazilian protocol for sexually transmitted infections, 2020: congenital syphilis and child exposed to syphilis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 54, 2021.
- IKUTA, T. *et al.* Administration of intravenous benzylpenicillin in 13 infants born to mothers with syphilis infection: A case series. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 27, p. 1662, 2021.
- LIM, J. *et al.* Outcomes of infants born to pregnant women with syphilis: a nationwide study in Korea. *BMC Pediatrics*, v. 21, 2021.
- OLIVEIRA, I.M.D.E. *et al.* Diagnosis, treatment, and notification of syphilis during pregnancy in the state of Goiás, Brazil, between 2007 and 2017. *Revista de Saúde Pública*, v. 55, p. 68, 2021.
- OLIVEIRA, L.R. *et al.* Syphilis in pregnant women and congenital syphilis: spatial pattern and relationship with social determinants of health in Mato Grosso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 53, 2020.
- PAIXAO, E.S. *et al.* Mortality in children under 5 years of age with congenital syphilis in Brazil: a nationwide cohort study. *Plos Medicine*, v. 20, e1004209, 2023.
- REGO, A.S. *et al.* Congenital syphilis in Brazil: distribution of cases notified from 2009 to 2016. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 53, e20200338, 2020.
- REIS, G.J. *et al.* Diferenciais intraurbanos da sífilis congênita: análise preditiva por bairros do Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, 2018.
- RONCALLI, A.G. *et al.* Effect of the coverage of rapid tests for syphilis in primary care on the syphilis in pregnancy in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 55, p. 94, 2021.
- ROWE, C. R. *et al.* Congenital syphilis: a discussion of epidemiology, diagnosis, management, and nurses' role in early identification and treatment. *Advances in Neonatal Care - Official Journal of the National Association of Neonatal Nurses*, v. 18, p. 438, 2018.
- SANTOS, R.R. *et al.* Diagnostic and therapeutic knowledge and practices in the Management of congenital syphilis by pediatricians in public maternity hospitals in Brazil. *International Journal of Health Services*, v. 1, 2017.
- SEABRA, I. *et al.* Spatial scenery of congenital syphilis in Brazil between 2007 and 2018: an ecological study. *BMJ open*, v. 12, e058270, 2022.
- SILVA, A.A.O. *et al.* Spatiotemporal distribution analysis of syphilis in Brazil: cases of congenital and syphilis in pregnant women from 2001–2017. *PlosOne*, v. 17, e0275731, 2022.
- SILVA, M.J.N.D.A. *et al.* Distribuição da sífilis congênita no estado do Tocantins, 2007-2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, e2018477, 2020.
- SOARES, K.K.S. *et al.* Spatial analysis of syphilis in pregnancy and congenital syphilis in the state of Espírito Santo, Brazil, 2011-2018. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, 2020.
- SOUZA, C.D.F. *et al.* Spatiotemporal clustering, social vulnerability and risk of congenital syphilis in northeast Brazil: an ecological study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 114, p. 657, 2020.
- TEIXEIRA, L.O. *et al.* Tendência temporal e distribuição espacial da sífilis congênita no estado do Rio Grande do Sul entre 2001 e 2012. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, p. 2587, 2018.
- TSAI, S. *et al.* Syphilis in pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*, v. 74, p. 557, 2019.

UKU, A., *et al.* Syphilis in pregnancy: the impact of "the Great Imitator". *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, v. 259, p. 207, 2021.

VALENTIM, R.A.M *et al.* Stochastic Petri net model describing the relationship between reported maternal and congenital syphilis cases in Brazil. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, v. 22, 2022.

CAPÍTULO 8

TUBERCULOSE PULMONAR: TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E A CONTRIBUIÇÃO DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO

EDUARDA RENATA MUCHAK¹
MAYARA GABRIELLE DOS SANTOS¹
ANGELA REKSIDLER BRAGA²

1. Discente – Farmácia do Centro Universitário Santa Cruz de Curitiba.
2. Docente – Farmácia do Centro Universitário Santa Cruz de Curitiba.

PALAVRAS-CHAVE

Tuberculose; Atenção farmacêutica; Mycobacterium tuberculosis.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pela micobactéria *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), também denominada bacilo de Koch, responsável por acometer principalmente os pulmões. A principal forma de transmissão da doença é através das vias aéreas com a inalação de gotículas contaminadas com o bacilo de Koch (SILVA *et al.*, 2020). A doença está presente na humanidade há milhares de anos, sendo encontrados relatos em análises arqueológicas de múmias, entretanto, o agente causador foi descoberto há cerca de um século (NICOLETTI *et al.*, 2020).

Os casos de TB, em 2015, ultrapassaram os de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (NICOLETTI *et al.*, 2020). No ano de 2015, cerca de 10,4 milhões de pessoas desenvolveram a TB no mundo todo. Dentre estas, 580 mil na forma da TB multirresistente (TB MDR) ou TB resistente à rifampicina (TB RR), sendo que 1,4 milhões de pessoas morreram da doença. O Brasil faz parte dos 30 países de alta carga para TB e TB-HIV (BRASIL, 2019). No Brasil, em 2022, foram contabilizados 78.057 novos casos de pessoas com TB (36,6 casos por 100 mil habitantes), superando os anos anteriores (BRASIL, 2023).

Uma grande preocupação em relação à TB é a resistência medicamentosa, que está aumentando exponencialmente. Estudos mostram que a resistência está relacionada a fatores como tratamento inadequado, uso irregular dos medicamentos, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, baixa adesão à terapia farmacológica e abandono do tratamento (BRASIL, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2021).

A TB ainda se configura como um problema de saúde pública mundial, exigindo aprimoramento de estratégias para o seu controle. O

profissional farmacêutico possui uma vasta importância no combate à TB, visto que é o profissional qualificado para acompanhar o paciente durante o tratamento farmacológico, auxiliando no uso do medicamento e avaliando sua eficácia, efeitos adversos e interações medicamentosas com alimentos e outras drogas (BORGES *et al.*, 2021). A prática da atenção farmacêutica possibilita ao farmacêutico interagir diretamente com o paciente, estando apto para atender às suas necessidades relacionadas aos medicamentos, realizando o acompanhamento farmacoterapêutico e o uso racional de medicamentos (COSTA *et al.*, 2021), contribuindo, inclusive, na adesão do paciente a terapia farmacológica e, conseqüentemente, na prevenção da disseminação de bactérias resistentes a antibióticos.

Portanto, este estudo possui o objetivo de realizar um estudo de revisão sobre a TB e a atenção farmacêutica prestada aos pacientes com TB pulmonar.

MÉTODO

Trata-se pesquisa bibliográfica do tipo narrativa e de natureza descritiva e explicativa, utilizando o método de pesquisa bibliográfica, pela possibilidade de analisar referências publicadas em estudos já realizados. Portanto, esta pesquisa visa analisar a TB pulmonar, o bacilo Mtb, assim como a contribuição do profissional farmacêutico no combate e no tratamento farmacoterapêutico da TB.

Para a busca de artigos foram utilizadas as bases bibliográficas PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados, em sua maior parte, nos anos de 2015 a 2023, nos idiomas português e inglês, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e disponibilizados na íntegra. Na busca, foram utilizados os descritores:

Mycobacterium tuberculosis, tuberculose, medicamentos antituberculosos e atenção farmacêutica. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: TB, Diagnóstico da TB pulmonar, Tratamento farmacológico da TB pulmonar, Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol, Resistência bacteriana aos fármacos de primeira linha no tratamento da TB pulmonar e fatores associados e a Contribuição do farmacêutico no tratamento efetivo da TB pulmonar.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tuberculose

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a TB é considerada uma das principais causas de problemas de saúde e mortes ao redor do mundo. A doença era a principal causa de morte por consequência de um único agente infeccioso até a chegada da pandemia de Covid-19 (WHO, 2022).

Acredita-se que o gênero *Mycobacterium* tenha se originado há mais de 150 milhões de anos e estima-se que entre 15 e 20 mil anos atrás o ancestral comum do Mtb possa ter surgido e desde então o Mtb encontra-se frequentemente na humanidade (MASSABNI *et al.*, 2019). O bacilo de Koch, em encontro com a espécie humana, desenvolveu adaptações para uma melhor adequação ao seu novo hospedeiro, o homem. Encontrou nos pulmões um microecossistema conveniente para a sua sobrevivência, um ambiente úmido, quente, arejado e sombrio (BERTOLLI FILHO, 2001).

O bacilo Mtb é Álcool-Ácido Resistente (BAAR), e sua parede celular é constituída

majoritariamente por ácidos micólicos (ácidos graxos de cadeia longa) que formam uma barreira hidrofóbica que lhe resulta em uma resistência à dessecação, descoloração por álcool-ácido, agentes químicos e aos antibióticos. Embora seja raramente corado pelo método de gram, é tido como uma bactéria gram-positiva por conta das características de sua parede celular (COELHO *et al.*, 2006). A bactéria da TB é definida como um bacilo imóvel, sendo reto ou então ligeiramente curvo, não encapsulado, não esporulado, medindo de 1 a 10 µm de comprimento por 0,2 a 0,6 µm de largura (GRATÃO *et al.*, 2021).

O gênero *Mycobacterium* pertence à família *Mycobacteriaceae*, que compreende mais de 100 espécies. A espécie Mtb é responsável por cerca de 98,5% dos casos de infecção de TB (MASSABNI *et al.*, 2019).

A TB pulmonar é a forma mais comum da doença, porém, outras formas podem ser desenvolvidas. A TB extrapulmonar pode afetar os gânglios linfáticos, cavidade pleural, regiões osteoarticular, cutânea, abdominal, linfática e meningoencefálica e atinge cerca de 15 a 20% de todos os casos da doença (MASSABNI *et al.*, 2019).

Diagnóstico da TB pulmonar

Os testes mais empregados para o diagnóstico da TB pulmonar são a baciloscopia e a cultura de escarro (MALACARNE *et al.*, 2019). A baciloscopia constitui a técnica de identificação mais utilizada no mundo, após coloração específica que possibilita a visualização do bacilo e permite detectar de 60 a 80% dos casos de TB pulmonar (COSTA *et al.*, 2018). Embora seja um método rápido e de baixo custo, sua sensibilidade varia de 40 a 60% e pode ser menor em pacientes com coinfeção por HIV. Para otimizar os resultados, são recomendadas duas a três amostras de escarro, com pelo menos

uma coleta no início da manhã e um volume ideal de 5-10 mL. A microscopia de fluorescência e centrifugação/sedimentação do escarro pode aumentar a sensibilidade da baciloscopia (SILVA *et al.*, 2021).

A cultura do escarro é considerada padrão-ouro para o diagnóstico da TB, podendo ser realizada em meio sólido ou líquido. Além de detectar o Mtb, oferece a relação de sensibilidade a certos antibióticos. Esse método deve ser feito em todos os casos de suspeita de tuberculose, mesmo com teste rápido molecular (TRM-TB) negativo, persistência de sintomas e resistência à rifampicina (RONDON *et al.*, 2022). O processo de cultivo de micobactérias para diagnóstico de tuberculose passa por cinco etapas: pré-tratamento, fluidificação e descontaminação, sementeira, incubação e leitura do resultado (COSTA *et al.*, 2018). Detecta entre 70 e 90% dos casos e apresenta praticamente 100% de especificidade, entretanto, as culturas em meio sólido devem ser incubadas a 37 °C e observadas semanalmente até o aparecimento de colônias, podendo levar de 14 a 60 dias para obtenção do diagnóstico (MALACARNE *et al.*, 2019).

A fim de diminuir o tempo do diagnóstico e também do início do tratamento, a OMS aprovou e recomendou a implantação do teste rápido molecular (TRM). O Xpert MTB/RIF é uma técnica baseada na amplificação de recebimento nucleicos para a detecção do DNA dos bacilos do complexo Mtb e triagem de cepas resistentes à rifampicina. Está indicado para o diagnóstico de casos novos de TB pulmonar e laríngea em adultos e adolescentes, com sensibilidade em torno de 90%. No Brasil recebeu a denominação de TRM-TB (SILVA *et al.*, 2021).

Na TB, a radiografia de tórax é o método de escolha devido a facilidade de execução, baixo custo e baixa dose de radiação. Embora tenha

baixa especificidade diagnóstica, a radiografia é útil na definição da forma de apresentação, na avaliação de comorbidades e na evolução durante o tratamento (SILVA *et al.*, 2021).

Tratamento farmacológico da TB pulmonar

O tratamento da TB tem como propósito a cura e a redução da transmissão da doença. Os medicamentos antituberculosos, para serem mais efetivos, devem possuir a competência de restringir os bacilos de Koch, para interromper a transmissão da doença e prevenir a seleção de cepas resistentes aos medicamentos (RABAH *et al.*, 2017). Os medicamentos considerados agentes de primeira linha para o tratamento da TB são: isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol.

No Brasil, os medicamentos para o tratamento da TB são gratuitos e disponibilizados no Sistema Único de Saúde (SUS). Atualmente, o esquema de tratamento é padronizado, sendo utilizado por um período de seis meses. O tratamento é realizado em duas fases: a fase intensiva (ataque), que corresponde a dois meses de tratamento e tem o objetivo de diminuir a maior quantidade de bacilos possíveis, e a fase de manutenção, que visa eliminar os bacilos latentes ou persistentes e diminuir as chances da doença reaparecer, esta fase possui duração de quatro meses (BRASIL, 2019).

O esquema básico padronizado é utilizado para todas as formas da doença, pulmonar e extrapulmonar, exceto em pacientes com meningoencefálica e osteoarticular. Em crianças acima de 10 anos e adultos com a doença ativa e sem suspeita clínica de resistência aos antibióticos, deve ser aplicado o esquema básico (BRASIL, 2019).

Nos primeiros dois meses de fase intensiva são utilizados comprimidos em doses fixas

combinadas (DFC) de rifampicina-isoniazida-pirazinamida-etambutol (rifampicina: 150 mg, isoniazida: 75 mg, pirazinamida: 400 mg, etambutol: 275 mg). Após o término desta fase, entra a fase de manutenção, sendo quatro meses com o esquema de rifampicina-isoniazida (BRASIL, 2019; RABAHI *et al.*, 2017).

Em casos de TB em crianças menores de 10 anos, o tratamento é realizado com três medicamentos, na fase intensiva: rifampicina-isoniazida-pirazinamida; na fase de manutenção: rifampicina-isoniazida (BRASIL, 2019). Convencionou-se desta forma para o menor risco de desenvolvimento de resistência à isoniazida para pacientes infantis, que normalmente possuem uma menor carga bacilar. Também é considerado o risco de alterações visuais que são causadas pelo uso do medicamento etambutol (RABAHI *et al.*, 2017).

Os medicamentos utilizados possuem uma grande eficácia no tratamento farmacológico, entretanto, os fármacos aplicados podem produzir interações medicamentosas indesejáveis entre si e com outros medicamentos que estão em uso pelo paciente, podendo interferir nas concentrações séricas dos medicamentos alterando assim a sua eficácia (ARBEX *et al.*, 2010).

Isoniazida

Utilizada desde 1952, é um dos fármacos mais importantes no tratamento da TB. É uma pró-droga que requer ser biotransformada por meio da enzima catalase-peroxidase (KatG) dentro do Mtb para atividade bactericida, produzindo radicais reativos de oxigênio (superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrato) e radicais orgânicos que possuem o objetivo de inibir a formação do ácido micólico, do qual é um componente essencial da parede da bactéria. A resistência à isoniazida se dá através de mutações na KatG, o que minimiza a sua

atividade e resulta no empecilho da conversão do pró-fármaco para o seu metabólito ativo (ARBEX *et al.*, 2010).

O medicamento isoniazida é um inibidor das famílias CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1 do sistema citocromo P450 (CYP450) e possui um efeito mínimo na família CYP3A. Em recorrência a esta ação inibidora, pode elevar a concentração plasmática de certos medicamentos em níveis tóxicos. Fenitoína e carbamazepina podem ter suas concentrações plasmáticas ampliadas com uso da isoniazida, o que também pode ocorrer com diazepam, triazolam, teofilina, ácido valpróico, dissulfiram, acetaminofeno e anticoagulantes orais. Além destes medicamentos, o uso da isoniazida com levodopa pode ocasionar hipertensão, palpitações e rubor facial (ARBEX *et al.*, 2010).

Rifampicina

A rifampicina é o fármaco mais importante no tratamento da TB, sendo utilizado desde 1966. O mecanismo de ação da droga acontece inibindo a transcrição gênica do Mtb, liga-se na subunidade beta da RNA polimerase DNA dependente, impossibilitando a síntese de RNA mensageiro e diminuindo a síntese de proteínas da bactéria (ARBEX *et al.*, 2010; CETRANGOLO, 2018).

A maioria dos casos de resistência à rifampicina ocorre por mutações no gene *rpoB*, que codifica a para a subunidade beta da RNA polimerase, resultando em alterações que diminuem a sua afinidade ao fármaco ocorrendo a resistência a droga (CETRANGOLO, 2018).

A rifampicina é um grande indutor do CYP450, incluindo as subfamílias CYP3A e CYP2C. O fármaco pode aumentar o metabolismo de inúmeros medicamentos que são metabolizados pelo CYP450 se utilizados de forma concomitante. Ocorre interação entre a rifampicina e a enzima UDP-glicuroniltrans-

ferase, o mesmo induz esta enzima fazendo com que vários medicamentos possam ter seus níveis plasmáticos reduzidos quando administrados juntos (ARBEX *et al.*, 2010).

Pacientes com diabetes mellitus, câncer e AIDS que são acometidos pela doença sofrem um agravamento durante o tratamento, visto que os medicamentos antirretrovirais e hipoglicemiantes orais interagem com os medicamentos do esquema de tratamento, sobretudo com a rifampicina (ROCHA *et al.*, 2015).

Pirazinamida

A pirazinamida foi introduzida no tratamento da TB em 1952. É uma droga derivada do ácido nicotínico e possui uma forte ação esterilizante em meio ácido no interior dos macrófagos e nas zonas de inflamação aguda (ARBEX *et al.*, 2010). Quando incluída no esquema de tratamento da TB, houve redução no tempo de tratamento de doze meses para seis meses (LIMA *et al.*, 2011).

O seu mecanismo de ação ainda não é completamente conhecido, entretanto, acredita-se que o composto entre no bacilo passivamente, sendo convertido em ácido pirazinóico através da ação da enzima pirazinamidase. O ácido pirazinóico se concentra no citoplasma da bactéria, o que resulta em uma diminuição do pH intracelular até ocorrer a inativação das enzimas, que são necessárias para a formação de lipídeos da bactéria (BARBOSA *et al.*, 2023).

A resistência à pirazinamida acontece por mutações no gene *pnc*, que codifica a enzima nicotinamidase/pirazinamidase, tornando-a inaccessível e impedindo a transformação da pirazinamida em sua forma ativa, o ácido pirazinóico (ARBEX *et al.*, 2010).

Rifampicina, isoniazida, probenecida e etionamida são medicamentos que podem resultar na potencialização dos efeitos tóxicos da pirazinamida, como, por exemplo, hepatoto-

xicidade. Em casos de pacientes em tratamento de gota, o medicamento pirazinamida pode aumentar a concentração do ácido úrico, sendo necessária uma avaliação de análise para um possível ajuste nas doses de alopurinol e colchicina (ARBEX *et al.*, 2010).

Etambutol

Sendo utilizado no tratamento da TB desde 1966, o etambutol é um fármaco bacteriostático que possui ação contra multiplicação dos bacilos por interferir na biossíntese do componente arabinogalactana da parede celular da Mtb (PALOMINO *et al.*, 2014). A droga inibe a enzima arabinosil transferase, que media a polimerização de arabinose para arabinogalactano (BARBOSA *et al.*, 2023). A resistência do etambutol tem sido associada às mutações do gene *embB* que codifica a enzima arabinosil transferase (PALOMINO *et al.*, 2014).

O uso de antiácidos com o etambutol pode resultar em uma redução de 28% na concentração do fármaco. Em uso concomitante com a etionamida, pode ficar intensificado aos efeitos tóxicos da droga (ARBEX *et al.*, 2010).

As reações adversas ou interações dos fármacos utilizados na TB podem alterar o tratamento ou até mesmo levar à descontinuação da terapêutica. As reações adversas estão relacionadas a vários fatores, como dose, horários administrados dos fármacos, idade, estado nutricional, doenças ou disfunções preexistentes. As reações adversas podem resultar na desistência no tratamento, entretanto, esta atitude pode trazer sérias consequências como resistência adquirida, falência do tratamento, aumento dos casos da doença e morte (ARBEX *et al.*, 2010).

Um estudo realizado por Vieira *et al.* (2018) constatou a necessidade de levar conhecimento aos pacientes em relação às possíveis reações adversas que podem ocorrer durante o

tratamento e as consequências da interrupção do mesmo.

Quando o tratamento da doença é supervisionado de forma adequada as taxas de abandono diminuem e resultam em ótimos resultados, pois permite uma ação corretiva imediata, se necessário, ao identificar a tentativa de abandono do tratamento (VIEIRA *et al.*, 2018).

Resistência bacteriana aos fármacos de primeira linha no tratamento da TB pulmonar e fatores associados

A resistência bacteriana aos fármacos tem contribuído para o aumento de óbitos e o reaparecimento da TB. As principais causas para o desenvolvimento da resistência envolvem tratamento inadequado, dificuldades de acesso aos serviços de saúde, baixa adesão ao tratamento e a vulnerabilidade do sistema de saúde do Brasil para manejar os casos de TB (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Souza *et al.* (2017) identificaram os principais fatores associados à dificuldade de adesão ao tratamento e que contribuem para o abandono da terapia: falta de informação do paciente e dos familiares, uso de álcool e drogas ilícitas, barreiras sociais, econômicas, culturais, demográficas e cultural, escolaridade e problemas relacionados aos fármacos.

Os casos de resistência são classificados com relação à sensibilidade do Mtb às medicações de primeira e segunda linha:

- TB monorresistente: o bacilo é resistente a um fármaco do tratamento da TB de primeira linha;

- TB polirresistente: ocorre quando o bacilo é resistente a mais de um fármaco do tratamento de primeira linha (com exceção da isoniazida e rifampicina sendo considerado multirresistência) (RABAHI *et al.*, 2017);

- TB MDR: o bacilo é resistente à rifampicina e isoniazida, os dois medicamentos mais importantes no tratamento da TB (BRASIL, 2019; RABAHI *et al.*, 2017);

- TB RR: resistência ao fármaco rifampicina identificada através do TRM-TB (BRASIL, 2019; RABAHI *et al.*, 2017).

O uso inadequado dos fármacos de primeira linha para o tratamento da TB contribui de forma direta para surgimento de bactérias resistentes a um ou mais fármacos. O abandono do tratamento muitas vezes ocorre pela melhora da sintomatologia clínica, que dá a falsa sensação ao paciente de que ele está curado no início do tratamento, porém o paciente continua doente e não deixa de ser fonte de contágio (NICOLETTI *et al.*, 2020; BARRETO, 2022). Após a adesão ao tratamento farmacológico, a transmissão e os sintomas da doença tendem a diminuir gradualmente em dias, entretanto, com a repentina melhora, os pacientes acreditam estar curados e abandonam o tratamento e, conseqüentemente, contribuem para o desenvolvimento de bacilos resistentes (POERSCH *et al.*, 2021). Além disso, o abandono do tratamento também pode resultar no reaparecimento da TB, dificultando o processo de cura e elevando o tempo e o custo do tratamento (BARRETO, 2022).

Contribuição do farmacêutico no tratamento efetivo da TB pulmonar

A associação medicamentosa adequada, doses corretas e uso por tempo suficiente, com supervisão da tomada dos medicamentos, são os meios para evitar a persistência bacteriana e o desenvolvimento de resistência às drogas, assegurando, assim, a cura do paciente (CHIRINOS & MEIRELLES, 2011).

O farmacêutico, como profissional, constitui uma peça muito importante no combate à TB, dispensando e orientando os pacientes quanto à

medicação a ser utilizada, prestando a chamada atenção farmacêutica aos pacientes, auxiliando-os quanto à administração correta e forma de armazenamento dos fármacos, possíveis interações farmacológicas e com alimentos, apoiando no reconhecimento de reações adversas a fim de manter a adesão ao tratamento. Assim, o profissional reduz o possível abandono da terapêutica, contribuindo, dessa forma, com a redução do número de contágios e combatendo o surgimento da resistência bacteriana (NICOLETTI *et al.*, 2020).

A atenção farmacêutica é um conjunto de medidas promovidas por um farmacêutico, em colaboração com outros profissionais de saúde, como prestador responsável do tratamento medicamentoso, proporcionando a farmacoterapia racional e alcançando resultados concretos na busca por melhores resultados clínicos para proporcionar uma melhoria da qualidade de vida deste usuário. O farmacêutico presta informações e orientações e educa sobre o uso dos medicamentos (COSTA *et al.*, 2021; ARAÚJO *et al.*, 2023).

Através do trabalho do farmacêutico, pode-se melhorar a adesão do tratamento, reduzir custo do sistema de saúde, monitorar tanto interações medicamentosas quanto reações adversas e proporcionar o uso racional de medicamentos (GIACOMETTI *et al.*, 2021), além de contribuir no combate à resistência medicamentosa e na redução do contágio. Clark *et al.* (2007) demonstraram que a adesão dos pacientes ao tratamento da TB melhorou quando um farmacêutico forneceu educação ao paciente sobre o uso de medicamentos.

A atuação do profissional farmacêutico é essencial para o combate a esta crescente problemática apresentada, para isso é necessário que o farmacêutico tenha conhecimento da TB

e dos seus esquemas terapêuticos para orientar o paciente, auxiliando-o no longo período de tratamento, assistindo-o e fortalecendo o vínculo farmacêutico-paciente durante a prestação das ações da atenção farmacêutica. Dessa forma, o farmacêutico tem papel estratégico na melhora dos sintomas e no processo de cura do paciente com TB (BORGES *et al.*, 2021). Entretanto, para que todo esse processo se torne possível, é imprescindível que o profissional seja consciente de suas atribuições e capacidades e se mantenha constantemente atualizado e qualificado (NICOLETTI *et al.*, 2020). Os farmacêuticos devem ter ciência do impacto que podem ter na educação do público sobre esta doença.

CONCLUSÃO

O uso inadequado dos fármacos de primeira linha para o tratamento da TB pulmonar contribui de forma direta para o desenvolvimento de bacilos resistentes a um ou mais fármacos, além de favorecer o contágio da doença, prolongar o processo de cura e aumentar os custos do tratamento.

A falta de adesão ou abandono do tratamento e a carência de informações dos pacientes em relação aos medicamentos e em relação à própria doença representam um desafio no controle da TB. Neste sentido, os farmacêuticos podem ser atores-chave na prevenção e tratamento da TB promovendo, através de ações de atenção farmacêutica, a melhora na adesão farmacológica, avaliando os pacientes quanto aos fatores de risco para doença resistente, fornecendo informações sobre controle e prevenção da doença e monitorando eficácia, efeitos adversos e interações medicamentosas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, M.B. *et al.* Assistência farmacêutica ao surdo: uma revisão de literatura. *Investigação, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 12, p. e2812139452, 2023.

ARBEX, M.A. *et al.* Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais-parte 1: fármacos de primeira linha. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 36, p. 626, 2010.

BARBOSA, B.E.S. *et al.* Tuberculose: novas perspectivas terapêuticas. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 23, 2023.

BARRETO, S.A.S. Principais causas da não adesão ao tratamento da tuberculose na perspectiva da atenção farmacêutica: uma revisão de literatura [trabalho de conclusão de curso]. Governador Mangabeira: Centro Universitário Maria Milza, 2022.

BERTOLLI FILHO, C. História social da tuberculose e do tuberculoso: 1900-1950. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2001.

BORGES, L.P.S. *et al.* O papel do farmacêutico no cuidado ao paciente com tuberculose: revisão integrativa da literatura. *Research, Society And Development*, v. 10, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

CETRANGOLO, N. Prevalência da *Micobacterium tuberculosis* em pacientes HIV em relação à sensibilidade da Rifampicina no Genexpert no HUGG [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, 2018.

CHIRINOS, N.E.C. & MEIRELLES, B.H.S. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. *Texto & Contexto-Enfermagem*, v. 20, p. 599, 2011.

CLARK, P.M. *et al.* Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 64, p. 497, 2007.

COELHO, F.S. *et al.* Etiologia. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 5, 2006.

COSTA, M.C.V. *et al.* Pharmaceutical assistance, pharmaceutical care and the role of the pharmaceutical professional in basic health care. *Brazilian Journal Of Health Review*, v. 4, p. 6195, 2021.

COSTA, R.R. *et al.* Diagnóstico laboratorial da tuberculose: revisão de literatura. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 28, S280525, 2018.

GIACOMETTI, M.T. *et al.* Atenção farmacêutica no tratamento de tuberculose. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 7, p. 296, 2021.

GRATÃO, A.K.S. *et al.* Incidência da tuberculose na região Norte Brasileira nos anos de 2016 a 2019. *JNT - Facit Business and Technology Journal*, v. 1, 2021.

LIMA, C.H.S. *et al.* Pirazinamida: um fármaco essencial no tratamento da tuberculose. *Revista Virtual de Química*, v. 3, p. 159, 2011.

MALACARNE, J. *et al.* Desempenho de testes para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em populações indígenas no Brasil: a contribuição do teste rápido molecular. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 45, 2019.

MASSABNI, A.C. *et al.* Tuberculose: história e evolução dos tratamentos da doença. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, v. 22, p. 6, 2019.

NICOLETTI, G.P. *et al.* The importance of pharmaceutical professionals in the tuberculosis healing process. *Brazilian Journal Of Development*, v. 6, p. 85213, 2020.

OLIVEIRA, C.C. *et al.* Tuberculose resistente e multirresistente no Brasil. *Revista Unimontes Científica*, v. 23, 2021.

PALOMINO, J. *et al.* Drug resistance mechanisms in mycobacterium tuberculosis. *Antibiotics*, v. 3, p. 317, 2014.

POERSCH, K. *et al.* Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: estudo de casos e controles. *Cadernos de Saúde Coletiva*, v. 29, p. 485, 2021.

RABAHI, M.F. *et al.* Tuberculosis treatment. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, p. 472, 2017.

ROCHA, J.L. *et al.* Farmacovigilância em tuberculose: relato de uma experiência no Brasil. *Vigilância Sanitária em Debate*, v. 3, p. 131, 2015.

RONDON, M.M. *et al.* Tuberculose pulmonar: da etiologia ao tratamento. In: LEITE, C.Q. *et al.*, organizadores. *Alergologia & pneumologia: abordagens clínicas e preventivas*. Guarujá: Científica Digital, 2022.

SILVA, D.R. *et al.* Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the brazilian thoracic association. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, 2021.

SILVA, I.P. *et al.* Problemas relacionados à farmacoterapia e intervenções farmacêuticas em indivíduos com tuberculose. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde*, v. 22, p. 60, 2020.

SOUZA, A.C.S. *et al.* Dificuldades na adesão do plano de tratamento pelo paciente com tuberculose. *Cadernos de*

Graduação: Ciências Biológicas e de Saúde Unit, v. 4, p. 297, 2017.

VIEIRA, F.L.C. *et al.* Efeitos colaterais e os desfechos clínicos do tratamento da tuberculose em pacientes atendidos no programa de controle da tuberculose de

Montes Claros-MG. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 15, p. 2008, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization, 2022.

CAPÍTULO 9

DIAGNÓSTICO E ABORDAGEM AO PORTADOR DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

MARIA ALICE DA SILVA GONÇALVES COSTA¹
ATHOS GUIMARÃES SOARES¹
LUIZ FILIPE CARVALHO SILVA¹
SARA MONTEIRO DE MOURA¹

1. Discente – Medicina do Centro Universitário de Caratinga – UNEC.

PALAVRAS-CHAVE

HIV; Síndrome da imunodeficiência adquirida; Imunossupressão.

INTRODUÇÃO

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), no geral, são patologias cuja principal via de contaminação é o sexo oral, anal ou vaginal desprotegido ou com o uso incorreto do preservativo. A transmissão por via sexual é a principal forma de contágio, mas também há outras vias, como a congênita que se caracteriza pela transmissão de mãe para os filhos ao longo da gestação, do parto ou da amamentação (MOLEIRO *et al.*, 2015; BRASIL, 2020; LOPES *et al.*, 2019).

As ISTs podem ser causadas por diversos microrganismos, como vírus, bactérias e fungos. Devido a essa variabilidade de agentes etiológicos, torna-se complexa a caracterização dessas infecções, pois apresentam diversas manifestações clínicas. Desse modo, para tornar o entendimento mais palpável, classificou-se as doenças em dois grandes grupos: as doenças incuráveis controláveis, composto pelos portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV); e as doenças curáveis, como gonorreia, tricomoníase, clamídia e a sífilis (BRASIL, 2020; SILVA *et al.*, 2021; DOMINGUES *et al.*, 2021).

As ISTs são responsáveis por afetar o indivíduo no meio social e na saúde, causando impactos sobre a vida reprodutiva, provocando quadros de infertilidade, gestações e partos de alto risco e em casos extremos podem levar à morte fetal. Dentre elas, a infecção pelo HIV ainda é umas das mais preocupantes, principalmente, pela disseminação descontrolada, por ainda não possuir cura e por ser rodeada de tabus sociais (LOPES *et al.*, 2019; DOMINGUES *et al.*, 2021; WHO, 2023).

Ainda hoje, observa-se a associação de forma errônea entre o HIV e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) como se fossem sinônimos. Entretanto, tais termos

possuem significados diferentes: o primeiro é apenas o agente etiológico da doença que é a AIDS. Logo, a AIDS se refere às manifestações clínicas geradas pela infecção do HIV, vírus que provoca um prejuízo imunológico importante por agir na depleção de forma seletiva aos linfócitos CD4+, também denominados de T4 ou T-helper (LOPES *et al.*, 2019; VERONESI & FOCACCIA, 2021; FERNANDES & CORREIA, 2022).

O vírus do HIV é considerado um dos maiores problemas de saúde pública, uma vez que atinge cerca de 38 milhões de pessoas em todo mundo, sendo responsável, ao todo, por aproximadamente 33 milhões de mortes. No Brasil, de acordo com o sistema de Agravos de Notificação (SINAN), mais de 400 mil casos foram registrados no período de 2007 a 2022 (BRASIL, 2021; BRASIL, 2022; FERNANDES & CORREIA, 2022; UNAIDS, 2023).

Apesar dos números assustadores a respeito do HIV, atualmente, com o desenvolvimento de novas tecnologias, estudo, disseminação da informação, acesso à prevenção, diagnóstico e tratamento, as mortes decorrentes de infecções oportunistas e pelo HIV/AIDS estão diminuindo. Dessa forma, considera-se a infecção pelo HIV uma condição de saúde crônica negociável, pois, ainda que não possua cura, é passível de controle por meio de antirretrovirais (ARV) e da terapia antirretroviral (TARV), que controlam a replicação viral, permitindo a prevenção da transmissão e proporcionando melhor qualidade e longevidade de vida para aquelas pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) (VERONESI & FOCACCIA, 2021; BRASIL, 2023; WHO, 2023).

Devido à magnitude de problemas que a infecção pelo HIV causa, torna-se importante o estudo sobre a epidemiologia dessas doenças, fisiopatologia, características clínicas especí-

ficas, tratamento imediato, aconselhamento pós-infecção e prevenção. Tais questões são cruciais para que seja possível alcançar o diagnóstico, mas também para que sejam rompidas as barreiras socioculturais da doença que é passível de controle (DANIEL & PARKER, 2018; BRASIL, 2023; DOMINGUES *et al.*, 2021).

Considerando a relevância social e médica do tema e sua inserção em um contexto de preconceitos e dificuldade de aceitação da doença, o presente estudo propõem uma avaliação mais fácil e clara da doença para os profissionais da área da saúde, abordando o paciente portador do HIV de forma certa e humanizada. Destacou-se a necessidade e importância do conhecimento acerca da fisiopatologia, contágio, manifestações clínicas e manejo da doença, focando na importância de realização de diagnóstico precoce, tratamento, medicamento e acompanhamento multiprofissional em prol de maior adesão terapêutica e remissão da doença.

EPIDEMIOLOGIA

Nos anos 1980 houve uma grande epidemia nos Estados Unidos da América que matou milhares de pessoas. Inicialmente, possuía causas desconhecidas e levava os pacientes rapidamente ao óbito após o desenvolvimento de doenças secundárias, ditas oportunistas, como pneumonia, tuberculose e diarreia. A nova doença era pautada por questões que englobavam não somente características biológicas, mas também socioculturais que associavam a contaminação às pessoas homossexuais do sexo masculino (DANIEL & PARKER, 2018; SILVA & CUETO, 2018; FERNANDES & CORREIA, 2022).

Diversas pesquisas foram iniciadas com o intuito de identificar rapidamente meios de

transmissão, agente etiológico e mecanismos que causavam severas debilitações aos infectados. Após alguns anos de estudo, descobriu-se que o causador da doença era um vírus, posteriormente denominado HIV, responsável por suprimir o sistema imunológico dos humanos e que sua transmissão ocorre por contato sanguíneo ou fluidos corporais de um indivíduo contaminado com outro saudável (LOPES *et al.*, 2019; VERONESI & FOCACCIA, 2021; FERNANDES & CORREIA, 2022).

Após mais de 40 anos da descoberta do HIV, a infecção causada pelo vírus ainda é um dos maiores problemas de saúde pública do Brasil e do mundo. De acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), em 2021, havia cerca de 38,4 milhões de pessoas infectadas pelo HIV, sendo 54% deste total ocupado por mulheres e meninas. No Brasil, os números relacionados ao HIV são alarmantes, cerca de 920 mil pessoas vivem atualmente com o vírus e dessas, 89% foram diagnosticadas e apenas 77% realizam o tratamento com antirretroviral (BRASIL, 2021; BRASIL, 2022; UNAIDS, 2023).

Ressalta-se que a infecção pelo HIV (gestantes ou não gestantes) e o desenvolvimento da AIDS são doenças que necessitam ser notificadas ao SINAN por fazerem parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças (BRASIL, 2017). Entretanto, muitos casos ainda são subnotificados, implicando diretamente no desconhecimento de informações que seriam importantes para traçar a epidemiologia da doença em relação a fatores como número totais de caso, taxa de sucesso do tratamento, entre outros (DOMINGUES *et al.*, 2021; BRASIL, 2022).

Acredita-se que no Brasil esteja ocorrendo uma queda no registro e número de casos de infecções de HIV e que desde 2012 esteja

ocorrendo um decréscimo na detecção da doença (BRASIL, 2021). Os boletins epidemiológicos publicados pelo Ministério da Saúde através do Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DATHI) corroboram esse dado, mostrando que em 2019 foram diagnosticados cerca de 38.327 novos casos de HIV/AIDS, apresentando uma taxa de detecção de 18,5 casos por 100 mil habitantes. Já em 2020, foram diagnosticados 30.638 novos casos da doença com taxa de detecção de cerca de 18,2 por 100 mil habitantes. Entretanto, tal queda está em investigação, principalmente, pelo fato de em 2021 o número de casos declarados tenha subido para 35.246 com taxa de detecção caindo para 14,5. Tais disparidades podem estar ocorrendo devido à subnotificação de casos ao longo da pandemia da Covid-19 em decorrência da sobrecarga dos serviços de saúde no primeiro ano pandêmico (PEREIRA *et al.*, 2018; BRASIL, 2021; BRASIL, 2022).

De acordo com relatório publicado pelo Ministério da Saúde em 2021, observa-se que a epidemia por regiões do país se concentra nas regiões Sudeste e Nordeste, acumulando um total de 21.256 casos no ano. Além disso, nota-se que o HIV ainda afeta mais homens (2,8 homens para cada mulher). Homossexuais ainda representam a maior parcela da população contaminada, representando cerca de 5.380 PVHA, enquanto os heterossexuais representavam 4.350. Jovens entre 20 e 34 anos e negros também são considerados grupos com maior incidência (BRASIL, 2021; BRASIL, 2022; SILVA *et al.*, 2023; FAVARATO *et al.*, 2023).

Sabe-se, que em relação às questões de gênero ocorrem comportamentos distintos em relação a homens e mulheres, principalmente no quesito cuidados com a saúde, que são mais presentes no sexo feminino, isso pode ter relação com menor prevalência nesse grupo. É

válido destacar que a doença não possui predileção a grupos específicos de risco, mas maior acometimento em detrimento do nível de informação e maior exposição ao risco (KNAUTH *et al.*, 2020; BRASIL, 2021; BRASIL, 2022; SILVA *et al.*, 2023).

FISIOPATOLOGIA

O HIV é o vírus da imunodeficiência adquirida com RNA de fita simples, pertencente à família *Retroviridae*, do gênero *Lentivirus*. A característica mais marcante deste vírus é seu tropismo pelos linfócitos TCD4 +, sendo responsável pela imunossupressão causada pela doença o que torna o indivíduo suscetível a outras infecções oportunistas. O HIV pode ser subdividido em dois tipos antigênicos: HIV1, que é o mais virulento e disseminado pelo mundo, e HIV2, que é menos patogênico (BRASIL, 2018; VERONESI & FOCACCIA, 2021).

A infecção pelo HIV em humanos se inicia após o contato com fluidos e mucosas contaminadas (sangue, sêmen, lubrificação vaginal ou leite materno), tanto com partículas livres virais como células imunitárias infectadas. Normalmente, a transmissão do vírus se dá por meio de relações sexuais desprotegidas, compartilhamento de seringas contaminadas e também na transmissão entre mãe e feto na gestação, parto ou amamentação (BRASIL, 2018; LOPES *et al.*, 2019; VERONESI & FOCACCIA, 2021; BRASIL, 2023).

O HIV, ao entrar no corpo de uma pessoa que previamente não era contaminada, inicia suas interações expondo em sua superfície a glicoproteína do envelope GP120 que reconhece e inicia as interações com as moléculas receptoras das células alvo, no caso os linfócitos TCD4+ em macrófagos. A ligação que se forma (gp120-DC4+) é de alta afinidade.

Após completada, ocorre a fusão das membranas, permitindo a entrada do capsídeo viral no citoplasma da célula alvo e posterior incorporação do DNA pró-viral à célula do hospedeiro. Dessa forma, ocorrerá replicação viral que levará que acarretará prejuízo funcional às células T CD4, culminando em apoptose celular e disseminação viral (BRASIL, 2018; VERONESI & FOCACCIA, 2021).

Sabe-se que a infecção aguda pelo HIV se inicia já nas primeiras semanas quando o vírus apresenta intensa atividade de replicação viral nos tecidos e células linfoides. Ao longo dessa fase, observa-se elevada carga viral do HIV, depleção dos linfócitos, principalmente dos T CD4 +, e também importante capacidade de o indivíduo transmitir o vírus (LOPES *et al.*, 2019).

O vírus HIV é o agente etiológico que pode gerar a doença propriamente dita, a AIDS. Esta última caracteriza-se pelo surgimento de manifestações de imunodeficiência avançada, deixando o indivíduo mais suscetível a infecções oportunistas ou neoplasias. Dessa forma, o indivíduo PVHA não necessariamente possui AIDS, mas o vírus, sem que ocorram manifestações clínicas caso realize a TARV corretamente (BRASIL, 2018; LOPES *et al.*, 2019; PINTO NETO *et al.*, 2021; BRASIL, 2023).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas iniciais da infecção pelo vírus HIV são variáveis e dependem de fatores como tempo decorrido após o contágio, quantidade de linfócitos T CD4 +, evolução natural da doença, presença de infecções oportunistas e uso de medicação. Inicialmente, o PVHA pode apresentar a chamada Síndrome Retroviral Aguda (SRA) que cursa com sintomas inespecíficos febre,

cefaleia, astenia, adenopatia, faringite, mialgia, anorexia, vômitos, perda de peso e depressão. A SRA atinge, principalmente, tecidos linfoides, provocando esplenomegalia e linfadenomegalia em cadeias cervicais, submandibulares, occipital e axilar (LOPES *et al.*, 2019; PINTO NETO *et al.*, 2021; BRASIL, 2023; FAVARATO *et al.*, 2023).

Devido à falta de sintomas específicos na SRA após infecção do HIV, a doença geralmente deixa de ser diagnosticada na forma aguda. Sabe-se que a SRA dura por cerca de três a quatro semanas após contato com o vírus e após esse período ocorre a fase de latência clínica com exame físico, geralmente, sem alterações (LOPES *et al.*, 2019; BRASIL, 2018; BRASIL, 2023).

A medida em que o tempo passa e a infecção progride com destruição das células T CD4+, os sintomas constitucionais podem aparecer e se tornar mais constante; dentre eles, ressalta-se emagrecimento, febre baixa persistente, sudorese, fadiga, diarreia crônica de origem inexplicada, cefaleia, alterações neurológicas e constantes infecções bacterianas (BRASIL, 2018; DIAS *et al.*, 2020; VERONESI & FOCACCIA, 2021).

DIAGNÓSTICO

Estima-se que no Brasil mais de 10% das pessoas com HIV não sabem o real status da sorologia para a doença. A realização de testagem para o vírus é o primeiro passo para que as pessoas consigam delimitar estratégias de prevenção em caso negativo ou de ações de tratamento e acompanhamento da doença em caso de resultado reagente. A estratégia para testagem do HIV objetiva um diagnóstico de qualidade, de forma precoce, segura e com rápida conclusão (BRASIL, 2023).

O Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DIAHV) disponibilizou em meados de 2020 um guia Rápido de Testagem Focalizada para o HIV capaz de auxiliar a traçar estratégias que guiem a detecção da doença por meio do rastreio do vírus. Dessa forma, para que se maximize a confiabilidade na emissão dos resultados e se obtenha o diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV real (evitando resultados falso negativos ou falso positivos), o Ministério da Saúde indica a realização de procedimentos sequenciados para o diagnóstico de infecção para o HIV, incluindo pelo menos dois testes, um inicial e outro mais específico para complementar o resultado do primeiro (BRASIL, 2018; MAGNABOSCO *et al.*, 2018; KNAUTH *et al.*, 2020; BRASIL, 2023).

Os testes rápidos (TR), geralmente, são aqueles mais utilizados da triagem inicial para a detecção do HIV. Tais testes costumam ser os mais escolhidos por serem imunoenaios simples que utilizam sangue total por punção digital ou amostra de fluidos orais, que podem ser realizados em ambiente laboratorial ou não e são capazes de prover um resultado em até 30 minutos. Além dos TR, há os autotestes, que são similares, mas que podem ser realizados pela própria pessoa em qualquer local ou momento conveniente. Dessa forma, é possível realizar a detecção da doença de forma rápida, em ambientes laboratoriais e não laboratoriais de modo a ampliar o acesso ao diagnóstico precoce (BRASIL, 2018; KNAUTH *et al.*, 2020; FERNANDES & CORREIA, 2022; BRASIL, 2023).

De acordo com o Ministério da Saúde, o diagnóstico do HIV deve, teoricamente, seguir um fluxograma de exames. A primeira amostra de sangue deverá ser coletada para a realização de um teste de imunoenensaio de 3ª ou 4ª geração

como triagem, sendo este o TR. Caso o resultado seja negativo, a amostra é liberada como não reagente. Em caso positivo é necessário solicitar ao paciente que retorne ao local de coleta após 30 dias para a realização de outro exame. Após nova coleta, caso esta seja positiva em novo TR, ela deverá ser submetida a testes moleculares ou técnicas com alta especificidade capaz de elevar o valor preditivo positivo do exame, como imunoblot, imunoblot rápido ou western blot. Confirmada a infecção, a amostra é liberada como reagente para HIV e deverá ser liberada constando “resultado definido com a 2ª amostra, conforme estabelecido pela Portaria n. 29, de 17 de dezembro de 2013”. Em caso de amostra indeterminada, é necessário liberar laudo como amostra indeterminada para HIV, ressaltando a recomendação e necessidade de nova coleta em 30 dias (BRASIL, 2018; KNAUTH *et al.*, 2020; VERONESI & FOCACCIA, 2021).

Destaca-se que ao longo do diagnóstico do HIV é necessário realizar um teste molecular que seja capaz de detectar a presença do vírus. Para isso, a quantificação da carga viral do HIV no sangue do paciente deve ser realizada por meio da detecção do antígeno p24 do HIV-1, de RNA ou DNA. Tal teste é importante para o diagnóstico de infecções agudas em que ainda não é possível detectar a presença de anticorpos e que podem estar no período designado como janela imunológica, assim como em crianças com idade inferior a 18 meses (BRASIL, 2018; LOPES *et al.*, 2019; FAVARATO *et al.*, 2023).

TRATAMENTO

A abordagem clínica do paciente portador do HIV é bem específica, devendo ser realizada com cautela e sempre que possível conduzida por médico e equipe multidisciplinar com maior experiência em manejo a esses pacientes.

Inicialmente é necessário realizar o acolhimento ao PVHA, trabalhando a escuta ativa, promoção de ambiente favorável ao diálogo que proporcionem maior conhecimento sobre o que é o HIV e a AIDS, riscos, vulnerabilidades, necessidade de práticas sexuais seguras, entre outras questões que forem necessárias e levantadas pelo paciente. Vale ressaltar, que a escuta qualificada deve ser realizada sem preconceitos, respeitando a história de vida e o momento enfrentado pelo paciente, de modo a possibilitar que ele próprio seja capaz de solucionar suas questões da forma mais saudável possível (BRASIL, 2018; VERONESI & FOCACCIA, 2021; FAVARATO *et al.*, 2023).

A abordagem de acolhimento inicial ao PVHA fortalece o vínculo entre profissionais da saúde e pacientes, sendo um importante facilitador relacionado à adesão ao tratamento medicamentoso. Atualmente, são utilizadas drogas antirretrovirais (ARV) como terapia para o controle do HIV e da AIDS capazes de

alterar o curso da doença, promovendo a inibição da replicação viral e, com isso, a diminuição de sintomas clínicos decorrentes da imunossupressão. Assim, o controle viral adequado proporcionado pelo tratamento corrobora o atual status do HIV de doença crônica, aumentando a qualidade de vida dos pacientes por meio da melhora da imunidade e, conseqüentemente, estendendo a expectativa de vida (BRASIL, 2018; MATEUS *et al.*, 2022; BRITO & SEIDL, 2015; FAVARATO *et al.*, 2023).

A partir do diagnóstico positivo para o HIV, são necessários: anamnese minuciosa, exame físico completo do paciente e uma abordagem laboratorial inicial para acompanhar clinicamente a condição geral de saúde do paciente. Após realização desses procedimentos, o médico avaliará a indicação para início da TARV (BRASIL, 2018, MATEUS *et al.*, 2022). O **Quadro 9.1** mostra os exames necessários para esta avaliação inicial minuciosa.

Quadro 9.1. Exames complementares para abordagem inicial ao paciente portador do vírus HIV

Exames complementares para abordagem inicial
Hemograma;
Contagem de LT-CD4+ e carga viral do HIV;
Avaliação hepática e renal (AST, ALT, Cr, Ur, Na, K, exame básico de urina);
Exame parasitológico de fezes;
Testes não treponêmicos (VDRL ou RPR);
Testes para hepatites virais (anti-HAV, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc e anti-HBs para verificação de imunização);
IgG para toxoplasma;
Sorologia para HTLV I e II e Chagas (considerar triagem na rotina para indivíduos oriundos de áreas endêmicas);
Dosagem de lipídios;
Glicemia de jejum;
Prova tuberculínica (PT)

Fonte: Dados extraídos de BRASIL, 2018.

No Brasil, o Ministério da Saúde propõe a máxima de que todas as pessoas diagnosticadas com o HIV possuem o direito de iniciar o tratamento com a terapia ARV imediatamente após a descoberta do vírus. Tal medida é

proposta como forma de poupar o sistema imune do paciente, independente-mente da existência de sintomatologia ou da contagem alta de linfócitos TCD4 +, uma vez que pacientes em uso de TARV, que mantém cargas

virais indetectáveis e contagens de linfócitos TCD4+ maiores que 500 células/mm³, podem apresentar expectativa de vida semelhante a população não reagente para o vírus (BRASIL, 2018; MATEUS *et al.*, 2022).

Com a criação da TARV, a infecção pelo HIV assumiu características de doença crônica, principalmente em países onde o acesso aos medicamentos é efetivamente garantido pelo poder público. Sabe-se que com a correta adesão ao tratamento medicamentoso ocorrem melhoras nos indicadores de morbimortalidade e da qualidade de vida dos PVHA. Dessa forma, no Brasil, há políticas públicas que além de focar no diagnóstico da doença também direcionam o tratamento por meio de centros especializados e oferta gratuita das medicações utilizadas na TARV (BRASIL, 2018; 2023).

O estímulo à adesão ao TARV é sempre uma das principais preocupações dos trabalhadores da saúde, pois esta é a principal causa de falha terapêutica nos pacientes PVHA. É imprescindível a prescrição das medicações de modo a facilitar a adesão e a garantia de manutenção e continuidade ao tratamento. Ações que podem auxiliar ao longo do manejo do paciente são:

esquemas terapêuticos simplificados, com doses fixas combinadas em apenas um comprimido; conhecimento sobre a enfermidade e seu tratamento; estímulo ao uso de dispositivos e técnicas para adesão (portapílula, diários, alarmes, tabelas e mapas de doses, materiais educativos); acesso facilitado aos ARV por meio da localização adequada da Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM); apoio social, entre outros (BRASIL, 2018; LOPES *et al.*, 2019; MARTINS *et al.*, 2023).

Para iniciar o TARV, o esquema proposto deverá ser preferencialmente a associação de três medicações: dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (itRN), como a lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF); e um inibidor de integrase (INI), como o dolutegravir (DTG). Este esquema deverá ser analisado e substituído em casos de coinfeção tuberculose-HIV (TB-HIV), mulheres vivendo com HIV (MVHIV) com possibilidade de engravidar e gestantes (BRASIL, 2018; MATEUS *et al.*, 2022). No **Quadro 9.2** é possível observar os esquemas alternativos e as medicações utilizadas e preconizadas pelo Ministério da Saúde.

Quadro 9.2. Esquemas medicamentosos que podem ser utilizados no tratamento preferencial antirretroviral para adultos vivendo com HIV/AIDS

Medicações	Indicações
3TC + TDF + DTG	Esquema para início de tratamento para adultos
TDF + 3TC + Efavirenz (EFZ)	- Gestantes - Coinfeção TB-HIV sem critério de gravidade (conforme critérios elencados a seguir) - Esquema alternativo para início de tratamento em caso de intolerância ou contraindicação ao DTGd
TDF + 3TC + Raltegravir (RAL)	- Gestantes - Esquema para tratamento na coinfeção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade a seguir: CD4 < 100 células/mm ³ ; Presença de outra infecção oportunista; Necessidade de internação hospitalar/doença grave; TB disseminada
Abacavir (ABC) + 3TC + DTG	Esquema para início de tratamento em caso de contraindicação ao TDF em PVHA com teste negativo para HLA-B 5701
Zidovudina (AZT) + 3TC + DTG	Esquema para pacientes intolerantes ao TDF e ABC

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2018; LOPES *et al.*, 2019.

É imprescindível que a equipe multidisciplinar tenha muita atenção e cuidado em, principalmente, três momentos relacionados à terapia com o ARV: início da terapia; mudança de esquema terapêutico; retorno/abandono do tratamento. Dessa forma, após avaliação global do paciente de forma minuciosa e indicação da TARV, os pacientes devem ser sempre acompanhados pela equipe, avaliando a resposta ao tratamento e a intolerância ou não às medicações para que sejam realizadas trocas que beneficiem a manutenção e continuidade à terapia (BRASIL, 2018; MARTINS, 2023).

PREVENÇÃO

A prevenção para a não infecção pelo vírus do HIV, geralmente, ocorre com a combinação de vários fatores, tanto aqueles diretamente associados ao combate ao HIV quanto aos fatores associados à infecção propriamente dita. Tal abordagem é dita Prevenção combinada e ela parte do pressuposto que é necessária a associação de três eixos para intervir na disseminação do HIV: as biomédicas, as comportamentais e as estruturais (BRASIL, 2018; ZUCCHI *et al.*, 2018; MAGNABOSCO *et al.*, 2018; BRASIL, 2023).

As intervenções biomédicas são caracterizadas por estarem direcionadas à redução do risco à exposição dos indivíduos ao HIV, partindo de estratégias capazes de impedir a sua transmissão direta entre pessoas infectadas e as não infectadas. Como exemplo, temos o uso de preservativos (masculinos ou femininos) durante a relação sexual, a Profilaxia Pós-Exposição (PEP) e a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) (ZUCCHI *et al.*, 2018; CASTOLDI *et al.*, 2021; BRASIL, 2023).

A PEP diz respeito ao uso de medicações ARV combinadas com início após 12 horas de possível exposição ao vírus e que devem ser utilizadas de forma ininterrupta ao longo de 28 dias. Já a PrEP consiste na utilização de ARV em associação, como o tenofovir e o entricitabina, por pessoas que estão constantemente expostas a um possível contato com o HIV. Tais medidas de prevenção são estratégias utilizadas pelo governo baseadas na perspectiva da Prevenção Combinada no enfrentamento da epidemia do HIV (BRASIL, 2018; ZUCCHI *et al.*, 2018; CASTOLDI *et al.*, 2021; BRASIL, 2023). No **Quadro 9.3** é possível observar as indicações para cada tipo de profilaxia.

Quadro 9.3. Indicações para o uso da PEP e PrEP frente ao HIV

Indicações para a PEP
<ul style="list-style-type: none"> - Violência sexual; - Relação sexual desprotegida (sem o uso de camisinha ou com rompimento da camisinha); - Acidente ocupacional (com instrumentos perfurocortantes ou contato direto com material biológico).
Indicações para a PrEP
<ul style="list-style-type: none"> - A PrEP é indicada para qualquer pessoa em situação de vulnerabilidade para o HIV. - Relações sexuais (anais ou vaginais) frequentemente sem o uso do preservativo; <ul style="list-style-type: none"> - Uso repetido de PEP (Profilaxia Pós-Exposição ao HIV); - Apresenta histórico de episódios de Infecções Sexualmente Transmissíveis; - Contextos de relações sexuais em troca de dinheiro, objetos de valor, drogas, moradia, etc. - Chemsex: prática sexual sob a influência de drogas psicoativas (metanfetaminas, Gama-hidroxitirato (GHB), MDMA, cocaína, poppers) com a finalidade de melhorar e facilitar as experiências sexuais.

Fonte: Dados extraídos de BRASIL, 2022.

As intervenções comportamentais e estruturais são trabalhadas de forma conjunta e são aquelas que estão direcionadas à abordagem dos indivíduos expostos a graus diferentes de risco para adquirirem o HIV. Tais medidas visam intervir na população alterando aspectos socioculturais, políticos e econômicos que podem ser potencializados pela vulnerabilidade dos indivíduos em relação ao HIV. Acredita-se que esta forma de intervenção é a que mais domina o cenário na prevenção do vírus, concentrando ações na distribuição de preservativos, realização de seminários, palestras, folders e outras medidas de conscientização da população pautadas em políticas ou programas que visem mudanças comportamentais (BRITO & SEIDL, 2015; BRASIL, 2018; SILVA *et al.*, 2023).

Desse modo, a prevenção combinada é importante e eficaz no controle às epidemias locais do HIV, principalmente, aquelas relacionadas às mudanças cognitivas comportamentais capazes de gerar intervenções de acordo com cada contexto social, respeitando práticas de cada nicho populacional e a identidade de cada indivíduo e da comunidade. É necessário que as estratégias traçadas pelos governos em associação com a saúde sejam ofertadas de modo a mobilizar toda a comunidade, sendo capaz de interferir e quebrar paradigmas estruturais, sociais e culturais que envolvem o HIV e acabam expondo a risco e vulnerabilidades os indivíduos que não possuem acesso à prevenção adequada por falta de informação ou por preconceitos (BRITO & SEIDL, 2015; BRASIL, 2018).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Indicadores e dados básicos do HIV/AIDS nos municípios brasileiros. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <http://indicadores.aids.gov.br/>. Acesso: 17 maio 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Manual do cuidado contínuo das pessoas vivendo com HIV/Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de HIV/Aids. Brasil, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Guia rápido de testagem focalizada para o HIV. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de Setembro de 2017. Dispõe sobre a consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Brasília, 2017.

BRITO, H.L. & SEIDL, E.M.F. Intervenções cognitivo-comportamentais em pacientes com HIV/aids: revisão da literatura. Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva, v. 17, p. 66, 2015.

CASTOLDI, L. *et al.* Profilaxia pós-exposição ao HIV em populações vulneráveis: estudo longitudinal retrospectivo em um ambulatório da rede pública do Rio Grande do Sul, 2015-2018. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 30, e2020646. 2021.

DANIEL, H., & PARKER, R. AIDS: a terceira epidemia: ensaios e tentativas. Rio de Janeiro: ABIA, 2018.

DIAS, J. *et al.* Principais sintomas e alterações imunológicas decorrentes da infecção pelo vírus HIV: uma revisão bibliográfica. Revista Eletrônica Acervo Saúde, n. 40, e2715, 2020.

DOMINGUES, C.S.B. *et al.* Protocolo brasileiro para infecções sexualmente transmissíveis 2020: vigilância

epidemiológica. Epidemiologia e Serviços de Saúde. v. 30, 2021.

FAVARATO, M.H.S. *et al.* Manual do residente de clínica médica. 3. ed. Barueri: Manole, 2023.

FERNANDES, F. & CORREIA, F. Testes moleculares e sorológicos no diagnóstico de HIV [projeto de pesquisa]. São Paulo: Universidade Anhembi Morumbi, 2022.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS - UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic. Suíça, 2022. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/>. Acesso em: 17 maio 2023.

KNAUTH, D.R. *et al.* O diagnóstico do HIV/aids em homens heterossexuais: a surpresa permanece mesmo após mais de 30 anos de epidemia. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, e00170118, 2020.

LOPES, A.O.L. *et al.* Aspectos epidemiológicos e clínicos de pacientes infectados por HIV. Brazilian Journal of Clinical Analyses, v. 51, p. 296, 2019.

MAGNABOSCO, G.T. *et al.* Assistência ao HIV/aids: análise da integração de ações e serviços de saúde. Escola Anna Nery, v. 22, 2018.

MARTINS, R.S. *et al.* Eventos marcadores associados à adesão ao tratamento para HIV/aids em um estudo de coorte. Revista de Saúde Pública, v. 57, p. 20, 2023.

MATEUS, E.D. *et al.* Drug interaction of antiretrovirals used in the treatment of HIV infection in adults. Brazilian Journal of Development, v. 8, p.41278,2022.

MOLEIRO, P. *et al.* Abordagem sindrômica das infecções sexualmente transmissíveis em adolescentes. Acta Pediátrica Portuguesa, v. 46, p. 414, 2015.

PEREIRA, G.F.M. *et al.* Epidemiologia do HIV e aids no estado do Rio Grande do Sul, 1980-2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 27, e2017374, 2018.

PINTO NETO, L.F.S. *et al.* Protocolo brasileiro para infecções sexualmente transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 30, e2020588, 2021.

SILVA, A.F.C. & CUETO, M. HIV/Aids, os estigmas e a história. História, Ciências, Saúde, v. 25, p. 311, 2018.

SILVA, D.L. *et al.* Estratégias de prevenção a IST realizadas por enfermeiros na atenção primária à saúde: uma revisão integrativa. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 4, p. 4028, 2021.

SILVA, J.K.B. *et al.* Multilevel model in the identification of behavioral and structural risk factors for HIV: integrative review. Revista Brasileira De Enfermagem, v. 76, e20210853, 2023.

VERONESI, R. & FOCACCIA, R. Tratado de infectologia. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global health sector strategy on sexually transmitted infections 2016-2021. World Health Organization, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-16.09>. Acesso em: 20 maio 2023.

ZUCCHI, E.M. *et al.* Da evidência à ação: desafios do Sistema Único de Saúde para ofertar a profilaxia pré-exposição sexual (PrEP) ao HIV às pessoas em maior vulnerabilidade. Cadernos de Saúde Pública, v. 34, 2018.

CAPÍTULO 10

TUBERCULOSE NA POPULAÇÃO EM SITUAÇÃO DE RUA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ANA CAROLINA SILVA ROCHA¹
ANA MARIA RAMOS GOULART¹
ARTHUR DUARTE DE SOUSA¹
BRUNA LARISSA NOLETO SOUSA¹
CAMILA DE CARVALHO VIEIRA¹
FERNANDA KAROLYNNE SOUSA COIMBRA¹
INGGRYD EDUARDA POSSIDONIO DE SOUZA SANTOS¹
ISABELA CAROLYNE DE MELO COSTA¹
LAYANNE SILVA OLIVEIRA¹
LAURA FROES NUNES DA SILVA¹
MARIA CLARA ALVES OLIVEIRA DE FARIAS¹
RICARDO DAMOUS FIGUEIREDO¹
THAJISON ROBERT MENEZES DE HOLANDA¹
VINÍCIUS FREIRE PEREIRA¹
YAN CAIO MENDES AMARAL¹

1. Discente – Medicina da Universidade Federal do Maranhão.

PALAVRAS-CHAVE

Tuberculose; População; Vulnerabilidade.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença respiratória causada pelo agente *Mycobacterium tuberculosis*, que está entre as dez doenças que mais matam no mundo atualmente e é a primeira colocada em causas de óbito entre as doenças infecciosas (WHO, 2020). A transmissão da tuberculose se dá por meio da inalação de aerossóis, levando a um processo infeccioso no trato respiratório inferior. Essa doença está intimamente ligada a fatores socioeconômicos, uma vez que, segundo a Organização das Nações Unidas (ONU), cerca de 95% dos casos são registrados em países de renda média e baixa (ONU, 2016). Liderando o ranking de casos estimados e de mortes para a doença, estão o continente africano e as Américas (WHO, 2020).

No Brasil, a tuberculose é uma questão de saúde pública relevante, apresentando uma taxa de mortalidade de 2,2 a cada 100 mil habitantes e uma incidência de 31,6 a cada 100 mil habitantes (BRASIL, 2021). Para o combate a essa doença, o Sistema Único de Saúde (SUS) possui programas específicos, tais como o Programa Nacional de Controle da Tuberculose e a aplicação do tratamento diretamente observado por meio da rede básica de saúde. No entanto, a taxa de adesão dos pacientes ao tratamento é baixa, o que resulta em um número elevado de abandonos e administração incorreta ou intermitente dos medicamentos. Isso contribui para a persistência do alto índice de mortalidade e para o desenvolvimento de resistência aos medicamentos utilizados (RABAHÍ *et al.*, 2017).

A presença de pessoas vivendo nas ruas é um fenômeno antigo e complexo que ocorre em diversas cidades ao redor do mundo, sendo influenciado por transformações políticas, sociais e econômicas (BURSZTYN, 2003).

Pessoas em situação de rua (PSR) enfrentam constante exposição a diferentes tipos de vulnerabilidades e condições de vida precárias, o que torna o cuidado em saúde um desafio ainda maior e requer intervenções específicas (BRASIL, 2016). Nesse contexto, as pessoas que fazem parte desse grupo apresentam diversos problemas de saúde, incluindo a tuberculose.

Ademais, fatores como deficiência nutricional, uso de álcool e outras drogas, privação de sono, falta de segurança, infecção por HIV, idade avançada e acesso limitado à assistência médica prejudicam a função imunológica e aumentam a probabilidade de desenvolver tuberculose (FESKE *et al.*, 2013), sendo vários desses também presentes na população em situação de rua.

Por consequência dessa exposição e precarização de suas vidas, a tuberculose entre PSR é muito frequente. Pessoas nestas condições apresentam 56 vezes mais chances de serem acometidas por esse agravo no Brasil. (BRASIL, 2021). Além disso, é importante ressaltar alguns fatores que dificultam o controle da tuberculose nesse grupo, tais como: falta de conscientização em relação à própria condição de saúde e aos cuidados necessários, barreiras de acesso aos serviços de saúde, estigma e preconceito sofridos por essa população, dentre outros aspectos. Diante desse cenário, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose inclui as PSR como população prioritária (BRASIL, 2011).

Como resultado da situação descrita, as pessoas que vivem nas ruas tendem a não buscar atendimento para sua saúde, ou só o fazem quando se encontram muito debilitadas. Isso também se aplica à tuberculose, que pode ser tratada em unidades de atenção primária à saúde. Os pacientes com agravamento do quadro clínico ou vulnerabilidades sociais

podem, ainda, ser encaminhados para internação hospitalar, o que é especialmente comum entre as pessoas em situação de rua devido à falta de estruturas institucionais que ofereçam suporte para o tratamento ambulatorial da doença (BRASIL, 2011).

A tuberculose é uma doença que tem sua incidência influenciada por fatores sociais, sendo que a condição de viver na rua pode agravar a vulnerabilidade à doença por diversas razões, como a ausência de habitação adequada, condições precárias para descanso e alimentação, abuso de álcool e outras drogas, esforços para garantir a subsistência, dificuldade de cuidar de si mesmo, entre outras (SILVA *et al.*, 2021).

Para direcionar as ações de saúde, é fundamental compreender a vulnerabilidade (individual, social e programática) em relação à tuberculose na população em situação de rua. Nesse sentido, o objetivo deste estudo é selecionar e descrever informações sobre a prevalência da tuberculose na população em situação de rua e suas implicações devido ao contexto de vulnerabilidade em que se inserem, por meio da avaliação das evidências literárias que abrangem o cenário brasileiro.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, a qual abrangeu as seguintes etapas: (1) definição da temática e do

objeto de estudo; (2) busca e seleção das publicações; (3) inclusão e exclusão conforme os critérios estabelecidos; (4) apresentação dos principais resultados em forma de tabela e, finalmente; (5) análise descritiva das informações obtidas em forma de tópicos.

O levantamento bibliográfico foi realizado durante o período de abril a maio de 2023, mediante busca nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed e no buscador Google Acadêmico. Para seleção das publicações foram utilizados os descritores “Pessoas em Situação de Rua”, “População em Situação de Rua”, “Tuberculose”, “*Tuberculosis*”, “*Homeless Persons*” e suas combinações entre si.

Os critérios de inclusão foram: publicações realizadas entre 2018 e 2023, nos idiomas inglês e português, com texto disponível na íntegra e palavras-chave no título da publicação, artigos originais e estudos de revisões de literatura que abordam o tema proposto. Foram excluídas as publicações duplicadas, realizadas em período anterior ao ano de 2018 e que não se enquadram na temática delimitada. A seleção inicial foi composta por 53 publicações e, após aplicação dos critérios de seleção, apenas 10 foram utilizadas neste estudo. Por fim, através da análise descritiva, os principais resultados foram selecionados e agrupados no **Quadro 10.1**.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 10.1. Categorização dos estudos analisados

Autor e ano	Resumo	Objetivos
Barbosa (2019)	Revisão sistemática de escopo, que utilizou 36 trabalhos, cuja análise permitiu a elaboração de quatro categorias: vulnerabilidade socioeconômica, fatores individuais do usuário, vulnerabilidade do contexto de saúde, fragilidade de protocolo/evidência em saúde. A partir da análise das categorias foi possível	Compreender melhor as especificidades do adoecimento e tratamento da TB na PSR

	compreender melhor o contexto de vulnerabilidade no qual a população em situação de rua vive e os fatores que interferem para o tratamento e cura da doença.	
Gioseffi <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática de literatura sobre tuberculose em pessoas em situação de rua entre os anos de 2014 e 2020. Os fatores de vulnerabilidade mais descritos foram: uso de drogas, coinfeção com HIV e falha no tratamento da tuberculose, respectivamente. A média de tempo também se mostrou relacionada à maior frequência de tuberculose e da infecção latente da tuberculose, segundo a literatura.	Analisar, sistematizar e compilar os fatores de vulnerabilidade (social, individual e programática) associados à tuberculose e HIV em pessoas em situação de rua
Silveira Júnior <i>et al.</i> (2023)	Revisão integrativa da literatura que procura artigos científicos com embasamento crítico sobre a relação entre a ocorrência da TB e a PSR. Observou-se que diversos fatores, frequentemente relacionados às condições de vida, aspectos sociais, culturais, políticos e sociodemográficos, contribuem para essa realidade e para a exclusão social enfrentada pelas pessoas em situação de rua, tornando-as mais vulneráveis ao desenvolvimento da tuberculose.	Analisar as repercussões da TB no cotidiano de pessoas em situação de rua por intermédio do acervo bibliográfico referente a essa temática
Órfão <i>et al.</i> (2021)	Estudo descritivo, transversal com abordagem quantitativa realizado a partir do levantamento das variáveis sociodemográficas, clínicas e do tratamento dos casos tuberculose e HIV. Observou-se a frequência maior de mulheres, faixa etária entre 31 e 38 anos, raça/cor autodeclarada parda, baixa escolaridade, doenças e agravos associados, tais como aids, alcoolismo e uso de drogas ilícitas, além de não se caracterizarem como população especial. O tratamento foi observado com duração de 61 a 120 dias e mais do que 181 dias, e alto percentual de abandono, por isso, questiona-se a efetividade das ações de controle da doença na APS e a articulação com o consultório na rua e demais níveis de atenção na Rede de Atenção à Saúde.	Analisar o perfil da População em Situação de Rua (PSR) que é acometida pela tuberculose (TB) e pelo HIV, simultaneamente, em Porto Velho-RO, no período de 2015 a 2018
Prado <i>et al.</i> (2022)	De modo a analisar o conhecimento dessa população acerca da TB, foi realizada uma pesquisa qualitativa, de caráter exploratório e descritivo, constituída por 300 pessoas em situação de rua, realizada em quatro regiões administrativas do DF. Para a coleta de dados, utilizou-se de entrevista com roteiro estruturado, contendo 21 questões. Verificou-se a interferência dos determinantes sociais no conhecimento e percepção dos sintomas da TB na PSR, o que contribui para a falta de adesão ao tratamento, risco de adoecimento e diagnóstico tardio, sendo necessárias ações individualizadas que considerem o cuidado à saúde de maneira holística, além de aumentar o volume de estudos dedicados ao diagnóstico precoce.	Analisar a percepção e o conhecimento das pessoas em situação de rua acerca da sintomatologia da tuberculose respiratória, bem como identificar fatores que favorecem sua disseminação
Queiroga <i>et al.</i> (2018)	O estudo foi realizado através de um questionário (pesquisa avaliativa) que incluiu os aspectos da assistência à tuberculose para pessoas em situação de rua, com a participação de 171 profissionais da estratégia da família. Concluiu-se que as especificidades da população de rua não são consideradas, como os hábitos de vida e as barreiras para acesso aos serviços, o que dificulta ainda mais o controle da tuberculose. Além disso, a falta de capacitação dos profissionais de saúde também é um fator associado à problemática.	Analisar as ações para o controle da tuberculose na população em situação de rua em Campina Grande-PB, entre os meses de abril a julho de 2017

Rodrigues <i>et al.</i> (2021)	Estudo quantitativo transversal, realizado no ano de 2017 em um hospital de referência para doenças infectocontagiosas em João Pessoa-PB. Os resultados demonstraram a necessidade de desenvolver e implementar políticas que busquem melhorar as condições de vida e o acesso aos cuidados de saúde para as pessoas em situação de rua.	Analisar determinantes para tuberculose e HIV de pessoas em situação de rua
Santos <i>et al.</i> (2021)	Estudo transversal com dados obtidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Verificou-se que a população em situação de rua apresentou uma probabilidade aproximadamente 50% menor de obter sucesso no tratamento da tuberculose. Além disso, a perda de seguimento e os óbitos foram 2,9 e 2,5 vezes maiores na população em situação de rua quando comparada à população geral.	Comparar dados sobre sucesso no tratamento, perda de seguimento e óbitos por tuberculose entre a população em situação de rua no Brasil comparando-a com a população geral e em suas regiões no ano de 2018
Silva <i>et al.</i> (2021)	Foi realizado um estudo descritivo sobre dados do Sinan e do CadÚnico, sendo incluídas 127.536 pessoas cadastradas no CadÚnico e 14.059 com tuberculose notificadas no Sinan. Além de observadas maiores concentrações da PSR nos estados das regiões Sul e Sudeste, nas duas subpopulações analisadas, predominou uma PSR do sexo masculino (CadÚnico = 86,8%; Sinan = 80,9%), de raça/cor da pele negra (CadÚnico = 67,5%; Sinan = 64,1%) e escolaridade até o ensino médio incompleto (CadÚnico = 81,9%; Sinan = 60,1%). A alta proporção de abandono (39,0%) do tratamento refletiu-se nos elevados percentuais de reingresso e recidiva.	Caracterizar o perfil sociodemográfico da população em situação de rua (PSR) inscrita no Cadastro Único para Programas Sociais (CadÚnico) até 2019, e da morbidade por tuberculose nessa população notificada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) no período 2014-2018
Von Streit <i>et al.</i> (2019)	O estudo é composto por indivíduos sem-teto (n = 150) que foram incluídos em um estudo transversal em três abrigos em Münster, na Alemanha, no período de outubro de 2017 a julho de 2018. Foram analisados os fatores de riscos e realizados exames, como radiografia de tórax, para a triagem de tuberculose na amostra pesquisada. Foi observada a prevalência de infecção tuberculosa latente de 16% e nenhuma tuberculose ativa foi diagnosticada na população de rua alemã estudada.	Analisar a prevalência e os fatores de risco da tuberculose latente em uma população alemã de rua

Vulnerabilidade

A tuberculose é uma doença que surge e se agrava devido ao contexto social da população que, por sua vez, é caracterizado pela precariedade de vida das pessoas em situação de vulnerabilidade (SILVEIRA JÚNIOR *et al.*, 2023).

A problemática da população em situação de rua é muito presente no Brasil. No entanto, ainda carece de estudos mais detalhados. Tal questão engloba desde a não inclusão dessas pessoas nos últimos censos demográficos realizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) até a presença

de um número reduzido de pesquisas que tratam de doenças específicas mais comuns nessas pessoas (SILVA *et al.*, 2021).

Ainda assim, é possível definir os cidadãos em situação de rua como um conjunto de pessoas de características diferentes, mas que vivem em uma realidade semelhante de extrema pobreza na qual não possuem uma residência fixa ou temporária convencional. Ademais, suas relações interpessoais também são sucintas e frágeis, em virtude de um imenso preconceito da população de modo geral. Elementos históricos, políticos e socioculturais provocam relações antagônicas na sociedade,

cada vez mais responsáveis pela desregulação social do capital, esvaziamento dos direitos sociais e crescimento das injustiças em saúde. As ações e políticas públicas destinadas às pessoas em situação de rua são influenciadas por pensamentos preconceituosos, cuja fragilidade não é reconhecida ou compreendida de forma efetiva pela sociedade geral, conduzida pela ideologia dominante de que estar nessa situação veio de uma escolha individual (SILVA *et al.*, 2021).

Nesse sentido, a vivência na rua contribui para o desenvolvimento de patologias crônicas infecciosas como a tuberculose e diversos fatores como o uso de drogas (álcool, tabaco e drogas ilícitas), coinfeção com HIV e falha no tratamento intensificam essa problemática (GIOSEFFI *et al.*, 2022; PRADO *et al.*, 2022). A falta de moradia é um fator de risco para infecção com tuberculose pois os indivíduos buscam como alternativa locais superlotados e com higiene precária, o que é mais propício para o desenvolvimento do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (BARBOSA, 2019). Dito isso, pessoas em situação de rua têm um elevado risco de contrair tuberculose. A prevalência da infecção latente por tuberculose e o risco de progressão para a tuberculose ativa são mais elevados nessa população do que na população em geral (VON STREIT *et al.*, 2019).

Segundo pesquisas, quanto mais tempo a pessoa fica exposta, mais chances ela tem de desenvolver a tuberculose, já que a vivência na rua associada ao estigma social pejorativo acerca das pessoas que vivem em situação de rua colabora para a proliferação dessa realidade (GIOSEFFI *et al.*, 2022).

Quanto à atuação governamental, em 2009 foi instituída a Política Nacional para a população em situação de rua. Porém, como é possível observar pelos dados apresentados, suas ações não foram capazes de garantir

condições dignas de saúde e de prevenção a doenças prevalentes (SILVA *et al.*, 2021).

Dificuldade no tratamento

O tratamento inadequado em virtude do abandono e da administração errada ou intermitente dos medicamentos faz com que o número de óbitos permaneça elevado e que se crie resistência aos fármacos utilizados, além de demonstrar uma falha do sistema público de saúde em fornecer informação e estrutura adequadas para evitar a piora do quadro clínico do indivíduo com tuberculose (GIOSEFFI *et al.*, 2022).

Para se ter uma ideia da dificuldade de tratar a tuberculose nessa população, segundo Silva *et al.* (2021), o percentual de indivíduos que alcançaram a cura ficou em 34,5% em 2018, enquanto, no mesmo período, o índice de mortalidade por essa doença foi de 7,5%. Ambos os dados representam uma piora em relação a anos anteriores (índice de cura de 39,6% e mortalidade de 5,8% em 2014).

Tais dados são ainda mais alarmantes se comparados com o restante da população. Para comparação, em Belo Horizonte, em 2017, foram registrados 804 casos de tuberculose, dos quais 770 na população em geral (0,03% de incidência) e 34 na PSR (incidência de 0,76%). O índice de cura foi maior na população em geral (58,6% contra 26,5%), enquanto os níveis de abandono foram mais elevados na PSR (52,9% contra 4,3%) (BARBOSA, 2019).

É importante ressaltar que o tratamento da tuberculose demanda tempo e dedicação por parte do paciente e da equipe de saúde que o acompanha. Casos de TB sensível necessitam de pelo menos 6 meses de tratamento dividido em duas fases e com a administração de quatro drogas ao todo: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Portanto, a complexi-

dade dessa ação representa um importante desafio à população em questão, pois suas condições socioeconômicas dificultam idas aos postos de atendimento da atenção primária, entendimento da necessidade de cura e o desenvolvimento de formas mais graves e resistentes de tuberculose, cujo tratamento, inclusive, pode durar até 12 meses e demandar internação hospitalar (BARBOSA, 2019).

Acerca da vulnerabilidade social foi observado que em relação a raça, cerca de 64% são pretos e pardos e a média de idade é aproximadamente 50 anos (GIOSEFFI *et al.*, 2022). 80,9% dos acometidos eram homens e a faixa etária predominante foi entre os 35 e 44 anos (54,2% do total) (SILVA *et al.*, 2021).

Analisando dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Ministério da Saúde (MS), sobre situações de encerramento, observou-se que a população em situação de rua teve aproximadamente a metade da probabilidade de obter sucesso no tratamento quando comparada à da população geral no país. Já as taxas de perda de seguimento e óbito foram 2,9 e 2,5 vezes maiores na população em situação de rua, respectivamente. Em relação ao desfecho no tratamento, foi observada maior proporção na população geral na região Sudeste (75,9%), enquanto a menor proporção foi registrada na região Sul para a população em situação de rua (33,5%). Em relação a perda de seguimento do tratamento, a maior desigualdade relativa foi observada no Nordeste, e a maior taxa de perda de seguimento na população em situação de rua foi registrada na região Norte. Quanto aos óbitos, destacaram-se negativamente no Centro-Oeste e Norte (SANTOS *et al.*, 2021).

Tuberculose e HIV

A tuberculose se apresenta como uma das coinfeções que mais frequentemente levam

pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) à morte, principalmente no Brasil (RODRIGUES *et al.*, 2021).

A tuberculose é uma doença oportunista, ou seja, quando um paciente apresenta um quadro de redução do sistema imunológico, a TB tende a infectar e causar problemas de saúde mais graves em relação a pessoas que possuem uma imunidade boa. Portanto, diante de um diagnóstico de tuberculose, preconiza-se o rastreamento do HIV, uma vez que esta enfermidade é capaz de agravar àquela e causar apresentações atípicas. Ademais, além desse rastreio no diagnóstico, também é necessário realizar o monitoramento anual da TB entre as pessoas vivendo com HIV. Nesse aspecto, as características de ambas as doenças mostram uma relação de agravamento que deve ser monitorizada com frequência (ÓRFÃO *et al.*, 2021).

O Brasil apresentou, em 2018, 72.788 casos de tuberculose, dos quais 8,8% apresentavam coinfeção TB/HIV. No tocante às pessoas HIV positivas e que são moradoras de rua, as chances de desenvolver tuberculose são 28 vezes maiores do que na população geral. Outrossim, em todo o mundo, a tuberculose é a principal causa de morte nesse grupo, mostrando a importância do combate à essa comorbidade para a melhoria dos indicadores de saúde (GIOSEFFI *et al.*, 2022).

É importante destacar, ainda, que a fisiopatologia das doenças não é o único motivo para prevalência e risco maiores. As pessoas em situação de rua estão mais sujeitas a outros fatores de risco que agravam ambas as doenças, como o alcoolismo e o uso de drogas ilícitas, pois utilizar essas substâncias vai interferir na continuidade do tratamento, no retardo para a procura de ajuda médica especializada e até mesmo, em usuários de psicoativos, ocultar os sintomas e afetar a

percepção acerca da própria condição de saúde (ÓRFÃO *et al.*, 2021).

Nesse cenário, a Rede de Atenção à Saúde ainda não se mostrou efetiva. É possível perceber a manutenção da cadeia de transmissão da TB e do HIV, já que a PSR ainda possui taxas de infecção dessas doenças maiores se comparadas ao restante da população. À medida que novas modificações e implementações sejam realizadas, especialmente no sistema primário, será possível alterar esse quadro no Brasil (ÓRFÃO *et al.*, 2021).

Despreparo dos profissionais de saúde

Outrossim, os próprios profissionais de saúde não recebem um treinamento correto para atuar nessa parcela da população. Em um estudo realizado por Queiroga *et al.* (2018), 22,2% dos profissionais entrevistados desconhecem completamente as ações que poderiam ser desenvolvidas para esse grupo especial de indivíduos e outros simplesmente não as realizam (25,7%). Ainda de acordo com a pesquisa, isso se deve ao fato de que 82,5% dos pesquisados desconhecem se existe algum tipo de capacitação ou não a realizam, refletindo em uma repetição de atitudes no tratamento de pessoas em situação de rua e da população em geral.

Em relação à identificação e avaliação da PSR, grande parte dos profissionais realiza essa atividade apenas quando demandado (42,1%). Da mesma forma, a maioria dos profissionais não realiza o registro dessa população (57,9%), representando, assim, um desempenho primitivo. Outro problema identificado ocorre na coleta de material para a realização da baciloscopia no sintomático respiratório em situação de rua que também é incipiente, pois, em vez de ser realizada no próprio serviço, os pacientes são encaminha-

dos à unidade de referência para o procedimento.

Há equipes conhecidas como Consultórios na Rua, que são a frente de trabalho para o atendimento das pessoas em situação de rua. Porém, apesar de muitos municípios se enquadrarem nos requisitos para a implantação desses consultórios, apenas 30% implantou essas equipes até o final de 2016. Embora perceba-se um aumento do número dessas equipes entre 2016 e 2019 no território nacional, o quadro ainda se apresenta 40% abaixo do previsto. Essa baixa aderência ao programa é influenciada por diversos fatores, como indisponibilidade de profissionais para compor as equipes, falta de priorização das necessidades de saúde dessa população e baixo investimento pelo governo federal (SANTOS *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de estudos científicos é formador de informações úteis para a realização de medidas voltadas ao controle da tuberculose adequadas à realidade da população em situação de rua, principalmente no que diz respeito ao aperfeiçoamento de variadas estratégias de detecção de TB e escolha dos métodos mais adequados ao cenário da PSR. Destaca-se o grande rendimento da radiologia para a triagem de casos e a contribuição do cultivo para o aumento da detecção de casos.

A epidemiologia molecular, utilizada ainda por poucos estudos, reflete a consequência das elevadas taxas de TB em PSR, com a exclusão social, a falta de acesso aos serviços de saúde e a discriminação, além do adoecimento. Observa-se, além disso, uma importante ferramenta para o monitoramento do desempenho das medidas de controle e aponta para questões operacionais que podem qualificar o manejo da

tuberculose nesse grupo de risco. Nota-se lacunas de conhecimento acerca do real impacto em longo prazo da procura ativa sobre a epidemiologia da TB em PSR, embora a possibilidade de um impacto positivo seja apontada por modelos matemáticos. Merece especial atenção, ainda, investigar o quanto a detecção precoce e a continuidade do tratamento influenciam na melhoria dos desfechos de tuberculose e reduz a transmissão do bacilo.

Nas pesquisas incluídas nesta revisão, a descrição de como os profissionais de saúde estão despreparados para lidar com TB em um ambiente tão amplo, como as ruas, é vasta se comparada com as informações fornecidas sobre outros elementos do processo metodológico, como a implementação de políticas que busquem melhorar as condições de vida e o acesso aos cuidados de saúde para as pessoas em situação de rua. Essa condição de falta de residência noturna fixa, regular e apropriada e, além disso, a necessidade de se estabelecer em abrigo ou local não destinado à habitação humana podem estar relacionadas com fragilidades para a implementação dessas políticas.

Tem sido sugerido que a TB em PSR está associada a características individuais e condição de vida nas ruas, bem como a fatores ambientais. Considera-se que entre tais fatores ambientais se incluem, além do espaço físico, a questão organizacional do sistema, questões

de desordem política, social e de recursos humanos, tais como as dificuldades para o desenvolvimento de intervenções para detecção precoce dos casos e a garantia de continuidade do tratamento. A vivência na rua potencializa os riscos para a ocorrência de doenças crônicas e infecciosas, bem como a priorização de questões mais pragmáticas à manutenção da vida, como segurança e alimentação, em detrimento à saúde. Dessa forma, a questão socioambiental é outro aspecto que pode ser objeto de estudo a ser explorado pelas pesquisas com enfoque na TB em PSR.

Por fim, esta revisão, utilizando os diversos estudos publicados, possui um objetivo amplo que viabilizou sumarizar uma diversidade de intervenções e desfechos mensurados nos estudos incluídos. A discussão de resultados produzidos por estudos brasileiros, cotejada pela literatura internacional, permite aos profissionais e gestores da área da saúde a obtenção de informações relevantes sobre como o problema da TB em PSR tem sido abordado em diferentes contextos. Estudos com o mesmo objetivo do presente trabalho não foram até então publicados e os resultados aqui descritos podem subsidiar a formulação e a adoção de estratégias voltadas à melhor resolubilidade dos problemas associados à TB em pessoas em situação de rua.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, A.D. Tuberculose na população em situação de rua: desafios para o cuidado em saúde. Belo Horizonte: Escola de Saúde Pública do Estado de Minas Gerais, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Adesão ao tratamento de tuberculose pela população em situação de rua. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Tuberculose. 2021. Vol. Epidemiológico. Número Especial. Brasília, 2021.

BURSZTYN, M., organizador. No meio da rua: nômades, excluídos, viradores. 2. ed. Rio de Janeiro: Garamond, 2003.

FESKE, M.L. *et al.* Counting the homeless: a previously incalculable tuberculosis risk and its social determinants. *Am Journal of Public Health*, v. 103, p. 839, 2013.

GIOSEFFI, J.R. *et al.* Tuberculose, vulnerabilidades e HIV em pessoas em situação de rua: revisão sistemática. *Revista de Saúde Pública*, v. 56, 2022.

ORFÃO, N.H. *et al.* População em situação de rua: perfil dos casos de coinfeção tuberculose e HIV. *Revista Enfermagem Contemporânea*, v. 10, p. 94, 2021.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS - ONU. ONU quer acabar com epidemia de tuberculose até 2030. *ONU News*, 24 mar. 2016. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2016/03/1545481-onu-quer-acabar-com-epidemia-de-tuberculose-ate-2030>. Acesso em: 5 maio 2023.

PRADO, C.C. *et al.* Percepção e rastreamento de sinais e sintomas da tuberculose na população em situação de rua no Distrito Federal. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, p. 526, 2022.

QUEIROGA, R.P.F. *et al.* A tuberculose na população em situação de rua: desempenho de profissionais da atenção primária. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*, v. 19, e32463, 2018.

RABAHI, M.F. *et al.* Tuberculosis treatment. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v.43, p. 472, 2017.

RODRIGUES, B.F.L. *et al.* Determinants for tuberculosis and hiv: people in the street situation/Determinantes para tuberculose e HIV: pessoas em situação de rua. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*, v. 13, p. 698, 2021.

SANTOS, A.C.E. *et al.* Análise e comparação dos desfechos do tratamento de tuberculose na população em situação de rua e na população geral do Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, 2021.

SILVA, T.O. *et al.* População em situação de rua no Brasil: estudo descritivo sobre o perfil sociodemográfico e da morbidade por tuberculose, 2014-2019. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, 2021.

SILVEIRA JÚNIOR, D.L. *et al.* Repercussões da tuberculose no cotidiano de pessoas em situação de rua: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Development*, v. 9, p. 4316, 2023.

VON STREIT, F. *et al.* Prevalence of latent tuberculosis in homeless person: a single-centre cross-sectional study, Germany. *PLoS One*, v. 14, e0214556, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global tuberculosis report 2019. Geneva: WHO, 2020.

CAPÍTULO 11

SÉRIE TEMPORAL DA SÍFILIS CONGÊNITA NO PARÁ DE 2010-2019 E O IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19

ADRIANO CRIZEL DIEHL¹
ALICIA CHAVES MANITO²
ANA CLARA DE SOUSA LOPES³
ESTER GAMA CHAMBOULEYRON²
ISRAEL OSVALDO LIMA DE MELO³
GIOVANNA LOPES EVANGELISTA¹
GYOVANNA CORRÊA BARATA¹
LUCAS GUILHERME MEDEIROS E SILVA²
PEDRO HENRIQUE DE CASTRO SAMPAIO²
RAÍSSA VIEIRA DE SOUZA²
ROGÉRIO MONTEIRO GONÇALVES²
RONALD MELO DOS SANTOS²
VICTÓRIA BARROS PEREIRA FURTADO²
WESLEY WANDER NEGRÃO FONSECA³
YAN KENZO MOTOMYA¹

1. Discente – Medicina do Centro Universitário Metropolitano da Amazônia.
2. Discente – Medicina da Universidade Federal do Pará.
3. Discente – Medicina do Centro Universitário do Estado do Pará.

PALAVRAS-CHAVE

Covid-19; Sífilis congênita; Série temporal.

INTRODUÇÃO

A sífilis congênita (SC) é uma enfermidade ocasionada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, que infecta o feto durante a gestação, com uma infecção prévia da gestante pela sífilis primária ou secundária. A sífilis durante a gestação pode levar ao aborto espontâneo e à morte perinatal. Ao nascer, a maioria dos fetos são assintomáticos, podendo apresentar prematuridade e baixo peso (GALVIS & ARRIETA, 2020). Contudo, a SC pode-se manifestar precocemente, até os dois anos de idade, ou tardiamente - após esse período. Os sintomas podem ser dermatológicos, ósseos, oftalmológicos, auriculares, neurológicos ou nos dentes, e, em adição, alterações podem ser encontradas pelos exames laboratoriais, como leucopenia e leucocitose (ROCHA *et al.*, 2021). Os recém-nascidos podem ser tratados com antibióticos específicos logo após o parto, porém essa alternativa requer um alto nível de suspeita e um diagnóstico apropriado.

A SC é a segunda causa mais comum no mundo de natimorto evitável, superada apenas pela malária (PINTO *et al.*, 2022). Esses dados demonstram que, apesar do vasto conhecimento sobre a doença, da acessibilidade às opções de tratamento e das estratégias preventivas ao redor do mundo, a SC ainda é globalmente prevalente. Sua incidência global é impulsionada pela alta taxa de ocorrência da coinfeção com o HIV em adultos (KOJIMA & KLAUSNER, 2018). De acordo com uma estimativa de 2017 da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 930 mil mulheres grávidas são infectadas por sífilis em todo mundo anualmente, resultando em aproximadamente 143 mil mortes fetais precoces (PINTO *et al.*, 2022).

A sífilis é uma doença que apresenta tratamento acessível, efetivo e eficaz, contudo, ainda exhibe altas taxas de incidência,

representando um grave desafio para a saúde pública. Dado o exposto, a ocorrência da sífilis na gravidez é um problema para o país que pode resultar em várias complicações para a criança, incluindo feto natimorto, parto prematuro e um amplo espectro de lesões do bebê. “Segundo dados do SINAN, entre 1998 e 2016 foram notificados 142.961 casos de sífilis congênita em menores de um ano de idade, dando destaque às regiões Sudeste e Nordeste. Houve aumento de casos entre 2006 e 2015 de dois para 6,5 casos/1.000 nascidos vivos, entre os estados com taxas superiores à nacional encontra-se o Rio de Janeiro, com 12,4 casos, e o Rio Grande do Sul, com 11,5 casos, destacando a cidade de Porto Alegre, com 30,2 casos por 1.000 nascidos vivos” (BOTTEGA, 2018). Além disso, no pré-natal das gestantes, mais da metade das mulheres que o realizou apresentou o diagnóstico de sífilis e boa parte delas descobriu a doença no período do parto no ano de 2015 (BOTTEGA, 2018).

Essa doença é transmitida verticalmente, isto é, quando a genitora - já diagnosticada - não trata ou não realiza o tratamento de forma adequada. Salienta-se que a maioria das gestantes que foram diagnosticadas no Brasil ou não receberam o tratamento de maneira adequada ou não o adotaram, achado que pode ser explicado pela carência das ações de educação em saúde, além da baixa escolaridade. Destaca-se a maior prevalência da infecção em gestantes jovens (entre 20 a 24 anos), pardas, com baixa escolaridade e donas de casa, visto que o menor acesso à informação interfere no entendimento sobre a importância dos cuidados com a saúde, principalmente no que se refere às medidas preventivas, resultando na interferência na cadeia de transmissão. Ademais, um grande fator de risco para a transmissão dessa doença em gestantes é o fato dos parceiros sexuais destas ou não aderirem ao tratamento ou

resistirem ao mesmo, o que maximiza a cadeia de transmissão e as chances de elas desenvolverem essa enfermidade em seu estágio primário, principalmente no primeiro trimestre da gestação (CONCEIÇÃO *et al.*, 2019; NOVAES *et al.*, 2022).

No ano de 1996, foi realizado um estudo inédito na maternidade da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, entre os meses de maio a setembro, onde foram investigadas 361 mães e seus respectivos recém-nascidos, a partir de três métodos: teste VLDR, FTA-ABS e ELISA. Após os resultados, identificou-se uma taxa de sífilis congênita de 9,1% (33 casos), sendo que a maior parcela de mães infectadas registravam faixa etária entre 20 a 35 anos (81,8%) e 63,6% com realização de pré-natal completo (ARAÚJO *et al.*, 1999).

A SC é agravo de notificação obrigatória no Brasil desde 1986, cuja incidência é variável de acordo com a região estudada (BRASIL, 2009). No estado do Pará, de acordo com dados extraídos das fichas de investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de 2010 a 2019, foram registrados 6.356 casos de sífilis congênita. As cidades de Belém, Marabá e Parauapebas concentram as maiores taxas de incidência, sendo responsáveis, respectivamente, por 26,7%, 13,7% e 8,1% dos casos totais. A análise estatística mostra que a ocorrência de sífilis congênita no estado do Pará foi crescente durante todo o período analisado e houve estrita relação com mães jovens, de idade superior a 20 anos, tratamento inadequado ou ignorado para o paciente, baixa escolaridade dos genitores e ausência de terapêutica para o parceiro, embora os índices de diagnóstico recente e pré-natal tenham sido relevantes em todas as regiões (SILVA *et al.*, 2019).

Com base na compreensão dos dados elencados com relação à SC no estado do Pará de 2010

a 2019 e correlacionando com os registros feitos entre 2020 e 2021 durante a pandemia do Covid-19, objetivou-se averiguar os impactos desse período na vigilância em saúde construindo um estudo de série temporal. “Estimativas apontam que a sífilis responde por aproximadamente 500 mil mortes fetais a cada ano, nos quais dois milhões de gestantes estariam infectadas pelo *Treponema pallidum* no mundo, sendo que 50% dessas gestações terminam em morte fetal ou perinatal” (FLORES, 2011).

Nesse sentido, o presente artigo buscou expor esse declínio de notificações da doença, dessa forma, evidenciando um crescimento de casos subnotificados que pode refletir extensivamente na mortalidade infantil.

MÉTODO

É um estudo ecológico de análise temporal com utilização de dados agregados disponibilizados pelo SINAN referentes aos anos de 2010 até 2019 no estado do Pará.

Usou-se o site do Departamento de Informações do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), disponível no site DATASUS – Ministério da Saúde (saude.gov.br). Para a construção dos gráficos da série temporal, foi utilizado o *software RStudio* versão 4.2.3, cuja linguagem está disponibilizada gratuitamente para download, e instalou-se os pacotes *forecast*, *ggplot2*, *Urca*, *tseries*, *zoo*, que possibilitam o desenvolvimento da decomposição, teste de estacionariedade e previsão do série temporal estudada.

Para a decomposição da série temporal, usou-se o método de Sazonalidade e Tendência por Loess, cujo algoritmo retira o termo cíclico da série temporal, a tendência e os valores remanescentes permanecem com ruído branco, isto é, o termo aleatório da série temporal. No

RStudio, o comando *mstl(x)*, sendo x os valores referentes ao conjunto de dados registrados que performam a série temporal, após carregar os dados, o *software* fornece o gráfico da sazonalidade, tendência e ruído branco. Posteriormente, usando esses três componentes, pode-se construir uma estimativa de valores para série temporal ao longo de um determinado tempo (SEABRA *et al.*, 2022). No RStudio, o comando *stlf(x, h=y)* do pacote *forecast* foi usado, sendo x a série temporal anteriormente decomposta e y o número de meses no futuro os quais a estimativa será disponibilizada. Após carregar os dados, o gráfico da previsão foi fornecido, com a média dos valores fornecidos integrando a tendência e a sazonalidade adquiridas anteriormente, os intervalos de confiança 80% e 95% são também fornecidos.

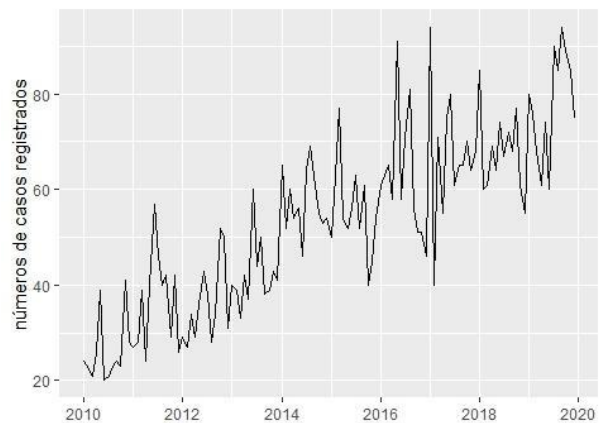
O Teste de Kwiatkowski-Phillips-Schmidt-Shin (KPSS) foi usado para verificar a tendência. Esse método utiliza raízes unitárias dos conjuntos de valores da série temporal para avaliar a estacionariedade. Se $p > 0,05$ no teste estatístico então a hipótese nula, a qual identifica a série como estacionária é aceita, se $p < 0,05$, então a hipótese nula é rejeitada e a hipótese alternativa, a qual identifica a série temporal como não estacionária, é aceita. No RStudio, o comando *test.kpss(x)* do pacote *Tseries* versão 0.10-53 é usado para execução estatística de estacionariedade, sendo x a série temporal fornecida previamente para o teste. No console do RStudio, os dados da série são utilizados para o fornecimento dos *p-value*, *KPSS level* e *truncation pag parameter*. Também é fornecida a comparação do *p-value* em relação ao valor crítico, no qual o valor de 0.05 foi utilizado para consideração de significado estatístico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A série temporal do registro de casos de SC no estado do Pará (**Figura 11.1**), tendo como referência inicial o ano de 2010, apresentou aumento constante de registros de casos, demonstrando picos de notificações nos anos de 2014 (689 casos) e 2019 (937 casos).

No recorte temporal apresentado foi identificado um aumento progressivo do número de notificações, entretanto, houve decréscimos no número de casos nos anos de 2012 (431 casos) e 2015 (667 casos) em relação aos anos anteriores. Por fim, o ano de 2019, que encerra o período analisado, obteve mais de 900 casos registrados desde 2010, o que segue a tendência observada e projeta o aumento do registro de casos para os anos seguintes.

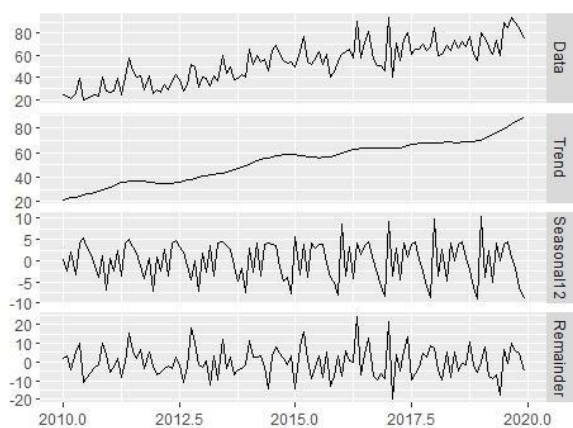
Figura 11.1. Série temporal do registro de casos notificado no SINAN entre 2010-2019



A série temporal do registro de casos de SC no estado do Pará mostrou uma tendência crescente, que representa a variável de velocidade da série temporal (**Figura 11.2**). A sazonalidade - cujo termo fixo representa o movimento periódico e cíclico que se apresenta regularmente ao longo da série analisada, identificando-se assim padrões de picos, depressões e estabilidades ao longo do tempo -

fornecida pela decomposição STL demonstrou aumento e diminuição do registro de casos de maneira bem definida quando analisado o registro anualmente. A sazonalidade em um ano analisado foi dada com média de três picos durante os três primeiros trimestres do ano, com queda progressiva no último trimestre, entre outubro, novembro e dezembro. O termo fixo da série de registro adquiriu forma característica durante o decorrer dos anos, visto que por volta de 2010 a 2015 a diminuição de registro no último trimestre do ano se apresentava menos acentuada e os picos mais frequentes no começo do ano. A partir de 2015, é bem definido o aumento no registro de casos quando comparado aos últimos meses do ano anterior, com padrão semelhante até o final de 2019. O ruído branco, cujo conteúdo representa os valores que escapam ao esperado em relação à sazonalidade e à tendência, mostrou-se como um resíduo aleatório.

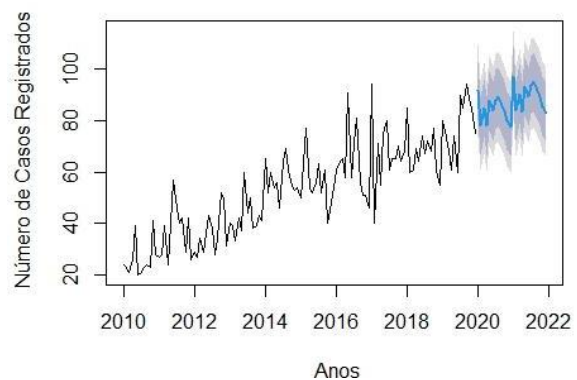
Figura 11.2. Decomposição da série temporal de SC no Pará entre 2010-2019



O teste KPSS demonstrou série não estacionária ($p = 0.01$) de SC no Pará. A previsão de casos registrado para o ano de 2020 e 2021 pelo método de STL (**Figura 11.3**) utilizou a sazonalidade descrita e a tendência descrita anteriormente, com pico de registro em janeiro ($n = 91$, IC95%: 74-109), maio ($n = 87$,

IC95%: 70-105) e agosto ($n = 89$, IC95%: 71-106), terminando o ano de 2020 em queda: dezembro de 2020 com previsão de 77 casos (IC95%: 59-94). Em janeiro de 2021, a previsão mostrou um número de 97 (IC95%: 79-114) casos registrados de SC, com picos em julho ($n = 93$, IC95%: 76-111) e agosto ($n = 94$, IC95%: 77-112), encerrando o ano com 83 caso (IC95%: 65-100).

Figura 11.3. Previsões do número de notificação de SC para os anos de 2020 e 2021



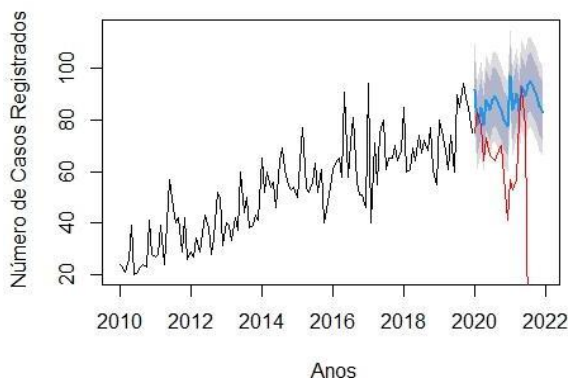
Legenda: Média de casos previstos em azul, intervalos de confiança 95 e 80%, sombras mais claras e sombra mais escura, respectivamente.

A SC no Pará, com base na análise do gráfico que apresenta a série temporal de 2010 a 2022, revela alguns aspectos relevantes, especialmente durante o período da pandemia. O gráfico compara a linha azul, que representa a previsão dos casos baseada na tendência observada nos anos anteriores, com a linha vermelha, que indica oficialmente o registro de casos no cenário pandêmico. Um relevante ponto observado na pesquisa foi o decréscimo significativo de casos registrados e, nos últimos meses de 2021, constatou-se a ausência de dados, o que levanta a hipótese da possibilidade de subnotificação.

Ao analisar o gráfico de comparação (**Figura 11.4**), surge a pergunta sobre a representatividade da linha vermelha, que supostamente

reflete a ocorrência real de SC no Pará. É crucial considerar se essa linha está de acordo com a sazonalidade e a tendência observada nos anos anteriores. Se a linha vermelha for muito menor do que o esperado com base nos padrões históricos, isso poderia indicar subnotificação sistemática dos casos durante o período da pandemia.

Figura 11.4. Comparações entre a previsão e o registro real disponibilizado pelo SINAN no registro de SC entre 2020 e 2021



Legenda: Média de casos previstos em linha azul, intervalos de confiança 95 e 80%, sombra mais clara e sombra mais escura, respectivamente, número real de casos registrados no SINAN em linha vermelha.

A subnotificação dos casos de SC é um desafio enfrentado em muitos contextos, e a pandemia pode ter exacerbado esse problema. Restrições de acesso aos serviços de saúde, redistribuição de recursos para o enfrentamento da Covid-19 e alterações nos protocolos de atendimento podem ter contribuído para a diminuição dos registros de casos durante o período analisado (KOJIMA & KLAUSNER, 2018). Essa redução aparente não necessariamente reflete uma diminuição real na ocorrência da doença, mas a dificuldade em detectar e registrar adequadamente os casos durante a crise sanitária.

É importante considerar que a falta de registros de dados nos últimos meses de 2021 pode não ser um reflexo preciso da incidência

da SC nesse período. Essa ausência pode ser resultado de atrasos na notificação, sobrecarga dos sistemas de saúde ou outros fatores relacionados à pandemia. Portanto, é necessário cautela ao interpretar os dados e reconhecer as possíveis limitações associadas à falta de informações atualizadas.

Diante dessas observações, torna-se necessário investigar mais profundamente a subnotificação dos casos de SC durante a pandemia. Segundo Ramos Júnior (2022), estudos adicionais podem ser realizados para compreender o impacto da crise de saúde na vigilância epidemiológica da doença, identificar os fatores que contribuíram para a diminuição dos registros e propor estratégias para melhorar a detecção e o monitoramento da SC, garantindo uma resposta adequada para prevenção e tratamento.

A análise cuidadosa do gráfico da série temporal da SC no Pará, especialmente durante o período da pandemia, sugere a possibilidade de subnotificação dos casos e destaca a importância de se considerar os efeitos da crise sanitária na vigilância epidemiológica. Essa discussão inicial fornece uma base sólida para investigações futuras e ressalta a necessidade de abordar a questão da subnotificação para uma compreensão mais precisa da situação da SC no estado.

Durante o período pandêmico analisado, foi observada uma queda na notificação de casos de SC, refletindo os impactos da epidemia global de Covid-19 nas notificações compulsórias da doença em questão. Há diversas possíveis causas para o fenômeno ocorrido. Dentre elas, cabe citar que o momento pandêmico da Covid-19 foi marcado por uma saturação da capacidade de atuação do sistema de saúde, que sofreu com o esgotamento de recursos para tratar os pacientes infectados com o vírus e com o esgotamento mental e físico dos profissionais de saúde (SALLAS *et al.*, 2022). Esse contexto

fez com que os serviços de saúde priorizassem o combate à pandemia, reduzindo o destino de recursos para o controle epidemiológico de outras doenças, como a SC.

É importante destacar que, durante o período da pandemia, houve uma diminuição da busca e do acesso a serviços de saúde, visto que os *lockdowns* e o receio de frequentar determinados espaços fizeram com que muitas pessoas reduzissem a ida a esses serviços (BRITO *et al.*, 2022). Esse fato teve impacto na notificação compulsória de muitas doenças que ocorrem na atenção básica.

A literatura mostra que notificação, tratamento e prevenção de outras doenças também foram afetados pela pandemia da Covid-19 (BRITO *et al.*, 2022). A exemplo, cabe citar uma redução das internações por leptospirose na região Norte, que tiveram uma queda de 79% no Amapá (BRITO *et al.*, 2022). Algumas doenças infectocontagiosas também tiveram a sua notificação afetada pela pandemia, como a meningite, que se apresentou como uma das mais afetadas, tendo uma queda de 73% de 2019 para 2020, na região Norte (BRITO *et al.*, 2022). Outra doença que foi profundamente afetada pela pandemia da Covid-19 foi a hanseníase, com queda do número de diagnósticos, que costumam ser feitos na atenção básica, associada com uma subnotificação dos novos casos da doença (BRASIL, 2023).

A vigilância adequada em saúde é uma conduta crucial na diminuição dos casos de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) em uma população. Contudo, atualmente, o Pará apresenta um significativo déficit de monitoramento, visto que os números de casos de SC têm aumentado nos últimos anos. Como consequência, são observados impactos na saúde pública, como o aumento na transmissão da doença e a alta morbidade e mortalidade infantil. Bebês contaminados pelas mães correm

maiores riscos de desenvolver complicações ao nascer, como baixo peso, doenças neurológicas, surdez, cegueira e morte prematura. Além disso, quando não diagnosticados precocemente, há prejuízos sanitários, além de influência negativa no bem-estar das famílias envolvidas (BRASIL, 2022).

As gestantes, ao não terem o tratamento e rastreamento correto, podem transmitir a doença aos parceiros sexuais, perpetuando a doença em um ciclo familiar e até mesmo externo (COSTA *et al.*, 2010). Tudo isso aumenta a prevalência da doença e dificulta seu controle e prevenção.

As epidemias suscitam uma demanda econômica no sistema de saúde público, que terá mais gastos com medicamentos e profissionais para a contenção da doença instalada (BRASIL, 2008). O tratamento da sífilis congênita é custoso e demorado, além de poder haver complicações, o que demanda mais gastos com remédios e hospitalização (BRANDÃO *et al.*, 2023).

Dessa forma, diante de todas essas problemáticas, são necessárias medidas para combater e proteger a saúde da população da SC e de outras ISTs, dentre elas a promoção da vigilância em saúde, o fortalecimento do incentivo à realização do pré-natal em gestantes e a educação em saúde para a comunidade geral.

A vigilância em saúde é o ponto de partida para que muitas doenças sejam rastreadas em uma população. Com a atenção em saúde atenta e atualizada, as infecções podem ser contidas e tratadas, principalmente no que diz respeito às ISTs, que possuem disseminação silenciosa - característica decorrente da falta de conhecimento da população e da “vergonha” de ser identificado como um portador da enfermidade (LAFETÁ *et al.*, 2016).

Como mencionado anteriormente, o pré-natal é uma forma eficaz e segura de identificar e tratar possíveis doenças que a gestante possa

vir a apresentar e transmitir ao feto, além de garantir um tratamento precoce e adequado aos assistidos (FIGUEIREDO *et al.*, 2020).

Ao propagar o conhecimento entre a população, doenças epidêmicas podem ser identificadas. Conhecer sobre as formas de transmissão, de sintomas e de prevenção ajuda a população a procurar o sistema de saúde quando perceberem alguma alteração em seu bem-estar e corpo, fazendo com que muitas doenças possam ser tratadas e contidas com eficiência (OPAS, 2010).

CONCLUSÃO

Em suma, observa-se que há fragilidades quanto à vigilância de ISTs, além de múltiplos fatores relacionados à perspectiva pessoal do paciente que podem influenciar em sua aderência ao tratamento. Visto que algumas ISTs,

incluindo a sífilis congênita, só podem ser tratadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2022), a preservação e o fortalecimento estrutural da saúde pública são fundamentais para garantir o tratamento adequado em larga escala. Tal situação demanda uma reforma basal no sistema, desde ampliação e ajuste no modelo de educação em saúde oferecido aos usuários, de modo que possam compreender, dentro de uma visão prática, como identificar sinais e sintomas, até o início do tratamento, quando necessário. Somente por esse meio pode ser garantida a superação das disparidades socioeconômicas no acesso ao diagnóstico e tratamento da sífilis congênita, bem como de outras ISTs, amenizando seus impactos na saúde da população. Assim, os princípios do SUS serão uma realidade para todos os usuários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, E.C. *et al.* Congenital syphilis: incidence among newborns. *Jornal de Pediatria*, v. 75, p. 119, 1999.
- BOTTEGA, M.P.P. Sífilis congênita: a incidência no Brasil e seus determinantes. *Anais de Medicina*, 2018.
- BRANDÃO, M.A. *et al.* Custo das internações hospitalares por sífilis congênita no Brasil. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, p. 1104, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão do Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico de Sífilis. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- 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). Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico de Hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- BRITO, C.V.B. *et al.* Impacto da Covid-19 em doenças de notificação compulsória no Norte do Brasil. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, v. 35, 2022.
- CONCEIÇÃO, H.N. *et al.* Análise epidemiológica e espacial dos casos de sífilis gestacional e congênita. *Saúde em Debate*, v. 43, p. 1145, 2019.
- COSTA, M.C. *et al.* Doenças sexualmente transmissíveis na gestação: uma síntese de particularidades. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 85, p. 767, 2010.
- FIGUEIREDO, D.C.M.M. *et al.* Relação entre oferta de diagnóstico e tratamento da sífilis na atenção básica sobre a incidência de sífilis gestacional e congênita. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, 2020.
- FLORES, R.L.R. Sífilis congênita no município de Belém (Pará): análise dos dados registrados nos sistemas de informação em saúde (SINAN, SIM e SINASC) [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2011.
- GALVIS, A.E. & ARRIETA, A. Congenital syphilis: a U.S. perspective. *Children*, v. 7, 2020.
- KOJIMA, N. & KLAUSNER, J.D. An Update on the global epidemiology of syphilis. *Current Epidemiology Reports*, v. 5, p. 24, 2018.
- LAFETÁ, K.R.G. *et al.* Sífilis materna e congênita, subnotificação e difícil controle. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 19, p. 63, 2016.
- NOVAES, B.C. *et al.* Análise epidemiológica sobre o aumento de casos de sífilis congênita no território brasileiro. *Interface em Ciências da Saúde*, v. 1, 2022.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Módulos de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades: vigilância em saúde pública. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; Ministério da Saúde, 2010.
- PINTO, T.K.B. *et al.* Clinical protocols and treatment guidelines for the management of maternal and congenital syphilis in Brazil and Portugal: analysis and comparisons: a narrative review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, p. 10513, 2022.
- RAMOS JR., A.N. Persistência da sífilis como desafio para a saúde pública no Brasil: o caminho é fortalecer o SUS, em defesa da democracia e da vida. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 38, 2022.
- ROCHA, A.F.B. *et al.* Complicações, manifestações clínicas da sífilis congênita e aspectos relacionados à prevenção: revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 74, e20190318, 2021.
- SALLAS, J. *et al.* Decréscimo nas notificações compulsórias registradas pela Rede Nacional de Vigilância Epidemiológica Hospitalar do Brasil durante a pandemia da COVID-19: um estudo descritivo, 2017-2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 31, 2022.
- SEABRA, I.L. *et al.* Temporal trend and spatial analysis of the HIV epidemic in young men who have sex with men in the second largest Brazilian Amazonian province. *BMC Infectious Diseases*, v. 22, 2022.
- SILVA, L.M.C. *et al.* Sífilis congênita no estado do Pará-Brasil, 2007 a 2016. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 24, e1003, 2019.

CAPÍTULO 12

PAPEL DO ENFERMEIRO FRENTE ÀS ENTEROPARASITOSE NA INFÂNCIA: REVISÃO INTEGRATIVA

KALINE LORRANY MENDES DA SILVA¹
TAINAH CRISTINA DE ARAÚJO FERREIRA DANTAS¹
FRANCISCO ADALBERTO DO NASCIMENTO PAZ²

1. Discente – Enfermagem do Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA.
2. Docente – Enfermagem do Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA.

PALAVRAS-CHAVE

Crianças; Parasitose intestinal; Cuidados de enfermagem.

INTRODUÇÃO

Os seres que sobrevivem se beneficiando de um organismo hospedeiro é denominado parasita. Os mesmos podem ser denominados ectoparasitos quando sobrevivem externamente ao corpo do hospedeiro e enteroparasitos quando vivem no interior do corpo do hospedeiro. O parasitismo é uma relação entre seres vivos, sendo que apenas um dos envolvidos se favorece, ou seja, o hospedeiro é o prejudicado pois abriga o parasita (ENGLISH *et al.*, 2020).

Os enteroparasitas são seres que habitam o interior do sistema gastrointestinal e sobrevivem através da absorção de substâncias necessárias para a sobrevivência humana. Dentre os principais enteroparasitas, destacam-se os helmintos, como *Ascaris lumbricoides*, *Tenia solium/sarginata*, *Schistosoma mansoni*, *Ancylostoma duodenalis/Necator Americanus*, *Enterobius vermiculares*, *Trichuris trichiura* e *Strongyloides stecoralis*. Entre os protozoários patogênicos mais comuns estão *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica* (CHAVES *et al.*, 2021).

As enteroparasitoses são consideradas um dos mais graves problemas de saúde pública, principalmente nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. A forma mais frequente da transmissão das parasitoses intestinais ocorre por vias orais-fecais, associadas a fatores socioeconômicos (saneamento básico, condições da água para consumo, qualidade de habitação, práticas de higiene e consumo de alimentação, acesso da sociedade aos antiparasitários) ambientais (solo e clima), e relacionados ao hospedeiro (sistema imunológico, microbiota intestinal/parasito) (ASSANDRI *et al.*, 2018).

As infecções parasitárias podem ocorrer em qualquer faixa etária, entretanto, sua maior frequência é vista em crianças. O maior índice ocorre no período de desmame, início da introdução de novos alimentos, e no início da frequência de ambientes educacionais, como as

creches ou escolas. As crianças ficam mais vulneráveis à exposição dos parasitas, a partir da execução de hábitos inadequados como a ausência de higiene, levar objetos desconhecidos à boca, alimentação com pouca ou ausência da higiene correta (MUNARETTO *et al.*, 2021).

As principais adversidades causadas pelas enteroparasitoses na infância estão relacionadas à imaturidade do sistema imunológico, visto que indivíduos entre 0 a 12 anos o sistema imunológico estão em desenvolvimento, apresentando dificuldades de combater os parasitas (SILVA & ALMEIDA, 2022).

Os danos causados pelos enteroparasitas podem incluir, entre outras manifestações, desnutrição (*A. lumbricoides* e *T. trichiura*), obstrução intestinal (*A. lumbricoides*), anemia por deficiência de ferro (*ancilostomídeos*), má absorção e quadros de diarreia (*E. histolytica* e *G. lamblia*). As mais frequentes enteroparasitoses estão associadas a infecções por *Cryptosporidium parvum* e *Giardia lamblia* (protozoários), que são causadores de diarreia persistente, gerando um quadro de saúde grave e podendo refletir de forma negativa no desenvolvimento nutricional, físico e psicológico das crianças (KROLEWIECKI & NUTMAN, 2019; ALMEIDA *et al.*, 2017).

A equipe de enfermagem atua no enfrentamento das enteroparasitoses, no âmbito da implementação de medidas profiláticas e ao desenvolvimento de ações educativas de saúde, principalmente em escolas e creches direcionadas aos pais e professores sobre a importância da profilaxia. A equipe da Estratégia Saúde da Família (ESF) realiza visitas domiciliares à comunidade para verificar os grupos de riscos, agendar consultas e realizar ações de vigilância epidemiológica (CHAVES *et al.*, 2021; AVELINO *et al.*, 2022).

Diante disso, o enfermeiro é o profissional de saúde responsável por um papel cada vez mais

importante no que se refere à identificação das necessidades e demandas de cuidados da população. O enfermeiro atua compartilhando seu conhecimento científico para tratamento e prevenção de doenças, realizando um trabalho de educação em saúde para que se possa, por meio da educação, melhorar higiene e saneamento e dar orientações a pais, responsáveis e crianças sobre as formas corretas de higiene e saneamento (LOPES *et al.*, 2021; BRITO *et al.*, 2019).

O presente estudo justifica-se pela importância de ampliar o conhecimento social sobre a prevalência das doenças parasitárias intestinais no público infantil e as principais práticas do enfermeiro frente a tais infecções diante da fragilidade da higiene e do saneamento sanitário em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Além disso, é essencial que as evidências científicas acerca do assunto exposto sejam exploradas considerando os impactos positivos para acadêmicos e profissionais.

Para atender a esta questão, o objetivo deste estudo foi buscar evidências científicas acerca das principais estratégias da equipe de enfermagem no âmbito de prevenção, tratamento e reabilitação de crianças com infecções parasitárias.

MÉTODOS

Esse estudo é uma revisão integrativa da literatura, que consiste na construção de uma análise abrangente de dados provenientes da literatura, sendo utilizados como auxílio para discussões sobre métodos e resultados de

pesquisas, além de conter definições conceituais, revisão de teorias, evidências e análise de problemas metodológicos, ocasionando uma reflexão para a realização de estudos futuros. O método teve como propósito inicial adquirir um entendimento acerca de um fenômeno exposto em questões com embasamento em estudos anteriores (SOUSA *et al.*, 2018).

A revisão integrativa é sequenciada em seis fases, sendo: 1 - Delimitação do tema e escolha da questão de pesquisa; 2 - Organização dos critérios de inclusão e exclusão de publicações ou busca na literatura; 3 - Identificação e caracterização das publicações selecionadas; 4 - Análise das publicações incluídas; 5 - Compreensão dos resultados; 6 - Apresentação da revisão integrativa da literatura (SOUSA *et al.*, 2018).

Para a elaboração da pergunta norteadora, empregou-se a estratégia População - Interesse - Contexto (PICO), na qual foi considerado: (P) Crianças; (I) Doenças Parasitárias; (Co) Cuidados de Enfermagem.

A partir da pergunta norteadora foi possível a identificação dos descritores controlados, seus sinônimos indexados na base Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), junto aos correspondentes indexados na *Medical Subject Headings (Mesh-terms)*. Os descritores foram associados por operadores booleanos AND e OR para que fossem elaboradas estratégias de busca amplas para a proposta dessa pesquisa. Assim, os descritores foram extraídos a partir da estratégia apresentada no **Quadro 12.1**, a seguir:

Quadro 12.1. Estratificação da pergunta de pesquisa: estratégia PICO e descritores controlados

PICO	Componentes	Descritor DeCs/Mesh
P	Crianças	Crianças <i>Child</i> <i>Niño</i>
I	Doenças Parasitárias	Infecções Parasitárias; Infestações Parasitárias; Parasitismo; Parasitoses <i>Parasitic Diseases</i> <i>Enfermedades Parasitarias</i>

Co	Cuidados de Enfermagem	Assistência de Enfermagem; Atendimento de Enfermagem; Sistematização da Assistência de Enfermagem <i>Nursing Care</i> <i>Atención de Enfermería</i>
----	------------------------	---

Legenda: MeSH = vocabulário controlado da base Pubmed; DeCS = Vocabulário controlado.

A estratégia de busca aplicada contemplou uma série de palavras-chave relacionadas com crianças, assistência de enfermagem e parasito-

ses. Alguns limites foram aplicados, como idioma português, inglês e espanhol e texto completo (**Quadro 12.2**).

Quadro 12.2. Expressão de busca utilizada nas bases de dados

Base de Dados	Expressão de busca
Via BVS BDENF LILACS MEDLINE	(crianças) OR (<i>child</i>) OR (<i>niño</i>) AND (parasitose intestinal) OR (infecções parasitárias) OR (<i>parasitic diseases</i>) OR (<i>enfermedades parasitarias</i>) AND (assistência de enfermagem) OR (enfermagem) OR (<i>nursing care</i>) OR (<i>atención de enfermería</i>) AND (fulltext:"1") AND db:("MEDLINE" OR "LILACS" OR "BDENF")
Via PORTAL CAPES Web of Science	Child AND parasitic diseases AND nursing care

O levantamento foi realizado através de pesquisas em artigos científicos de revistas listadas em acervos eletrônicos nas bases de dados *Web of Science*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Base de Dados de Enfermagem (BDENF) e MEDLINE.

Para inclusão dos artigos no estudo foram considerados como critérios de inclusão: textos originais, sem delimitação, estudos que apresentaram uma amostra mista de crianças e adolescentes com diagnóstico de enteroparasitoses entre 0-12 anos, publicados no idioma português, inglês e espanhol que responderam à pergunta norteadora da pesquisa. Excluíram-se artigos duplicados, cartas, dissertações, monografias e pesquisas com amostras com idade superior a 12 anos e crianças com outras patologias.

O processo de análise dos estudos encontrados foi iniciado pela inserção das estratégias de busca nas bases de dados. Na busca, foram encontradas 3.187 publicações, sendo LILACS (n = 443), BDENF (n = 19), MEDLINE (n = 1.455), *Web of Science* (n = 1.270). Em seguida, foram

excluídos artigos duplicados (n = 1.612), totalizando 1.575 estudos, os quais foram submetidos aos critérios de elegibilidade. Foram excluídos artigos escritos em outro idioma (n = 124), excluído por apresentar método não claro, ou eram revisão, editoriais (n = 471), não abordavam assistência de enfermagem (n = 421), aplicado em faixa etária superior a 12 anos (n = 477). Restaram 82 estudos que foram submetidos à leitura do texto completo. Destes, 70 foram excluídos por não atenderem a questão de pesquisa, apresentarem métodos frágeis ou tratarem de outras patologias. A amostra final foi constituída por 12 estudos.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos realizou-se a partir da classificação quanto ao nível de evidência, considerando os níveis: I - estudos de metanálises de estudos controlados e randomizados; II - estudos experimentais; III - estudos quase-experimentais; IV - estudos descritivos/não experimentais ou qualitativos; V - relatos de experiência e de caso; VI - opiniões ou consenso de especialistas (LUDWIG, 2017).

Os estudos foram organizados em quadro descritivo dividido em categorias, sendo elas: autores, ano, país de publicação, objetivos, método utilizado e nível de evidência.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra foi composta por 12 estudos, sendo descritos a seguir por quadro-síntese das principais variáveis relacionadas à questão de pesquisa (**Quadro 12.2**). Há destaque para estudos que foram realizados no ano de 2019 (5

estudos), bem como aqueles no idioma português (7 estudos). O país com o maior número de publicações foi o Brasil (7 estudos). A maioria dos estudos possuía abordagem qualitativa dos dados (6 estudos). Quanto à assistência de enfermagem, notou-se que a educação em saúde (9 estudos) foi a estratégia mais comum entre os artigos que compuseram a amostra. O nível de evidência mais comum entre os artigos que compuseram a amostra foi o nível IV (10 estudos).

Quadro 12.3. Descrição da amostra por autor, ano, país, objetivo, metodologia, nível de evidência e papel do cuidador ao idoso diabético

Autor/ano/país	Objetivo	Metodologia/Faixa etária/Nível de evidência	Papel do enfermeiro
Rosa <i>et al.</i> (2020) Uruguai	Elaborar um modelo de intervenção na promoção da saúde, incluindo sistema de saúde, promotores, professores, alunos e comunidade	Estudo qualitativo Crianças de 6 a 11 anos NE IV	Intervenção educacional, sendo realizado ciclo de palestras para professores e alunos
Brito <i>et al.</i> (2019) Brasil	Averiguar o papel do Enfermeiro da Estratégia Saúde da Família frente às infecções enteroparasitárias na infância	Estudo qualitativo Crianças de 0 a 10 anos NE IV	A enfermagem teve uma abordagem insuficiente na assistência a enteroparasitoses em crianças no sistema de saúde
Kassaw <i>et al.</i> (2019) Etiópia	Identificar os fatores de risco para doenças parasitárias intestinais entre crianças pré-escolares na Etiópia	Estudo qualitativo Crianças de 0 a 5 anos NE IV	Identificação de fatores de risco
Silva <i>et al.</i> (2019) Brasil	Intervenções de saúde escolar abordando infestações de parasitoses intestinais	Estudo qualitativo Crianças de 8 e 9 anos NE IV	Educação em saúde utilizando atividades lúdicas e interativas
Butera <i>et al.</i> (2019) Ruanda	Avaliar o papel do enfermeiro na prevenção dos riscos associados às parasitoses intestinais em crianças	Pesquisa qualitativa transversal Crianças de 0 a 2 anos NE IV	Mobilização comunitária de educação em saúde para os pais de crianças em situações de risco para enteroparasitoses
Sousa <i>et al.</i> (2019) Brasil	Determinar os fatores de risco de doenças parasitárias intestinais em crianças frequentadoras de uma escola pública municipal	Estudo qualitativo Crianças de 7 a 10 anos NE IV	Elaboração de um plano de cuidado social e individual com ênfase na educação em saúde
Silva & Braga (2018) Brasil	Elaborar um plano de profilaxia voltado para a prevenção de enteroparasitoses em crianças	Pesquisa qualitativa Crianças de 2 a 5 anos NE IV	Elaborar um plano de profilaxia, orientando sobre medidas de higiene no ambiente e pessoas
Dias <i>et al.</i> (2018) Brasil	Relatar a experiência de uma intervenção em saúde com escolares do ensino fundamental de uma escola pública em zona rural	Relato de experiência Crianças de 6 a 11 anos NE V	Educação em saúde com escolares do ensino fundamental utilizando estratégia audiovisual

Justino <i>et al.</i> (2018) Brasil	Analisar o conhecimento de crianças sobre enteroparasitas e realizar intervenção abordando prevenção de doenças	Estudo quase experimental Crianças de 6 a 12 anos NE III	Educação em saúde utilizando jogo de tabuleiro
Novaes <i>et al.</i> (2017) Brasil	Descrever assistência do enfermeiro em escolares utilizando atividades lúdicas como prevenção de parasitoses intestinais em crianças	Relato de experiência Crianças de 7 a 11 anos NE V	Educação em saúde utilizando vídeos sobre enteroparasitoses e medidas de profilaxia
Santos <i>et al.</i> (2016) Brasil	Enfatizar a eficácia da aplicação de atividade lúdica por enfermeiros para os processos de ensino e aprendizagem de parasitas intestinais	Estudo qualitativo Crianças de 8 a 10 anos NE IV	Educação em saúde utilizando massinha de modelar
Gomes <i>et al.</i> (2016) Brasil	Descrever o efeito da educação em saúde para os familiares de crianças sobre enteroparasitoses	Pesquisa qualitativa Crianças de 2 a 10 anos NE IV	Educação em saúde na comunidade para crianças e familiares, utilizando roda de conversas e esclarecimento de dúvidas

Os resultados apontam o papel enfermeiro frente às enteroparasitoses nos aspectos de prevenção, utilizando intervenções de saúde escolar com utilização de jogos lúdicos (SILVA *et al.*, 2019; DIAS *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2016; NOVAES *et al.*, 2017; JUSTINO *et al.*, 2018) e orientações e saúde comunitária, englobando pais, professores e crianças (ROSA *et al.*, 2020; GOMES *et al.*, 2016; SILVA & BRAGA, 2018; BUTERA *et al.*, 2019), além da busca ativa de fatores de risco (SOUSA *et al.*, 2019; KASSAW *et al.*, 2019; BUTERA *et al.*, 2019). Entretanto, também foi verificada a carência da assistência de enfermagem (BRITO *et al.*, 2019).

A educação em saúde é uma ferramenta essencial em todas as faixas etárias, auxiliando em prevenção, compreensão e tratamento de patologias. A equipe de enfermagem realizou um estudo de intervenção educacional em uma escola infantil com crianças brasileiras de 6 a 11 anos, utilizando uma apresentação lúdica de audiovisual como ferramenta para apresentar as parasitoses intestinais, os fatores de riscos e os métodos de higiene. Além disso, foi realizada uma roda de conversa aberta, com uma linguagem apropriada e de fácil entendimento

para crianças, abrindo espaço para esclarecimento de dúvidas, investigação sobre os hábitos de higiene da criança e incentivo a práticas preventivas. Assim, fica evidente a importância da colaboração de enfermagem nas escolas, com o intuito de reverter o quadro das parasitoses e transformar a visão das crianças sobre métodos preventivos (DIAS *et al.*, 2018).

Corroborando os dados acima, outra pesquisa de intervenção foi realizada no Ceará com crianças de 8 e 9 anos, em que a enfermagem realizou atividades lúdicas, como teatro de fantoches, cartazes com ilustrações, vídeos e rodas de conversas utilizando uma linguagem acessível ao contexto educacional e faixa etária das crianças. As atividades abordaram infecções parasitárias, sinais e sintomas, fatores de risco, métodos de prevenção e esclarecimento de dúvidas. Constatou-se que após o processo de intervenção as crianças apresentaram uma construção satisfatória sobre técnicas de profilaxia, construção e compreensão sobre parasitas e melhor identificação de sintomas (SILVA *et al.*, 2019).

Outra pesquisa brasileira avaliou o conhecimento de crianças de 6 a 12 anos sobre hábitos de higiene, utilizando um material

lúdico contendo figuras sobre os métodos de prevenção. Foi observado que as crianças tinham um bom conhecimento sobre os hábitos de higiene apontados, como tomar banho, cuidar das unhas, lavar os alimentos antes de ingerir, andar de sapatos, não roer unhas e tomar água filtrada. Após a aplicação do formulário investigativo, foi realizada uma intervenção educacional utilizando o jogo de tabuleiro como ferramenta. O jogo objetivou estimular a criança a esclarecer dúvidas, auxiliar na prevenção das parasitoses e modificar hábitos de risco e fortalecer o processo de educação em saúde dentro e fora do ambiente escolar. Diante disso, fica evidente que a amplificação da assistência gerou uma ressignificação na compreensão e prevenção das enteroparasitoses (JUSTINO *et al.*, 2018).

A utilização do jogo foi destaque entre as estratégias de educação em saúde para crianças de 7 a 11 anos em uma escola no estado de Minas Gerais. Os profissionais de enfermagem realizaram uma intervenção com as crianças, apresentando um conteúdo ilustrativo de vídeo, áudio e explicações sobre ciclo biológico, sintomas, transmissão e prevenção dos principais parasitas intestinais que acometem os escolares. Após a explicação, foram realizados jogos da memória e jogos de perguntas e respostas com premiações para estimular as crianças e verificar a aprendizagem. A proposta de intervenção foi positiva para as crianças e educadores, ampliando o conhecimento e aproximando as crianças do sistema de saúde (NOVAES *et al.*, 2017).

Outra pesquisa realizada em Minas Gerais utilizou a massinha de modelar para estimular alunos de uma escola estadual na faixa etária de 8 a 10 anos a identificar os principais parasitas intestinais que acometem crianças. No âmbito educacional, a enfermagem é um educador capacitado para realizar atividades lúdicas

sobre contaminação, sintomas e prevenção dos parasitas intestinais, buscando a atenção das crianças com conteúdo de imagem e vídeos retratando os principais enteroparasitas. Foi observado que o conteúdo teve um alcance satisfatório e as crianças conseguiram transmitir o conhecimento através da construção de parasitas intestinais utilizando massinhas de modelar (SANTOS *et al.*, 2016).

No Uruguai, foi realizada uma intervenção educacional em que os profissionais de enfermagem realizaram educação em saúde para professores e crianças de 6 a 11 anos. Os professores receberam palestras sobre educação em saúde escolar e medidas profiláticas contra as enteroparasitoses no contexto infantil. Foram realizadas peças de teatro e distribuição de material ilustrativo, além de jogos educativos sobre o tema proposto. Nota-se que a intervenção foi um forte veículo na modificação dos estilos de vida não só das crianças, mas também dos educadores e adultos responsáveis por elas (ROSA *et al.*, 2020).

Nesse sentido, no Pará, o alto índice de enteroparasitoses em crianças é um agravo sério na saúde pública. Diante disso, uma pesquisa realizada com crianças de 2 a 5 anos buscou realizar um plano de cuidado baseado em estratégias de prevenção à contaminação. O plano foi constituído de orientações sobre o tratamento da água do poço artesiano, distribuição de hipoclorito de sódio a 2,5% para utilizar duas gotas a cada litro de água antes da infestação, cuidados na lavagem de alimentos, cozimento e observação das carnes, além de orientações sobre lavagem das mãos (SILVA & BRAGA, 2018).

A educação em saúde voltada para os familiares e crianças de 2 a 10 anos foi destaque em uma pesquisa realizada no Maranhão. O profissional de enfermagem membro da ESF realizou ações em comunidades periféricas,

promovendo aos familiares interações em grupos, rodas de conversas, esclarecimento de dúvidas, orientações sobre a importância da higiene pessoal e das crianças e cuidado com o preparo dos alimentos, evidenciando a importância de saneamento básico, consumo da água filtrada/fervida, lavagem das mãos antes das refeições e após o uso dos sanitários. Para as crianças, foram realizados jogos interativos e apresentação de teatro. A intervenção teve resultado positivo, visto que as crianças e os pais se mostraram mais estimulados e atentos às medidas de profilaxia (GOMES *et al.*, 2016).

Por outro lado, foi realizada uma pesquisa no Piauí com pais de crianças de 0 a 10 anos acompanhados por enfermeiros da ESF. As crianças apresentam diagnóstico positivo para infecções pelo parasita intestinal giardíase, com sintomas de diarreia, vômitos, desidratação, emagrecimento, manchas na pele e dores abdominais. Os pais relataram que não houve uma assistência adequada da equipe de enfermagem, negando periodicidades de consultas e encaminhamentos para o tratamento adequado, ausência de conhecimento sobre as enteroparasitoses, condições de vulnerabilidade, exposição aos riscos e medidas inadequadas de profilaxia, além da carência de notificação nos prontuários sobre as condutas realizadas (BRITO *et al.*, 2019).

Partindo do parâmetro de investigação de vulnerabilidade e fatores de risco, foi realizado um estudo no estado do Maranhão com crianças de 7 a 10 anos que frequentavam uma escola municipal. A equipe de enfermagem realizou assistência na investigação de fatores de risco e identificação dos parasitas intestinais com o intuito de traçar um plano terapêutico coletivo ou individual. Os principais fatores de risco encontrados foram esgoto inadequado, consumo de água sem tratamento e carência em relação à higiene das mãos. O parasita

Entamoeba coli foi mais prevalente entre as crianças. O plano de cuidado contempla estratégias de educação em saúde, orientações sobre medidas de higiene, incentivo a buscar a unidade básica de saúde e encaminhamento para realização de exames laboratoriais (SOUSA *et al.*, 2019).

Em Ruanda também foi realizado um estudo com crianças menores de 2 anos em que a enfermagem veio a identificar os fatores de risco associados à infecção parasitária. A maioria dos relatos indica que o alto índice de enteroparasitoses está relacionado ao consumo de água não tratada, contato direto com o gado no agregado familiar, ausência de medidas preventivas de higiene, cozimento inadequado da carne e lavagem insuficiente de frutas e vegetais. Diante disso, o profissional enfermeiro traçou medidas de controle como mobilização comunitária em relação ao tratamento de água, à melhoria do saneamento e à manutenção da adesão regular aos programas de desparasitação para crianças (BUTERA *et al.*, 2019).

No mesmo parâmetro, na Etiópia, foi realizada uma pesquisa de delimitação de fatores de risco em crianças de 0 a 5 anos, onde foram observados fatores de risco modificáveis e evitáveis. Dentre os fatores, foram evidenciados: eliminação de excrementos perto de casa, ausência do uso de medicamento para desparasitação, contato direto com animais, higiene precária, pouco conhecimento social sobre a importância das medidas de higiene e investimento precário do governo em saneamento básico. A responsabilidade do profissional de enfermagem compreendeu a realização de condutas básicas na comunidade, como o incentivo à ingestão periódica de antiparasitários, transformação dos hábitos de higiene e cuidados em relação ao contato direto com animais, além de campanhas de educação em

saúde e visitas domiciliares frequentes (KAS-SAW *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Os resultados enfatizam a importância do papel do enfermeiro na educação escolar, sendo responsável por transmitir informações de acordo com a faixa etária abordada. A utilização do lúdico é uma ferramenta fundamental para transmitir o conhecimento de forma eficaz e de acordo com o entendimento infantil, favorecendo a interação das crianças com professores e profissionais de enfermagem, facilitando a busca de fatores de risco e vulnerabilidades, orientações sobre profilaxias e identificação de sinais e sintomas.

Além disso, a busca de fatores de risco e a mobilização social baseada na educação em

saúde para comunidade e professores é indispensável na elaboração de um plano de cuidado baseado na situação social de cada região, no incentivo à ingestão periódica de antiparasitários, no desenvolvimento de melhores hábitos de higiene, no cuidado com o preparo dos alimentos e nas orientações sobre a fervura e filtragem da água.

Os resultados apresentados poderão contribuir para qualificar a assistência de enfermagem voltada a estratégias de educação escolar de modo que atenda o conhecimento de diferentes faixas etárias, mobilização social, busca ativa de fatores de risco, acompanhamento na unidade básica de saúde e elaboração de um plano assistencial de qualidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, I.A. *et al.* Prevalence of and risk factors for intestinal parasite infections in pediatric patients admitted to public hospitals in Southern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 50, p. 853, 2017.
- ASSANDRI, E. *et al.* Anemia, estado nutricional e parasitoses intestinais em crianças de lares vulneráveis em Montevidéu. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, v. 89, 2018.
- AVELINO, G.T. *et al.* Prevalência de Enteroparasitoses em crianças em um município do sul de Minas Gerais. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, p. 5374, 2022.
- BRITO, A.P.S. *et al.* Atuação do enfermeiro no cuidado de crianças com enteroparasitoses. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 11, e1878, 2019.
- BUTERA, E. *et al.* Prevalence and risk factors of intestinal parasites among children under two years of age in a rural area of Rutsiro district, Rwanda: a cross-sectional study. *Pan African Medical Journal*, v. 32, 2019.
- CHAVES, J.N.N. *et al.* Parasitoses intestinais e fatores de risco associados em crianças em um município do Nordeste Brasileiro. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 20, p. 286, 2021.
- DIAS, M.G.P.S. *et al.* Enteroparasitos em crianças de instituição de ensino filantrópica: ênfase para *Cryptosporidium* spp. e *Giardia* spp. *Arquivos de Ciências da Saúde*, v. 25, p. 51, 2018.
- ENGLISH, E.D. *et al.* Building parasitology communities to promote gender equality. *Trends Parasitol*, v. 36, p. 495, 2020.
- GOMES, S.C.S. *et al.* Educação em saúde como instrumento de prevenção das parasitoses intestinais no município de Grajaú -MA. *Pesquisa em Foco*, v. 21, p. 34, 2016.
- JUSTINO, D.C.P. *et al.* Avaliação de atitudes diante da prevenção de enteroparasitoses em escolares. *Revista Ciência Plural*, v. 4, p. 31, 2018.
- KASSAW, M.D. *et al.* Prevalence and risk factors of intestinal parasitic infestations among preschool children in Sekota town, Waghimra zone, Ethiopia. *BMC Pediatrics*, v. 19, 2019.
- KROLEWIECKI, A. & NUTMAN, T.B. Strongyloidiasis: a neglected neglected tropical disease (NTD). *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 33, p. 135, 2019.
- LOPES, A.N. *et al.* Avaliação de enteroparasitoses e fatores de risco associados à infecção em escolares do ensino público de Marabá, Pará, Brasil. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, p. 22071, 2021.
- LUDWIG, K.M. Enteroparasitoses em crianças de uma creche na cidade de Assis/SP: antes e depois de campanhas educativas. *Saúde*, v. 43, 2017.
- MUNARETTO, D.S. *et al.* Parasitoses em crianças na fase pré-escolar no Brasil: revisão bibliográfica. *Research, Society and Development*, v. 10, 2021.
- NOVAES, A.K.B. *et al.* Parasitoses intestinais e pediculose: prevenção em crianças na idade escolar. *Revista de APS*, v. 20, p. 444, 2017.
- ROSA, W.D. *et al.* Enteroparasitosis en escolares, problema de salud pública: intervención desde el Sistema Nacional Integrado de Salud de Uruguay. *Revista de Salud Pública*, v. 22, 2020.
- SANTOS, M.C. *et al.* Ensino de parasitologia com crianças do ensino fundamental: utilização de modelos didáticos com massinha. *Revista Fasem Ciências*, v. 9, 2016.
- SILVA, A.F. & BRAGA, G.M.S. Projeto de intervenção de endoparasitoses em crianças cadastradas e acompanhadas pela Estratégia Saúde da Família no município de Tailândia, estado do Pará. *Pubvet*, v. 12, 2018.
- SILVA, A.K. *et al.* Intervenção educativa sobre higienização das mãos para crianças na prevenção de parasitoses. *Interfaces*, v. 7, 2019.
- SILVA, T.S. & ALMEIDA, D.H. Principais parasitoses intestinais em crianças escolares: revisão integrativa. *Diversitas Journal*, v. 7, 2022.
- SOUSA, F.C.A. *et al.*, Prevalência de parasitoses intestinais em crianças de uma escola pública municipal. *Revista Enfermagem Atual In Derme*, v. 90, 2019.
- SOUSA, L.M.M. *et al.* Revisões da literatura científica: tipos, métodos e aplicações em enfermagem. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Reabilitação*, v. 1, p. 45, 2018.

CAPÍTULO 13

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DOS VARIADOS TIPOS DE HEPATITE EXISTENTES NO TERRITÓRIO BRASILEIRO

AMANDA KLEIN GAIOTTI¹
CAROLINA BORGES DE CARVALHO PINTO¹
GABRIELA NOGUEIRA NASCIMENTO¹
GABRIELA OLIVEIRA CASSARO¹
ISABELLA FAVORETTI NICHIO¹
JÚLIA ALTOÉ GAMA¹
JÚLIA OLIVEIRA BAIENSE¹
MICHELLE RODRIGUES FASSARELLA¹
THAINÁ REGIANE OLIVEIRA¹

1. Discente – Medicina do Centro Universitário Multivix Vitória.

PALAVRAS-CHAVE

Hepatite; Incidência; Prevalência.

INTRODUÇÃO

As hepatites são doenças inflamatórias que acometem a região do fígado, podendo derivar de diversos fatores, como infecções virais de diferentes agentes etiológicos, uso indiscriminado de bebidas alcoólicas, terapias farmacológicas e autoimunidade. Apesar da diversidade etiológica desta doença, é notável que no Brasil, sua principal causa seja as infecções virais pelos vírus tipo A, tipo B, tipo C, tipo D ou tipo E. O contágio destes pode se dar por via fecal-oral, transmissão vertical ou ser inserida no âmbito das doenças sexualmente transmissíveis, a depender do vírus causador (WHITE JR *et al.*, 2020).

As últimas cinco décadas foram de notáveis conquistas com relação à prevenção e ao controle das hepatites virais na sociedade. Tal evolução foi marcada pelo desenvolvimento tecnológico, permitindo a identificação dos agentes virais, o aprimoramento de testes laboratoriais - e consequentemente a capacidade de rastrear indivíduos infectados - e o surgimento de vacinas, por exemplo. Entretanto, desafios da saúde pública brasileira no tocante às doenças transmissíveis endêmico-epidêmicas ainda se fazem presentes na atualidade devido à heterogeneidade socioeco-nômica e desigualdade no acesso à saúde de qualidade notados ao longo do território nacional, evidenciada por focos epidêmicos localizados de forma difusa no país (FERREIRA & SILVEIRA, 2004).

Contudo, a importância em garantir formas de diagnóstico e manejo das hepatites não se limita ao enorme número de pessoas infectadas, mas estende-se às complicações tanto agudas quanto crônicas que os diferentes vírus causadores podem ter como consequência. Assim, é imprescindível que o agente etiológico específico seja identificado, para que o manejo

seja individualizado a cada um, visando evitar desde as complicações mais simples às mais complexas, garantindo longevidade e qualidade de vida aos pacientes (FERREIRA & SILVEIRA, 2004).

Em suma, devido ao grande contraste no acesso à saúde e nas políticas e práticas de higiene, é indiscutível que no Brasil há focos epidêmicos localizados de forma extremamente difusa. Somado aos diversos desfechos indesejados que as hepatites podem causar, é de suma importância discutir acerca de formas para garantir a equidade no acesso ao tratamento adequado, seja de suporte ou curativo, e a prevenção, em destaque a vacinação contra hepatite A e B que fazem parte do calendário vacinal e são ofertadas pelo Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS). Para tal, o presente capítulo tem como objetivo discutir a prevalência das hepatites no Brasil, visando obter dados que possam ser úteis à criação de novos métodos para reduzir o predomínio desta doença no país.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada no período de setembro a outubro de 2022, por meio de pesquisas na base de dados SciELO. Foram utilizados os descritores: “Hepatites” e “incidência” e “prevalência”. Desta busca, foram encontrados artigos que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2018 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta

estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, os artigos restantes foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas, abordando: definição de hepatite, epidemiologia, tipos de hepatites, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definição

As hepatites são doenças do fígado que designam inflamação do mesmo, podendo ser causadas por vírus, medicamentos, consumo de álcool e relacionadas à autoimunidade (WHITE JR *et al.*, 2020).

A etiologia mais comum são as hepatites virais agudas, que são infecções sistêmicas, mas que acometem predominantemente o fígado. Os principais vírus causadores são: vírus do tipo A (HAV), vírus do tipo B (HBV), vírus do tipo C (HCV), vírus do tipo D (HDV) e vírus do tipo E (HVE). Todos eles são compostos de RNA, exceto o vírus da hepatite B, composto de DNA, mas que se replica como retrovírus (WHITE JR *et al.*, 2020).

Segundo o estudo epidemiológico descritivo realizado por meio da análise de dados no Estado de Minas Gerais, a hepatite C foi a mais prevalente com 50%, seguido da hepatite B com 39% e da hepatite A com 11% (BANDEIRA *et al.*, 2018).

Apesar dos dados colhidos, é indiscutível que o comportamento epidemiológico das hepatites virais, no Brasil e no mundo, tem sofrido grandes mudanças nos últimos anos. A expansão da cobertura vacinal no que se refere à hepatite B, a mais efetiva detecção por parte dos bancos de sangue do vírus C e a substancial melhoria das condições sanitárias, entre outros,

foram fatores decisivos que muito contribuíram para esta modificação (FERREIRA & SILVEIRA, 2004).

As hepatites virais agudas causam doenças clinicamente semelhantes e podem evoluir, a depender do vírus causador, de forma assintomática/oligossintomática à doença hepática crônica, que pode progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular (WHITE JR *et al.*, 2020). Considerando que as consequências das infecções são diversas, é imprescindível estabelecer o diagnóstico completo, esclarecendo o agente etiológico a cada infecção detectada no país.

Epidemiologia

Segundo dados do boletim epidemiológico realizado em 2022 pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, as hepatites virais atingiram o número de 718.651 casos notificados no período de 2021 a 2022 pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Dentre esses casos notificados a maior porcentagem está relacionada a hepatite C com 38,9% e a menor porcentagem está para hepatite D com apenas 0,6% dos casos totais. Dos casos notificados, 23,4% são casos de hepatite A e 36,8% de hepatite B (BRASIL, 2022).

Analisando o período que compreende o ano de 2000 a 2020, no Brasil, foi possível analisar dados referentes através do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Foram notificadas 82.169 mortes por causas básicas e associadas às hepatites virais dos tipos A, B, C e D. Entre esses óbitos, cerca de 1.315 casos foram relacionados à hepatite viral A, número pequeno perto das outras hepatites, o que pode ser explicado pelo fato de ser uma doença aguda, e cerca de 17.502 relacionados à hepatite B, levando em conta que ela pode se

tornar crônica em alguns casos. Os óbitos ocorrem em sua maioria por hepatite C, compreendendo cerca de 62.613 casos, o que pode ser esclarecido pelas complicações que essa doença traz (cirrose e câncer de fígado), enquanto apenas 739 foram causados pela hepatite D, tendo em vista que ocorre apenas em pessoas que já possuem a hepatite B (BRASIL, 2022).

Tipos de hepatites

O termo hepatite se refere a inflamação dos hepatócitos desencadeada por causas diversas. Dentre elas podemos citar as hepatites virais, hepatite alcoólica desencadeada pelo uso crônico e abusivo do álcool, hepatite tóxica induzida por fármacos e a esteato-hepatite não alcoólica (JAMESON *et al.*, 2018).

As hepatites virais são infecções que atingem predominantemente o fígado e podem ser causadas por cinco tipos de vírus, todos vírus de RNA, com exceção do vírus da hepatite B que é um vírus de DNA. A apresentação clínica desses vírus é semelhante, entretanto, a doença pode variar de infecções silenciosas, podendo não apresentar sintomas, a infecções agudas fulminantes e fatais. Em alguns casos podem evoluir para hepatite crônica levando a cirrose e até mesmo a carcinoma hepatocelular (JAMESON *et al.*, 2018).

A hepatite A é uma doença infecciosa, contagiosa, causada pelo vírus A (HAV), cujo agente etiológico é um vírus de RNA pertencente à família *Picornaviridae*. A doença é dita como autolimitada, não evoluindo para doença crônica. A sintomatologia, quando presente, é predominante em adultos. O quadro clínico costuma ser pelo início súbito de náuseas, vômitos, anorexia, febre, mal-estar e dor abdominal seguida por icterícia, colúria, acolia fecal e prurido (DUARTE *et al.*, 2021).

A manifestação da icterícia aumenta conforme eleva-se a faixa etária. Vale ressaltar

que a ocorrência de hepatite fulminante é rara nos casos ictericos. Sabe-se que os infectados transmitem o vírus durante todo o período de incubação, intervalo de tempo entre a exposição ao vírus e o início dos sinais e sintomas da infecção, que dura entre 15 e 50 dias (média de 30 dias), persistindo até uma semana após o início da icterícia (BRASIL, 2005).

O vírus da hepatite B (HBV) causa uma doença infecciosa e contagiosa, e seu agente etiológico é um vírus de DNA da família *Hepadnaviridae*. Sua apresentação clínica pode ser sintomática ou assintomática. Adultos infectados, em sua grande maioria, se curam e apenas uma minoria desenvolve a forma crônica da doença, permanecendo com o vírus por mais de seis meses. Nos indivíduos que desenvolvem a forma crônica, pode-se ter dois diferentes desfechos: o vírus pode se replicar (HBeAg reagente) conferindo maior propensão a evolução da doença para forma avançada ou podem permanecer sem a replicação viral (HBeAg não reagente e anti-HBe reagente), tendo menor chance de progressão da doença. Na hepatite B menos de 1% dos infectados apresentam o quadro agudo grave (fulminante). O período de incubação varia de 30 a 180 dias (em média 70 dias) (BRASIL, 2005).

A hepatite B aguda consiste em três fases: prodrômica, icterica e convalescença. A fase prodrômica (pré-icterica) é marcada pelo surgimento de febre, astenia, dores musculares e articulares, e sintomas digestivos como náuseas, vômitos e anorexia. A evolução dos sintomas ocorre por um período aproximado de quatro semanas. Na fase icterica os sintomas digestivos vão se tornando mais brandos e dando início ao surgimento da icterícia, que às vezes é precedida de colúria. Pode surgir também hipocolia e prurido nessa

fase. A convalescença é marcada pelo desaparecimento da icterícia e o paciente apresenta melhora clínica. Cerca de 95% dos pacientes adultos evoluem para cura (BRASIL, 2005).

A hepatite B se torna crônica quando a inflamação do fígado nos casos agudos persiste por um período superior a seis meses. Em alguns casos, essa cronicidade pode levar ao surgimento de cirrose, com surgimento de icterícia, edema, ascite, varizes de esôfago e alterações hematológicas. É importante salientar que a hepatite B crônica também pode levar ao hepatocarcinoma sem passar pelo estágio de cirrose (BRASIL, 2005).

A hepatite C é uma doença infecciosa contagiosa causada pelo vírus da hepatite C (HCV) cujo agente etiológico é um vírus de RNA da família *Flaviviridae*. Sua clínica pode se manifestar de forma sintomática ou assintomática, e cerca de 80% dos infectados desenvolvem a forma crônica pois o organismo não consegue eliminar o vírus, e cerca de 20% o eliminam dentro do período de seis meses do início da infecção. Seu período de incubação varia de 15 a 150 dias (BRASIL, 2005).

Na hepatite C aguda, a manifestação de sintomas é rara, mas quando presente é semelhante aos sintomas das outras hepatites. A hepatite C é dita como crônica quando a reação inflamatória persiste por um período superior a seis meses. Os sintomas, quando presentes, são inespecíficos, predominando a fadiga, mal-estar geral e sintomas digestivos. A hepatite C pode levar a cirrose com o surgimento de icterícia, edema, ascite, varizes de esôfago e alterações hematológicas, além de poder desenvolver hepatocarcinoma (BRASIL, 2005).

A hepatite D também denominada de hepatite Delta é uma doença contagiosa causada pelo vírus Delta (HDV), um vírus de RNA que precisa do vírus B para que a infecção ocorra. Seu período de incubação varia de 30 a 50 dias

(média de 35 dias). A fase aguda pode ser sintomática ou assintomática e pode ocorrer de duas maneiras, por coinfeção do vírus D com o vírus B, quando um indivíduo se infecta simultaneamente com os vírus B e D. Nesse caso a hepatite é dita como benigna pois geralmente ocorre completa recuperação e clarificação do HBV e HDV. Possui as mesmas características de uma hepatite B clássica e a evolução para cronicidade é rara. A outra maneira de se adquirir é denominada superinfecção pelo vírus D em portadores do vírus B, ou seja, o indivíduo já foi previamente infectado pelo vírus B, evoluiu para a fase crônica e posteriormente se infectou pelo vírus D. Nesse caso o prognóstico é mais grave pois pode haver dano hepático severo ocasionando formas fulminantes de hepatite, assim como rápida evolução para cirrose. Na hepatite D cronicada, a cirrose torna-se mais comum neste tipo de hepatite do que nos casos de hepatite B isolada (BRASIL, 2005).

A hepatite E é uma doença infecciosa viral contagiosa causada pelo vírus E (HEV), um vírus de RNA da família *Caliciviridae* que possui um período de incubação de 15 a 60 dias (média de 40 dias) (BRASIL, 2005).

Esse vírus é mais comumente encontrado na Índia, Ásia, África e na América Central. Ele possui características semelhantes ao HAV, dentre elas a não evolução para cronicidade (JAMESON *et al.*, 2018).

Em relação à hepatite tóxica induzida por fármacos, os fármacos hepatotóxicos podem causar danos diretos ao hepatócito por meio de radical livre ou de um intermediário metabólico que produz peroxidação dos lipídeos da membrana, resultando em lesão das células hepáticas, assim como um fármaco ou seu metabólito pode ativar componentes do sistema imune inato ou adaptativo, estimular

vias de apoptose ou provocar danos às vias excretoras de bile. A interferência nas bombas dos canalículos biliares pode permitir a acumulação dos ácidos biliares endógenos que podem danificar o fígado. Essa lesão secundária pode resultar em necrose dos hepatócitos ou lesões dos ductos biliares. Diversas classes de fármacos podem ser responsáveis por levar a lesão hepática morfológicamente dita como hepatite, dentre eles vale citar os antibióticos (isoniazida e rifampicina), anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital), antidepressivos (iproniazida, amitriptilina, trazodona, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, duloxetina, sertralina, nefazodona), antifúngicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol), anti-inflamatórios (ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, sulindaco, bronfenaco), diuréticos (clorotiazida), dentre outros (JAMESON *et al.*, 2018).

A ingestão excessiva e crônica de álcool é uma das causas principais de doença hepática, responsável por cerca de 50% da mortalidade de todos os pacientes cirróticos. A patologia da doença hepática alcoólica consiste em três lesões principais: esteatose hepática, hepatite alcoólica e cirrose. A esteatose hepática está presente em > 90% dos alcoolistas crônicos e compulsivos. Um percentual muito menor de alcoolistas graves progride para hepatite alcoólica, considerada um precursor da cirrose. Apesar do álcool ser considerado uma hepatotóxica direta, apenas 10 a 20% dos alcoolistas desenvolvem hepatite alcoólica e sabe-se que envolve a interação de fatores facilitadores como padrões de ingestão, dieta, obesidade e sexo. A quantidade e a duração da ingestão de álcool são os fatores de risco mais importantes envolvidos na patogênese da doença hepática alcoólica. As mulheres são mais suscetíveis à lesão hepática alcoólica, quando comparadas aos homens, e desenvol-

vem hepatopatia avançada com ingestão alcoólica substancialmente menor. A esteatose hepática é a resposta histológica inicial e mais comum aos estímulos hepatotóxicos, inclusive ingestão excessiva de álcool, ou seja, a ingestão excessiva e contínua de álcool resulta no acúmulo de gordura nos hepatócitos que pode levar a hepatite alcoólica. É importante ressaltar que a hepatite alcoólica é um precursor do desenvolvimento de cirrose. Entretanto, assim como a da esteatose hepática, é potencialmente reversível com a cessação do consumo de álcool (JAMESON *et al.*, 2018).

A esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) está relacionada ao acúmulo de triglicerídeos no fígado que podem levar a inflamação dos hepatócitos e sua destruição histológica. Os triglicerídeos em si não são hepatotóxicos, contudo, seus precursores e os subprodutos metabólicos podem danificar os hepatócitos, levando à lipotoxicidade dessas células desencadeando a formação de citocinas inflamatórias que desregulam os sistemas que normalmente mantêm a viabilidade dos hepatócitos. Isso resulta na morte acelerada dos hepatócitos. A cirrose e o câncer hepático são resultados da EHNA crônica (JAMESON *et al.*, 2018).

Quadro clínico

As fases de desenvolvimento da hepatite são divididas em fase pré-ictérica e fase ictérica, podendo apresentar manifestações sintomatológicas, com risco de desenvolvimento do quadro clínico grave, ou até um quadro assintomático. Com isso, a hepatite é conhecida por apresentar sinais clínicos variados (MACEDO *et al.*, 2013).

Na fase pré-ictérica, os sintomas conhecidos ainda não são específicos da hepatite. São sintomas como: fadiga, náuseas, anorexia

e dor leve no quadrante superior direito do abdome. Logo, encontra-se na fase de desenvolvimento da infecção (MACEDO *et al.*, 2013).

Na fase denominada como icterícia, encontra-se sintomas mais característicos da doença, sendo o principal a icterícia (cor amarelada da pele e das mucosas por excesso de bilirrubina), em associação aos sintomas descritos acima, podendo estar de forma mais exacerbada, e ainda apresentar disgeusia e perda ponderal. Como resultados do exame físico, são perceptíveis nos pacientes, icterícia e dor a palpação do hipocôndrio direito. Já em casos clínicos mais graves, ocorre hepatoesplenomegalia, elevação dos níveis séricos de bilirrubina total e direta e aminotransferases (MACEDO *et al.*, 2013).

Diante de cada tipo de hepatite, pode haver modificações, intensificação ou diminuição de certos sintomas clínicos. Abaixo será especificado cada quadro clínico, do tipo de hepatite.

Hepatite A: a infecção com o vírus da hepatite A pode resultar em infecção assintomática, infecção sintomática anictérica ou em infecção sintomática icterícia. Assim, as formas assintomáticas e sintomáticas anictéricas da hepatite A são comuns em crianças nas regiões endêmicas e, em geral, as crianças têm proteção dos anticorpos maternos até o oitavo mês de vida e, a partir daí, a maioria estará propensa a se infectar até os cinco anos de idade. Nessa linha de raciocínio, as manifestações clínicas da forma sintomática icterícia aparecem de duas a sete semanas após a infecção, sendo o período de incubação, com média de 30 dias. As manifestações prodrômicas podem durar de dois a quinze dias, e em casos menos comuns não são relatadas. Nesses casos, a doença se manifesta diretamente pela icterícia, sendo de duração variável, com relatos de 4 a 22 dias, em

média. A evolução do quadro de hepatite A é, em geral, boa na maioria dos casos, findando com a cura do paciente (PEREIRA & GONÇALVES, 2003).

Hepatite B: a representação clínica da hepatite B pode variar de quadros assintomáticos, oligossintomáticos, podendo evoluir para cenários de insuficiência hepática fulminante, marcada por alta taxa de letalidade. Geralmente, nos casos de hepatite B o paciente apresenta um quadro semelhante à gripe, incluindo astenia, mal-estar, anorexia, náuseas, vômitos e febre baixa, com duração de três a dez dias, em média. Entretanto, sintomas como artralguas, artrites, mialgias e exantemas cutâneos rubeoliformes também são descritos nos casos de hepatite pelo VHB. Icterícia, dor abdominal em o hipocôndrio direito e colúria também podem compor o quadro da doença. Ademais, sabe-se que em 90% dos casos de exposição exclusiva ao VHB, nos indivíduos adultos, ocorre cura espontânea, todavia, alguns pacientes, variando de 5 a 10% não eliminam o VHB, evoluindo para infecção crônica. As infecções crônica e aguda são pouco sintomáticas na maioria dos pacientes (SILVA *et al.*, 2012).

Hepatite C: a maioria dos portadores de hepatite aguda pelo vírus C apresenta a forma anictérica ou com manifestações inespecíficas da doença. É comum que a elevação da ALT seja a única manifestação da doença. Há estimativas de que a doença em sua forma icterícia seja desenvolvida em apenas 1% dos pacientes. Assim, nos casos sintomáticos, predominam sintomas gerais como anorexia, cefaleia, artralguas, mialgias, náuseas e vômitos, febre baixa e astenia. A icterícia é pouco intensa quando relatada. Visando termos laboratoriais, a elevação das aminotransferases é a regra, mencionando-se que a eosinofilia transitória pode ser observada.

Com relação ao desfecho da doença, cerca de 15% dos infectados apresentam cura espontânea (SILVA *et al.*, 2012), mas nos quadros mais graves, quando não há o devido tratamento da doença, pode haver quadros de insuficiência hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular (PARUMS, 2023).

Hepatite D: Na maioria das vezes, o quadro de hepatite D se apresenta como o de hepatite aguda benigna, semelhante à hepatite B clássica (SILVA *et al.*, 2012). Somado a isso, em pacientes infectados pelo VHD, o período de progressão para a cronicidade varia de dois a seis anos, enquanto em crianças a evolução para a cronicidade ocorre mais rapidamente. Nos casos de superinfecção aguda pelo VHD em portadores do VHB mutante, observa-se curso clínico assintomático, sem expressão aguda da doença hepática. Dessa forma, na maioria dos casos, o quadro clínico da coinfeção aguda VHB e VHD evolui com hepatite aguda benigna (FONSECA, 2002).

Em cerca de 3% dos casos, a síntese de VHD torna-se intensa e, associada aos efeitos patológicos da infecção pelo VHB, culmina na ocorrência de hepatite fulminante. Além do quadro de coinfeção, pode haver superinfecção, onde o paciente pode evoluir para um cenário de lesão hepática mais grave (SILVA *et al.*, 2012).

Hepatite E: cerca de 20% das mulheres que adquirem a doença durante a gravidez desenvolvem formas graves, com insuficiência hepática fulminante (PARANÁ & SCHINONI, 2002).

Hepatite aguda viral: Os portadores de hepatite aguda viral apresentaram elevações nos níveis de AST, ALT, bilirrubinas totais, fosfatase alcalina e GGT em proporções acima de 70% de ocorrência. Nesses casos também foram frequentes icterícia cutâneo-mucosa hepatomegalia, seguindo com poucos casos de

anemia. O paciente portador de hepatite aguda viral também pode apresentar icterícia esclerótica, denotando hiperbilirrubinemia (AMARAL *et al.*, 2003).

Transmissão

A transmissão pelo vírus da hepatite A (HAV) ocorre pela via fecal-oral, por água e alimentos contaminados ou por contato inter-humano. A disseminação está de acordo com o nível socioeconômico da população, condições de saneamento básico, condições de higiene da população e educação sanitária. A transmissão pode ocorrer 15 dias antes do início dos sintomas até uma semana após início do quadro de icterícia. A hepatite A também pode ser transmitida por meio do contato da mucosa da boca de uma pessoa com o ânus da outra portadora da infecção, representando a transmissão sexual oral-anal. Outra via de transmissão da hepatite A é a prática digito-anal-oral (BRASIL, 2005).

A transmissão do vírus B se faz através de acidentes perfurocortantes; aleitamento materno; transfusão de sangue e hemoderivados; exposição percutânea a agulhas ou outros equipamentos contaminados; relações sexuais desprotegidas; transmissão vertical (mãe/filho); realização de intervenções odontológicas ou cirúrgicas, hemodiálise, tatuagens, perfurações de orelha ou colocação de piercings sem esterilização adequada ou utilização de material descartável (BRASIL, 2005).

A transmissão pelo vírus C (VHC), em percentual significativo de casos, não é possível definir a via de infecção. Os mecanismos conhecidos para transmissão do VHC são: transfusão sanguínea e uso de drogas injetáveis, hemodiálise, acupuntura, piercings, tatuagem, droga inalada, manicures, instrumentos cirúrgicos, relação sexual, transmissão vertical, acidente ocupacional,

aleitamento materno e transplante de órgãos e tecidos (BRASIL, 2005).

As vias de transmissão da hepatite D são as mesmas do HBV. Na hepatite E, a via de transmissão é a fecal-oral. Não é comum a transmissão interpessoal (BRASIL, 2005).

Diagnóstico

O diagnóstico das hepatites virais pode ser realizado de acordo com aspectos clínicos, que não apresentam alta especificidade para cada sorotipo da doença, e laboratoriais, que incluem exames sorológicos e de biologia molecular, capazes de identificar o agente etiológico da doença. O diagnóstico precoce da hepatite, facilitado pelo emprego de novos avanços tecnológicos, é considerado de suma importância, visto que permite evitar a rápida disseminação da doença e identificar os tratamentos mais corretos e indicados para cada caso, tratando, assim, cada paciente da melhor forma. Porém, é grande o número de pacientes assintomáticos, os quais ainda representam um grande impasse na identificação e na desaceleração da transmissão dessa doença (FERREIRA & SILVEIRA, 2004).

As hepatites podem ser divididas, de acordo com sua clínica, em agudas e crônicas. As hepatites agudas, em sua maioria, cursam com quadros sintomáticos caracterizados por mal-estar geral, fadiga, perda ponderal, náusea e prostração, associados à elevação das transaminases (TGO e TGP), que podem alcançar níveis dez vezes mais elevados que o limite superior considerado “normal”. Outras alterações também encontradas são colúria, icterícia e hipocolia fecal, em quadros mais sintomáticos e graves. Em contrapartida às agudas, as hepatites crônicas costumam se apresentar oligossintomáticas ou assintomáticas, e a sintomatologia clínica é evidente principalmente em casos mais avançados de lesão hepática.

Essas doenças apresentam como principais diagnósticos diferenciais esteatose hepática não alcoólica, brucelose, colecistite, colangite esclerosante, dengue, neoplasia do fígado, rickettsiose, sífilis secundária, dentre outros (BRASIL, 2005).

Exames laboratoriais, em associação à clínica, são essenciais para o diagnóstico de hepatite. Exames gerais de rotina (hemograma e urina) podem evidenciar hiperbilirrubinemia, linfocitose e elevação da fosfatase alcalina, que podem estar presentes em qualquer uma das hepatites (FERREIRA & SILVEIRA, 2004).

Entretanto, apesar dos sinais e sintomas clínicos característicos e das análises laboratoriais gerais, a identificação dos agentes etiológicos das hepatites só ocorre por meio dos exames de sorologia e biologia molecular (BRASIL, 2005).

Os testes sorológicos são variados e específicos para cada sorotipo de hepatite. Para o diagnóstico da hepatite A, tem-se positivo o anti-HAV total. Além disso, em infecções agudas, tem-se o anti-HAV IgM positivo e, em crônicas, negativo. Na hepatite B, pesquisa-se HBsAg, anti-HBc IgM e IgG e anti-HBs. A positividade do primeiro marcador por até 24 semanas indica uma doença aguda e, quando persiste além desse tempo, crônica. Anti-HBc IgM é positivo para infecções recentes, enquanto anti-HBc IgG está presente em fases agudas e crônicas. Por último, anti-HBs positivo, indica desenvolvimento de imunidade contra a doença. Em caso de sorologia negativa, mas o paciente tenha lesão hepática e forte suspeita de mutação viral, solicita-se o teste de biologia molecular para pesquisa de HBV-DNA, que evidencia o vírus da hepatite B. Na sorologia da hepatite Delta, há positividade de HDVAg na 1ª semana da doença, de anti-Delta IgM em

fase aguda e de anti-Delta IgG em fase crônica. Na hepatite E, há positividade de anti-HEV total, e de anti-HEV IgM apenas em fases agudas da doença (BRASIL, 2005).

Por último, para o diagnóstico da hepatite C, solicita-se, pela sorologia, a pesquisa de anti-HCV (quando positivo, indica contato prévio com o vírus), e, pela biologia molecular, de HCV-RNA qualitativo, que evidencia o vírus no sangue. O HCV-RNA positivo por mais de seis meses indica uma hepatite C crônica (FERREIRA & SILVEIRA, 2004).

Para esse sorotipo de hepatite, também é de suma importância a realização de exames laboratoriais de rotina em grupos de risco para essa doença, objetivando o diagnóstico precoce. Algumas das pessoas que deveriam ser testadas são usuários de drogas, filhos e parceiros de mulheres infectadas pelo vírus HCV, aquelas que sofreram acidentes com perfurocortantes contaminados, entre outras (BRASIL, 2005).

Tratamento

As hepatites virais podem ser divididas em dois agrupamentos: agudas e crônicas. Em se tratando das formas agudas das hepatites virais, o bom prognóstico está relacionado às hepatites A e E, sendo a evolução e seguimento da doença a recuperação íntegra. Evidencia-se o fato de não existir tratamento específico, porém, o uso de medicações sintomáticas (para vômitos e febre) é recomendado quando pertinente. Entretanto, é necessário ter atenção para remédios hepatotóxicos. Além disso, aconselha-se repouso, dieta pobre em gordura e rica em carboidratos, restringir a ingestão de álcool (por no mínimo seis meses, preferencialmente por um ano) e vitamina K (de um a três dias) nos casos de queda da atividade de protrombina. As drogas “hepatoprotetoras” não possuem valor terapêutico (BRASIL, 2005).

É importante enunciar que as duas primeiras consultas possuem um intervalo de duas semanas e são realizadas as dosagens de gama-GT, fosfatase alcalina e proteínas totais e frações. As subseqüentes são executadas com intervalo de quatro semanas e feitos os seguintes exames: aminotransferases, tempo de protrombina, bilirrubinas e albumina. Portanto, ambas possuem o objetivo de acompanhamento clínico com seguimento laboratorial. Os critérios de alta incluem remissão dos sintomas, podendo persistir discreta adinamia e sintomas digestivos vagos, normalização das bilirrubinas, normalização do tempo de protrombina e normalização das aminotransferases, com pelo menos duas dosagens normais com intervalo de quatro semanas, devido à possibilidade de recrudescência (BRASIL, 2005).

Sobre a hepatite crônica, os cuidados são feitos a fim de diminuir a chance de progressão para cirrose ou câncer do fígado. É recomendado não consumir bebidas alcoólicas, prevenção contra infecção pelo HIV e controle de distúrbios metabólicos. Além disso, pode-se fazer o diagnóstico precoce, encaminhamento adequado (média e alta complexidade) e não compartilhar utensílios e objetos de uso pessoal (BRASIL, 2005).

Uma parcela dos pacientes com hepatite crônica necessita de tratamento, sendo a indicação baseada no grau de acometimento hepático, observado no exame anatomopatológico do tecido e obtido por meio de biópsia. Aqueles que possuem exames com taxas normais podem ser avaliados a cada seis meses (BRASIL, 2005).

Pode-se destacar o tratamento da hepatite B crônica, que nos últimos anos apresentou grande progresso. Atualmente, há cinco drogas aprovadas para o tratamento dessa virose: interferon A, lamivudina, adefovir,

entecavir e telbivudina. O interferon foi a primeira droga utilizada, tendo como resposta a perda do DNA-VHB e do AgHbe em alguns casos. A lamivudina foi o primeiro análogo de nucleosídeo utilizado no tratamento da doença e sua eficácia é limitada pela resistência. O adefovir possui eficácia semelhante à lamivudina, mas com baixa resistência. Já o entecavir e telbivudina são medicamentos que se mostraram ativos para controlar a replicação do vírus da hepatite B, ligados à pouca resistência, mesmo quando uso prolongado (FERREIRA & BORGES, 2007).

O tratamento para hepatite C é feito com agentes antivirais de ação direta, de segunda geração. São eles: sofosbuvir, simeprevir, ledipasvir/sofosbuvir, velpatasvir/sofosbuvir, ombitasvir/paritraprevir/ritonavir e glecaprevir/pibrentasvir com ou sem ribavirina (RBV). Foram disponíveis a partir de 2014. No SUS, foram disponibilizados a partir de 2015, substituindo o tratamento antes existente. Entretanto, tornou-se mais importante certificar a adesão ao tratamento. São consideradas medidas indiretas: autorrelato, contagem de pílulas, registros de farmácia e prontuários, dispositivos eletrônicos e diário do paciente; e medidas diretas: detecção do medicamento no sangue e nível sérico terapêutico. A fim de aprimorar a avaliação utilizou-se métodos combinados (CÔCO *et al.*, 2022).

Contudo, é de grande importância identificar as variáveis de adesão ao tratamento por ser uma doença de alta complexidade, alto custo e grande impacto social e pessoal (CÔCO *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A partir da análise dos estudos recuperados, foi possível perceber a prevalência das hepatites virais no contexto brasileiro como uma das

principais causas de hepatite, e a importância de seu diagnóstico precoce, assim como a prevenção, a fim de reduzir suas possíveis complicações e taxas de mortalidade no país.

No que diz respeito a alta prevalência das hepatites virais na população brasileira, foi constatado que elas atingiram a marca de 718.651 casos notificados no Brasil no período de 2000 a 2021, das quais a hepatite C se encontra com a maior porcentagem de casos, com 39% do total, bem como a maior taxa de mortalidade também está relacionada a hepatite C, com 63.613 casos das 82.169 mortes causadas por hepatites notificadas pelo SIM no período de 2000 a 2020. Sabendo disso, torna-se necessário dissertar sobre cada um dos tipos de hepatites virais, salientando suas particularidades.

Tendo a noção da gravidade da fisiopatologia da doença e de sua notória disseminação no contexto brasileiro, é fundamental ressaltar a forma da transmissão das hepatites C e B que estão relacionadas, principalmente, pelo contato com materiais perfurocortantes contaminados, transfusão sanguínea, aleitamento materno, relações sexuais desprotegidas e no processo de tatuagens e piercings com matérias não devidamente esterilizados. Sendo assim, conclui-se que a maneira mais adequada de prevenção seria através do uso de proteção nas relações sexuais, evitar compartilhamento de utensílios perfurocortantes de uso pessoal (lâminas, alicates de unha, seringas) para melhor controle da transmissão. Já a hepatite A e E possuem como principal forma de transmissão a fecal-oral, sendo necessárias medidas básicas de saneamento e higiene para controle. Além disso, as hepatites A e B possuem vacinas disponibilizadas pelo SUS como meio de prevenção primária.

Diante desse contexto, o diagnóstico precoce das hepatites virais é de suma importância, visto que permite evitar a rápida disseminação da doença e indicar os tratamentos mais adequados para cada caso. No diagnóstico de hepatites virais, além da clínica apresentada pelo paciente, conclui-se que os exames laboratoriais, que incluem exames sorológicos e de biologia molecular, são essenciais na diferenciação das hepatites, visto que, muitas das vezes, a sintomatologia clínica é semelhante entre elas.

Sabe-se que, referente ao tratamento das hepatites virais, no caso das formas agudas, as hepatites A e E têm bom prognóstico, com a recuperação completa sem necessidade de tratamento específico, apenas com medicações sintomáticas, portanto, devem ser incentivadas. Já a hepatite crônica requer cuidados para evitar

a progressão para cirrose ou câncer de fígado, como não consumir bebidas alcoólicas e controlar distúrbios metabólicos. O tratamento é indicado para pacientes com acometimento hepático e pode ser realizado com medicamentos como interferon, lamivudina, adefovir, entecavir e telbivudina. Para hepatite C, os tratamentos são antivirais de ação direta de segunda geração, como sofosbuvir e ribavirina.

É válido reforçar a importância da prevenção primária por meio da vacinação preconizada pelo SUS para hepatites A e B, como uma das principais formas de prevenção da doença, a fim de reduzir riscos de disseminação e complicações causadas por essas patologias, bem como uso de preservativos, adoção de medidas básicas de higiene e saneamento básico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, C.N. *et al.* A importância do perfil clínico-laboratorial no diagnóstico diferencial entre malária e hepatite aguda viral. *Jornal De Pediatria*, v. 79, 2003.
- BANDEIRA, L.L. *et al.* Epidemiologia das hepatites virais por classificação etiológica. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 16, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Hepatites virais: o Brasil está atento. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional para prevenção e controle das Hepatites virais. Manual de aconselhamento em Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. A, B, C, D, E de Hepatites para comunicadores. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico sobre hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- CÔCO, L.T. *et al.* Fatores associados à adesão ao tratamento da hepatite C: revisão integrativa. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 27, 2022.
- DUARTE, G. *et al.* Protocolo Brasileiro para infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: hepatites Virais. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, 2021.
- FERREIRA, C.T. & SILVEIRA, T.R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 7, 2004.
- FERREIRA, M.S. & BORGES, A.S. Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 40, 2007.
- FONSECA, J.C.F. Hepatite D. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 35, 2002.
- JAMESON, J.L. *et al.* *Medicina Interna de Harrison*. 20. ed. New York: McGraw-Hill, 2018.
- MACEDO, T.F.S. *et al.* Hepatite viral: uma revisão da literature. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 1, p. 55, 2013.
- PARANÁ, R. & SCHINONI, M.I. Hepatite E. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 3, 2002.
- PARUMS, D.V. Effective direct-acting antiviral treatments support global and national programs to eliminate Hepatitis C. *Medical Science Monitor*, v. 29, 2023.
- SILVA, A.L. *et al.* Hepatites virais: B, C e D: atualização. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 10, 2012.
- PEREIRA, F.E.L. & GONÇALVES, C.S. Hepatite A. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 36, 2003.
- WHITE JR, A.C. *et al.* *Medicina interna de Harrison*. 20. ed. Porto Alegre: AMGH, 2020.

CAPÍTULO 14

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)

ISABEL FELIPE VÁSQUEZ¹
GABRIEL ALVES DE SOUZA¹
GUILHERME MARTINS BEZERRA EMERICIANO¹
JOÃO HENRIQUE MENEZES FERNANDES¹
MATEUS LAURINDO FERREIRA DE CARVALHO¹
CLÁUDIO GLEIDISTON LIMA DA SILVA²
MARCOS ANTONIO PEREIRA DE LIMA AUTOR²
MARIA DO SOCORRO VIEIRA DOS SANTOS²

1. Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri.

2. Docente – Departamento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri.

PALAVRAS-CHAVE

Coinfecção; HIV; Leishmaniose visceral.

INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem como principal característica o desenvolvimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (ABBAS *et al.*, 2019). Esta infecção está relacionada com a supressão do sistema imune e com o acometimento de doenças oportunistas (MURRAY *et al.*, 2014). O primeiro relato da interação patológica de LV/HIV foi registrado em 1985, no sul da Europa, onde 70% dos casos diagnosticados por leishmaniose visceral (LV) estão associados à infecção pelo HIV (WHO, 2022). Nesse sentido, o indivíduo infectado pelo vírus HIV está suscetível a diversas patologias, favorecendo um quadro de coinfeções, dentre elas por LV (RAMOS *et al.*, 2021).

A coinfeção LV/HIV está relacionada ao efeito potencializador que o HIV deflagra sobre a ação do protozoário *Leishmania donovani*, o qual acomete principalmente as células imunes, denominadas macrófagos, presentes no organismo do hospedeiro. Essa correlação intrínseca culmina na forma mais grave da doença, sendo um importante prognóstico para a identificação do desenvolvimento de AIDS em paciente coinfectado.

Ademais, as interações dos patógenos resultam na produção de proteínas utilizadas como biomarcadores específicos da coexistência de LV/HIV em organismos infectados.

Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo abordar as características clínicas de pacientes com quadro de coinfeção LV e HIV, enfatizando os achados clínicos e patológicos, com a aplicação critérios laboratoriais para a conclusão de diagnósticos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura de

trabalhos coletados na base de dados PUBMED, publicados no período de 2019 a 2023. Para a busca, foram adotados os descritores: “*Visceral leishmaniasis*”, “*HIV*”, “*Visceral leishmaniasis/HIV co-infection*”, “*Brazil*”, utilizando o termo booleano AND. Além disso, para contextualizar adequadamente a temática principal, realizou-se uma busca de dados na literatura cinzenta.

Foram utilizados como critérios de inclusão artigos publicados gratuitamente, que abordavam o tema principal, nos idiomas inglês e português. Na busca, foram excluídos artigos duplicados, relatos de caso, revisões de literatura e que não atendiam à temática central do trabalho.

Após a aplicação dos critérios de seleção, cada trabalho foi lido na íntegra de forma minuciosa para posterior análise e coleta de dados. Os resultados foram apresentados no **Quadro 14.1**, dividido em título, autor e ano de publicação e principais resultados. As informações coletadas dos trabalhos recuperados na base de dados e da literatura cinzenta foram organizadas em tópicos na forma dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca na base de dados, foram encontrados 34 trabalhos, e, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 artigos. Analisando as pesquisas selecionadas, verificou-se que seis testaram a possibilidade de biomarcadores para diagnóstico da coinfeção, duas verificaram que *Leishmania* se comporta como uma doença oportunista em pacientes portadores de HIV, duas verificaram que o polimorfismo causado pelo vírus HIV facilita a propensão à leishmaniose e a progressão da Aids nos pacientes coinfectados. As principais informações, abordando a temática principal, foram distribuídas no **Quadro 14.1**.

Quadro 14.1. Principais resultados dos artigos selecionados no banco de dados

Autor/ano	Amostra	Principais resultados
Araújo <i>et al.</i> (2021)	O trabalho envolveu um estudo retrospectivo e outro prospectivo. No retrospectivo, trabalhou-se com 31 pacientes coinfectados (17 com LV e 14 com LTA), enquanto no prospectivo foram utilizados 18 pacientes coinfectados (11 apresentaram LV e 7 apresentaram LTA).	Pacientes com HIV/ATL ou HIV/LV apresentaram níveis elevados de marcadores de ativação em células T CD4+ e CD8+. O uso regular de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) e a carga viral no momento do diagnóstico não influenciaram nas taxas de recaída. Recaídas ocorreram em 36,4% (4/11) dos pacientes com HIV/LV que receberam profilaxia secundária e em 5,9% (1/17) dos pacientes que não receberam profilaxia secundária (p = 0,06).
Machado <i>et al.</i> (2020)	A amostra foi composta por 30 pacientes com LV, 25 pacientes com HIV e 28 pacientes co-infectados por LV/HIV.	O estudo constatou a presença de 26 proteínas que poderiam servir de biomarcadores para pacientes com LV e HIV, destacando-se a Beta-tubulina com 100% de sensibilidade e de especificidade.
Ramos <i>et al.</i> (2021)	O estudo envolveu um grupo experimental e outro controle. No grupo experimental, foram utilizados 49 soros de pacientes com LV e 63 soros de pacientes LV/HIV, enquanto no controle trabalhou-se com 50 soros de pacientes saudáveis, todos negativos para LV e HIV, e 12 soros HIV positivos com diagnóstico negativo de LV confirmado por meio de ensaios de teste de aglutinação direta (DAT).	O estudo reportou que houve uma melhora substancial do antígeno Ag Lci2 em comparação com o rK39. O Lci2 mostrou uma sensibilidade muito maior (94%) do que rK39 (75%) para o diagnóstico de LV com os soros coinfectados.
Santos <i>et al.</i> (2021)	Foram utilizadas 45 amostras de soro canino (20 com LV assintomático e 25 LV sintomáticos) e 175 amostras de soro humano (140 com <i>Leishmania spp.</i> e 35 coinfectados LV/HIV).	As amostras testadas com a prova de ELISA mostraram que a proteína rLiHyQ foi sensível e específica para detectar anticorpos nas formas clínicas de leishmaniose humana e animal, bem como em de soros de pacientes coinfectados com LV/HIV. O desempenho da proteína recombinante foi superior a uma preparação antigênica parasitária e a dois kits comerciais (EIE-CVL® e Kalazar Detect™ Rapid Test).
Barbosa Júnior <i>et al.</i> (2020)	O estudo envolveu um grupo de 65 amostras de pacientes coinfectados de LV/HIV e outra com 48 amostras monoinfectadas de HIV.	Este estudo mostrou que houve produção aumentada de TNF e IL-4 nos coinfectados LV/HIV estando a IL-4 relacionada com a carga viral, havendo, também, correlações positivas entre TNF e IL-2, IL-6 e IL-10, IFN- γ e IL-6, IFN- γ e IL-10 no grupo LV/HIV. A relação Th1/Th2 no grupo monoinfectado pelo HIV mostrou que IL-6 e IFN- γ , e IL-4 e TNF foram positivamente correlacionados. Foi levantada a hipótese de que isso pode levar à AIDS, aumentando a suscetibilidade a <i>Leishmaniose spp.</i>
Costa <i>et al.</i> (2023)	Amostra com 169 pacientes coinfectados com LV/HIV.	O estudo reportou que 41,4% dos pacientes apresentaram recidiva de LV, revelando um quadro de esplenomegalia, adenomegalia e níveis mais elevados de ureia (p = 0,005) e creatinina (p < 0,001). Em relação ao óbito, 11,2% dos pacientes faleceram apresentando contagens mais baixas de glóbulos vermelhos (p = 0,012), hemoglobina (p = 0,017) e plaquetas (p < 0,001). O modelo ajustado mostrou que a terapia antirretroviral por mais de 6 meses foi associada a uma diminuição na recidiva de LV, e a adenomegalia foi associada a um aumento na recaída de LV. Além disso, edema, desidratação, mau estado geral de saúde e palidez foram associados a um aumento de óbito hospitalar.

Simão <i>et al.</i> (2020)	Estudo de coorte com 657 pacientes coinfectados LV/HIV.	O estudo revelou que 6,8% dos pacientes coinfectados LV/HIV apresentaram recaídas após uma média de 6 meses de tratamento. Na análise estatística, utilizando o Programa SPSS 20, foi constatado que a recaída dos pacientes está associada à presença de edema de membros inferiores, baixa contagem de plaquetas na admissão e pneumonia secundária.
Ferreira <i>et al.</i> (2022)	O estudo foi realizado com 24 pacientes coinfectados LV/HIV.	Investigando biomarcadores em pacientes com LV/HIV foi demonstrado que o sCD14 foi associado à morte, sendo um preditor independente para a gravidade da doença. Na resposta inflamatória precoce, a sCD14 pode ser produzida na fase aguda, sendo um fator prognóstico da infecção LV/HIV.
Barbosa Júnior <i>et al.</i> (2019)	O estudo envolveu um grupo experimental e outro controle. O grupo experimental foi composto de 109 pacientes coinfectados LV/HIV e o grupo controle de 199 pacientes monoinfectados HIV.	O estudo sugere um possível mecanismo genético envolvido na suscetibilidade à LV em pacientes com HIV, tendo em vista que a análise em modelos recessivo e alélico confirmaram a associação do polimorfismo SLC11A1 (rs3731865) com a infecção VL-HIV.
Galvani <i>et al.</i> (2021)	A amostra envolveu a coleta de soro de 45 pacientes com LV (28 homens e 17 mulheres, com idades variando de 27 a 64 anos), 25 coinfectados LV/HIV (17 homens e 8 mulheres, com idades variando de 31 a 55 anos) e 20 infectados pelo HIV (13 homens e 7 mulheres, com idades variando de 22 a 50 anos).	Realizou-se um estudo para comparar as capacidades de diagnóstico do polipeptídeo recombinante (ChimLeish) com os peptídeos sintéticos individuais. O ChimLeish reagiu com soros de todos os pacientes com LV e coinfectados com LV/HIV, mostrando 100% de sensibilidade, e demonstrou uma redução significativa ($p < 0,05$) de anticorpos anti-ChimLeish após 6 meses de tratamento e cura de um pequeno número de pacientes. Os autores concluíram que a reatividade sérica com rK39 pode não ser um critério de cura clínica adequado para LV.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas mais recorrentes são febre, esplenomegalia e perda de apetite e/ou perda de peso, verificadas tanto em pacientes coinfectados LV/HIV como naqueles monoinfectados com LV. A esplenomegalia aparece com menor frequência, em pacientes extremamente imunossuprimidos e pode afetar o trato gastrointestinal, mucosa oral, espaço peritoneal, intragânglios linfáticos abdominais e pele (WHO, 2022).

Os estudos realizados por Ferreira *et al.* (2022) e Costa *et al.* (2023) reportaram que pacientes coinfectados LV/HIV com eventos hemorrágicos e sangramentos digestivos têm maior probabilidade estatística de evoluir para óbito, enquanto aqueles com quadro de esplenomegalia e adenomegalia têm maior fator de risco para quadros de recidiva de LV. Mohammed *et al.* (2020), desenvolvendo uma pesquisa em Gondar, na Etiópia, constataram que

a esplenomegalia esteve presente em 98% dos episódios de LV em pacientes coinfectados no período de junho de 2012 e junho de 2016.

Simão *et al.* (2020), realizando estudo de coorte com 657 pacientes coinfectados LV/HIV, observaram que o edema de membros inferiores está correlacionado com a recidiva de LV. Por outro lado, Costa *et al.* (2023) associou o edema como risco para morte hospitalar em 169 pacientes coinfectados. Neste sentido, embora exista a divergência do fator de risco, estas descrições clínicas são fundamentais para a elaboração do diagnóstico.

Barbosa Júnior *et al.* (2019), analisando uma amostra com 109 pacientes coinfectados, verificaram que a diarreia é uma manifestação com significância para a infecção. Por outro lado, os mesmo autores realizaram outro estudo com uma amostra com 65 pacientes coinfectados e verificaram que a perda de peso foi a característica clínica mais marcante (BARBOSA

JÚNIOR *et al.*, 2020). Esta informação corrobora a pesquisa de Henn (2016), que, realizando um estudo coorte retrospectivo em prontuários de 81 pacientes coinfectados LV/HIV, constatou que a maioria apresentava os sintomas da LV, porém

com menos febre, adinamia, icterícia e edema periférico, entretanto, revelou-se uma maior frequência de diarreia e manifestações hemorrágicas, com predominância do trato gastrointestinal.

Quadro 14.2. Principais características clínicas de pacientes coinfectados LV/HIV

Autor/ano	Estado/Região	Manifestações clínicas
Araújo <i>et al.</i> (2021)	Goiás	Sintomas clínicos semelhantes aos dos portadores de LV. Febre e hepatoesplenomegalia são menos frequentes, observando-se principalmente sintomas gastrointestinais.
Barbosa Júnior <i>et al.</i> (2019; 2020)	Nordeste (2019)	Hepatomegalia, esplenomegalia, perda de peso e febre irregular não estão correlacionadas com a coinfeção, entretanto, a diarreia é uma manifestação clínica mais significante.
	Pernambuco (2020)	Hepatomegalia, esplenomegalia, diarreia e febre irregular não estão correlacionadas com fato de os pacientes estarem coinfectados, sendo a perda de peso um sintoma significativo para a coinfeção.
Costa <i>et al.</i> (2023)	Maranhão	Esplenomegalia e adenomegalia foram associadas a uma maior chance de recidiva de LV.
Simão <i>et al.</i> (2020)	São Paulo	Hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, diarreia, febre irregular, edema dos membros inferiores, manifestações hemorrágicas e palidez intensa. O edema de membros inferiores foi considerado um fator de risco para recaídas de pacientes monoinfectados com LV.
Ferreira <i>et al.</i> (2022)	Piauí	Febre, anemia e esplenomegalia são frequentemente acompanhadas de edema, sangramento e distúrbios hematológicos, comprometimento hepático, insuficiência renal, desconforto respiratório e infecções bacterianas. Na avaliação inicial, verificou-se principalmente emagrecimento, palidez, diarreia, tosse e esplenomegalia.

Imunopatologia

A associação entre a LV e o HIV possui mecanismos que envolvem biomarcadores específicos, como as interleucinas, responsáveis por uma ativação imune crônica, principal resposta causadora da imunopatogenia. Quando essa cascata é ativada, o HIV atua no aumento da carga parasitária da LV, acentuando os sintomas e dificultando o tratamento do paciente.

Ademais, a forte atuação da LV acarreta o aumento da imunodeficiência ocasionada pelo HIV, o que compromete o sistema imunológico do ser humano e possibilita a infecção por

patógenos oportunistas (FERREIRA *et al.*, 2022).

O entendimento dos mecanismos de ação da coinfeção LV/HIV depende da compreensão de biomarcadores do sistema imunológico humano. O principal mecanismo utilizado pelo HIV consiste na clivagem das células CD4+, principal posto reconhecedor de antígenos, o que leva à formação de CD4 solúvel (sCD14), considerado o principal biomarcador de patogenicidade da associação LV/HIV. Ademais, foi constatado que a diminuição das células CD4+ e a ativação das células T estão relacionadas ao aumento de IL-6, IL-8, Fator de Necrose

Tumoral (TNF) e Fator inibidor da migração de macrófagos (MIF), sendo a interleucina-6 um dosador de gravidade em doenças letais (FERREIRA *et al.*, 2022). Outro ponto bastante discutido nos estudos são os achados de lipopolissacarídeos (LPS) em indivíduos acometidos por LV/HIV, sendo esse resultado atribuído à imunodeficiência e ao desequilíbrio da microbiota intestinal.

Diversos estudos revelaram que a resposta imunológica no paciente LV/HIV fica comprometida em virtude da presença de linfócitos T CD8+ ativados e pelos baixos níveis de linfócitos T CD4+, o que pode potencializar o polimorfismo do gene SLC11A1, favorecendo a recidiva de LV (SANTOS-OLIVEIRA *et al.*, 2010). Isso acontece, pois o gene modificado pelo vírus tem como função controlar os patógenos invasores. Sendo assim, quando esse mecanismo é alterado, o paciente fica imunodeprimido, favorecendo a invasão das amastigotas nos macrófagos, desenvolvendo o ciclo das LV (BARBOSA JÚNIOR *et al.*, 2019).

Diagnóstico

No Brasil, as técnicas de Reação de Imunofluorescência Indireta (Rifi) e teste imunocromatográfico para diagnóstico de pacientes LV/HIV são recomendadas pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2015). Diante disso, com o intuito de melhorar a resposta de identificação contra essa coinfeção, vários testes imunológicos rápidos e eficientes têm sido desenvolvidos a partir de proteínas recombinantes (ChimLeish, o Lci2 e o rK39) que potencializam a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico para LV/HIV (**Quadro 14.3**).

Nos estudos utilizando *Immunoblotting*, foram identificadas proteínas biomarcadoras para diagnóstico de coinfeção LV/HIV. A β -tubulina foi encontrada durante a abordagem imunoproteômica como uma proteína que

apresenta sensibilidade e especificidade de 100% para essa enfermidade. Esse antígeno mostrou baixa reatividade para as outras amostras de soro de pacientes com outras doenças. Além disso, nos experimentos de ELISA, essa proteína também se apresentou satisfatória para diagnosticar a coinfeção LV/HIV, onde demonstrou altos valores de sensibilidade e especificidade. Apesar disso, a β -tubulina evidenciou um fator limitante que é a possível ocorrência de reatividade cruzada nos ensaios imunológicos, em razão da sequência de aminoácidos semelhantes aos seus homólogos em humanos (MACHADO *et al.*, 2020).

Quadro 14.3. Uso do teste Elisa na avaliação dos biomarcadores sintéticos para o diagnóstico da coinfeção de LV/HIV

Autor/Ano	Biomarcador	Avaliação (%)	
		Sensibilidade	Especificidade
Galvani <i>et al.</i> (2021)	ChimLeish	100,0	100,0
	SLA	56,8	69,5
Ramos <i>et al.</i> (2021)	rK39	32,0	96,0
	Lci2	98,0	96,0
Machado <i>et al.</i> (2020)	β -tubulina	100,0	100,0

CONCLUSÃO

A leishmaniose visceral tem caráter oportunista em pacientes infectados por HIV, revelando sinais e sintomas semelhantes àqueles observados em pacientes infectados apenas por LV, como febre, esplenomegalia e perda de apetite. Devido ao acometimento de outras áreas específicas do organismo, o efeito patogênico mútuo de LV/HIV apontou, nos estudos, hemorragias no trato gastrointestinal, adenomegalia, desenvolvimento de edema em membros inferiores relacionado à recidiva de LV em pacientes imunossuprimidos pela patogenicidade do HIV e perda de peso como manifestações clínicas características da coinfeção.

A avaliação da imunopatogenia da interação dos agentes de LV/HIV revelou a presença de

biomarcadores específicos e polimórficos de sensibilidade e especificidade de 100% para a enfermidade, por exemplo a β -tubulina, como

fatores de importante auxílio na conclusão de diagnósticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.K. *et al.* Imunologia celular e molecular. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

ARAÚJO, C.F. *et al.* New world *Leishmania* spp. infection in people living with HIV: concerns about relapses and secondary prophylaxis. *Acta Tropica*, v. 224, p. 106, 2021.

BARBOSA JÚNIOR, W.L. *et al.* Higher levels of TNF and IL-4 cytokines and low miR-182 expression in visceral leishmaniasis-HIV co-infected patients. *Parasite Immunology*, v. 42, e12701, 2019.

BARBOSA JÚNIOR, W.L. *et al.* SLC11A1 (rs3731865) polymorphism and susceptibility to visceral leishmaniasis in HIV-coinfected patients from Northeastern Brazil. *Parasitology Research*, v. 119, p. 491, 2020.

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.

COSTA, L.D.L.N. *et al.* Factors associated with relapse and hospital death in patients coinfecting with visceral leishmaniasis and HIV: a longitudinal study. *BMC Infectious Diseases*, v. 23, p. 141, 2023.

FERREIRA, G.R. *et al.* Biomarkers of disease severity in patients with visceral leishmaniasis co-infected with HIV. *Cytokine*, v. 149, 2022.

GALVANI, N.C. *et al.* ChimLeish, a new recombinant chimeric protein evaluated as a diagnostic and prognostic marker for visceral leishmaniasis and human immunodeficiency virus coinfection. *Parasitology Research*, v. 120, p. 4037, 2021.

HENN, G.A.L. Caracterização e fatores de risco para óbito e recidiva da leishmaniose visceral em pacientes coinfectados por HIV [dissertação]. Fortaleza:

Universidade Federal do Ceará, 2016.

MACHADO, A.S. *et al.* An immunoproteomics approach to identify *Leishmania infantum* proteins to be applied for the diagnosis of visceral leishmaniasis and human immunodeficiency virus co-infection. *Parasitology*, v. 147, p. 932, 2020.

MOHAMMED, R. *et al.* Multiple relapses of visceral Leishmaniasis in HIV co-infected patients: a case series from Ethiopia. *Current Therapeutic Research*, v. 92, 2020.

MURRAY, P.R. *et al.* Microbiologia médica. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

RAMOS, R.E.M. *et al.* Assessment of a recombinant protein from *Leishmania infantum* as a novel tool for Visceral Leishmaniasis (VL) diagnosis in VL/HIV co-infection cases. *PLoS One*, v. 16, e0251861, 2021.

SANTOS, T.T.O. *et al.* Potential of recombinant LiHyQ, a novel *Leishmania infantum* protein, for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis and as a diagnostic and prognostic marker for human leishmaniasis and human immunodeficiency virus co-infection: A preliminary study. *Acta Tropica*, v. 2, 2021.

SANTOS-OLIVEIRA, J.R. *et al.* High levels of T lymphocyte activation in *Leishmania*-HIV-1 co-infected individuals despite low HIV viral load. *BMC Infectious Diseases*, v. 10, 2010.

SIMÃO, J.C. *et al.* Predictors of relapse of visceral leishmaniasis in inner São Paulo State, Brazil. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 95, p. 44, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. WHO guideline for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia. Geneva: World Health Organization, 2022.

CAPÍTULO 15

ASPECTOS CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICOS DO ARANEÍSMO NO BRASIL

ANDRÉ VINÍCIUS COSTA MACHADO¹
ARGEMIRO ÉRICK LANDIM GRANGEIRO¹
BEATRIZ CÂNDIDO MONTEIRO DA SILVA¹
BIANKA NASCIMENTO LIMA¹
FRANCISCO WALLACE BEZERRA SALVIANO¹
JOÃO EMANUEL BRAGA AMARO VIEIRA¹
JOSÉ PAULO DOS SANTOS NETO¹
MARCOS ANTÔNIO PEREIRA DE LIMA²
CLÁUDIO GLEIDISTON LIMA DA SILVA²
MARIA DO SOCORRO VIEIRA DOS SANTOS²

1. Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri.

2. Docente – Departamento da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri.

PALAVRAS-CHAVE

Aranhas; Epidemiologia; Acidente.

INTRODUÇÃO

O início dos relatos acerca dos aracnídeos é datado de autores romanos que escreveram sobre aspectos da zoologia, dos efeitos e dos cuidados com os envenenamentos (SILVA *et al.*, 2015). No Brasil, os acidentes causados por aranhas são relatados desde o Período Colonial (BORGES *et al.*, 2022).

Os acidentes com aranhas, ou araneísmo, são o quadro clínico da intoxicação decorrente da inoculação da peçonha da aranha, por um par de ferrões localizados na parte frontal do animal.

Representa um notável problema de saúde pública, considerando que a dimensão territorial, climática e ambiental do Brasil proporciona um ambiente propício para o desenvolvimento de diferentes gêneros e espécies de aranhas, destacando-se *Loxosceles sp.*, *Phoneutria sp.* e *Latrodectus sp.*, que podem ocasionar acidentes com óbitos, em complicações clínicas mais graves (CARDOSO *et al.*, 2003).

O presente estudo teve por objetivo promover um levantamento da literatura acerca dos aspectos epidemiológicos e clínicos do araneísmo no Brasil, possibilitando a reconstrução de redes de pensamentos e de conceitos relacionados à temática.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada a partir de artigos recuperados nos bancos de dados PubMed, Medline e Scopus, publicados em período atemporal. Além disso, no intuito de abordar a temática principal de forma mais ampla, também utilizou-se literatura cinzenta e dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Foram utilizados os descritores “*Spider Venoms*”, “*Spider Bites*”, “*Spiders*”, “*Clinical*” e adotado o termo booleano AND. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e

português e que abordavam as temáticas propostas para esta revisão, disponibilizados gratuitamente e na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, os materiais encontrados foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os dados obtidos no SINAN foram analisados estatisticamente pelo programa BioEstat desenvolvido pelo Instituto Mamirauá. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, características dos agentes, patogenia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e profilaxia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No Brasil, o elevado número de envenenamentos ocasionados por aranhas constitui um grave problema de saúde pública, sendo considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um agravo tropical negligenciado (MARCELINO *et al.*, 2021). A partir da análise dos determinantes sociais em saúde, infere-se que o cenário social, como o impacto humano sobre a natureza, pode deslocar aracnídeos perigosos para próximo de assentamentos humanos, encontrando condições favoráveis para sobrevivência (GÓMEZ *et al.*, 2007).

O cenário ocupacional representa outro importante determinante social em saúde para a ocorrência dos acidentes com animais peçonhentos. Acidentes ocasionados por aranhas dos gêneros *Phoneutria sp.* e *Latrodectus sp.* podem estar relacionados ao meio agrícola. Por outro lado, os casos do gênero *Loxosceles sp.* são constantemente ligados a atividades domésticas e construção civil, pois este gênero possui um nicho ecológico convergente com acidentes

nesses locais (BRITO *et al.*, 2023).

Epidemiologia

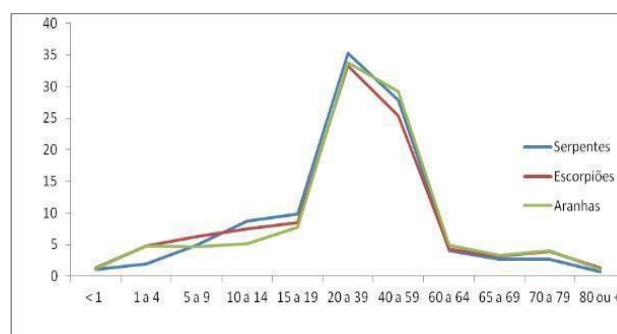
O perfil epidemiológico dos acidentes por animais peçonhentos no Brasil varia tanto no espaço, entre suas macrorregiões geográficas, quanto no tempo (SOUZA *et al.*, 2022). Estudos indicaram uma maior incidência de picadas de aranha no sul do Brasil, destacando-se a frequência relativa de 65% de acidentes pelo gênero *Loxosceles* nesta região. Além disso, a incidência sazonal foi estável durante o ano em todas as regiões, exceto na região Sul, onde a incidência diminuiu significativamente em dois terços no inverno (CHIPPAUX, 2015). No entanto, percebe-se que, em certas regiões do Brasil, como no Nordeste, os registros de acidentes com aranhas são escassos e possivelmente subestimam a verdadeira situação de risco na área (LEMOS *et al.*, 2009).

Dados de campo têm revelado a existência de um problema em relação ao araneísmo, mostrando que em uma grande proporção de casos não há referência ao tipo de aranha causadora do acidente no preenchimento da ficha do SINAN (Ign/branco). Este fato ocorre em virtude da dificuldade de algumas equipes de saúde em identificar espécies de aranhas, tanto pela falta de conhecimento da sintomatologia dos grupos de importância médica, quanto pelo impasse na identificação quando o animal causador do acidente é levado ao hospital com o intuito de ajudar no diagnóstico (BENEDET *et al.*, 2021).

Em relação à faixa etária, um estudo transversal retrospectivo, no período de 2012 a 2015 na região norte do Brasil, constatou que há maior incidência de acidentes peçonhentos na população economicamente ativa (20-39 anos) e menor frequência em indivíduos acima de 60 anos. Esse fato é justificado pela relação desse

tipo de acidente com as atividades laborais (LOPES *et al.*, 2017). Silva *et al.* (2015), realizando um estudo, descritivo e retrospectivo, sobre a ocorrência de araneísmo constataram que a faixa etária dos indivíduos acometidos foi semelhante em todas as regiões do Brasil (Figura 15.1).

Figura 15.1. Distribuição da porcentagem de casos de acidentes com serpentes, escorpiões e aranhas de acordo com a faixa etária no Brasil durante os anos de 2009 a 2013



Fonte: SILVA *et al.*, 2015.

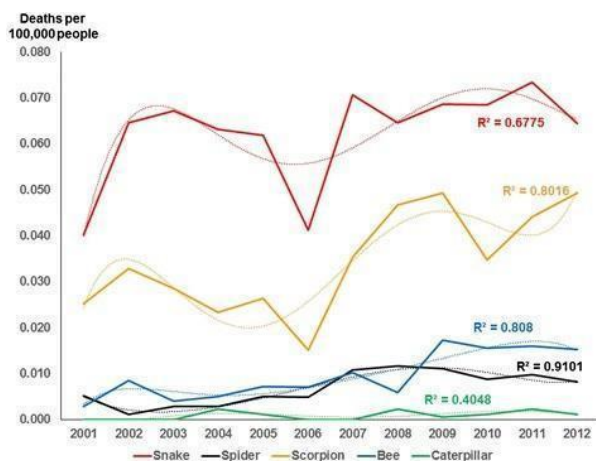
No que tange ao aspecto espacial e temporal, um estudo observacional de caso-controle realizado na Amazônia Ocidental brasileira, no período de 2007 a 2014, demonstrou que a incidência de picadas de aranha correlacionou-se com o período de maior pluviosidade e foi maior nas áreas sob influência dos cursos d'água [Coeficiente de regressão (IC 95%) = 0,005 (0,001 a 0,009); $p = 0,029$] (SAMPAIO *et al.*, 2016).

Um estudo observacional retrospectivo acerca dos aspectos epidemiológicos de acidentes com aranhas no Brasil reportou uma mortalidade média anual de 0,117 óbitos por 100 mil habitantes e um coeficiente de correlação de Pearson de 0,9684, indicando uma correlação forte, com nível de significância igual a $p < 0,05$ (Figura 15.2) (CHIPPAUX, 2015).

Souza *et al.* (2022), estudando uma análise da tendência temporal dos acidentes com animais peçonhentos no Brasil, no período de 2007 a 2019, constataram que a taxa de letalidade dos

casos de picadas de aranha foi de 0,05%, com destaque para as regiões Nordeste (0,28%) e Centro-Oeste (0,22%).

Figura 15.2. Tendências da mortalidade anual por envenenamento por 100 mil habitantes no Brasil, (2001-2012)



Fonte: CHIPPAUX, 2015.

Realizando um estudo transversal a partir da análise do número de notificações de araneísmo no SINAN, constatou-se uma média de 215.7 (± 53.2) casos de picadas e 292.8182 (± 64.8) casos de óbitos, no período de 2012 a 2022. Utilizando o teste de Pearson, verificou-se que o grau de correlação entre a incidência e o óbito foi $r^2 = 0,7215$, com um IC de 0,22 a 0,92 e um erro alfa de 0,015, delineando uma correlação moderada estaticamente significativa (**Tabela 15.1**). Fazendo, também, uma análise de correlação entre os principais gêneros de aranha e a ocorrência de acidentes entre os sexos, verificou-se a ausência de causalidade ($p = 0,2525$, indicando a rejeição da hipótese de nulidade (H_0), ou seja, as diferenças apresentadas entre a incidência de acidentes entre homens e mulheres foram ao acaso (Teste de Grubbs = 4,0844). Estes resultados convergem com outro estudo que evidenciou resultados semelhantes sobre a incidência de araneísmo entre os sexos em todo o Brasil (razão sexual equilibrada = 1,01; $p = 0,94$) (CHIPPAUX, 2015).

Tabela 15.1. Análise da incidência e dos óbitos por araneísmo no Brasil (2012-2022)

Variável	Média	Desvio padrão
Incidência	215.7073	± 53.2839
Óbitos	292.8182	± 64.8349

Características do agente

Características do gênero *Loxosceles* sp.

As *Loxosceles* spp., popularmente conhecidas como aranhas-marrons, possuem um tamanho de 1 cm de corpo e até 4 cm de envergadura de pernas e coloração caracteristicamente amarronzada (**Figura 15.3**). Além disso, suas teias têm um formato irregular. Elas são mais ativas durante a noite e podem ser encontradas em lugares protegidos da incidência de luz direta, como embaixo de folhas de árvores, de telhas e de tijolos, atrás de móveis, dentro de roupas e de calçados. Por não serem agressivas, geralmente picam quando são espremidas contra o corpo de uma pessoa (MARQUES, 2020).

Figura 15.3. Aranha do gênero *Loxosceles* (aranha-marron)



Fonte: CEARÁ, 2021.

Características do gênero *Phoneutria* sp.

As *Phoneutria* spp., de nome popular aranha-armadeira, têm tamanho de 3 cm a 4 cm de corpo e 15 cm de envergadura de pernas (**Figura 15.4**). Elas podem ser achadas entre materiais de construção, madeira, folhas de bananeira e em

alimentos colhidos sem a retirada desse animal. Visto que não produzem teias, podem ser vistas andando à noite, quando estão caçando. Seu comportamento é mais hostil, logo, ao se sentirem ameaçadas, elas erguem suas pernas dianteiras, abrem as quelíceras e buscam atacar o que as ameaça (BRASIL, 2022).

Figura 15.4. Aranha do gênero *Phoneutria* (aranha-armadeira)



Fonte: CEARÁ, 2021.

Características do gênero Latrodectus sp.

As *Latrodectus spp.*, popularmente chamadas de viúvas-negras, possuem um porte discrepante entre as fêmeas — de 1 cm de comprimento e 3 cm de envergadura de pernas — e os machos — com 3 mm de comprimento, os quais não causam acidentes (**Figura 15.5**). São caracterizadas por um abdômen de formato globular com uma marca vermelha semelhante a uma ampulheta. Elas podem ser encontradas em ambientes domiciliares e peridomiciliares. São mais ativas à noite e produzem uma teia de formato irregular entre a vegetação. O araneísmo decorrente desse gênero de aranha ocorre, principalmente, quando as fêmeas são comprimidas contra o corpo do ser humano (MOKHTAR *et al.*, 2021).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas compreendem o conjunto de sinais e de sintomas apresentados pela vítima da picada que são usados para

reconhecer os efeitos do araneísmo no paciente, estabelecer a gravidade do quadro clínico e ligar tais manifestações a um determinado gênero do aracnídeo.

Figura 15.5. Aranha do gênero *Latrodectus* (viúva-negra)



Fonte: CEARÁ, 2021.

A picada do gênero *Loxosceles sp.* pode acarretar manifestações clínicas tanto na forma de loxoscelismo cutâneo (ou cutâneo-necrótico) quanto na forma mais rara, o loxoscelismo cutâneo-hemolítico (SILVA, 2019).

No loxoscelismo cutâneo, sintomas inespecíficos, como febre, vômito e mialgia, podem estar presentes, além da picada com pouca dor, porém, a característica crucial do loxoscelismo cutâneo é a presença da placa marmórea (placas equimóticas endurecidas e rodeadas por eritemas). Alguns casos podem conter uma espécie de bolha com conteúdo sanguíneo. As placas surgem de 12-24 horas após a picada, indicando a gravidade do quadro, sendo as lesões com diâmetro maior que 3 centímetros e sensação de queimação na área afetada consideradas graves. A lesão é considerada moderada a partir da presença da placa marmórea com o maior diâmetro medindo menos de 3 centímetros. A possibilidade de sensação de queimação nos quadros moderados não é descartada, como mostra o **Quadro 15.1** (USP, 2017).

Quadro 15.1. Manifestações clínicas conforme o grau de gravidade do loxoscelismo cutâneo

Gravidade do acidente	Manifestações clínicas
Leve	Lesão local inespecífica, sem muita dor no início, sendo necessária a identificação da aranha para confirmação de caso.
Moderado	Surgimento de lesões características (placas marmóreas), febre, mialgia, sensação de queimação no local da picada.
Grave	Lesões características maiores (diâmetro maior que 3 cm), podendo ainda ter sensação de queimação e outros sintomas inespecíficos, mas sem hemólise.

Fonte: Adaptado de USP, 2017.

As manifestações para o loxoscelismo cutâneo-hemolítico são consideradas diretamente graves. O motivo para esta classificação consiste na lise das hemácias, podendo ocasionar quadros de anemia, icterícia e hemoglobinúria nos pacientes acometidos, além da possível evolução para insuficiência renal. Há possibilidade do surgimento de febre, cefaleia e êmese nas primeiras 24 horas (SILVA, 2019). As lesões cutâneas não estão diretamente relacionadas a este loxoscelismo (USP, 2017).

Para o gênero *Phoneutria sp*, os casos são leves quando há presença de dor, leve eritema e edema. Nos casos moderados, são observados episódios de vômito, sudorese, agitação ou hipertensão no paciente. Os casos graves de acidentes fonêtricos podem apresentar mialgia, edema pulmonar, contínuos episódios de vômito, anemia ou a entrada do paciente em coma (CEARÁ, 2021).

Em relação ao gênero *Latrodectus sp*, os quadros podem ir de dor no local da picada e transpiração demasiada do paciente até rabdomiólise (ruptura dos músculos esqueléticos), dor abdominal, vômitos, hipertensão e convulsões, os danos ao músculo cardíaco são raros. Ainda não há comprovação de evolução para óbito por latrodectismo no Brasil (BRASIL, 2022).

Patogenia

As aranhas produzem venenos que possuem uma composição complexa, apresentando componentes peptídicos que podem diversificar em relação à sua taxonomia. Seus efeitos variam desde a inflamação até a necrose, ocasionando, em casos mais graves, a morte (TRINDADE *et al.*, 2022).

Patogenia da Loxosceles sp.

A mordida desse aracnídeo injeta constituintes que apresentam elementos com ação cutânea e sistêmica. Dentre seus elementos, há a toxina fosfolipase-D, a qual era chamada anteriormente de esfingomielinase-D, que é responsável pela quebra da esfingomielina e pela geração da colina e do fosfato de ceramida, sendo a responsável por manifestações clínicas como a dermonecrose, a hemólise e o edema (GREMSKI *et al.*, 2020). Outros componentes liberados pelo *Loxosceles sp.* são as hialuronidases e as proteases, responsáveis pela disseminação do veneno no organismo, e a metaloproteínase, que está ligada à hemorragia (TRINDADE *et al.*, 2022).

A insuficiência renal, presente nos casos mais graves, pode estar interligada a fatores como os distúrbios que resultam de lesões na membrana

basal glomerular (TRINDADE *et al.*, 2022).

Patogenia da Phoneutria sp.

A picada da *Phoneutria sp.*, considerada uma das mais letais, possui um veneno complexo com efeito neurológico, agindo nos canais de sódio, desencadeando uma despolarização das suas terminações nervosas na junção mioneural e das miofibras e promovendo a circulação de neurotransmissores (acetilcolina, adrenérgicos) (SALVATIERRA *et al.*, 2018).

Patogenia da Latrodectus sp.

A constituição do veneno da *Latrodectus sp.* apresenta como elemento principal a substância neurotóxica alfa-latrotóxina, que afetará as terminações nervosas sensíveis. Essa ação ocasionará uma interação com receptores específicos dos terminais neuronais, ocorrendo uma liberação de neurotransmissores, como acetilcolina e noradrenalina, baseada na produção de cascatas de sinalização intracelular e de poros. Além disso, há outras moléculas presentes, como a latrodectina, mas esta apresenta função desconhecida (CARUSO *et al.*, 2021).

Diagnóstico

Os acidentes com aranhas são de notificação compulsória no Brasil. O profissional de saúde responsável deve preencher uma ficha de notificação de acidente por animais peçonhentos, que será armazenada no banco de dados do SINAN, garantindo a vigilância epidemiológica adequada (BRASIL, 2011).

Na análise inicial do diagnóstico, é crucial atender-se aos sinais físicos, ao testemunho do paciente e à identificação do agente. Ao analisar os sinais físicos, é importante observar o aspecto da lesão, como edema, necrose e extensão. Em relação ao relato do paciente, deve-se verificar as circunstâncias do acidente e possíveis comportamentos da aranha agressora. A identificação do

agente pode ser baseada na descrição fornecida pela vítima, em fotos, ou, até mesmo, na apresentação da própria aranha, se coletada, auxiliando na elaboração de um plano de tratamento (CEARÁ, 2021).

Diagnóstico de acidente por Loxosceles sp.

No acidente loxoscélico, o paciente geralmente testemunhará que a picada é indolor. Na evolução do quadro pode ser observado febre, cefaleia, mal-estar, icterícia, hematúria e insuficiência renal. A lesão apresentará uma área central vermelha, cercada por um halo branco (placa marmórea), com aspecto plano e possíveis bolhas (**Figura 15.6**). Costuma evoluir para a formação de uma úlcera necrótica com até 10 cm e 3 meses para completa resolução (MARQUES, 2020).

Figura 15.6. Lesão de acidente por *Loxosceles sp.* (aranha-marrom) com evidência da placa marmórea



Fonte: CEARÁ, 2021.

No geral, o quadro clínico de araneísmo com *Loxosceles sp.* é frequentemente diagnosticado de forma equivocada. Foi desenvolvida uma ferramenta mnemônica chamada "NOT RECLUSE" para auxiliar na identificação dos aspectos de um acidente com esse gênero (**Quadro 15.2**) (MARQUES, 2020).

Diagnóstico de acidente por Phoneutria sp.

A vítima poderá relatar dor imediata e intensa no local da inoculação, evoluindo para pares-

tesia. Ao longo do curso clínico, é possível constatar vômito, sudorese acentuada, priapismo, bradicardia e edema agudo de pulmão (BENEDET *et al.*, 2021). A lesão evidenciará uma área vermelha e edemaciada, sem evolução necrótica, com sudorese local e fasciculações (**Figura 15.7**).

Quadro 15.2. Ferramenta mnemônica para diagnóstico de loxoscelismo

Letra	Significado	Achados típicos
N	Número	Lesão única
O	Ocorrência	Compressão da aranha pela vítima
T	Tempo	Aumento de casos na primavera e no verão
R	Centro vermelho	Área central vermelha
E	Elevação	Área em geral plana
C	Cronicidade	Até 3 meses para resolução
L	Largura	Lesão necrótica de até 10 cm
U	Ulceração precoce	Ulceração entre 7 e 14 dias
S	Inchaço	Não costuma haver edema significativo
E	Exsudação	Lesão geralmente não exsudativa

Fonte: Adaptado de MARQUES, 2020

Figura 15.7. Edema após picada de *Phoneutria sp.* (aranha armadeira)



Fonte: CEARÁ, 2021.

O foneutrismo apresenta manifestações similares ao escorpionismo, o que frequentemente dificulta a diferenciação desses acidentes (BRASIL, 2022).

Diagnóstico de acidente por Latrodectus sp.

O latrodectismo geralmente produz uma lesão pequena e pouco visível. Usualmente, é relatada dor imediata, que pode ser intensa no local da picada, podendo irradiar para os gânglios linfáticos regionais (CARUSO *et al.*, 2021). Durante o desenvolvimento clínico, podem ser observados espasmos musculares, sudorese, trismo e retenção urinária. A aparência da lesão será de um pequeno ponto vermelho no centro que pode difundir para áreas próximas e persistir por vários dias (**Figura 15.8**) (GOGOS *et al.*, 2020; MOKHTAR *et al.*, 2021).

Figura 15.8. Picada de *Latrodectus sp.* (viúva-negra) na área abdominal inferior



Fonte: GOGOS *et al.*, 2020.

De modo geral, os achados laboratoriais do araneísmo por *Loxosceles sp.*, *Phoneutria sp.* e *Latrodectus sp.* são, em sua maioria, inespecíficos e dependem da forma de envenenamento, podendo incluir leucocitose com neutrofilia, hiperglicemia, anemia, plaquetopenia, elevação de creatinina quinase (CK) e de AST. Além disso, o exame ELISA pode detectar a presença de antígenos ou anticorpos específicos do veneno em questão (CEARÁ, 2021).

Tratamento

O tratamento é feito de acordo com a gravidade das manifestações clínicas e a espécie da aranha que provocou o acidente. Geralmente, nos procedimentos, são aplicados medicamentos que auxiliam no alívio da dor e da inflamação, utilizando analgésicos, como a dipirona, e, se necessário, soro, que possui a capacidade de controlar a evolução da peçonha.

*Tratamento de acidente por *Loxosceles sp.**

O tratamento sintomático é dividido em manifestações locais e sistêmicas. É recomendado antisséptico local e limpeza periódica da ferida, melhorando a cicatrização da úlcera loxoscélica, devendo ser lavada cinco a seis vezes por dia com sabão neutro, e compressas de KMnO₄ - 1:40.000 (um comprimido em quatro litros de água) ou água boricada 10% aplicadas por cinco a dez minutos duas vezes ao dia. No caso de infecções secundárias, é indicado o uso de antibiótico sistêmico, visando a cobertura para patógenos de pele (BRASIL, 2022).

Não é recomendado realizar o desbridamento precoce, pois o procedimento aumenta o processo inflamatório e o efeito dos venenos. Se necessário, realiza-se a cirurgia plástica em lesões estabilizadas com cicatrização prolongada (entre 6 e 10 semanas) ou perda permanente de tecido (MARQUES, 2020).

Na forma cutâneo-hemolítica, indica-se uma boa hidratação, a fim de manter a perfusão renal. Por outro lado, na forma hemolítica, que evolui com insuficiência renal aguda, é preciso analisar a necessidade da terapêutica dialítica e da reposição de concentrados de hemácias, em hemólises intensas (USP, 2017).

O tratamento específico é realizado com o soro antiloxoscélico (SALox), via intravenosa, ou, na ausência deste, com soro antiaracnídico (SAAr) (USP, 2017). Nos casos moderados de

loxoscelismo, sugere-se a soroterapia com cinco ampolas de soro e/ou a corticoterapia com prednisona, adultos 40 mg/dia e crianças 1 mg/kg/dia durante cinco dias. Nos casos graves, recomenda-se soroterapia com dez ampolas e corticoterapia com prednisona, adultos 40 mg/dia e crianças 1 mg/kg/dia, durante cinco dias (BRASIL, 2022; CARVALHO, 2022).

*Tratamento de acidente por *Phoneutria sp.**

No tratamento sintomático, utiliza-se uma infiltração anestésica, local ou troncular, à base de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor (1 a 2 ml em crianças e de 3 a 4 ml em adultos). Caso haja reincidência da dor, geralmente após 60 a 90 minutos, pode ser necessário aplicar outra infiltração, desde que não existam sintomas de depressão do sistema nervoso central. Recomenda-se o uso, com cautela, de meperidina, nas seguintes doses: 1,0 mg/kg via intramuscular para crianças e 50 a 100 mg via intramuscular para adultos (BRASIL, 2022).

Na terapia específica é ministrado o soro antiaracnídico (SAAr) por intravenosa. Em crianças apresentando manifestações sistêmicas, em casos moderados, utiliza-se de 2 a 4 ampolas de SAAr, enquanto nos casos graves são de 5 a 10 ampolas de SAAr (CARVALHO, 2022).

*Tratamento de acidente por *Latrodectus sp.**

No tratamento sintomático, são utilizados benzodiazepínicos, pois acentuam os efeitos inibitórios do sistema nervoso central, provocando efeito depressor. Além disso, podem ser administrados gluconato de cálcio 10%, que reduz dor e espasmo muscular, e clorpromazina, que possui ação estabilizadora no sistema nervoso central e periférico e uma ação depressora seletiva sobre o sistema nervoso central (MENDES, 2013; BRASIL, 2022).

A terapia específica utiliza o soro antila-

trodoxectus (SALatr) na dose de uma ampola, em casos moderados, e duas em casos graves, por via intramuscular. Deve-se garantir suporte cardiorrespiratório e permanência de pacientes no hospital por, no mínimo, 24 horas (CEARÁ, 2021).

Profilaxia

Os primeiros socorros são os cuidados iniciais que devem ser prestados rapidamente a uma pessoa, vítima de acidentes ou mal súbito, aplicando medidas e procedimentos até a chegada da assistência.

Em virtude de acidente com aracnídeo, deve-se lavar a região da picada e utilizar compressas mornas que auxiliam a aliviar a dor. Posteriormente, buscar o serviço médico mais próximo e, caso possível, levar o animal para identificação.

Certas práticas não são recomendadas, pois podem agravar a situação da vítima, a exemplo de torniquetes ou garrotes que não impedem a circulação do veneno e aumentam o risco de necrose local. Outras práticas condenáveis são furar, cortar, queimar, espremer ou fazer sucção no local da ferida, colocar pó de café ou terra a fim de não propiciar o desenvolvimento de infecções. Além disso, não se deve ingerir querosene, fumo, nem bebidas alcoólicas (INSTITUTO BUTANTAN, 2022).

Algumas medidas podem ser realizadas com o objetivo de impedir ou atenuar os acidentes com aracnídeos, dentre elas:

a) Preservar limpos quintais e jardins, evitando acumular folhas secas, entulho, lixo doméstico e materiais de construção próximo às residências;

b) Evitar folhagens densas, como plantas ornamentais e trepadeiras, coladas a paredes e muros da casa, além de manter aparada a grama;

c) Limpar, de forma periódica, terrenos baldios vizinhos, que se localizam de um a dois

metros das casas;

d) Não colocar a mão em buracos, troncos podres e sob pedras, pois são ambientes favoráveis às aranhas;

e) A utilização de calçados e raspas de couro auxilia a atenuar o risco de acidentes;

f) Vedar soleiras das janelas e portas quando começar a escurecer, bem como frestas e buracos nas paredes, nos assoalhos e vãos entre o forro e paredes, consertar rodapés despregados, utilizar telas nas janelas e sacos de areia nas portas;

g) Afastar berços e camas de paredes, evitar que as roupas de cama e os mosquiteiros encostem no chão. Não pendurar roupas na parede;

h) Inspeccionar roupas e calçados antes de utilizá-los, sacudindo-os;

i) Utilizar telas em ralos de pias, do chão e de tanques;

j) Acondicionar lixo domiciliar em sacos plásticos ou outros recipientes que possam ser mantidos fechados, a fim de evitar a proliferação de baratas, moscas e insetos que servem de alimento para as aranhas;

k) Resguardar os inimigos naturais dos aracnídeos, como aves de hábitos noturnos (a exemplo da coruja e do João-bobo), lagartos, sapos, gansos, galinhas, macacos, entre outros (principalmente na zona rural).

Dessa forma, com a realização dessas ações simples pela população em geral, poder-se-á atenuar a prevalência de ataques por aracnídeos (BRASIL, 2022).

CONCLUSÃO

Na análise do banco de dados do SINAN, constatou-se a frequência de notificação por acidentes com aracnídeos no Brasil, principalmente com relação à aranha do gênero *Loxosceles sp.*

Os estudos revelaram que as ocorrências de araneísmo podem levar ao desenvolvimento de dermonecroses, hemólise intravascular, insuficiência renal, convulsões, choque e sequelas locais que podem evoluir, em casos específicos, ao óbito do paciente.

É essencial o conhecimento do aspecto da lesão provocada pelas distintas espécies de

aracnídeos venenosos, pois agiliza o diagnóstico e o tratamento específico com soro antiaracnídeo, evitando o agravamento das manifestações clínicas. Faz-se necessário o desenvolvimento de novos estudos para subsidiar conduta mais específica dos profissionais de saúde e manutenção da prevenção da população

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENEDET, D.P. *et al.* Epidemiologia do araneísmo por *Loxosceles* e *Phoneutria* no município de Cruzeiro do Iguacu - Paraná – Brasil. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 20, p. 22, 2021.
- BORGES, J.M.S. *et al.* Spiders in Brazil: from arachnidism to potential therapeutic use of their venom part 2 of 2. *Revista de Patologia Tropical*, v. 51, p. 17, 2022.
- BRASIL. Portaria nº 104, de 25 de janeiro de 2011. Dispõe sobre a notificação compulsória em todo o território nacional. Brasília, jan. 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Acidentes por aranhas. Ministério da Saúde, S.d. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/animais-peconhentos/acidentes-por-aranhas>. Acesso em: 4 jun. 2023.
- BRITO, M. *et al.* Completude das notificações dos acidentes por animais peçonhentos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação: estudo descritivo, Brasil, 2007-2019. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 32, e2022666, 2023.
- CARDOSO, J.L.C. *et al.* Venomous animals in Brazil: biology, clinic and therapeutics of envenomations. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 45, p. 338, 2003.
- CARUSO, A.B. *et al.* Widow spiders in the New World: a review on *Latrodectus Walckenaer*, 1805 (Theridiidae) and latrodectism in the Americas. *Journal Of Venomous Animals And Toxins Including Tropical Diseases*, e20210011, 2021.
- CARVALHO, P.M.S. Soro antiaracnídeo (*Loxosceles*, *Phoneutria* e *Tityus*). Instituto Butantan, 2022.
- CEARÁ. Secretaria da Saúde do Estado. Guia de suporte para diagnóstico e tratamento de vítimas de acidentes por animais peçonhentos. Fortaleza: SSC, 2021.
- CHIPPAUX, J.P. Epidemiology of envenomations by terrestrial venomous animals in Brazil based on case reporting: from obvious facts to contingencies. *Journal Of Venomous Animals And Toxins Including Tropical Diseases*, v. 21, 2015.
- GOGOS, C. *et al.* Acute myocardial injury caused by black widow spider (*Latrodectus*) bite. *European Heart Journal - Case Reports*, v. 4, 2020.
- GÓMEZ, J.P. *et al.* Ecoepidemiología de los escorpiones de importancia médica en Colombia. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, v. 25, p. 50, 2007.
- GREMSKI, L.H. *et al.* Forty years of the description of brown spider venom phospholipases-D. *Toxins*, v. 12, p. 164, 2020.
- INSTITUTO BUTANTAN. Primeiros socorros. Instituto Butantan, 2022.
- LEMONS, J.C. *et al.* Epidemiologia dos acidentes ofídicos notificados pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG), Paraíba. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 12, p. 50, 2009.
- LOPES, A.B. *et al.* Perfil epidemiológico dos acidentes por animais peçonhentos na região norte entre os anos de 2012 e 2015: uma revisão. *Revista de Patologia do Tocantins*, v. 4, p. 36, 2017.
- MARCELINO, D.S. *et al.* Epidemiological aspects of poisoning by arachnids in the Microregion of Furos de Breves, Marajó-Pará archipelago, Brazil. *Research, Society and Development*, v. 10, e25101119255, 2021.
- MARQUES, O.T.M. Envenenamento por aranhas do gênero *Loxosceles*: revisão de casos e literatura [dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2020.
- MENDES, K.C.C. O uso prolongado de benzodiazepínicos: uma revisão de literatura [trabalho de conclusão de curso]. Pompéu: Universidade Federal de Minas Gerais, 2013.
- MOKHTAR, A.S. *et al.* Bite envenomation by *Latrodectus geometricus* (Araneae: Theridiidae) spiders in Malaysia. *Tropical Biomedicine*, v. 38, p. 568, 2021.
- SALVATIERRA, L. *et al.* Acidente por aranha armadeira com sequela do fenômeno Raynaud. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 9, p. 69-73, 2018.
- SAMPAIO, V.S. *et al.* Low health system performance, indigenous status and antivenom underdosage correlate with spider envenoming severity in the remote Brazilian Amazon. *PlosOne*, 26 may 2016.
- SILVA, A.M. *et al.* Accidents with poisonous animals in Brazil by age and sex. *Journal of Human Growth And Development*, v. 1, p. 54, 2015.
- SILVA, S.K. Loxoscelismo: avanços e desafios no desenho de fragmentos de anticorpos com potencial terapêutico [tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2019.
- SOUZA, T.C. *et al.* Temporal trend and epidemiological profile of accidents involving venomous animals in Brazil, 2007-2019. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 3, 2022.
- TRINDADE, J.V.F. Spiders in Brazil: from arachnidism to potential therapeutic use of their venom part 1 of 2. *Revista de Patologia Tropical*, v. 51, 2022.
- UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP. Protocolo clínico: acidente por aranha do gênero *Loxosceles*. São Paulo: [s.n.], 2017.
- UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP. Protocolo clínico: acidente por aranha do gênero *Phoneutria*. São Paulo: [s.n.], 2017.

CAPÍTULO 16

FEBRE FAMILIAR DO MEDITERRÂNEO: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

GIULIA REBOUÇAS PINHEIRO¹
EDVAR MACIEL BARBOSA NETO¹
ANA LIVIA MACHADO SALES¹
MARIANA FIDANZA VASCONCELOS CAVALCANTE¹
LUIZA VALESKA MESQUITA FERNANDES¹
MATHEUS MACEDO BRAGA COELHO¹
GILBERTO SANTOS CERQUEIRA¹
EMILE NYCOLLE DA SILVA SOUZA¹
VIRNA ALMEIDA COUTINHO¹
MARCO FELIPE CASTRO DA SILVA²

1. Discente – Faculdade de Medicina, Centro Universitário Unichristus.

2. Docente – Faculdade de Medicina, Centro Universitário Unichristus.

PALAVRAS-CHAVE

Febre; Febre do Mediterrâneo; Medicina.

INTRODUÇÃO

A febre familiar do Mediterrâneo (FFM) é uma doença autoinflamatória hereditária caracterizada por episódios recorrentes de febre e inflamação serosa ou poliserosite, cuja principal complicação é o desenvolvimento insidioso de amiloidose secundária, o que pode resultar em dano renal, sobretudo em pacientes com curso persistente de atividade da doença (BENCHETRIT, 2018). A FFM é causada por mutações de ganho de função no gene MEFV, que codifica uma proteína chamada pirina, a qual tem funções reguladoras no sistema imunológico inato (TUFAN & LACHMANN, 2020).

A doença geralmente se apresenta entre 5 e 15 anos de idade, com 90% dos pacientes desenvolvendo a doença antes dos 20 anos (SILIGATO *et al.*, 2021). Os pacientes têm ataques febris recorrentes, que podem ocorrer uma vez ao ano ou até duas vezes ao dia, e normalmente são assintomáticos no período entre as crises (RODRÍGUEZ, 2017). No **Quadro 16.1**, são elencados os principais fatores de risco para a doença.

Quadro 16.1. Fatores de risco para Febre Familiar do Mediterrâneo

Hereditariedade	Doença viral
Ascendência mediterrânea	Idade > 20 anos
Mutação genética do MEFV	Estresse psicológico
Sexo Masculino	

Fonte: Elaborado a partir de RODRÍGUEZ, 2017.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão sobre a febre familiar do Mediterrâneo, demonstrando os principais sítios de infecção e suas características epidemiológicas, clínicas e terapêuticas.

EPIDEMIOLOGIA

A febre familiar do Mediterrâneo decorre de uma mutação autossômica recessiva do gene MEFV que foi descrita inicialmente em 1945. Estudos correlacionam tal doença com habitantes e descendentes de regiões do Mediterrâneo e Oriente Médio, pois suas populações apresentam maior taxa de portadores de variantes do gene envolvido, sendo assim consideradas de alto risco (SEYAH, 2023).

Como se trata de padrão de herança autossômica recessiva, há uma forte relação com o histórico familiar, sendo necessário os progenitores portarem o gene da doença para ter a possibilidade de transmiti-la para seu filho. A apresentação inicial ocorre em média antes dos 20 anos, porém esse fato não é um padrão, podendo ocorrer em fases mais tardias. Em populações de alto risco, a FFM tem uma prevalência de 3 a cada mil habitantes. Já em regiões consideradas de baixo risco sua ocorrência é menor, não existindo dados epidemiológicos suficientes que demonstrem sua frequência. No Brasil, é considerada uma doença rara e sua ocorrência está relacionada à descendência e distribuição geográfica da população. Portanto, é importante não excluir a possibilidade diagnóstica em grupos que não fazem parte das regiões de alto risco, já que, no mundo moderno, a propagação da doença pode ocorrer pela facilidade de transporte (BENCHETRIT, 2018).

FISIOPATOLOGIA

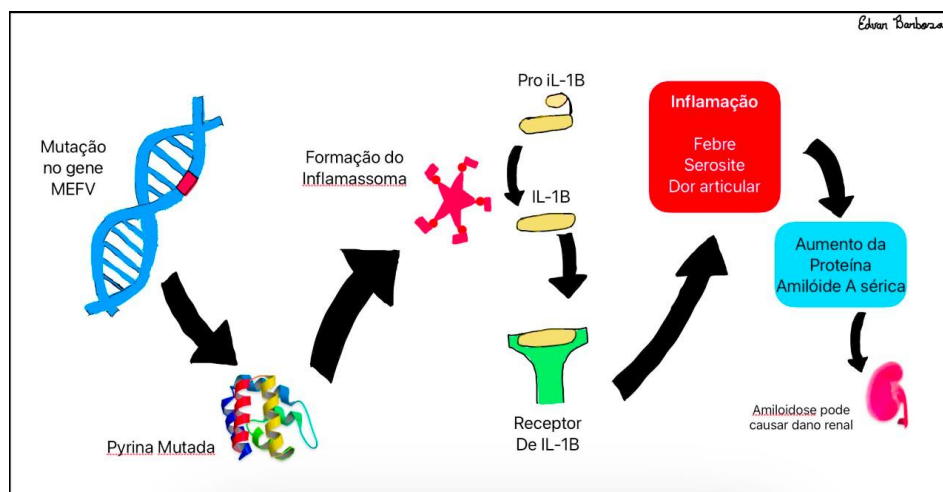
A FFM é uma doença que tem componentes genéticos e imunológicos. Essa patologia se desenvolve por uma mutação do gene MEFV, localizado no cromossomo 16 (16p13.3). Tal gene codifica uma proteína composta de 781 aminoácidos, a pirina, que funciona como um

membro de receptores citosólicos de reconhecimento de padrões (RRPs), os quais são responsáveis por respostas imunes inatas rápidas. A pirina citoplasmática não reconhece diretamente patógenos endógenos ou exógenos, mas possui somente meios de detecção de alterações moleculares da homeostase citoplasmática, que convertem a pirina em pirina inflamassoma (TUFAN & LACHMANN, 2020).

Fisiologicamente, a pirina é mantida inativa devido à fosforilação pela família de genes homólogos das quinases Ras. No entanto, quando há intervenção do gene mutado da FFM, ocorre

ativação da pirina, que é transformada em pirina inflamassoma, a qual ativa a caspase-1, acarretando a liberação de interleucinas pró-inflamatórias (IL-1 β e IL-18) que se transformam em formas maduras. A IL-1 β aumenta o mecanismo inflamatório por meio da expressão de genes de toda a cascata de IL-1, aumentando a produção dessa interleucina. As mutações no NLRP3 prejudicam o controle da montagem do inflamassoma e, portanto, levam à produção aberrante de IL-1beta (NIGROVIC & SUNDEL, 2023). Na **Figura 16.1** está representado o resumo da fisiopatologia da FFM.

Figura 16.1. Fisiopatologia da Febre do Mediterrâneo



MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na FFM, é comum ocorrer crises curtas e esporádicas de febre e inflamação das camadas que revestem a parede abdominal, coração e pulmão. Essas crises se iniciam normalmente na primeira infância, ou seja, do nascimento até os seis anos de idade. Os episódios podem durar de um a três dias e os intervalos entre eles variam entre os pacientes, podendo variar de semanas a meses ou até anos (BEN-CHETRIT, 2018). Inicialmente, o indivíduo pode apresentar pró-dromos, os quais têm duração de aproximadamente 20 horas e se manifestam de formas variadas (SHOHAT & HALPERN, 2011). Além

disso, os pacientes podem apresentar os seguintes sintomas:

Febre

É o sintoma mais característico da doença e está presente em quase todos os pacientes. A temperatura varia de 38 a 40° C, porém, em casos leves, pode ocorrer febre baixa. A febre costuma ser breve e durar em torno de 24 horas (BEN-CHETRIT, 2018). Em lactentes, os episódios febris podem ser a única manifestação clínica da doença, constituindo um desafio diagnóstico (WEKELL *et al.*, 2016).

Dor abdominal

As crises de dor abdominal se assemelham à apresentação clínica do abdome agudo, ou seja, dor intensa e difusa com rigidez (SIMON *et al.*, 2005). Esse sintoma é extremamente prevalente na FFM, estando presente em aproximadamente 95% dos pacientes. É causada por peritonite, costuma começar em uma parte do abdome e posteriormente se torna difusa (BEN-CHETRIT, 2018). O exame físico abdominal apresenta defesa involuntária dos músculos abdominais, dor à palpação e perda dos ruídos hidroaéreos. Os exames de imagem são importantes para descartar outras patologias.

Dor torácica

Ocorre devido a inflamação pleural e se manifesta normalmente com acometimento unilateral e ventilatório-dependente. Geralmente se resolve dentro de três dias (WEKELL *et al.*, 2016).

Artralgias

A dor nas articulações afeta mais de 50% dos pacientes e se manifesta subitamente com edema nas articulações associado à dor. Normalmente, as crises envolvem uma ou duas grandes articulações dos membros inferiores. Pelo fato de ser acompanhado de febre pode ser confundida com artrite séptica. Os sintomas de artralgia e edema tendem a desaparecer espontaneamente em uma semana (TUFAN & LACHMANN, 2020).

Lesões cutâneas

A manifestação cutânea mais comum da FFM é um eritema que se assemelha ao da erisipela e afeta principalmente pés, tornozelos e pernas (MEDLEJ-HASHIM *et al.*, 2004.). É caracterizada tipicamente por placas eritematosas e acometem áreas de 10 a 35 cm². Desaparecem

espontaneamente em dois a três dias sem necessidade de uso de antibióticos (BEN-CHETRIT, 2018).

Outras manifestações

Mialgia de esforço

É a dor muscular induzida por exercício físico. Afeta principalmente membros inferiores, melhora com repouso e anti-inflamatórios não hormonais (AINHs), não tem caráter episódico e não é controlada pela colchicina (SHOHAT & HALPERN, 2011).

Mialgia febril

É uma mialgia debilitante grave com duração de até oito semanas que geralmente envolve extremidades inferiores e em alguns casos podem ser mais difusas. Além disso, ocorre o aumento da velocidade de hemossedimentação, leucocitose e hiperglobulinemia (SHOHAT & HALPERN, 2011).

Pericardite aguda

Ocorre em uma minoria dos pacientes com FFM. Manifesta-se com dor torácica que tende a melhorar ao se inclinar para frente, fricção pericárdica e elevação generalizada do segmento ST no eletrocardiograma (BEN-CHETRIT, 2018).

Escroto agudo

Resulta da inflamação da túnica vaginal, caracterizada por uma tumefação gradual e unilateral do escroto que tem resolução espontânea em 12 a 24 horas. É importante diferenciá-lo da torção testicular, tendo em vista que não necessita de intervenção cirúrgica (KUCUK *et al.*, 2014).

No **Quadro 16.2** são apresentadas as principais manifestações clínicas da FFM.

Quadro 16.2. Principais manifestações clínicas da FFM

Principais manifestações clínicas	Manifestações clínicas menos comuns
Febre alta	Mialgia de esforço
Dor abdominal	Mialgia febril
Dor torácica	Pericardite aguda
Artralgia	Escroto agudo
Lesões cutâneas	Dor de cabeça e meningite asséptica

Fonte: Elaborado a partir de BEN-CHETRIT, 2018.

Complicações

Amiloidose secundária

É a complicação mais grave da FFM. Apresenta-se comumente em indivíduos não tratados e cursa com proteinúria elevada e persistente, com conseqüente síndrome nefrótica e insuficiência renal terminal. Quando a amiloidose renal é a primeira e única manifestação do paciente com FFM é chamada de FFM tipo 2 (SHOHAT & HALPERN, 2011). Vários estudos demonstram que o tratamento da FFM com colchicina é responsável por reduzir a frequência e a gravidade dos episódios inflamatórios, além de prevenir o aparecimento da amiloidose secundária. Contudo, a colchicina não se mostra eficaz em pacientes que já possuem manifestações clínicas de amiloidose secundária (SEVILLANO *et al.*, 2016).

Obstrução do intestino delgado

Em razão da peritonite recorrente, podem ocorrer aderências inflamatórias e conseqüente obstrução do intestino delgado. O uso da colchicina no tratamento da FFM também previne a progressão das aderências peritoneais. É importante a realização precoce de uma tomografia computadorizada abdominal em casos de persistência dos sintomas, visto que, em pacientes mais graves, pode ocorrer necrose intestinal por estrangulamento intestinal, sendo

necessária ressecção extensa (D'ANNUNZIO *et al.*, 2011).

Infertilidade

É mais comum em pacientes não tratados, especialmente os que apresentam múltiplos ataques. Ocorre devido à inflamação crônica que favorece o aparecimento de aderências pélvicas, com conseqüente obstrução das trompas de Falópio, levando a infertilidade mecânica em mulheres com FFM. Em homens, pode ocorrer azoospermia devido à amiloidose testicular (BEN-CHETRIT, 2018). Além disso, poliarterite nodosa, púrpura de Henoch-Schonlein e síndrome de Behçet também representam complicações de alta incidência em pacientes com FFM (BASHARDOUST, 2015).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de FFM é feito com base nos achados clínicos (episódios de febre intermitente com serosite concomitante, na ausência de uma causa alternativa), resposta à colchicina, etnia, história familiar (TANATAR *et al.*, 2020), além dos critérios classificatórios já existentes na literatura: critérios de Tel Hashomer, critérios Livneh ou critérios pediátricos publicados pelos grupos *European League Against Rheumatology* (EULAR) e *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO). Estes crité-

rios são elencados no **Quadro 16.3**.

Além da história clínica do paciente, também podem ser dosados marcadores inflamatórios e a análise genética, uma ferramenta mais recente, também pode ser realizada. Os critérios clínicos possuem poder diagnóstico em regiões endêmicas, mas a confirmação está sujeita a erros se

o paciente apresentar manifestações atípicas (TUFAN & LACHMANN, 2020). O critério de Livneh é uma forma mais abrangente e diagnóstica FFM na presença de ≥ 1 critério maior ou ≥ 2 critérios menores ou 1 critério menor associado a ≥ 5 “critérios de suporte”, o que está demonstrado no **Quadro 16.4**.

Quadro 16.3. Diferenças entre critérios diagnósticos para a Febre Familiar do Mediterrâneo

Critério	O que considera
Tel Hashomer (1967)	Febre, peritonite, pleurite, artrite, eritema erisipela-like, amiloidose e história familiar
Livneh (1997)	Tel Hashomer + dor em MMII aos esforços + achados laboratoriais (marcadores inflamatórios e achados urinários como proteinúria e hematúria) + exclusão da amiloidose
Critérios pediátricos da Turquia (2009)	História familiar, febre, artrite, dor gástrica e dor torácica

Fonte: Elaborado a partir de TUFAN & LACHMANN, 2020.

Não há nenhum exame laboratorial específico para o diagnóstico de FFM, exceto a pesquisa de mutação genética no gene MEFV. Durante um episódio de crise da doença, há aumento das

provas inflamatórias (VHS, PCR, imunoglobulinas) e, paralelamente, leucocitose neutrofílica de até 20.000/mm³ (MANNA & RIGANTE, 2019).

Quadro 16.4. Diagnóstico de FFM segundo os critérios de Livneh

Critérios de Livneh	
Maiores	Ataques típicos com peritonite (generalizada)
	Ataques típicos com pleurite (unilateral) ou pericardite
	Ataques típicos com monoartrite (quadril, joelho, tornozelo)
	Ataques típicos apenas com febre
Menores	Ataques incompletos envolvendo dor no peito
	Ataques incompletos envolvendo monoartrite
	Dor nas pernas por esforço
	Resposta favorável à colchicina
Critérios de suporte	História familiar de FFM
	Origem étnica condizente
	Idade < 20 anos ao início das manifestações

	Ataques severos de sintomatologia necessitando de repouso na cama
	Remissão espontânea dos sintomas
	Presença de períodos assintomáticos
	Elevação transitória de marcadores inflamatórios
	Proteinúria ou hematúria episódicas
	Consanguinidade dos pais
	Retirada de apêndice “limpo” em laparotomia improdutivo

Fonte: Elaborado a partir de BEN-CHETRIT, 2018 e MANNA & RIGANTE, 2019.

Os ataques incompletos são definidos como ataques dolorosos e recorrentes que não preenchem os critérios para um ataque típico. Por exemplo, que ocorreram menos de três vezes, a febre foi inferior a 38° C e a duração dos ataques

foi inferior a 12 horas ou superior a quatro dias (BEN-CHETRIT, 2018). Os principais diagnósticos diferenciais são observados no **Quadro 16.5**.

Quadro 16.5. Principais diagnósticos diferenciais da Febre do Mediterrâneo

Doença	Características
Outras síndromes de febre periódica	Ataques inflamatórios recorrentes e autolimitados, geralmente se iniciam antes dos 20 anos de idade e são marcados por febre alta, dores abdominais lancinantes, como manifestação de peritonite, artrite, pleurite, orquite e pericardite
Artrite idiopática juvenil forma sistêmica	Febre alta, erupção cutânea, serosite e linfadenopatia. A artrite geralmente é evidente no início, podendo se manifestar em semanas ou meses depois. Ao contrário da FFM, os pacientes com essas condições geralmente apresentam um padrão específico de febre diária que não desaparece após vários dias.
Síndrome de Muckle-Wells	Febre intermitente, exantema urticariforme, dor articular e surdez progressiva; 25% dos pacientes desenvolvem amiloidose renal.
Síndromes periódicas associadas à criopirina	Exantema urticariforme, episódios desencadeados por frio e/ou estresse, perda auditiva neurossensorial, sintomas musculoesqueléticos (artralgias, artrite e mialgias), meningite asséptica crônica, anormalidades esqueléticas (bossa frontal e hipercrecimento epifisário).
Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal	Pode causar deformidades articulares e nos membros, deformidades faciais, meningite asséptica crônica, atrofia cerebral, uveíte, edema papilar, atraso no desenvolvimento e amiloidose, além de febre e exantema urticariforme migratório. Cerca de 20% dos pacientes morrem até os 20 anos de idade se não tratados.
Malignidade	A febre recorrente também pode ser a manifestação predominante de malignidades, como leucemia ou síndromes mielodisplásicas. No entanto, a expansão monoclonal de células B e T, monocitose ou macrocitose podem distinguir essas malignidades da FFM. Pacientes com linfoma costumam apresentar achados como esplenomegalia, linfadenopatia ou aumento dos níveis de lactato desidrogenase.

Síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral	Os ataques febris são acompanhados de conjuntivite e edema periorbital, além de mialgias migratórias focais, erupção cutânea, dor abdominal e monoartrite. Geralmente duram de 7 a 21 dias.
Angioedema hereditário	Edema subcutâneo de face ou extremidades do corpo, além das mucosas internas, como as da laringe e do tecido gastrointestinal. A doença costuma se manifestar a partir dos 11 anos de idade.
Doenças reumáticas sistêmicas	Febre, serosite e artrite podem ser as manifestações predominantes de outras doenças reumáticas sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide.
Vasculite sistêmica envolvendo o abdome	Dor abdominal intensa, incluindo poliartrite nodosa, vasculite por imunoglobulina A (IgAV) e síndrome de Behçet. Essas vasculites podem ser diferenciadas da FFM pela presença de envolvimento de múltiplos órgãos com achados como vasculite cutânea de pequenos vasos e glomerulonefrite.

Fonte: Elaborado a partir de BEN-CHETRIT, 2018 e ANDRADE, 2011.

TRATAMENTO

O objetivo inicial do tratamento da FFM é evitar crises agudas, reduzir a inflamação no período intercrítico e prevenir o desenvolvimento e progressão da amiloidose (BEN-CHETRIT, 2018).

A colchicina é uma medicação que tem sido usada há décadas para a prevenção de surtos inflamatórios agudos na FFM (IMAZIO & NIDORF, 2021). Isso ocorre porque este fármaco atua na divisão celular e afeta a atividade dos neutrófilos, reduzindo os sintomas inflamatórios. A administração contínua de 1-2 mg reduz frequência, intensidade e duração das crises (LIDAR & LIVNEH, 2007). É recomendada para todos os pacientes, independentemente da frequência e intensidade dos ataques. Para aqueles que forem intolerantes ou refratários ao tratamento com colchicina, pode-se utilizar o canaquinumabe, um anticorpo monoclonal anti-IL-1.

A colchicina atinge, nos monócitos, concentrações mais elevadas do que os níveis observados no plasma, seus níveis são dependentes da glicoproteína P. Essa característica faz com que seja difícil prever, com base nos níveis plasmáticos, a concentração de colchicina que pode ser alcançada nas células inflamatórias e

explica ainda a falta de resposta de alguns pacientes com FFM em virtude do polimorfismo do gene que codifica a glicoproteína P (ÖZEN *et al.*, 2017; IMAZIO & NIDORF, 2021).

Estudos têm evidenciado que a administração diária da colchicina impede tanto os ataques inflamatórios quanto a amiloidose secundária, maior complicação em longo prazo da FFM (TERRERI *et al.*, 2016).

As propriedades anti-inflamatórias da colchicina são devidas à regulação da quimiotaxia e ativação de neutrófilos, inibição da liberação de superóxido e IL-1, IL-8 via NALP3-inflamassoma, além da inibição da síntese do TNF α , leucotrieno B₄, atividade da ciclooxigenase 2, prostaglandina E₂ e tromboxano A₂ (ÖZEN *et al.*, 2017). Além disso, a colchicina também apresenta atividades direcionadas ao endotélio, prejudicando a adesão de neutrófilos e inibindo a estimulação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (ÖZEN *et al.*, 2017; EROGLU, *et al.*, 2015).

Além da colchicina, novos anticorpos monoclonais, como os inibidores de IL-1 anakinra e canaquinumabe, e anti-IL-6 tocilizumabe podem representar uma chave para otimizar o tratamento da FFM e a prevenção ou controle da amiloidose (SILIGATO *et al.*, 2021). Destarte, novos

marcadores como a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGA) podem mudar radicalmente os resultados renais (SILIGATO *et al.*, 2021).

Os distúrbios gastrointestinais estão entre os principais efeitos colaterais do uso da colchicina. Podem ser observados em cerca de 10% dos pacientes no primeiro mês de tratamento, o que pode levar ao aumento da excreção fecal de amido, gordura e ácidos biliares e diminuição da absorção de D-xilose e vitamina B12. Em altas doses, a colchicina pode estar associada à azoospermia. Em mulheres, o uso é seguro durante a gravidez e a lactação (EL HASBANI *et al.*, 2019).

A colchicina induz uma má absorção significativa de lactose em pacientes com FFM, o que contribui parcialmente para os efeitos colaterais gastrointestinais causados pela droga. Estudos realizados sugerem que pacientes que tomaram colchicina apresentaram uma proporção significativamente maior de má absorção de lactose em comparação com os pacientes com FFM não tratados. De 12 pacientes investigados

antes e três meses após o início do tratamento com colchicina, sete apresentaram piora ou desenvolvimento de má absorção de lactose. Portanto, uma dieta isenta de lactose resultou em uma melhora parcial dos sintomas gastrointestinais (FRADKIN *et al.*, 1995).

Alguns estudos sugerem que a associação da acupuntura no tratamento de pacientes com febre do mediterrâneo foi benéfica durante as crises, resultando em uma redução da escala visual analógica da dor no pós-tratamento (BECCEL *et al.*, 2016).

PREVENÇÃO DE PROCESSOS INFECCIOSOS

A FFM pode estar associada a vários processos infecciosos que podem mimetizar ou provocar uma exacerbação da doença, sendo necessário prevenir essas complicações para reduzir a morbimortalidade dos pacientes. As principais afecções estão dispostas no **Quadro 16.6**.

Quadro 16.6. Principais afecções relacionadas à Febre do Mediterrâneo

Doença	Prevenção
Ataques típicos apenas com febre	Tonsilectomia; Colchicina nos pacientes com mutação MEFV pode ser útil.
Apendicite	Pode ser oferecida a opção de apendicectomia eletiva para os pacientes com FFM, a fim de evitar a ocorrência de apendicite.
Peritonite	Colchicina
Monoartrite	Colchicina; em pacientes resistentes à colchicina devido ao seu uso crônico, pode ser associada uma terapia anti-IL1.
Pleurite	Colchicina
Pericardite	Colchicina

Fonte: Elaborado a partir de ADROVIC *et al.*, 2019; OZDOGAN & UGURLU, 2019; IMAZIO & NIDORF, 2021; KEHRIBAR & ÖZGEN, 2021; WEKELL & WESTER, 2021.

CONCLUSÃO

Verificou-se que a febre familiar do Mediterrâneo é uma doença autossômica dominante, que pode aparecer como febres recorrentes hereditárias ou síndromes febris periódicas em crianças e adultos. Na reumatologia e na medicina interna, a FFM deve ser considerada no diagnóstico diferencial de artrite, espondilite e outras afecções inflamatórias.

No Brasil a deficiência de estudos epidemiológicos robustos, com colaborações multicêntricas, dificulta a identificação de sua incidência e/ou prevalência e, por consequência, a elaboração de políticas públicas para diagnóstico e tratamento dessa afecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADROVIC, A. *et al.* Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. *Rheumatology International*, v. 39, p. 29-36, 2019.
- ANDRADE, LEC. Infecções repetidas na infância? Lembre-se de investigar as imunodeficiências primárias. *Revista Fleury*, 8 mar. 2011.
- BASHARDOUST, B. Familial Mediterranean fever; diagnosis, treatment, and complications. *Journal of Nephro pharmacology*, v. 4, p. 5, 2015.
- BECEL, S. *et al.* Evaluation of the effectiveness of acupuncture therapy by verbal pain scale in patients with abdominal pain of familial mediterranean fever. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, v. 9, p. 264, 2016.
- BEN-CHETRIT, E. Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean. *UpToDate*, feb. 2018.
- D'ANNUNZIO, E. *et al.* Pitfalls in familial Mediterranean fever: acute intestinal strangulation/obstruction due to primary adhesions. *Journal of Visceral Surgery*, v. 148, e217, 2011.
- EL HASBANI, G. *et al.* Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v 14, p. 224, 2019.
- EROGLU, F.K. *et al.* Treatment of colchicine-resistant familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatology International*, v. 35, p. 1733, 2015.
- FRADKIN, A. *et al.* Colchicine-induced lactose malabsorption in patients with familial Mediterranean fever. *Israel Journal of Medical Sciences*, v. 31, p. 616, 1995.
- IMAZIO, M. & NIDORF, M. Colchicine and the heart. *European Heart Journal*, v. 42, p. 2745, 2021.
- KEHRIBAR, D.Y. & ÖZGEN, M. Efficacy of anti-interleukin-1 treatment in colchicine-resistant arthritis in patients with familial Mediterranean fever. *European Journal of Rheumatology*, v. 8, p. 16, 2021.
- KUCUK, A. *et al.* Familial mediterranean fever. *Acta Medica*, v. 57, p. 97, 2014.
- LIDAR, M. & LIVNEH, A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *The Netherlands Journal of Medicine*, v. 65, p. 24, 2007.
- MANNA, R. & RIGANTE, D. Familial Mediterranean Fever: assessing the overall clinical impact and formulating treatment plans. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, v. 11, e2019027, 2019.
- MEDLEJ-HASHIM, M. *et al.* Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Cahiers d'Études et de Recherches Francophones/Santé*, v. 14, p. 261, 2004.
- NIGROVIC, P.A. & SUNDEL, R. Autoinflammatory diseases mediated by inflammasomes and related IL-1 family cytokines (inflammasomopathies). *UpToDate*, 2023.
- OZDOGAN, H. & UGURLU, S. Familial Mediterranean Fever. *La Presse Médicale*, v. 48, p. 61, 2019.
- ÖZEN, S. *et al.* Familial Mediterranean fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Frontiers in Immunology*, v. 8, p. 253, 2017.
- RODRÍGUEZ, A.J. Vascular risk in familial Mediterranean fever. *The Anatolian Journal of Cardiology*, v. 17, p. 139, 2017.
- SEVILLANO, A.M. *et al.* Anakinra induces complete remission of nephrotic syndrome in a patient with familial mediterranean fever and amyloidosis. *Nefrología*, v. 36, p. 63, 2016.
- SEYAHİ, E. Behçet disease, familial Mediterranean fever and MEFV variations: more than just an association. *Clinical Immunology*, v. 251, 2023.
- SHOHAT, M. & HALPERN, G.J. Familial Mediterranean fever: a review. *Genetics in Medicine*, v. 13, p. 487, 2011.
- SILIGATO, R. *et al.* Amyloidosis and glomerular diseases in familial Mediterranean fever. *Medicina*, v. 57, n. 10, p. 1049, 2021.
- SIMON, A. *et al.* Familial Mediterranean fever: a not so unusual cause of abdominal pain. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 19, p. 199, 2005.
- TANATAR, A. *et al.* Performance of Tel-Hashomer, Livneh, pediatric and new Eurofever/PRINTO classification criteria for familial Mediterranean fever in a referral center. *Rheumatology International*, v. 40, p. 21, 2020.
- TERRERI, M.A.R.A. *et al.* Diretrizes de conduta e tratamento de síndromes febris periódicas associadas a febre familiar do Mediterrâneo. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 56, p. 37, 2016.
- TUFAN, A. & LACHMANN, H. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turkish Journal of Medical Sciences*, v. 50, p. 1591, 2020.
- WEKELL, P. & WESTER, T. Familial Mediterranean fever may mimic acute appendicitis in children. *Pediatric Surgery International*, v. 38, p. 1099, 2022.
- WEKELL, P. *et al.* Familial Mediterranean fever: an important disease in a globalised world. *Lakartidningen*, v. 113, 2016.

CAPÍTULO 17

MALÁRIA: ASPECTOS CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICOS E ABORDAGEM TERAPÊUTICA NO BRASIL

JULIA WONG ALENCAR¹
MARIANA COSTA SILVÉRIO VITOR¹
GIOVANNA BOGARI AKL¹
BRUNO CONCHON DE ARRUDA SILVEIRA²
KARINI VIRGENTIN¹
LARISSA BANDEIRA DE TOLEDO¹
JÉSSICA DE SOUZA OLIVEIRA¹
LUCAS CAMPOS LOPES³

1. Discente – Medicina, Universidade Anhembi Morumbi (UAM).
2. Discente – Medicina, Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ).
3. Preceptor – Medicina, Universidade Anhembi Morumbi (UAM).

PALAVRAS-CHAVE

Malária; Medicina tropical; Plasmodium.

INTRODUÇÃO

A malária é uma doença febril infectoparasitária causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, com apenas cinco associadas à malária humana: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*. Recentemente, o *Plasmodium knowlesi* foi incluído como uma espécie de interesse clínico (ANTINORI *et al.*, 2012).

A malária possui dois mecanismos de propagação: através de vetores ou por transmissão parenteral. A imensa maioria dos casos são decorrentes da forma vetorial, ou seja, por meio da picada de mosquitos do gênero *Anopheles*. No Brasil, o principal vetor é o *Anopheles darlingi* (MAGRIS *et al.*, 2007), sendo a fêmea a responsável pelo hábito hematófago e ao picar um indivíduo ela consegue disseminar a forma infectante da doença, o esporozoíta, que está armazenado em suas glândulas salivares.

Em menor frequência, a transmissão acontece por meio parenteral em que os protozoários são liberados na forma de merozoíta, decorrentes da ruptura de hemácias parasitadas. Portanto, a transmissão também pode ocorrer em casos de hemotransfusão, transplante de órgãos, agulhas contaminadas e congênita (COURA, 2013). Dentre os fatores que interferem na transmissão da doença estão aspectos ambientais e geográficos, uma vez que climas quentes e úmidos favorecem a reprodução de vetores e manutenção do ciclo biológico do protozoário.

O presente capítulo objetiva delimitar os aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos da malária atualmente no Brasil, por meio de uma revisão integrativa da bibliografia existente.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de março e maio de 2023, por meio de

pesquisas nas bases de dados *The United States National Library of Medicine NLM* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Google Scholar*. Ademais, foram utilizados livros que abordam o tema e informações disponíveis na plataforma online do Ministério da Saúde e Organização Mundial de Saúde (OMS), assim como boletins epidemiológicos e relatórios com diretrizes voltadas para profissionais da saúde. Para levantamento bibliográfico, foram utilizados termos livres como: Malária, *Plasmodium*, Epidemiologia da malária e Antimaláricos.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 1990 a 2023, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, as referências foram submetidas à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: etiologia e transmissão, ciclo biológico, epidemiologia da malária no mundo, epidemiologia da malária no Brasil e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ciclo biológico

Os parasitos causadores da malária possuem um ciclo de vida dividido entre um hospedeiro intermediário vertebrado e um inseto vetor, considerado o hospedeiro definitivo (REY, 1991).

O ciclo pré-eritrocitário se inicia quando a fêmea do mosquito do gênero *Anopheles* pica um indivíduo e inocula na corrente sanguínea o parasita na forma de esporozoíta. A partir desse

momento, o protozoário é liberado na circulação e consegue atingir os hepatócitos 30 minutos após o início de sua disseminação no corpo (FRANÇA *et al.*, 2008). O mecanismo da infecção nas células hepáticas transcorre através da ligação entre a proteína circunsporozoíta do protozoário com moléculas sulfatadas na membrana dos hepatócitos. Ao penetrar no fígado, passa a ser um criptozoíta, onde adquire uma forma mais arredondada iniciando a reprodução assexuada, chamada de esquizogonia tecidual, que origina o esquizonte, posteriormente evoluindo para a configuração de merozoíta do plasmódio. Todo o processo do ciclo pré-eritrocitário, também conhecido como hepático, efetua-se em torno de 8 a 15 dias, considerado período de incubação do protozoário. Ao final do ciclo, os merozoítos se acumulam e rompem a membrana dos hepatócitos, sendo liberados nos sinusoides hepáticos e, na sequência, parasitando as hemácias. Nas espécies *P. vivax* e *P. ovale*, é passível a formação de hipnozoítas que são uma conformação latente do plasmócito que se mantém infectando o interior dos hepatócitos e são responsáveis pelas recidivas tardias da malária (ANTINORI *et al.*, 2012).

Ao interagir com receptores de membrana específicos das hemácias, os merozoítas começam o ciclo eritrocitário por meio da reprodução assexuada da esquizogonia eritrocitária e assim surgem os sinais e sintomas da doença. Esse processo leva em torno de 48-72h para se concluir. Nas hemácias, o merozoíto amadurece e garante a forma de trofozoíta em anel. A partir disso, cresce e passa a ser um trofozoíta amebóide e, por fim, evolui com a divisão dos seus núcleos em esquizonte eritrocitário, que dará origem a novos merozoítas que serão liberados no organismo após o rompimento da hemácia, podendo, dessa forma, infectar outra hemácia e dar seguimento ao ciclo.

No sangue do hospedeiro, alguns merozoítas se transformam em elementos sexualmente diferenciados, chamados de gametócitos. Ao se alimentar de sangue humano contaminado por gametócitos do *Plasmodium sp.*, os mosquitos do gênero *Anopheles* são responsáveis pela reprodução sexuada do protozoário. No estômago dos vetores, os gametócitos viram gametas, e cada um destes origina quatro microgametas flagelados com potencial para se locomover e fecundar o macrogameta, assim originando o zigoto, uma célula diploide que será maturada após 18-24h no oocineto (célula amebóide). O oocineto é cercado por uma membrana envoltória chamada de oocisto que estabelece a reprodução esporogonia por meiose, sendo este a forma esporozoíta que reiniciará todo o ciclo novamente (COURA, 2013).

Epidemiologia da malária no mundo

A análise da epidemiologia da malária em âmbito mundial é um campo de pesquisa essencial para obter dados sobre a propagação, prevalência e repercussões da enfermidade em distintas áreas geográficas e grupos populacionais. A malária é amplamente reconhecida como uma questão de saúde pública de extrema gravidade em escala global, representando uma das enfermidades com maior impacto na saúde e no número de óbitos entre as populações residentes nas nações localizadas nas zonas tropicais e subtropicais do mundo.

Os registros mais antigos da doença datam do século XVII a.C., encontrados em textos médicos do antigo Egito. Ao longo dos séculos, a malária espalhou-se por diversas regiões do mundo, acompanhando a disseminação de mosquitos vetores do gênero *Anopheles*. Durante o período colonial, a malária era endêmica em muitas partes da África, Ásia e América Latina, afetando tanto os colonizadores quanto as populações locais. A história da malária é marcada por

esforços de controle e erradicação, como a campanha global liderada pela OMS na década de 1950. No entanto, foi somente no século XX que os esforços de monitoramento e vigilância da malária foram intensificados (FERREIRA & LUZ, 2003).

A África Subsaariana, historicamente a região mais afetada pela malária, registrou avanços notáveis na última década, uma vez que vários países da região conseguiram reduzir significativamente a prevalência da doença. No entanto, a malária continua sendo um obstáculo relevante, com o continente africano contando com cerca de 95% dos casos e 96% das mortes relacionadas à doença em 2021, sendo que a Nigéria, República Democrática do Congo, Uganda e Moçambique concentram aproximadamente metade dos casos no mundo. Essas nações enfrentam desafios relacionados ao acesso a serviços de saúde, infraestrutura precária e fatores socioeconômicos que contribuem para a disseminação da malária (WHO, 2022).

Os casos notificados e mortes relacionadas à malária foram consistentemente reduzindo entre 2000 e 2015, com 245 milhões casos e 230 milhões, respectivamente. No entanto, foram aumentando a partir de 2016, com 232 milhões de casos ao ano. Em 2021, foram evidenciados 247 milhões de casos de malária no mundo e 619 mil mortes em 84 países considerados endêmicos. Esses dados representam uma redução em comparação ao ano anterior, o que demonstra progressos no combate à doença. Contudo, é importante ressaltar que a malária ainda representa um desafio significativo em termos de saúde pública.

As mortes relacionadas à malária sofreram redução considerável nos últimos 20 anos, sendo que em 2000 foram notificadas 897 mil mortes no mundo e em 2019, 568 mil mortes. No entanto, a ocorrência da pandemia de Covid-19 causou prejuízos importantes aos serviços

essenciais de saúde e estima-se que 13.4 milhões de casos e 63 mil mortes entre 2019 e 2021 foram decorrentes desses efeitos (WHO, 2022).

Epidemiologia da malária no Brasil

No decorrer da década de 1960, ocorreu no Brasil uma intensa campanha de erradicação da malária, o que resultou no menor número de casos registrados (52.469), restritos à região amazônica. Esse índice foi mantido nos anos subsequentes devido à baixa densidade populacional e ao isolamento geográfico e social dessa região. No início dos anos 1980, cerca de 97,5% dos casos de malária no Brasil estavam concentrados na região amazônica (BARATA, 1995).

Ao mesmo tempo, órgãos governamentais incentivaram a ocupação e integração da região ao restante do país, através da construção de estradas, usinas, estímulo à agropecuária e atividades de garimpo. Essas medidas resultaram em um considerável aumento na transmissão da doença (OLIVEIRA-FERREIRA *et al.*, 2010). Conseqüentemente, o número de casos triplicou, passando de 52.469 para 169.871. Esses novos casos apresentaram maior incidência nos estados de Rondônia (34,8%), Pará (22,4%), Maranhão (11,3%), Mato Grosso (9%) e Roraima (8%). Além da região endêmica, os estados de Goiás, Paraná, São Paulo e Mato Grosso do Sul também apresentaram um grande número de casos, estes geralmente associados às correntes migratórias. A implementação de projetos de assentamento resultou em altas taxas de desmatamento, favorecendo ainda mais a transmissão da malária e em 1985, registrou-se um aumento de 140% nos casos.

Em 1990, todos os estados que compõem a Amazônia Legal apresentavam um Índice Parasitário Anual (IPA) acima de sete lâminas por mil habitantes. É relevante destacar a heterogeneidade da incidência da doença, com poucos municípios sendo responsáveis pelas

maiores taxas de infecção. Esses municípios, geralmente, abrigavam atividades de mineração e expansão da fronteira agrícola, apresentando IPA acima de até 100 lâminas positivas por mil habitantes. Embora a maioria dos casos estivesse concentrada nesses municípios, indivíduos infectados movimentavam-se por todo o território brasileiro, reintroduzindo a transmissão em regiões onde anteriormente era mínima ou controlada (BARATA, 1995).

O maior número de casos foi registrado em 1999, contabilizando 637.470 notificados. Devido a esse recorde, o governo brasileiro decidiu intensificar as ações de combate à malária, a partir do Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária (OLIVEIRA-FERREIRA *et al.*, 2010). Ao longo dos anos 2000, foram registrados diversos focos de malária além da região amazônica, em locais onde a densidade de vetores era suficiente para restabelecer o ciclo de contaminação. Esses focos eram menos prevalentes em áreas com maior desenvolvimento socioeconômico e melhores sistemas de vigilância epidemiológica, indicando que uma identificação mais precisa dos locais mais vulneráveis a se tornarem possíveis focos possibilita um planejamento mais efetivo e adoção de políticas públicas para contê-los.

Atualmente, a região amazônica é responsável por 99% dos casos autóctones. Enquanto isso, nas demais regiões do país, 80% dos casos registrados são importados dos estados pertencentes à área endêmica, apesar de também ser observada uma transmissão residual da malária em áreas de Mata Atlântica na região sudeste (BARATA, 1995).

A partir de 2005, segundo dados do Ministério da Saúde, houve redução quase constante na incidência da malária, tendência que se manteve até 2016, ano em que foi registrado o menor número de casos em 37 anos (143.250). A partir deste momento, os casos autóctones de malária

sofreram aumento em relação aos anos anteriores, sendo que em 2017 foram registrados 189.515 casos. A partir de 2019, observou-se uma redução significativa de 18,4%, com 153.268 casos notificados. No ano de 2020, durante o período da pandemia de Covid-19, houve uma diminuição adicional em comparação ao ano anterior, com 143.394 casos autóctones notificados, segundo dados do Sivep-Malária e Sinan/SVS/MS.

É importante, na epidemiologia da doença no Brasil, a substituição da fórmula parasitária entre as principais espécies causadoras da doença, a *P. falciparum* e *P. vivax*. Em 1989, a *P. falciparum* era responsável por 47% dos casos, sofrendo redução nessa proporção para 15% em 2014, taxa que se mantém próxima a dos dias atuais. Do total de casos autóctones registrados em 2021, 16,3% foram causados pelo *Plasmodium falciparum*, enquanto os 83,7% restantes foram atribuídos ao *Plasmodium vivax* e a outras espécies. No que diz respeito à letalidade, ocorreu um aumento significativo em 2018, quando o número de óbitos superou em 64,7% (56 óbitos totais) dos registrados em 2017 (34 óbitos totais). Em 2019, foram registrados 37 óbitos, representando uma redução de 33,9%. Já em 2020, houve um aumento de 37,8% (51 óbitos totais), seguido de um novo aumento de 13,7% (58 óbitos totais) em 2021.

Em 2021, a letalidade da malária na região amazônica foi de 0,04%, enquanto nas demais regiões do país esse índice atingiu 0,9%. Segundo o Ministério da Saúde, a maioria dos óbitos nessas outras regiões provém de pessoas infectadas em áreas endêmicas que não receberam diagnóstico e tratamento adequados devido à dificuldade de suspeitar de uma doença relativamente rara nessas áreas.

Quadro clínico

Como colocado anteriormente, os sinais e sintomas associados à infecção se iniciam na fase eritrocítica do ciclo biológico de vida do parasito, uma vez que os merozoítos se multiplicam no eritrócito e os rompem. Isso leva à liberação de toxinas e substâncias inflamatórias que desencadeiam uma resposta imunológica do hospedeiro, posteriormente gerando a sintomatologia.

O quadro clínico da malária é composto de sintomas inespecíficos: febre precedida de calafrios seguida de sudorese. Os sintomas geralmente começam a aparecer de 7 a 30 dias após a infecção, embora em certos casos possam surgir até mesmo após vários meses. O quadro clínico pode variar dependendo da espécie envolvida, da imunidade do indivíduo e de outros fatores. Os sintomas mais comuns são:

- Febre alta: a febre é um dos sintomas mais comuns da malária. Pode ocorrer em padrões cíclicos, com episódios de febre e calafrios intercalados por períodos de remissão.
- Calafrios: calafrios intensos são frequentemente observados antes e durante os episódios de febre.
- Sudorese: após o pico da febre, o paciente pode suar intensamente.
- Cefaleia: a dor de cabeça é comum e pode variar de leve a intensa.
- Mal-estar geral: fadiga, fraqueza, falta de apetite, náuseas e vômitos são sintomas frequentemente apresentados antes das manifestações mais características.
- Mialgia e artralgia.

Além destes sintomas comuns, a malária grave pode gerar prostração, alteração do nível de consciência, dispneia ou hiperventilação, convulsões, hipotensão arterial, choque, hemorragias, entre outros (GOMES *et al.*, 2011).

Crianças, gestantes e pessoas infectadas pela primeira vez estão propensas à maior gravidade

da doença, principalmente na infecção por *P. falciparum*, que pode ser letal, apresentando complicações potencialmente fatais, como anemia grave, insuficiência renal, distúrbios respiratórios, choque, coagulação intravascular disseminada, comprometimento cerebral (chamado de malária cerebral, responsável por 80% dos casos letais da doença, segundo a Fundação Oswaldo Cruz) e disfunção de múltiplos órgãos.

Diagnóstico

O diagnóstico da malária envolve uma combinação clínica e laboratorial. É preciso investigar as pessoas que estejam com febre, mialgia e outros sintomas da doença, além de questionar se moram ou visitaram locais endêmicos da malária. Segundo diretrizes do Ministério da Saúde, após a correlação da sintomatologia e exame físico, devem ser efetuados exames complementares para verificar alterações laboratoriais e feita a coleta de uma amostra de sangue para verificar a presença do parasita. Dentre as alterações laboratoriais, é possível encontrar a presença de anemia, plaquetopenia e leucopenia no hemograma, além de bilirrubinemia elevada e uma moderada elevação das enzimas hepáticas. Há também uma alteração na coagulação e, além da plaquetopenia, um aumento do tempo de protrombina (TP). Na forma inicial da doença encontra-se um discreto aumento de ureia e creatinina, diferente da forma grave, onde há uma evidenciada elevação. Outro achado é o elevado nível de imunoglobulinas, alfa-1-glicoproteína ácida e procalcitonina, diferente da albumina sérica, que apresenta-se reduzida. Essas alterações laboratoriais são compatíveis com a fisiopatologia da doença.

Com a coleta da amostra de sangue é possível realizar o esfregaço sanguíneo, também conhecido como teste em gota espessa ou o teste rápido para diagnóstico da malária. O esfregaço do sangue ou teste de gota espessa é considerado

diagnóstico padrão-ouro (GOMES *et al.*, 2011). Esse teste consiste na coleta de uma amostra de sangue, que é acomodada em uma lâmina de vidro, onde é feito o esfregaço para posteriormente ser avaliada com um microscópio, sendo possível verificar a presença do parasita. É um teste que limita-se a locais que possuem lâminas e microscópio. O teste de diagnóstico rápido para malária detecta os antígenos específicos dos parasitos de malária humana que estão presentes no sangue das pessoas infectadas. Esse método diagnóstico é de grande importância, pois abrange a população que vive em áreas remotas e regiões que não possuem acesso ao microscópio para a realização do esfregaço sanguíneo ou quando é preciso de um diagnóstico rápido, em menos de 24 horas. Alguns estudos têm demonstrado que a técnica de PCR é mais sensível e específica em comparação ao teste de gota espessa, pois possibilita a detecção do parasita mesmo em pacientes com baixa taxa de parasitemia no sangue. Porém, atualmente, este teste possui aplicação restrita devido ao alto custo e a necessidade de mão de obra especializada.

Tratamento

O tratamento para malária possui três objetivos principais, de acordo com o Ministério da Saúde, atingindo os diferentes estágios do ciclo biológico do parasito: a interrupção da esquizogonia sanguínea, a destruição das formas latentes do protozoário (hipnozoítos) nos tecidos do hospedeiro humano e a interrupção da transmissão do parasito ao utilizar fármacos que eliminam os gametócitos. Para isso, a abordagem terapêutica inclui medicamentos que agem de forma específica no ciclo de vida do parasito, os antimaláricos.

A dispensação de antimaláricos é gratuita e é realizada apenas após confirmação laboratorial. Caso os sintomas persistam mesmo após o

resultado de exame negativo da malária, o mesmo deverá ser repetido a cada 24 horas até a definição do diagnóstico.

A escolha do esquema terapêutico é influenciada por diversos fatores: espécie causadora, idade do paciente, histórico de exposição anterior à infecção atual, gravidade da doença e condições de saúde associadas (como a presença de gravidez ou deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase – G6PD).

Esquemas de tratamento para malária não complicada por *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*

Nas infecções por *P. vivax* ou por *P. ovale*, recomenda-se o uso de cloroquina por 3 dias (10 mg/kg no dia 1 e 7,5 mg/kg nos dias 2 e 3) para formas sanguíneas associado à primaquina por 7 dias (na dose de 0,5 mg/kg/dia) para formas hepáticas latentes. Ambas drogas combinadas possuem sinergia para a interrupção de formas assexuadas. O objetivo do tratamento combinado é exterminar a forma sanguínea do parasita e sua forma hepática, evitando a recrudescência da infecção. Cerca de 30% dos pacientes podem ter recaídas, seja por má metabolização da droga ou por resistência do parasita, sendo necessário o aumento da dose do medicamento em questão. Não está recomendado o uso de primaquina para gestantes ou puérperas com até 1 mês de aleitamento ou crianças menores de 6 meses. Para gestantes, recomenda-se o uso de cloroquina por três dias e o uso profilático do mesmo medicamento na dose de 5 mg/kg/dose/semana até o final do primeiro mês de lactação, a fim de prevenir recaídas. O uso de artemisinina por 3 dias associado à primaquina por 14 dias está indicado em casos de reincidência por *Plasmodium vivax*.

Nas infecções por *P. malariae*, o tratamento consiste no uso de cloroquina por 3 dias, com dose dependente do peso.

Esquemas de tratamento para malária não complicada por *P. falciparum*

As opções de tratamento são artemeter + lumefantrina ou artesunato + mefloquina por 3 dias para o tratamento clínico somados à primaquina para eliminação dos gametócitos. Gestantes, puérperas com um mês de lactação e crianças menores de 6 meses não devem usar primaquina e deverão receber tratamento somente com derivados de artemisinina.

Recorrência por *P. falciparum*

Caso haja falha no tratamento após o uso de artemeter + lumefantrina em até 28 dias após o início, é recomendado o uso de artesunato + mefloquina. Em caso de falha após 42 dias do início do tratamento com artesunato + mefloquina, é recomendado o uso do esquema com artemeter + lumefantrina.

Esquemas de tratamento para malária mista (*P. falciparum* e *P. vivax* ou *P. ovale*)

Se paciente com infecção mista por *P. falciparum* e *P. vivax* (ou *P. ovale*), o tratamento deve incluir artemeter + lumefantrina ou artesunato + mefloquina, drogas capazes de eliminar as formas de esquizócitos sanguíneos, sendo relativamente eficazes nas espécies supracitadas se associadas à primaquina por 7 dias.

No caso de pacientes com mais de 120 kg, a dose da primaquina deve ser ajustada ao peso. O tratamento com primaquina com duração de 14 dias está indicado quando ocorre recaída após o tratamento em 7 dias com a dose adequada de primaquina. Gestantes, puérperas até um mês de lactação e crianças menores de 6 meses não devem utilizar primaquina. O tratamento deve ser feito com artemeter + lumefantrina ou artesunato + mefloquina. Se o paciente apresentar parasitemia na gota espessa (forma sexuada ou assexuada) e já tenha sido tratado para malária

por *P. falciparum* há 42 dias ou mais, tratar como caso novo, ainda que não apresente sintomas.

Esquemas de tratamento para malária grave e complicada por *P. falciparum* ou *P. vivax*

A maioria dos casos de malária grave são causados pelo *P. falciparum*, porém, casos causados pelo *P. vivax* também podem ser graves, levando à morte por ruptura do baço, complicações respiratórias ou anemia grave, principalmente em pacientes com comorbidades, em estado grave ou desnutridos. Pacientes com forma grave, devem ser tratados em unidade hospitalar, objetivando o tratamento precoce, evitando a morte consequente de complicações. O tratamento para as formas graves orientado pela OMS, para lactentes, crianças e gestantes em todos os períodos de gestação e amamentação é de uso do potente antimalárico artesunato nas formas intravenosa ou intramuscular, por no mínimo 24 horas, até a transição para medicação oral, complementando assim o tratamento por espécie parasitária. Crianças pesando menos de 20 kg devem receber a dose de 3 mg/kg/dose. Crianças com mais de 20 kg e adultos devem receber 2,4 mg/kg/dose.

Tratamento da malária em pacientes com deficiência de G6PD

Medicações como a primaquina podem induzir sintomas da deficiência de G6PD, principalmente em homens, devido a doença estar ligada ao cromossomo X. Se a deficiência de G6PD for grave, o uso do medicamento poderá levar a complicações e até mesmo ao óbito do paciente. Idealmente, o teste para detecção de deficiência de G6PD deve ser feito em pacientes antes de usarem a medicação. Caso a atividade enzimática do paciente em questão for menor que 30%, utilizar a dose de primaquina

de 0,75 mg/kg/semana, iniciada após 4 dias do início da cloroquina.

CONCLUSÃO

Com base nessas informações, explicita-se que a malária é uma doença com grande impacto na saúde pública mundial, que apresenta raízes desde a Antiguidade e que permanece extremamente relevante até hoje.

Ao considerar os locais de maior incidência da doença, entende-se que a malária possui impacto desigual na população mundial e aflige majoritariamente comunidades vulnerabilizadas, sendo,

portanto, um agravo intimamente ligado a aspectos socioeconômicos que não podem ser ignorados. O diagnóstico precoce da malária é fundamental para garantir o tratamento adequado, reduzindo, assim, a morbimortalidade e gravidade dos casos. Uma vez que o tratamento para a malária é baseado no ciclo de vida do parasito, que envolve diversas fases dentro do hospedeiro, este pode ser complexo e longo, o que demanda uma abordagem terapêutica individualizada e longitudinal para obtenção do sucesso do tratamento e redução da possibilidade de recidivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANTINORI, S. *et al.* Biology of human malaria plasmodia including *Plasmodium knowlesi*. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, v. 4, 2012.
- BARATA, R.C.B. Malaria in Brazil: trends in the last ten years. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 11, p. 128, 1995.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Ações de controle da malária: manual para profissionais de saúde na atenção básica. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia prático de tratamento da malária no Brasil, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z: malária. Gov.br, 16 nov. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/malaria-1>. Acesso em: 15 jun. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Guia de tratamento da malária no Brasil. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Elimina Malária Brasil: Plano Nacional de Eliminação da Malária. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dez anos de luta contra a malária na Amazônia brasileira: Projeto Apoiadores Municipais para Prevenção, Controle e Eliminação da Malária História, Saúde e Cultura. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- COURA, J.R. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. 2. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2013.
- FERREIRA, S.R. & LUZ, E. Malária no Estado do Paraná: aspectos históricos e prognose. *Acta Biológica Paranaense*, v. 32, 2003.
- FRANÇA, T.C.C. *et al.* Malária: aspectos históricos e quimioterapia. *Química Nova*, v. 31, 2008.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Portal Fiocruz: Malária. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/doenca/malaria>. Acesso em: 10 jun. 2023.
- GOMES, A.P. *et al.* Malária grave por *Plasmodium falciparum*. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 23, 2011.
- MAGRIS, M. *et al.* Vector bionomics and malaria transmission in the Upper Orinoco River, southern Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 102, 303, 2007.
- OLIVEIRA-FERREIRA, J. *et al.* Malaria in Brazil: an overview. *Malaria Journal*, v. 9, 2010.
- REY, L. *Parasitologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. World malaria report 2022. Geneva: World Health Organization, 2022.

CAPÍTULO 18

DENGUE NO BRASIL: CARACTERÍSTICAS E SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

DAVI DE SOUZA NOGUEIRA¹
DANIEL RODRIGUES SILVA FILHO¹
LUIZ CARLOS GONÇALVES FILHO¹
ANDREIA KARINE KUHN¹
DENIS AGUIAR DE SOUZA FILHO¹
TIAGO DA PONTE PESSOA¹
ANA CAROLINA CAMPOS MIRANDA¹
DEBORAH CRISTINA DE SOUSA BRAGA¹
GIULIANNE EMANUELLE BENTES E SOUZA¹
FERNANDA COUTO CARDOSO¹
JOÃO VITOR CAMPELO CRUZ¹
DIOGO ESSADO RESENDE LEÃO¹
MARIA ALICE CARDOSO MIRAS¹

1. Discente - Medicina do Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN).

PALAVRAS-CHAVE

Dengue; Epidemiologia; Controle de doenças transmissíveis.

INTRODUÇÃO

A dengue é caracterizada como uma doença viral do gênero *Flavivirus* em que a transmissão se dá através da fêmea do mosquito *Aedes aegypti* infectada. Em aspectos clínicos, o quadro pode variar de sintomas inespecíficos de síndromes virais como febre, cefaleia autolimitadas até quadros graves e hemorrágicos, a depender da cepa do vírus, sistema imunitário dos pacientes e infecções prévias (TAUIL, 2001).

Nas últimas décadas, taxas alarmantes de casos de dengue no Brasil são motivo de grande preocupação aos agentes públicos de saúde em razão das dificuldades do sistema público em suprir os atendimentos necessários aos infectados por esse vírus e o controle das epidemias em diversas regiões (BARRETO & TEIXEIRA, 2008).

Inúmeras condições contribuíram para a formação de epidemias no Brasil nos últimos anos, tais quais o crescimento demográfico exacerbado e desordenado, a urbanização aliada à estrutura urbana precária e despreparada, o que viabiliza a proliferação do mosquito vetor, a produção intensa e o mau armazenamento de lixo, entre outros fatores, além da ineficácia de políticas públicas educativas acerca do tema (MENDONÇA *et al.*, 2009).

As consequências da dengue estão além dos problemas gerados para o setor da Saúde, podendo afetar a economia. Por exemplo, os surtos de dengue acarretam gastos e absenteísmo, mantendo indivíduos, enquanto adoecidos, fora do mercado de trabalho. Falta de infraestrutura e de saneamento básico, bem como condições precárias de moradia, têm sido apontadas como fatores contribuintes para o aumento das taxas de incidência da doença (MACIEL *et al.*, 2008).

Embora o país ainda passe por desigualdades de acesso e utilização dos serviços de saúde, é importante destacar que a dengue é um agravo de notificação compulsória e todos os casos suspeitos ou confirmados devem ser notificados ao Sistema de Informação de Agravos e Notificação (Sinan), o que facilita a vigilância epidemiológica da doença. Todavia, há poucas pesquisas que buscam demonstrar como a incidência de dengue se comporta no Brasil ao longo dos anos, dimensionando o problema e identificando os locais mais afetados (BRASIL, 2011a).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura, do tipo narrativa, que objetiva descrever as características e a situação epidemiológica provocada pela dengue no Brasil, sob o ponto de vista teórico, através de materiais que já foram publicados sobre o tema em questão, mediante análise e interpretação da literatura. A revisão foi realizada no período de fevereiro a maio de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS), *National Institutes of Health's Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os seguintes descritores: “dengue”, “aspecto clínico”, “sorotipos”, “epidemiologia”, “transmissão da doença” e “medidas de controle” a fim de encontrar os artigos pertinentes ao assunto abordado.

Para a realização de uma revisão narrativa é necessário seguir uma sequência ordenada de passos a fim de se obter um estudo organizado, racional e eficiente. Deste modo, o presente estudo iniciou com a escolha do tema. Em

seguida, foi definido um problema relevante que merecesse ser investigado e, finalmente, delimitada a técnica de pesquisa, uma vez que é necessário determinar a extensão e a compreensão da pesquisa de acordo com o foco do estudo.

Primordialmente, foram encontrados alguns artigos que, posteriormente, foram submetidos aos critérios de seleção e exclusão. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados, indexados, disponíveis de livre acesso nos últimos 20 anos e que abordavam na íntegra a temática proposta para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Posteriormente, foram selecionados os artigos que de fato foram incluídos na revisão e submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados encontrados estão apresentados adiante em forma de texto e discutidos segundo a literatura pertinente, possibilitando ao leitor a avaliação da aplicabilidade da revisão de literatura elaborada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Dengue é uma doença febril infecciosa aguda, causada por um arbovírus pertencente à família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivirus*, transmitida através do mosquito do gênero *Aedes*, que possui inúmeras espécies e tem como principal vetor o *Aedes aegypti*, e em menor proporção o *Aedes albopictus*. O vírus da dengue (DENV) apresenta quatro sorotipos diferentes presentes no Brasil: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4, sendo o DENV-3 considerado o tipo mais virulento (FURTADO *et al.*, 2019).

A doença apresenta um padrão sazonal, ocorrendo com maior frequência no verão e em períodos mais chuvosos, em regiões tropicais onde as condições climáticas contribuem para o desenvolvimento e a proliferação do mosquito. O vetor *Aedes Aegypti* possui hábito diurno, especialmente no início da manhã e ao anoitecer, e se desenvolve em reservatórios contendo água parada, principalmente nas áreas urbanas e intradomiciliares (FURTADO *et al.*, 2019).

O vírus da dengue tem como fonte de infecção e hospedeiro vertebrado a espécie humana. Assim, a transmissão da doença ocorre quando o mosquito fêmea do *Aedes aegypti*, ao necessitar de sangue para o amadurecimento dos seus ovos, pica um indivíduo infectado por um dos quatro sorotipos da dengue adquirindo o vírus, este período é denominado de viremia e ocorre um dia antes do aparecimento da febre até o sexto dia da doença. Dentro do *Aedes*, o vírus da dengue se replica até chegar nas glândulas salivares do mosquito e penetra na circulação sanguínea do indivíduo picado, passando a se multiplicar em órgãos específicos e células sanguíneas, como os macrófagos, atingindo a medula óssea e comprometendo a produção de plaquetas. O período de incubação tem duração média de quatro a sete dias (DIAS *et al.*, 2010).

A infecção pelo vírus da dengue apresenta um espectro clínico variado, incluindo formas assintomáticas até quadros graves, que podem evoluir para o óbito. A manifestação da doença ocorre geralmente sob duas formas principais: a forma clássica e a forma hemorrágica (BRAGA & VALLE, 2007).

A dengue clássica (DC) ou febre clínica da dengue, tem evolução habitualmente benigna, sendo caracterizada pela febre alta de início súbito, associada à cefaleia, prostração, mialgias, artralgias, dor retro-orbitária, náuseas e

vômitos, que podem coincidir com prurido e rash cutâneo, com uma duração de três a sete dias (BRASIL, 2011b).

A dengue hemorrágica, ou febre hemorrágica da dengue (FHD), é a forma mais grave da doença, podendo evoluir para a síndrome do choque da dengue (SCD) se não diagnosticada precocemente e tratada em tempo hábil. A FHD possui sintomas semelhantes à DC, porém, caracteriza-se pelo aumento da permeabilidade capilar e extravasamento plasmático, podendo causar derrame pleural, ascite e hipoalbuminemia; bem como manifestações hemorrágicas, plaquetopenia, sangramento de mucosas, elevação de hematócritos, dor abdominal intensa e vômitos persistentes, sendo estes considerados sinais e sintomas de alerta, propiciando um prognóstico desfavorável (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Epidemiologia da dengue no Brasil

No Brasil, até a 35ª semana do ano de 2022, ocorreram 1.337.413 casos prováveis de dengue, com uma taxa de incidência de 627,0 casos por 100 mil habitantes. Em comparação com o ano de 2019, houve redução de 7,8% de casos registrados para o mesmo período analisado. Quando comparado com o ano de 2021, ocorreu um aumento de 189,1% de casos até a respectiva semana (BRASIL, 2022).

Isto posto, no ano de 2022, a Região Centro-Oeste foi a que apresentou a maior taxa de incidência de dengue, com 1.867,3 casos/100 mil hab., seguida das Regiões: Sul (1.018,0 casos/100 mil hab.), Sudeste (494,4 casos/100 mil hab.), Nordeste (398,5 casos/100 mil hab.) e Norte (227,6 casos/100 mil hab.) (BRASIL, 2022).

As cidades com maior número de casos prováveis de dengue registrados até a semana correspondente foram: Brasília, com 62.265 casos (2.012,2 casos/100 mil hab.), Goiânia,

com 49.675 casos (3.193,2 /100 mil hab.), Joinville, com 21.365 (3.533,1 casos/100 mil hab.), Aparecida de Goiânia, com 21.164 casos (3.516,5 casos/100 mil hab.), Araraquara, com 20.937 casos (8.704,1/100 mil hab.) e Anápolis, com 19.881 (5.013,8/100 mil hab.) (BRASIL, 2022).

A análise epidemiológica das 35 semanas foi de 1.304 casos confirmados de dengue grave (DG) e 16.114 casos de dengue com sinais de alarme (DSA). Ressalta-se que 687 casos de DG e DSA permanecem em investigação (BRASIL, 2022).

Manifestações clínicas

A infecção por dengue causa uma doença cujo espectro inclui desde infecções inaparentes até quadros de hemorragia e choque, podendo evoluir para o êxito letal.

Dengue Clássica: o quadro clínico é muito variável. A primeira manifestação é a febre alta (39 a 40° C), de início abrupto, seguida de cefaleia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retroorbital, náuseas, vômitos, exantema e prurido cutâneo. Hepatomegalia dolorosa pode ocorrer, ocasionalmente, desde o aparecimento da febre. Alguns aspectos clínicos dependem, com frequência, da idade do paciente. A dor abdominal generalizada pode ocorrer, principalmente em crianças. Os adultos podem apresentar pequenas manifestações hemorrágicas, como petéquias, epistaxe, gengivorragia, sangramento gastrointestinal, hematúria e metrorragia. A doença tem uma duração de 5 a 7 dias. Com o desaparecimento da febre, há regressão dos sinais e sintomas, podendo ainda persistir a fadiga (BRASIL, 2002).

Febre Hemorrágica da Dengue (FHD): os sintomas iniciais são semelhantes aos da dengue clássica, porém, evoluem rapidamente para manifestações hemorrágicas e/ou derra-

mes cavitários e/ou instabilidade hemodinâmica e/ou choque. Os casos típicos da FHD são caracterizados por febre alta, fenômenos hemorrágicos, hepatomegalia e insuficiência circulatória. Um achado laboratorial importante é a trombocitopenia com hemoconcentração concomitante. A principal característica fisiopatológica associada ao grau de severidade da FHD é a efusão do plasma, que se manifesta através de valores crescentes do hematócrito e da hemoconcentração.

Entre as manifestações hemorrágicas, a mais comumente encontrada é a prova do laço positiva. A prova do laço consiste em se obter, através do esfignomanômetro, o ponto médio entre a pressão arterial máxima e mínima do paciente, mantendo-se esta pressão por 5 minutos; quando positiva, aparecem petéquias sob o aparelho ou abaixo do mesmo. Se o número de petéquias for de 20 ou mais em um quadrado desenhado na pele com 2,3 cm de lado, essa prova é considerada fortemente positiva. Nos casos graves de FHD, o choque geralmente ocorre entre o 3 e 7º dia de doença, precedido por um ou mais sinais de alerta. O choque é decorrente do aumento da permeabilidade vascular seguido de hemoconcentração e falência circulatória. É de curta duração e pode levar ao óbito em 12 a 24 horas ou à recuperação rápida após terapia antichoque apropriada (BRASIL, 2002).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a definição de FHD é baseada em critérios clínicos e laboratoriais. Após o preenchimento desses critérios, os casos devem ser classificados quanto à gravidade de acordo com as categorias abaixo.

- Grau I – preenche todos os critérios de FHD, sendo que a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva;

- Grau II – preenche todos os critérios de FHD, com presença de manifestações he-

morrágicas espontâneas (sangramentos de pele, petéquias, epistaxe, gengivorragia e outros);

- Grau III – preenche todos os critérios de FHD e apresenta colapso circulatório com pulso fraco e rápido, diminuição da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria e inquietação;

- Grau IV – preenche todos os critérios de FHD e apresenta choque profundo, com pressão arterial e pulso imperceptíveis. Os graus III e IV também são chamados síndrome do choque da dengue (SCD).

Diagnóstico diferencial

Considerando que a dengue tem um amplo espectro clínico, as principais doenças a serem consideradas no diagnóstico diferencial são: gripe, rubéola, sarampo e outras infecções virais, bacterianas e exantemáticas.

Febre Hemorrágica da Dengue - FHD: no início da fase febril, o diagnóstico diferencial deve ser feito com outras infecções virais e bacterianas e, a partir do 3 ou 4º dia, com choque endotóxico decorrente de infecção bacteriana ou meningococemia. As doenças a serem consideradas são: leptospirose, febre amarela, malária, hepatite infecciosa, influenza, bem como outras febres hemorrágicas transmitidas por mosquitos ou carrapatos (BRASIL, 2019).

Diagnóstico laboratorial

Exames específicos

A comprovação laboratorial das infecções pelo vírus da dengue faz-se pelo isolamento do agente ou pelo emprego de métodos sorológicos - demonstração da presença de anticorpos da classe IgM em única amostra de soro ou aumento do título de anticorpos IgG em amostras pareadas (conversão sorológica).

Isolamento: é o método mais específico para determinação do sorotipo responsável pela infecção. A coleta de sangue deverá ser feita em condições de assepsia, de preferência no terceiro ou quarto dia do início dos sintomas. Após o término dos sintomas não se deve coletar sangue para isolamento viral.

Sorologia: os testes sorológicos complementam o isolamento do vírus e a coleta de amostra de sangue deverá ser feita após o sexto dia do início da doença.

Não congelar o sangue total, nem encostar o frasco diretamente no gelo para evitar hemólise. Os tubos ou frascos encaminhados ao laboratório deverão ter rótulo com nome completo do paciente e data da coleta da amostra, preenchido a lápis para evitar que se torne ilegível ao contato com a água (BRASIL, 2002).

Exames inespecíficos

Dengue clássica

Hemograma: a leucopenia é achado usual, embora possa ocorrer leucocitose. Pode estar presente linfocitose com atipia linfocitária. A trombocitopenia é observada ocasionalmente.

Febre Hemorrágica da Dengue - FHD

Hemograma: a contagem de leucócitos é variável, podendo ocorrer desde leucopenia até leucocitose leve. A linfocitose com atipia linfocitária é um achado comum. Destaca-se a concentração de hematócrito e a trombocitopenia (contagem de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$).

Hemoconcentração: aumento de hematócrito em 20% do valor basal (valor do hematócrito anterior à doença) ou valores superiores a 38% em crianças, a 40% em mulheres e a 45% em homens) (BRASIL, 2002).

Trombocitopenia: contagem de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$.

Coagulograma: aumento nos tempos de protrombina, tromboplastina parcial e trombina; diminuição de fibrinogênio, protrombina, fator VIII, fator XII, antitrombina e α antiplasmina.

Bioquímica: diminuição da albumina no sangue, albuminúria e discreto aumento dos testes de função hepática: aminotransferase aspartato sérica (conhecida anteriormente por transaminase glutâmico-oxalacética - TGO) e aminotransferase alanina sérica (conhecida anteriormente por transaminase glutâmico pirúvica - TGP).

Sinais de alerta

Aos primeiros sinais de choque, o paciente deve ser internado imediatamente para correção rápida de volume de líquidos perdidos e da acidose. Durante a administração rápida de fluidos é particularmente importante estar atento a sinais de insuficiência cardíaca.

Dor abdominal intensa e contínua; vômitos persistentes; hepatomegalia dolorosa; derrames cavitários; sangramentos importantes; hipotensão arterial (PA sistólica < 80 mmHg em menores de 5 anos / PA sistólica < 90 mmHg em maiores de 5 anos); diminuição da pressão diferencial (diferença entre PA sistólica e PA diastólica > 20 mmHg); hipotensão postural (diferença entre PA sistólica sentado e PA sistólica em pé > 10 mmHg); diminuição da diurese; agitação; letargia; pulso rápido e fraco; extremidades frias; cianose; diminuição brusca da temperatura corpórea associada à sudorese profusa; taquicardia; lipotimia; e aumento repentino do hematócrito (BRASIL, 2002).

Tratamento

A fim de diminuir o tempo de espera por atendimento, acelerar um correto diagnóstico, tratamento e internação do paciente com

suspeita de dengue, a classificação de risco é realizada por um enfermeiro ou médico. Essa classificação identifica os casos mais graves que precisam de atendimento mais imediato. Utiliza os critérios da Política Nacional de Humanização e o estadiamento da Doença e propicia organização dos serviços de saúde, agiliza o atendimento e evita mortes (BRASIL, 2009).

Classificação de risco

Toda pessoa suspeita de dengue, ao chegar em uma unidade de saúde, deve receber soro de hidratação oral enquanto aguarda atendimento.

É considerado um caso suspeito de dengue, o paciente que apresenta febre com duração máxima de 7 dias, acrescido de mais dois sintomas, no mínimo, dos quais: cefaleia, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, prostração, exantema, que tenha estado em local de transmissão de dengue ou com presença do mosquito vetor nos últimos 15 dias (BRASIL, 2009).

Azul: Grupo A - atendimento de acordo com o horário de chegada

Pacientes sem sangramento e sem sinais de alarme ou sinais de choque.

São aqueles que apresentam sinais e sintomas clássicos da dengue: febre até 7 dias e mais dois sintomas (cefaleia, mialgia, artralgia, prostração, dor retro-orbitária, prova do laço negativa, lactentes com irritabilidade e choro) (BRASIL, 2009).

Esses serão encaminhados à Unidade de Atenção Primária em Saúde onde será estabelecida a seguinte conduta:

- Orientar quanto ao tratamento domiciliar, bem como sobre a necessidade de repouso;
- Alertar o paciente e seus cuidadores sobre os sinais de alarme, principalmente no primeiro dia de desaparecimento da febre, assim como

orientar a conduta a ser tomada no caso de aparecimento desses sinais;

- Prescrever hidratação via oral de forma sistemática (Adultos: 60 a 80 ml/kg/dia, sendo 1/3 soro oral e 2/3 com água, suco de frutas, chá, água de coco. Crianças: soro oral de forma precoce e abundante em 1/3 das necessidades basais e suplementando com outros líquidos como água de coco, chá, leite, sopa);
- Prescrever analgésicos e antitérmicos, em caso de dor e febre, alertando o paciente sobre o risco de automedicação;
- Contraindicar o uso de anti-inflamatórios não hormonais (ibuprofeno, diclofenaco, nimesulida) e salicilatos;
- Retornar à unidade de saúde diariamente ou pelo menos no primeiro dia de desaparecimento da febre, ou ainda em caso de surgimento de sinais de alarme;
- Realizar notificação individual de casos;
- Orientar sobre a limpeza de possíveis criadouros do mosquito;
- Prover visita domiciliar do agente comunitário de saúde para acompanhamento da microárea de abrangência (BRASIL, 2009).

Quadro 18.1. Tratamento de sintomáticos

Crianças	Paracetamol ou Dipirona: 10 a 15 mg/kg/dose de 6/6 horas
Adultos	Paracetamol (até no máximo 750 mg de 6/6 horas) ou Dipirona: 500 mg/dose de 6/6 horas.

Fonte: BRASIL, 2009.

A realização do hemograma e contagem de plaquetas é recomendável para pacientes desse grupo. Entretanto, para crianças menores de 15 anos, gestantes, adultos maiores de 60 anos e pacientes com comorbidade é obrigatória a realização desses exames.

Verde: Grupo B - prioridade não urgente

Pacientes com sangramento ou prova do laço positiva.

São aqueles que apresentam febre até 7 dias e mais dois sintomas (cefaleia, mialgia, artralgia, prostração, dor retro-orbitária, gengivorragia, metrorragia, petéquias, equimoses, sangramento de mucosa, sangramento menor em trato gastrointestinal) (BRASIL, 2009).

Esses pacientes devem receber atendimento em Unidades de Atenção Secundária em Saúde com suporte para observação, onde deve ser tomada a seguinte conduta:

- Hidratação supervisionada, via oral ou venosa;
- O paciente deve ficar em leito de observação por, no mínimo, 12 horas em hidratação supervisionada pela equipe de enfermagem e avaliação médica;
- Realizar hemograma completo, com liberação do resultado no mesmo dia. O paciente deve aguardar o resultado em leito de observação;
- Após melhora clínica por hidratação supervisionada, o paciente pode realizar o tratamento em seu domicílio;
- Deve retornar diariamente à unidade de saúde ou em caso de surgimento de sinais de alarme;
- Prover visita domiciliar do agente comunitário de saúde para acompanhamento da microárea de abrangência (BRASIL, 2009).

Amarelo: Grupo C - urgência, atendimento o mais rápido possível

Pacientes com sinais de alarme.

São aqueles que apresentam dor abdominal intensa e contínua, queda abrupta das plaquetas, vômitos persistentes, sonolência e/ou irritabilidade, hepatomegalia dolorosa, hipotensão postural e/ou lipotímia, hemorra-

gias importantes (hematêmese e/ou melena), diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia, diminuição da diurese, desconforto respiratório ou aumento repentino do hematócrito (BRASIL, 2009).

Esses pacientes devem receber atendimento em Unidades de Atenção Terciária em Saúde com leitos de internação, como hospitais de referência, onde deve ser tomada a seguinte conduta:

- Fase rápida de expansão (soro fisiológico ou ringer lactato): 20 ml/kg/h em crianças ou adultos, repetindo-se em até três vezes;
- Hematócrito após 2 horas;
- Reavaliar clínica de hora em hora;
- Com melhora, iniciar hidratação de manutenção via venosa: no adulto, 25 ml/kg de 6/6 horas, podendo evoluir com melhora e estabelecendo frequência de 8/8 horas até 12/12 horas; na criança, de acordo com a necessidade de hidratação diária, levando em consideração as perdas (regra holliday-segar);
- Avaliar após hidratação;
- Se não houver melhora, tratar como grupo D (BRASIL, 2009).

Vermelho: Grupo D - emergência, paciente com necessidade de atendimento imediato

Pacientes com sinais de choque.

São aqueles que apresentam pressão arterial convergente (PA diferencial < 20 mmHg), cianose, hipotensão arterial, pulso rápido e fino, extremidades frias ou enchimento capilar lento > 2 segundos (BRASIL, 2009).

Esses pacientes necessitam receber atendimento imediato em qualquer unidade de saúde, receber hidratação venosa vigorosa e ser transferido em ambulância de suporte avançado para uma unidade de Atenção Terciária em Saúde com leitos de Unidade de Terapia Intensiva, na qual deve-se proceder da seguinte forma:

- Estabelecer dois acessos venoso em locais diferentes;

- Hidratação venosa de solução isotônica imediatamente (20 ml/kg em até 20 minutos). Podendo repetir em até três vezes;

- Avaliação da hemoconcentração (aumento do hematócrito);

- Hematócrito após 2 horas;

- Reavaliação clínica a cada 15-30 minutos;

- Observar melhora de choque (normalização do débito urinário e densidade, da PA, pulso e respiração);

- Se houver melhora clínica e laboratorial, tratar como paciente do grupo C, sob supervisão por 24 horas. Se não houver, reavaliar hemoconcentração;

- Choque e ascensão do hematócrito: após hidratação adequada, utilizar expansores (colóide sintético – 10 ml/kg/hora ou, na falta deste, proceder com albumina: adulto 3 ml/kg/hora, criança: 0,5 g a 1 g/kg/hora).

- Choque e queda do hematócrito: necessita de avaliação médica imediata devido a ocorrência de possível hemorragia. Iniciar cuidados em Unidade de Terapia Intensiva;

- Corrigir hiponatremia, hipocalcemia e acidose metabólica, se houver, a fim de evitar coagulação intravascular disseminada;

- Investigar hiperhidratação com sinais de insuficiência cardíaca congestiva e tratar com diuréticos, se necessário;

- Após reversão do choque, em 12 a 24 horas, a persistência da velocidade e dos volumes de infusão líquida, pode levar ao agravamento do quadro de hipervolemia;

- Monitoramento laboratorial: Hematócrito a cada duas horas, durante o período de instabilidade hemodinâmica, e a cada quatro a seis horas, nas primeiras 12 horas após estabilização do quadro. Albumina a cada 12 horas. Plaquetas a cada 8, 12 ou 24 horas (BRASIL, 2009).

- Outros exames necessários: hemograma, dosagem de albumina, coagulograma (TP/AP, TTPA), dosagem de eletrólitos, função hepática, função renal, US abdominal, raio-X de tórax (BRASIL, 2009).

Prevenção da dengue

É importante ressaltar que o principal vetor que transmite o vírus da dengue (DENV 1, 2, 3 e 4) é o gênero *Aedes aegypti*, encontrado em grande quantidade no Brasil. Para o combate de tal vetor, torna-se importante a adoção de uma política multifatorial, mobilizando os gestores políticos, de saúde e a comunidade. Deve-se enfatizar que o controle vetorial se baseia em ações conjuntas de todos esses setores e não somente sendo responsabilidade do pilar em saúde e de seus componentes profissionais (BRASIL, 2009).

Sabe-se que para o êxito dessas ações de controle e prevenção é importante a criação de um setor que vise a execução das ações, promovendo um correto planejamento e fornecendo um abastecimento adequado de água e de coleta de resíduos, principalmente os sólidos para que não haja acúmulo de água e proliferação do mosquito (BRASIL, 2009).

Ao pilar de saúde, deve-se haver uma vigilância epidemiológicas dos casos de forma rígida, envolvendo vários profissionais nesse trabalho, principalmente os agentes comunitários de saúde (ACS) e os agentes de controle de endemias (ACE), cada um desses tem um papel e uma responsabilidade da prevenção contra o mosquito, e as suas ações devem ser planejadas de acordo com o local que eles executam o seu trabalho (BRASIL, 2009).

Nesse sentido, pontua-se o importante papel do ACS nas visitas domiciliares, identificando nessa ação os possíveis criadouros do mosquito ou utilizando larvicida nos lugares com foco suspeito, com a finalidade de eliminar os locais

de reprodução do mosquito. O ACS, ou ACE, deve executar essas ações junto com o morador ou proprietário da residência. Torna-se importante também que esse profissional da saúde reforce a fala sobre a correta coleta dos resíduos sólidos, mostrando a forma adequada de destinação e a importância da vedação dos lugares de depósito de água parada (BRASIL, 2009).

CONCLUSÃO

A dengue é uma doença viral transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti* e representa um desafio significativo para a saúde pública no Brasil. A revisão narrativa realizada neste estudo permitiu descrever as características e a situação epidemiológica da dengue no país, com base na análise e interpretação da literatura disponível.

A situação epidemiológica da dengue no Brasil é preocupante, com taxas alarmantes de casos nos últimos anos. A falta de infraestrutura adequada, o crescimento demográfico desordenado, a urbanização precária e o armazenamento inadequado de lixo são fatores que contribuem para a proliferação do mosquito vetor. Além disso, a ineficácia das políticas públicas educativas sobre a doença agrava o problema.

As consequências da dengue vão além dos problemas de saúde, impactando também a economia. Os surtos de dengue resultam em gastos adicionais ao sistema de saúde e no absenteísmo, prejudicando a participação das pessoas no mercado de trabalho. A falta de infraestrutura e saneamento básico, juntamente com condições precárias de moradia, são

apontadas como fatores que contribuem para o aumento da incidência da doença.

A partir da revisão da literatura, constatou-se a importância da notificação compulsória dos casos de dengue ao Sistema de Informação de Agravos e Notificação (Sinan), o que permite a vigilância epidemiológica da doença. No entanto, são necessárias mais pesquisas para compreender como a incidência da dengue se comporta ao longo dos anos no Brasil e identificar as áreas mais afetadas.

No que diz respeito à classificação e ao tratamento da dengue, é essencial realizar uma classificação de risco adequada para identificar os casos mais graves e garantir um atendimento rápido e eficiente. A hidratação oral é fundamental durante o manejo do paciente com dengue, e a orientação sobre os sinais de alarme é crucial para um diagnóstico precoce e um prognóstico favorável.

Em conclusão, a dengue continua representando um desafio para o sistema de saúde no Brasil. Ações integradas de prevenção, como o combate ao mosquito vetor, a melhoria da infraestrutura e saneamento básico, juntamente com a conscientização da população por meio de políticas públicas eficazes, são essenciais para controlar a propagação da doença. Além disso, investimentos em pesquisas e vigilância epidemiológica são necessários para compreender melhor a dinâmica da dengue e direcionar estratégias de controle mais efetivas. Somente com esforços conjuntos será possível reduzir o impacto da dengue na saúde pública e na sociedade como um todo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARRETO, M.L. & TEIXEIRA, M.G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estudos Avançados*, v. 22, p. 53, 2008.

BRAGA, I.A. & VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 16, p. 113, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2002. (Normas e Manuais Técnicos, n. 176).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico - adulto e criança, Brasília: Ministério da Saúde, 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 35 de 2022, v. 53. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

DIAS, L.B.A. *et al.* Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. *Medicina*, v. 43, p. 143, 2010.

FURTADO, A.N.R. *et al.* Dengue e seus avanços. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 51, p. 196, 2019.

MACIEL, I.J. *et al.* Epidemiologia e desafios no controle do dengue. *Revista de Patologia Tropical*, v. 37, p. 111, 2008.

MENDONÇA, F.A. *et al.* Saúde pública, urbanização e dengue no Brasil. *Sociedade & Natureza*, v. 21, p. 257, 2009.

OLIVEIRA, R.V.B. *et al.* Valor da ultrassonografia em crianças com suspeita de febre hemorrágica do dengue: revisão da literatura. *Radiologia Brasileira*, v. 43, p. 401, 2010.

TAUIL, P.L. Urbanização e ecologia do dengue. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 17, p. S99, 2001.

CAPÍTULO 19

UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA E CLÍNICA DA DENGUE E DO COEFICIENTE DE GINI DA PNAD: UMA REVISÃO DE LITERATURA DE 2012 A 2022

NAILLA BYATRIZ SILVA DE MORAIS¹
ANNY CAROLINE SETUBAL KUNZ¹
BRUNA VIVIANE BACHA MIRANDA³
ENZO PONTE SOUZA RICCIO⁵
FERNANDO AUGUSTO REZENDE SOUZA³
ISABELA COSTA VAZ²
IZABELLA MARIA PINHEIRO PALHETA³
JENNIFER RIBEIRO AGUIAR⁵
JOÃO VICTOR TEIXEIRA COLARES⁵
JOSÉ HENRIQUE SANTOS SILVA⁴
LOUI DE OLIVEIRA NÉRY¹
MARINA IZABEL MONTEIRO DE OLIVEIRA²
MARIA CLARA PIMENTEL BENZAQUEM DE OLIVEIRA²
THIAGO SOUZA LUZ¹
YAN KENZO MONTEIRO MOTOMYA¹

1. Discente - Medicina na Universidade Federal do Pará (UFPA).
2. Discente - Medicina na Universidade Estadual do Pará (UEPA).
3. Discente - Medicina no Centro Universitário do Pará (CESUPA).
4. Discente - Medicina no Instituto de Educação Médica (IDOMED).
5. Discente - Medicina no Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ).

PALAVRAS-CHAVE

Coefficiente de Gini; Dengue; Dengue hemorrágica.

INTRODUÇÃO

Epidemiologia da dengue

A dengue é uma arbovirose endêmica de regiões de clima tropical e subtropical, transmitida pela picada do mosquito fêmea *Aedes aegypti* e causada pelo vírus da dengue (DENV), o qual é caracterizado por ser um microrganismo de RNA pertencente à família *Flaviviridae* do gênero flavivírus, apresentando quatro sorotipos (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4), sendo o DENV1 mais prevalente no Brasil e o DENV3 responsável pelas formas mais graves da doença. Atualmente, a dengue é uma das doenças emergentes transmitidas por mosquitos mais difundidas em todo o mundo e sua incidência aumentou 30 vezes nas últimas cinco décadas. Essa arbovirose é endêmica em 128 países, a maioria em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Um modelo recente de distribuição da dengue estimou 390 milhões de infecções por dengue anualmente, dos quais 96 milhões de casos ocorreram aparentemente (KHETARPAL & KHANNA, 2016).

No Brasil, o vírus voltou a circular e acometer a população na década de 1980, tendo, desde então, um aumento constante no número de casos e de regiões do país acometidas por essa doença, com ciclos endêmicos e epidêmicos. Os quatro sorotipos virais da dengue existem no Brasil, pelo menos, desde 2010, e o cenário da doença no país está se tornando cada vez mais complexo, com hiperendemicidade e número crescente de óbitos. Entre 2008 e 2019, foram notificados aproximadamente 10,6 milhões de casos de

dengue no Brasil, sendo que os anos de 2015 e 2019 ocuparam o primeiro e o segundo lugar em número de casos na série histórica, respectivamente. No mesmo período, foram confirmados 6.429, sendo 986 em 2015 e 840 em 2019 (SANTANA *et al.*, 2022).

O Brasil ainda corresponde ao país com maior número de casos registrados de dengue. Esse fato é motivo de maiores preocupações quando considerada a subnotificação de casos no território, com estimativas de 12 casos não registrados a cada notificação realizada, o que denota falhas preocupantes quanto ao alcance dos meios responsáveis pelo manejo da arbovirose e possíveis lacunas no reconhecimento de prioridades de cuidado (SILVA *et al.*, 2016). Outras questões pertinentes são a concentração dos casos e epidemias recorrentes nos centros urbanos do país e a comparação da situação endêmica e do Índice de GINI em 2012 no Brasil (**Tabela 19.1**). Em um contexto contraditório, a estruturação dessas áreas tende a maior informação populacional e possibilidades de intervenção pública em relação à doença, entretanto, observam-se baixos níveis de responsabilização por grande parte da população (PEREIRA *et al.*, 2022).

Dessa forma, observa-se que a dengue representa um grave problema à saúde pública, em especial no contexto de países como o Brasil, cujo clima favorece a propagação dos vetores da doença (ROY & BHATTACHARJEE, 2021) e cujas políticas de manejo sanitário existentes evidenciam falhas no cuidado com a saúde pública (SILVA *et al.*, 2022).

Tabela 19.1. Coeficiente de Gini da renda domiciliar *per capita*, segundo Região e UF (Brasil, 2012)

Região Norte	Região Nordeste	Região Sudeste	Região Sul	Região Centro-Oeste	Brasil
0,5136	0,5424	0,5013	0,4646	0,5271	0,5277

Nota: Coeficiente de Gini consiste em um número entre 0 e 1, onde 0 corresponde à completa igualdade (no caso toda a população recebe o mesmo salário) e 1 corresponde à completa desigualdade (onde uma pessoa recebe todo o rendimento e as demais nada recebem). **Fonte:** IBGE/Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - PNAD.

Os diversos contextos clínicos da dengue

A dengue é uma enfermidade que impacta predominantemente a população infantil, embora esteja cada vez mais presente entre adultos, incluindo gestantes. A identificação tardia da infecção, especialmente quando ocorre durante o terceiro trimestre da gestação, acarreta prognósticos desfavoráveis, já que existe maior risco de comprometimento fetal, tornando o processo de parto mais complexo (TISSERA *et al.*, 2014).

É crucial estar atento à síndrome do choque da dengue, especialmente quando há suspeita de extravasamento de plasma e sangramento. Ademais, é fundamental distinguir o que é fisiológico na gravidez daquilo que corresponde a manifestação clínica da dengue hemorrágica, como aumento da frequência cardíaca acima de 100 batimentos por minuto, sinais de hipotensão arterial, sofrimento fetal, hematócrito entre 38% e 40%, bem como uma tendência de redução na contagem de leucócitos (TISSERA *et al.*, 2014).

O manejo terapêutico da dengue durante a gestação requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo uma equipe composta por obstetras, neonatologistas e intensivistas, e deve estar embasado em princípios que levem em consideração o trimestre da gestação e a fase da dengue hemorrágica (fase febril, crítica ou de recuperação), a fim de avaliar a necessidade de administrar soluções cristaloides e realizar um parto emergencial, entre outras intervenções (TISSERA *et al.*, 2014).

Cabe ressaltar que o vírus da dengue é composto por quatro sorotipos distintos, variando do DENV 1 ao DENV 4, os quais provocam diferentes graus de gravidade, desde a forma clássica da dengue até a febre hemorrágica, que constitui a forma mais severa da doença. Esta última pode se manifestar em recém-nascidos após a infecção por transmissão vertical, por

meio de anticorpos provenientes da mãe. Caso o lactente tenha sido previamente imunizado com o sorotipo correspondente ao da mãe, ele possui maior probabilidade de desenvolver um quadro de febre hemorrágica (CAMARGO *et al.*, 2022).

Outra população afetada e com alto risco são os idosos, em virtude do envelhecimento populacional, que acarreta um aumento nas proporções de indivíduos suscetíveis à infecção. Devido à fragilidade e vulnerabilidade característica dessa faixa etária, os idosos enfrentam maior risco de complicações e letalidade em comparação com indivíduos mais jovens, além de apresentarem manifestações clínicas distintas dos adultos e uma variedade de comorbidades associadas, que requerem o uso frequente de diversos medicamentos (HÖKERBERG *et al.*, 2020).

Os fatores epidemiológicos relacionados a essa população englobam maior acometimento de mulheres idosas e menor nível de escolaridade. As manifestações mais comuns entre os idosos incluem uma maior proporção de petéquias e equimose, como também hematúria, com sangramento de mucosas menos evidente. A maior taxa de letalidade observada nos indivíduos mais velhos é provavelmente atribuída ao sistema imunológico em processo de senescência aliado às comorbidades individuais, resultando em menor controle da infecção e da resposta inflamatória (HÖKERBERG *et al.*, 2020).

Os transplantados renais, apesar de pertencerem a um grupo vulnerável devido à imunossupressão, não estão isentos dos riscos de infecção pela dengue, sendo mais suscetíveis a desenvolver uma forma grave da doença. Entretanto, é importante ressaltar que, em alguns casos, a dengue pode se apresentar de forma leve nesses indivíduos, uma vez que a função do aloenxerto renal é minimamente

afetada. As manifestações clínicas mais comuns incluem cefaleia, febre, hiporexia e mialgia, além de sintomas gastrointestinais como diarreia, dor abdominal, náuseas e vômitos (RIBEIRO *et al.*, 2020).

No âmbito laboratorial, observa-se trombocitopenia e leucopenia, sem evidências de aumento do hematócrito, sendo que essas últimas alterações provavelmente estão associadas ao uso frequente de imunossupressores. É importante mencionar que os receptores de transplante renal tendem a apresentar menor prevalência de febre em comparação à população em geral, o que provavelmente se deve ao uso de corticosteroides. Os pacientes que experimentaram uma deterioração da função renal durante o período de infecção conseguiram se recuperar completamente em termos de função renal (RIBEIRO *et al.*, 2020).

Os sinais clássicos da dengue

A infecção pelo vírus da dengue causa uma doença sistêmica, que varia de casos assintomáticos a casos graves com choque, comprometimento de órgãos-alvo ou coagulopatia associada, que podem evoluir a óbito. No geral, após o vírus passar por um período de incubação, a infecção pode ser classificada em três fases: febril, crítica e de recuperação (HARAPAN *et al.*, 2020). Na primeira fase, na apresentação clássica, o início das manifestações ocorre com o aparecimento de febre, geralmente alta e de início abrupto, que dura de 2 a 7 dias, associada à cefaleia, adinamia, mialgias, artralrias, dor retro-orbitária intensa e outros sintomas como náuseas, vômitos, dor de garganta e conjuntivite, podendo ocorrer hemorragia subconjuntival bilateral e intensa. O exantema clássico é predominantemente do tipo maculopapular, atingindo face, tronco e membros de forma aditiva, presentes também nas mãos e pés, podendo apresentar-se sob

outras formas, com ou sem prurido, frequentemente no desaparecimento da febre (BRASIL, 2016).

Nessa fase inicial, é difícil diferenciar esses sinais de outras doenças febris que não estejam relacionadas à dengue, além de ser indistinguível entre casos graves e não graves de dengue. A fase crítica ocorre no período de defervescência da febre entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença. A defervescência dura cerca de 48 horas, estando associada a um aumento da propensão para extravasamento capilar e hemorragia. Nesta fase, os pacientes com aumento da permeabilidade capilar podem piorar como resultado do vazamento de plasma, o que pode levar ao óbito, enquanto os pacientes sem aumento da permeabilidade capilar irão melhorar (HARAPAN *et al.*, 2020). O choque ocorre quando um volume crítico de plasma é perdido pelo extravasamento, ocorrendo habitualmente nesse período. Além disso, podem surgir sinais e sintomas como vômitos importantes e frequentes, dor abdominal intensa e contínua, hepatomegalia dolorosa, desconforto respiratório, sonolência ou irritabilidade excessiva, hipotermia, sangramento de mucosas, diminuição da sudorese e derrames cavitários (pleural, pericárdico e ascite) (BRASIL, 2016).

O vazamento vascular sistêmico cessa e o líquido do compartimento extravascular é reabsorvido gradualmente nas 48 a 72 horas seguintes, na fase final de recuperação. Ocorre uma melhora do bem-estar geral do paciente, estabilização do estado hemodinâmico e retorno do apetite. A persistência de sintomas como dor de cabeça e retro-orbitária, insônia, mialgia, artralgia, astenia, anorexia, tontura, náusea, vômito e coceira são comuns, estando relacionada a alterações do sistema imune (HARAPAN *et al.*, 2020). A forma grave se desenvolve em até 5% dos pacientes com a

doença, apesar de certas populações, como crianças menores de 1 ano, gestantes, adultos com idade superior 65 anos ou indivíduos com asma, coagulopatia, gastrite ou úlcera péptica, doença hemolítica, doença hepática crônica, diabetes, obesidade classe III, hipertensão, terapia anticoagulante ou doença renal, apresentarem maior risco de desenvolvimento da doença grave (WONG *et al.*, 2022).

Os sinais de alarme são achados clínicos que podem prever a progressão da doença para a forma grave e anunciam a iminência de choque. Entre esses achados estão: irritabilidade, aumento progressivo do hematócrito, dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico), hipotensão postural e/ou lipotimia, hepatomegalia maior do que 2 cm abaixo do rebordo costal, e sangramento de mucosa (BRASIL, 2016).

Uma vez que medidas efetivas de prevenção e controle da endemia perpassam questões de saneamento básico, preservação ambiental, participação governamental, avaliação sociodemográfica e Índice de GINI, o estudo da literatura e da epidemiologia são fundamentais para concretizar as metas de controle da doença em questão. Portanto, o presente texto tem por objetivo averiguar a literatura sobre a dengue, com a finalidade de contribuir, de maneira concisa, para a comunidade científica, realizando, simultaneamente, associação com dados epidemiológicos do contexto nacional.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura a respeito da temática: “Uma análise retrospectiva e clínica da Dengue e do Coeficiente de Gini da PNAD: uma revisão de literatura de 2012 a 2022”, na qual foram coletados 87 artigos finais para compor a

estrutura textual da pesquisa dentre o total de 2.283 artigos encontrados na plataforma *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), a qual está com o quantitativo de 544 artigos, e na plataforma PubMed (*National Library of Medicine*), estando essa com a oferta de 1.739 artigos científicos.

Dentre os 544 artigos disponíveis da plataforma SciELO, 27 artigos foram analisados e selecionados para o escopo desta pesquisa. Já na plataforma PubMed, 60 artigos foram metodologicamente agrupados para a escrita da pesquisa. Sendo assim, com a adição dos artigos recuperados SciELO e PubMed, foram selecionados 87 artigos finais para a produção da presente pesquisa, publicados no intervalo de 20 anos, de 2012 a 2022, através dos filtros presentes nas bases eletrônicas em ambas as plataformas (SciELO e PubMed).

O levantamento bibliográfico foi feito por intermédio de três descritores “Dengue” e “Dengue hemorrágica”, não havendo restrição de idiomas na busca dos artigos, pois a ferramenta Google Tradutor, que abrange cerca de 133 idiomas de forma eficiente e compreensível aos pesquisadores, foi utilizada. Assim, de forma minuciosa, os artigos foram escolhidos para integrar a produção científica deste estudo com base em sua relação intrínseca com a temática proposta de Doenças Infecciosas e Parasitárias, com especial foco na definição, manejo e fisiopatologia da dengue. Para tal, também foram consideradas, atenciosamente, as diretrizes atuais sobre o respectivo assunto com objetivo de nortear a prática clínica de forma atualizada, integrando as informações coletadas sobre a dengue nesta pesquisa e contemplando a temática estabelecida nos objetivos desta revisão: produções bibliográficas centradas na relação epidemiológica da dengue entre contexto social e território, as principais populações afetadas, a sintomatolo-

gia clássica da doença e o manejo clínico-hospitalar.

As informações sobre a metodologia estão dispostas no **Quadro 19.1** abaixo.

Quadro 19.1. Esquema metodológico da seleção de artigos para compor este estudo

Plataforma	SciELO	PubMed
Artigos disponíveis = 2283	544	1739
Artigos selecionados = 544	27	60
Período de publicação	01/01/2002	01/01/2022
Restrição de idioma	Nenhum	Nenhum
Descritor	“Dengue” e “Dengue hemorrágica”	“Dengue” e “Dengue hemorrágica”
Uso da plataforma Google Tradutor	Sim	Sim

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A epidemiologia da dengue no Brasil

Após o delineamento e análise dos estudos selecionados, foi possível identificar que, dentre os inúmeros fatores socioeconômicos e geográficos envolvidos na dinâmica da ocorrência da dengue no Brasil, os mais relevantes são a expansão das áreas urbanas sem planejamento adequado e o abastecimento de água precário que leva ao armazenamento de água nas residências; a coleta e destinação inadequada do lixo; o acesso limitado aos serviços de saúde; e a crescente mobilidade espacial da população.

Ademais, aproveitando a obrigatoriedade de notificação da dengue no Brasil, foi possível explorar dados de boletins epidemiológicos elaborados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e disponibilizados pelo Ministério da Saúde. Eles demonstraram que, ao longo das últimas décadas, o Brasil vem apresentando uma média de 580.298 casos por ano (**Gráfico 19.1**), sendo a região Centro-Oeste a protagonista nesse cenário.

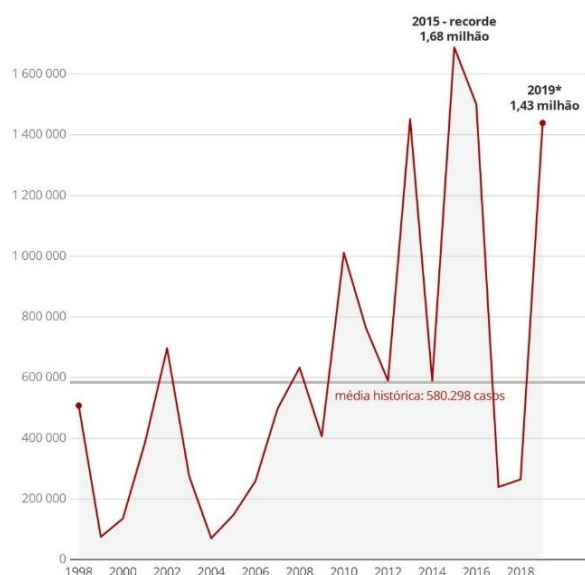
Em 2022, por exemplo, a região apresentou taxa de 2.043,7 casos/100 mil habitantes, seguida das regiões Sul (1.047,5 casos/100 mil habitantes), Sudeste (521,5 casos/100 mil habitantes), Nordeste (426,8 casos/100 mil

habitantes) e Norte (265,0 casos/100 mil habitantes) (**Gráfico 19.2**).

Gráfico 19.1. Casos registrados no Brasil de 1998 a 2019

Dengue: evolução a cada ano

Número total de casos registrados no Brasil desde 1998.



*dados referentes até 24/8/2019

Fonte: Ministério da Saúde

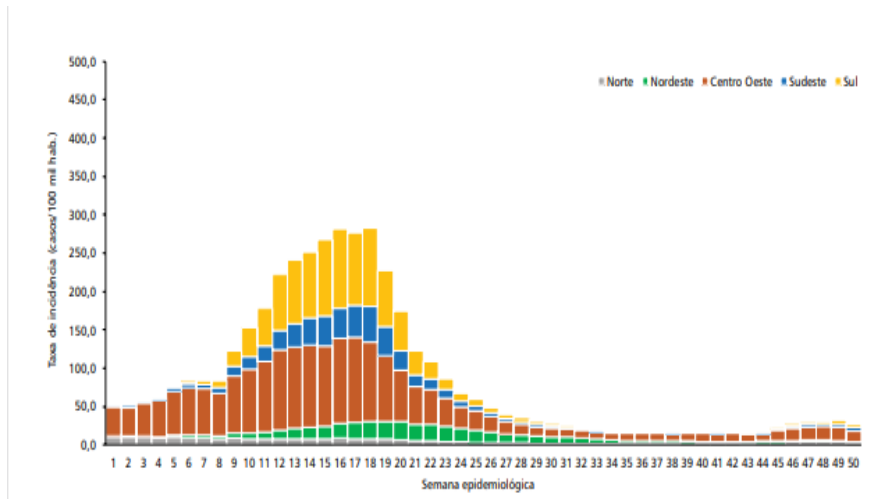
Fonte: BRASIL, 2016.

Neste mesmo espaço temporal, os municípios com maior (**Tabela 9.2**) incidência foram Araraquara/SP, Aparecida de Goiânia-GO, Anápolis-GO e Goiânia-GO, confirmando a prevalência territorial da dengue em centros urbanos pelo maior número populacional. Porém, o índice de GINI mais próximo a 1 também influencia a prevalência. Dessa forma,

esses números nos permitem entender as dificuldades inerentes ao processo de crescimento urbano no Brasil, no intervalo de 2012 a 2022, especialmente considerando a

baixa intervenção dos formuladores de políticas públicas brasileiros em termos de planejamento e orientação desse fenômeno.

Gráfico 19.2. Distribuição da taxa de incidência de dengue por região (Brasil, 2022)



Nota: Dados sujeitos a alteração. Dado referente a SE 51. **Fonte:** SINAN, 2022.

Tabela 19.2. Municípios com maiores registros de casos de dengue (Brasil, 2022)

UF de residência	Município de residência	Casos	Incidência (casos/100 mil hab.)
Dengue SE 51			
DF	Brasília	69.334	2.240,7
GO	Goiânia	54.475	3.501,8
GO	Aparecida de Goiânia	26.547	4.410,9
SC	Joinville	21.339	3.528,8
SP	Araraquara	20.949	8.709,1
SP	São José do Rio Preto	20.204	4.306,3
CE	Fortaleza	19.112	707,0
GO	Anápolis	17.468	4.405,3
PI	Teresina	16.173	1.856,6
RN	Natal	16.065	1.791,6

Nota: Dados sujeitos a alteração. Dado referente a SE 51. **Fonte:** SINAN, 2022.

Além disso, o conjunto de informações coletadas nos artigos selecionados permitiram delinear o perfil epidemiológico da doença, destacando-se, no recorte temporal dos últimos 10 anos (2012-2022), a prevalência do sexo feminino e da faixa-etária de 20 a 39 anos. Quanto à raça e escolaridade, tais variáveis normalmente são “ignoradas” nas fichas de notificação. É fato que as pessoas de zonas urbanas são as mais afetadas por essa arbovirose e, a respeito da história natural da doença, a variável clínico-epidemiológica é o

critério diagnóstico realizado mais frequentemente. Novamente, tomando como exemplo de análise o ano de 2022 a partir dos boletins epidemiológicos supracitados, dos 1.423.614 casos prováveis de dengue, foram notificados 1.441 casos de dengue grave (DG) e 17.831 casos de dengue com sinais de alarme (DSA), além da quantidade de 992 óbitos confirmados.

A relação da dengue e o índice de GINI

Arboviroses e saneamento básico são intimamente interligados, uma vez que o vetor,

Aedes aegypti necessita de água parada para concluir seu ciclo de vida. Nesse sentido, para compreender essa relação, é imprescindível a análise sobre o contexto brasileiro e o porquê desse problema de saúde pública ainda persistir no país. Dessa forma, o Índice GINI é uma ferramenta que auxilia no entendimento da medida de desigualdade socioeconômica no país, referida pela Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios (PNAD). A partir desse índice, notou-se que a Região Nordeste possui índice de 0,5424, seguida da Região Centro-Oeste: 0,5271; Região Norte: 0,5136; Região Sudeste: 0,5013 e, por conseguinte, a Região Sul com GINI de 0,4646. Nessa perspectiva, todos os estados estavam próximos de 0,5. Quanto mais próximo do valor 1, maior a desigualdade de renda. De acordo com o Programa das Nações Unidas Para o Desenvolvimento (PNUD), no ano de 2020, o Brasil localizava-se na sétima posição entre os dez países mais desiguais do mundo durante o período analisado.

O cenário atual do Brasil e seu impacto sobre a dengue estão vinculados ao grande fluxo demográfico que o país passou a partir dos anos 1960. Com a rapidez do processo e o aumento do volume populacional, os espaços ocupados não foram adequadamente preparados, acarretando o “Inchaço Urbano” e a falta de estruturas essenciais para dignidade humana, dentre elas, moradia segura, renda justa e o saneamento básico. O deficiente manejo de água e tratamento desse recurso facilita a reprodução do vetor da dengue, uma vez que depósitos de água são feitos para amenizar a falta de água encanada, além de aumento de resíduos sólidos, como pneus e garrafas, que não são recolhidos efetivamente e servem de criadouros para o mosquito. Dessa forma, essa população torna-se mais propensa à doença viral discutida, principalmente, as que possuem

índice Gini elevado, como a Região Nordeste. Tentar reduzir a incidência da dengue não tem sido uma tarefa simples para os gestores de saúde do Brasil. Vários fatores impedem o controle da doença: diferentes sorotipos do DENV circulando simultaneamente, condições ambientais adequadas para a reprodução do vetor e crescimento rápido e desordenado da população nos centros urbanos, impactando outras problemas como falta de saneamento e coleta inadequada de lixo (RODRIGUES, 2020).

A exclusão social e a pobreza aumentam os índices de vulnerabilidade social. A exclusão ou falta de acesso aos serviços de saúde, renda adequada, trabalho, educação, condições de moradia, transporte, meio ambiente sustentável e rede de apoio social levam a persistentes desigualdades sociais em saúde (ARAÚJO *et al.*, 2020). Como os vetores da dengue geralmente vivem perto das pessoas, eles são comuns nos centros urbanos do Brasil. Pesquisas anteriores indicaram que as principais áreas de risco para a dengue são: áreas urbanas, áreas com alta densidade populacional, áreas com assentamentos informais e locais onde as condições de saneamento não são satisfatórias. Nessas áreas, o mosquito fêmea encontra condições para se alimentar e se reproduzir (RODRIGUES, 2020).

O crescimento de favelas e construções irregulares em centros urbanos superlotados e associados à falta de saneamento e coleta de lixo insatisfatória favorece a reprodução do *Aedes aegypti*, dificultando o controle da dengue e outras doenças transmitidas pelo *Aedes* (RODRIGUES, 2020). Um dos fatores associados a essa característica é o fato de a dengue ser uma doença que se manifesta principalmente em períodos de chuvas intensas e, dependendo dos determinantes sociais, pode causar sérios prejuízos à população. Assim,

ações de saúde pública tornam-se essenciais para seu controle. O Brasil é um dos países do mundo onde esse comportamento é mais evidenciado, pois dados apontam condições precárias de moradia e renda como fatores que contribuem significativamente para o aumento da doença. Especificamente, a falta de serviços robustos de saneamento está diretamente associada ao surgimento da dengue (LESSA *et al.*, 2023).

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), a dengue tem estado presente no país desde seu retorno, em 1980. Desde seu ressurgimento no Brasil, o número de casos de dengue e o número de regiões do Brasil acometidas por essa doença têm aumentado anualmente, com ciclos endêmicos e epidêmicos (SANTANA *et al.*, 2022).

O cenário sugere a necessidade de maiores medidas cooperativas entre instituições competentes e a comunidade civil. Tais instituições necessitam de amplo conhecimento dos núcleos e variáveis comunitárias para implementação efetiva e resolutive. Nesse sentido, a educação em saúde observa-se como medida eficiente para controle da dengue, em especial nos pilares da capacitação de agentes de cuidado e sensibilização da comunidade leiga para unificação e expansão dos esforços (DIAS *et al.*, 2022). Para isso, as informações acerca da problemática existente devem estar organizadas e simplificadas, de modo a facilitar sua divulgação e aplicabilidade no atual cenário.

CONCLUSÃO

A dengue é influenciada por fatores ambientais, sociais e econômicos, que podem ser observados nos países endêmicos dessa

arbovirose. O Brasil, apesar de ser o país com maior número de casos registrados de dengue, possui taxas de subnotificação relevantes, o que torna o fato ainda mais preocupante. Essa subnotificação atrapalha os cálculos de indicadores para criação de políticas públicas, o que gera falhas no sistema de saúde. Nesse sentido, é necessária uma organização eficiente dos sistemas de saúde, principalmente em situações de epidemia, por meio de ações de prevenção e controle, como análises sociodemográficas (questões ambientais e saneamento básico) e medidas socioeducativas.

Ademais, é necessário estar ciente dos sintomas mais comuns da dengue, tais como febre alta, cefaleia, adinamia, artralgia, exantemas, dor retro-orbitária, vômito e náusea. Na maioria das vezes, essa doença se manifesta de forma assintomática, entretanto, alguns casos podem se agravar e levar o paciente ao choque ou até mesmo ao óbito.

O tratamento para dengue não possui um fármaco específico para o vírus e consiste essencialmente em repouso, administração de analgésicos e hidratação do paciente até sua completa recuperação. Entretanto, os casos mais graves podem exigir hospitalização para monitoramento constante, especialmente nos casos de dengue hemorrágica. Isso ocorre porque a dengue é uma doença sistêmica, logo, pode ocorrer remissão completa ou agravamento dos sintomas, exigindo que haja observação constante e manejo adequado para evitar óbitos, sobretudo, nas populações mais vulneráveis, como idosos, crianças e gestantes. Por fim, é necessário que haja mais estudos a respeito dessa temática para o melhor estadiamento e prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, C. *et al.* Determining the association between dengue and social inequality factors in north-eastern Brazil: A spatial modelling. *Geospatial Health*, v. 15, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- CAMARGO, F.A. *et al.* Um modelo matemático para acessar a febre hemorrágica da dengue em bebês. *Trends in Computational and Applied Mathematics*, v. 23, 2022.
- DIAS, I.K.R. *et al.* Ações educativas de enfrentamento ao *Aedes Aegypti*: revisão integrativa. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 27, 2022.
- HARAPAN, H. *et al.* Dengue: a minireview. *Viruses*, v. 12, 2020.
- HÖKERBERG, Y.H.M. *et al.* Avaliação da qualidade metodológica de diretrizes de vigilância e manejo clínico de dengue e chikungunya. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, 2020.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Censo demográfico: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD). Coeficiente de GINI, 2012, regiões do Brasil.
- KHETARPAL, N. & KHANNA, I. Dengue fever: causes, complications, and vaccine strategies. *Journal of Immunology*, v. 14, 2016.
- LESSA, C.L.S. *et al.* Dengue as a disease threatening global health: a narrative review Focusing on Latin America and Brazil. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, v. 8, p. 241, 2023.
- PEREIRA, L.E.C. *et al.* Community knowledge on dengue in territories under risk in the state of São Paulo. *Arquivos do Instituto Biológico*, v. 89, 2022.
- RIBEIRO, A.C.M. *et al.* Condições socioambientais relacionadas à permanência da dengue no Brasil - 2020. *Revista Saúde e Meio Ambiente*, v. 11, p. 326, 2020.
- RODRIGUES, M.T.P. *et al.* Ocorrência simultânea de COVID-19 e dengue: o que os dados revelam?. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, 2020.
- ROY, S.K. & BHATTACHARJEE, S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. *Canadian Journal of Microbiology*, v. 67, 2021.
- SANTANA, L.M.R. *et al.* Spatio-temporal dynamics of dengue-related deaths and associated factors. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 64, 2022.
- SILVA, M.M. *et al.* Accuracy of dengue reporting by National Surveillance System, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v. 22, 2016.
- SILVA, T.R. *et al.* Tendência temporal e distribuição espacial da dengue no Brasil. *Cogitare Enfermagem*, v. 27, 2022.
- TISSERA, H. *et al.* Carga de infecção e doença por dengue em uma coorte pediátrica no Sri Lanka urbano. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 91, p. 132, 2014.
- WONG, J.M. *et al.* Dengue: a growing problem with new interventions. *Pediatrics*, v. 149, 2022.

CAPÍTULO 20

ANGIOSTRONGILÍASE ABDOMINAL E CEREBRAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

BIANCA TESSELE¹
CAROLINA CERON REGINATTO¹
DIÓGENES WILLIAM DE PAULA¹
ENZO CASTRO LIMA¹
GABRIEL DIEHL DE BRITTO¹
GUSTAVO GALERA PAGNUSSATT¹
ISADORA BARASUOL BOTTEGA¹
JÚLIO DE CARLI CAMARGO¹
LARISSA BARONI¹
LAURA RICHETTI FRANZOSI¹
LUANA GARCIA DE OLIVEIRA¹
MARIANA PASTRE BORTOLUZZI¹
MILENA DE ALMEIDA DA MOTTA¹
PÂMELA TOSO MEIRA¹
ALESSANDRA LOUREIRO MORASSUTTI²

1. Discente - Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF).

2. Docente - Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade de Passo Fundo (UPF).

PALAVRAS-CHAVE

Angiostrongylus costaricensis; *Angiostrongylus cantonensis*; *Infecções por nematoides*.

INTRODUÇÃO

Os parasitas *Angiostrongylus costaricensis* e *Angiostrongylus cantonensis*, causadores, respectivamente, da angiostrongilíase abdominal (AA) e da meningite eosinofílica em humanos, são vermes encontrados em roedores e que acabam por causar doença no homem de forma acidental. Pelo fato de serem zoonoses transmitidas por meio de alimentos, encontramos diferentes prevalências de tais doenças em diferentes regiões do globo, levando em consideração culturas, hábitos alimentares e presença dos hospedeiros intermediários e definitivos com muitas variáveis em cada região. Com a expansão recente dos casos de meningite eosinofílica para países antes livres da doença, a comunidade científica movimentou-se em uma busca mais acelerada por estudos e informações sobre o *Angiostrongylus cantonensis*, propiciando novas descobertas em termos de diagnóstico e, conseqüentemente, maior agilidade na detecção da doença em pacientes acometidos (SILVA & MORASSUTTI, 2021). Com relação à AA, a preocupação com a evolução de estudos e métodos diagnósticos reside no fato de que a AA representa uma infecção grave em humanos, acometendo principalmente crianças em idade escolar e adultos jovens (ROJAS *et al.*, 2021).

Diante disso, o objetivo deste estudo foi descrever as principais características, ciclo de vida, epidemiologia, quadro clínico, diagnóstico e profilaxia das infecções causadas pelas espécies do gênero *Angiostrongylus*.

MÉTODO

O presente estudo consiste em uma revisão da literatura com base em levantamento de artigos científicos publicados no período de 1980 a 2023 nas bases de dados *Scientific*

Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via PubMed, Portal Capes e UpToDate e no buscador Google Acadêmico. Utilizou-se como descritores os termos: *Angiostrongylus costaricensis*, *Angiostrongylus cantonensis*, *Metastrongyloidea*, enteropatias parasitárias, infecções por nematóides e seus respectivos sinônimos, nos idiomas português e inglês. Foram incluídos apenas artigos publicados que tratassem do tema e estivessem disponíveis na forma online. Foram excluídos artigos publicados fora do período determinado, que não tratassem sobre o tema, indisponíveis de forma online e repetidos encontrados em diferentes bases de dados.

Angiostrongylus costaricensis

Características, morfologia, ciclo evolutivo e transmissão

A angiostrongilíase abdominal (AA) é causada por um parasita zoonótico nematódeo denominado *Angiostrongylus costaricensis*, que pode produzir enterite eosinofílica em humanos (ROJAS *et al.*, 2021). Este verme pertence a superfamília *Metastrongyloidea*, que está associada ao parasitismo dos sistemas respiratório e vascular de roedores, canídeos, felinos e outros pequenos mamíferos e, ocasionalmente, primatas, incluindo humanos (SILVA & MORASSUTTI, 2021). No total, 21 espécies infectantes já foram descritas, porém, apenas duas espécies são patogênicas aos humanos. Dentre elas, o *Angiostrongylus costaricensis* caracteriza-se por morfologia similar ao *Angiostrongylus cantonensis*, sendo diferenciado devido ao comprimento e largura do macho, 15-18 mm e 0,28 mm, respectivamente, presença de seis pares de papilas sensoriais ordenadas em círculos e bursa copulatória de tamanho médio, com dois

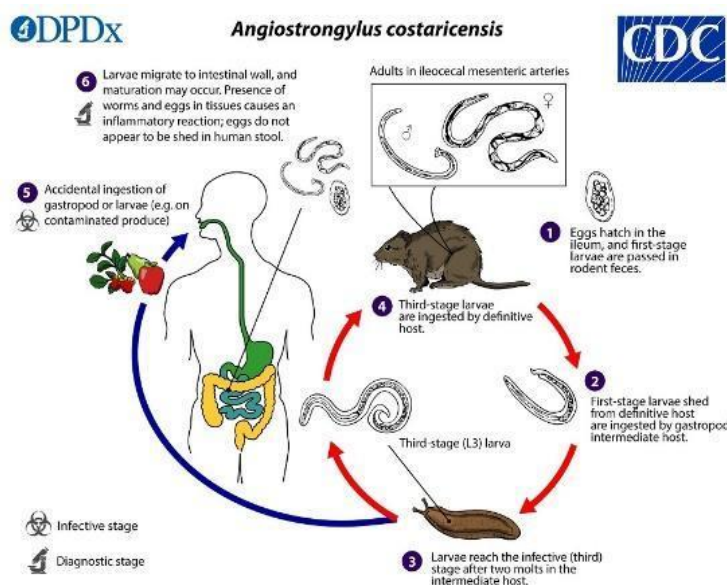
espículos delgados. As fêmeas possuem comprimento entre 24-27 mm e largura de 0,30 mm (VASCONCELOS, 2016).

Angiostrongylus costaricensis tem um ciclo de vida indireto envolvendo roedores como hospedeiros definitivos e gastrópodes como hospedeiros intermediários (SILVA & MORASSUTTI, 2021). Os hospedeiros definitivos são infectados pela ingestão de larvas presentes em tecidos fibromusculares de gastrópodes infectados ou por meio do contato com seu muco contendo larvas (SILVA & MORASSUTTI, 2021). As larvas são liberadas no estômago, penetram na mucosa gastrointestinal e atingem sistema linfático e circulação arterial até alcançar seu nicho final nas artérias mesentéricas ou ileocólica. Nestes locais, machos e fêmeas copulam e produzem centenas de ovos, que eclodem na mucosa intestinal

como larvas e são expelidos nas fezes dos roedores, ficando viáveis no meio ambiente por até 10 dias (ROJAS *et al.*, 2021).

O homem é hospedeiro acidental desta parasitose e se infecta pela ingestão de alimentos contaminados com o muco das lesmas contendo larvas infectantes, ou até mesmo ingerindo as lesmas contaminadas (SOLANO-BARQUERO *et al.*, 2021). As larvas ingeridas migram para a parede intestinal, onde ocorre a sua maturação. Nos tecidos, a presença de vermes e ovos causa uma intensa resposta inflamatória, o que impede a mobilização dos ovos para o lúmen intestinal e é responsável por degenerar as larvas, que não são eliminadas nas fezes. Por este motivo, os humanos são considerados hospedeiros acidentais para o *A. costaricensis*, impedindo, assim, a sua disseminação no ambiente (WANG *et al.*, 2008).

Figura 20.1. Ciclo de vida do *Angiostrongylus costaricensis*



Fonte: CDC, 2019a.

Epidemiologia

O *A. costaricensis* foi descrito pela primeira vez na Costa Rica, em 1971 (MORERA & CÉSPEDES, 1971). A angiostrongilíase passou

a ser considerada endêmica no país quando ocorreram centenas de casos positivos entre 2012 e 2020 (VARGAS *et al.*, 2012). Até o ano 2000 a doença era mais prevalente em adultos

maiores de 18 anos, mas, desde então, a incidência tem sido maior em crianças menores de 15 anos. Atualmente, a Costa Rica é o país com a maior concentração de casos (VARGAS *et al.*, 2012). Além disso, a doença também é reportada em outros 24 locais geográficos, com extensão desde o sul dos Estados Unidos e englobando a maioria dos países latinoamericanos e ilhas caribenhas (ROMERO-ALEGRIA *et al.*, 2014). Nesses locais, há condições ideais (temperaturas quentes, pluviosidade moderada a intensa e diversidade de vegetação) para o desenvolvimento do parasita em seus hospedeiros intermediário e definitivo.

No Brasil, a ocorrência de angiostrongilíase abdominal tem sido reportada desde 1975, incluindo a capital Brasília e os estados de São Paulo (SP), Paraná (PR), Santa Catarina (SC) e Rio Grande do Sul (RS), totalizando 16 casos até 1986. A prevalência da doença no país entre os anos de 1995 e 1999 era de aproximadamente 28,2% ao ano (GRAEFF-TEIXEIRA *et al.*, 2005). O local epidemiológico consiste geralmente em áreas com muita vegetação e de transição urbano-rural, onde há a presença de moluscos terrestres e roedores silvestres, hospedeiros intermediários e definitivos do parasito, respectivamente. O Rio Grande do Sul desponta como o estado do Brasil onde foi registrado e diagnosticado o maior número de casos da doença, principalmente na sua metade norte (GRAEFF-TEIXEIRA *et al.*, 1991).

A enfermidade é endêmica na região norte do Rio Grande do Sul, entretanto, um estudo clínico e epidemiológico que observou 27 casos no estado revelou aspectos distintos em relação à ocorrência da doença na Costa Rica (GRAEFF-TEIXEIRA *et al.*, 1991). Ao contrário dos casos na América Central, a angiostrongilíase no Brasil, e especialmente no Rio Grande do Sul, não tende a ser uma doença pediátrica e afeta tanto adultos quanto crianças, não havendo diferenças significativas na

distribuição por idade ou sexo entre os pacientes gaúchos (GRAEFF-TEIXEIRA *et al.*, 1991). O local epidemiológico mais frequente consiste geralmente em áreas serranas (GRAEFF-TEIXEIRA *et al.*, 1991). Ademais, há também um aumento sazonal no número de casos, que vai desde o final da primavera até o outono, entre dezembro e março, o que não coincide com a época de maior índice pluviométrico, diferindo mais uma vez do relatado na América Central (GRAEFF-TEIXEIRA *et al.*, 1991). Isso pode ser justificado pela diminuição da atividade reprodutiva das lesmas durante o inverno e aumento a partir da primavera. O frio também diminui o estágio infectante das larvas tanto de *A. cantonensis* quanto de *A. costaricensis*.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da angiostrongilíase abdominal estão ligadas principalmente à localização usual do verme adulto no ramo ileocecal da artéria mesentérica inferior. Desse modo, os pacientes apresentam dor abdominal, espontânea ou induzida pela palpação, em fossa ilíaca direita e flanco direito, exame retal doloroso, febre, anorexia, vômitos e alteração do trânsito intestinal (diarreia ou constipação). No exame físico, os principais sinais relatados são distensão abdominal, palpação dolorosa do abdome e rigidez abdominal. A palpação de massa tumoral no quadrante inferior direito pode ser um indicativo da infecção, sendo muitas vezes confundido com tumor maligno. Frequentemente, há eosinofilia e leucocitose presentes. Ocasionalmente, pode ocorrer envolvimento hepático, referido por dor à palpação do quadrante superior direito e hepatomegalia (LORIA-CORTES & LOBO-SANAHUJA, 1980).

Além disso, podem ocorrer manifestações extraintestinais por migração errática das larvas. Um exemplo disso é o envolvimento dos

testículos, referido por dor, eritema e descoloração púrpura do local (RUIZ & MORERA, 1983). Apresentações clínicas como trombose arterial distal dos membros inferiores e sangramento gastrointestinal grave são raras, mas implicam em aumento da gravidade e morbimortalidade do caso (LORIA-CORTES & LOBO-SANAHUJA, 1980).

Diagnóstico

A confirmação diagnóstica ocorre através de exames que identificam após a suspeita clínica do paciente. Assim, o padrão-ouro é a análise histopatológica de tecidos acometidos, normalmente apêndice vermiforme e intestinos grosso e delgado, com a visualização de ovos e/ou larvas nos órgãos ou vermes adultos dentro de vasos arteriais. Quando não se encontra nada disso, o diagnóstico ainda pode ser inferido pelo achado de vasculite, arterite, infiltrado eosinofílico ou granulomas peri e intravasculares (ROJAS *et al.*, 2021).

Outra forma de se chegar ao diagnóstico é através de testes moleculares, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Este teste amplifica sequências gero-específicas para a *Angiostrongylus* spp. podendo detectar o parasita no soro e em tecido. O teste possui sensibilidade intermediária, mas uma especificidade alta, o que o é útil para diferenciar este parasita dos demais, além de detectá-lo durante o momento agudo da infecção (RODRIGUEZ *et al.*, 2023).

Além disso, testes sorológicos vêm sendo pesquisados e utilizados no segmento de diagnóstico como principal opção na Costa Rica (Cartago) e no Brasil (São Paulo e Porto Alegre). São eles, o teste de aglutinação de látex, onde o contato de antígenos somáticos do parasita é utilizado em busca da aglutinação com os anticorpos presentes no soro do

paciente, e um ensaio imunoenzimático de imunoglobulina G (IgG), ou ELISA IgG, no qual atualmente se tem utilizado antígenos brutos de fêmeas de *A. cantonensis* devido à dificuldade de obtenção de quantidades significativas do verme para se realizar o controle dos resultados. Dessa forma, um ponto positivo do método ELISA é o fato de ser possível detectar o parasita por cerca de 12 meses após a infecção aguda e de forma já conhecida, diferenciando as infecções por *Angiostrongylus cantonensis* de *Angiostrongylus costaricensis* através da clínica de cada paciente (GRAEFF-TEIXEIRA *et al.*, 2020; ROJAS *et al.*, 2021).

Tratamento

Considerando que a maioria dos casos de angiostrongilíase abdominal apresenta curso autolimitado, o tratamento é baseado em medidas de suporte como o uso de analgésicos diante de quadro doloroso. O tratamento cirúrgico pode ser indicado para exclusão de outras patologias, como a apendicite aguda ou ainda quando há perfuração intestinal subsequente ao comprometimento arterial pelo parasita (LEDER, 2022).

Quanto ao uso de fármacos anti-helmínticos, em estudos com ratos algodoeiros infectados com *A. costaricensis*, testes foram realizados com os fármacos dietilcarbamazina, tiabendazol e albendazol em diferentes doses e em diferentes momentos do ciclo do verme. As análises demonstraram que os parasitas não estavam sendo mortos, mas se movendo ativamente. Além disso, as lesões observadas eram mais graves com o tratamento anti-helmíntico do que sem ele (MORERA & BONTEMPO 1985). Em revisão sistemática sobre o uso de drogas no tratamento de angiostrongilíase humana, Mentz e Graeff-Teixeira (2003) apontam que anti-helmínticos não são

úteis para o tratamento da angiostrongilíase abdominal.

Profilaxia

A transmissão de *A. costaricensis* para humanos ocorre por meio do contato com os hospedeiros intermediários – seja, principalmente, pela ingestão de vegetais e frutas contaminadas, ou seja, pelo contato com as secreções derivadas destes. Dessa forma, antes do consumo, é necessário realizar a higienização adequada de frutas e vegetais potencialmente contaminados, que deve ser feita durante uma hora e utilizando solução de água sanitária a 1,5% (ROJAS *et al.*, 2021; ZANINI & GRAEFF-TEIXEIRA, 2001). Outra medida possível de ser tomada para diminuir o risco da doença é realizar o controle biológico dos hospedeiros intermediários (ROJAS *et al.*, 2021).

Angiostrongylus cantonensis

Características, morfologia, ciclo evolutivo e transmissão

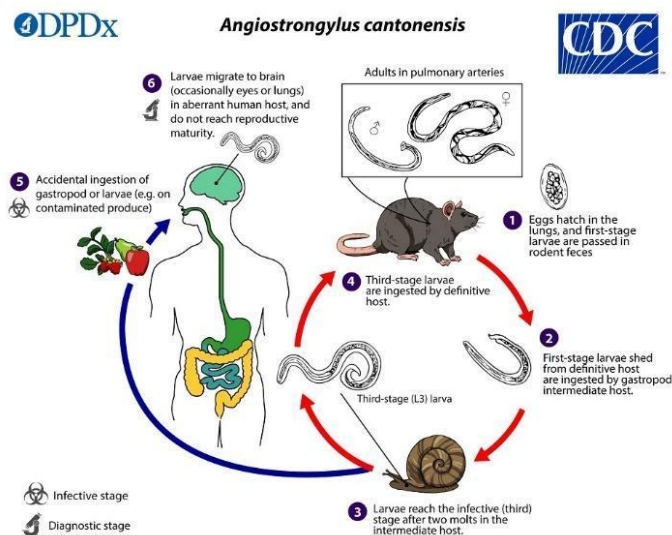
O *Angiostrongylus cantonensis*, verme que pode causar meningite eosinofílica em seres humanos, é um parasita zoonótico nematódeo pertencente à superfamília *Metastrongyloidea*. Reconhecido como a causa mais comum de meningite eosinofílica no sudeste da Ásia e na bacia do Pacífico, tem chamado a atenção da comunidade científica pelo fato de sua ocorrência ter se expandido para ilhas caribenhas e países da América do Sul, América Central e América do Norte (SILVA & MORASSUTTI, 2021). O *Angiostrongylus cantonensis* foi identificado pela primeira vez em Taiwan, no ano de 1944, sendo localizado no líquido

cérebro espinhal de uma jovem com quadro clínico de meningite. No Brasil, o primeiro caso foi relatado em Cariacica (ES) no ano de 2006 (VASCONCELOS, 2016).

Com relação à sua morfologia, são vermes filiformes, apresentando a extremidade anterior mais afilada, sendo que a fêmea mede de 22 a 34 mm de comprimento, enquanto o macho mede de 20 a 25 mm. Em relação ao seu ciclo evolutivo, não encontramos o verme em seu estágio adulto em humanos, mas em ratos, nos quais vive dentro das artérias pulmonares, sendo ali também o local onde produzem a fase larval infecciosa, denominada L1. Dando sequência ao ciclo, fezes de ratos contendo L1 são liberadas no ambiente e infectam moluscos, como lesmas e caramujos (hospedeiros intermediários), por ingestão ou penetração tegumentar. Já nos moluscos, as larvas passam por duas evoluções e dão origem à terceira fase larval (L3). Humanos se infectam com essa fase da larva, quando ingerem tais moluscos ou alimentos crus contendo secreções mucosas dos mesmos. Após a ingestão de L3, os parasitos penetram na parede intestinal e migram pela circulação sistêmica, chegando até o sistema nervoso central em cerca de 2 a 3 dias, onde evoluem mais duas vezes, alcançando L4 e L5 (CARVALHO *et al.*, 2022).

Assim como na infecção por *Angiostrongylus costaricensis*, a angiostrongilíase causada pelo *Angiostrongylus cantonensis* ocorre de forma acidental no homem. Pelo fato das larvas não serem capazes de completar seu ciclo evolutivo em humanos e atingirem a forma adulta responsável pela produção de ovos, os humanos não são capazes de disseminar a doença no ambiente (VASCONCELOS, 2016).

Figura 20.2. Ciclo de vida do *Angiostrongylus cantonensis*



Fonte: CDC, 2019b.

Epidemiologia

O cenário de ocorrência de *A. cantonensis*, que consistia tipicamente nos países do Sudeste Asiático e nas Ilhas do Pacífico, começou a mudar a partir de 1981, quando ratos e caramujos infectados foram encontrados na América e o primeiro caso no continente foi relatado (AGUIAR *et al.* 1981). Desde então, episódios de infecção por *A. cantonensis* foram vistos nos Estados Unidos, na Jamaica e no Equador e também foram relatados casos no Brasil (MORASSUTTI *et al.*, 2014; CARVALHO *et al.*, 2022). Detectou-se tanto hospedeiros definitivos quanto hospedeiros intermediários, ambos naturalmente infectados, nas regiões Nordeste e, principalmente, Sul e Sudeste do Brasil. Dentre os estados onde há presença de moluscos com larvas do parasita ou ratos com vermes adultos, destacam-se: São Paulo (SP), Rio de Janeiro (RJ), Espírito Santo (ES), Pará (PA), Bahia (BA), Paraná (PR), Santa Catarina (SC) e Rio Grande do Sul (RS) (MORASSUTTI *et al.*, 2014).

No Brasil, o isolamento laboratorial e a identificação do *A. cantonensis* ocorreram pela

primeira vez no Espírito Santo, em 2007, quando os primeiros casos foram confirmados por RT-PCR em dois homens adultos no município de Cariacica e em uma criança de 20 meses em Vila Velha (CALDEIRA *et al.* 2007; GARCIA *et al.*, 2008). No ano de 2009, houve o caso fatal de uma mulher em Olinda (PE), diagnosticado pelo mesmo método anterior (LIMA *et al.*, 2009). No estado de São Paulo, foram detectados, em 2010, quatro casos de uma mesma família em Mongaguá (SP) e, em 2011, um caso de uma criança do sexo masculino no distrito de Guarapinga (SP), todos diagnosticados por meio de ELISA e Western Blot (ESPÍRITO-SANTO *et al.*, 2013). Ademais, confirmou-se ainda, em 2013, desta vez no estado gaúcho, mais um caso em uma cidade próxima à capital Porto Alegre (RS), onde um paciente jovem do sexo masculino portador de deficiência cognitiva foi identificado com meningite eosinofílica por *A. cantonensis* (COGNATO *et al.*, 2013). Ainda, nessa mesma região, três pacientes com meningite eosinofílica que tinham em comum a ingestão de moluscos após um ritual religioso, foram investigados em

dois hospitais de Porto Alegre (MONTEIRO *et al.*, 2020).

Por fim, quanto ao perfil epidemiológico do paciente, não é possível notar nenhum padrão ou fator de risco a respeito de idade ou sexo. Desde pacientes idosos com 78 anos de idade até bebês com 8 meses já foram afetados (CARVALHO *et al.*, 2022). A maior prevalência de infecções decorre principalmente da ingestão de caramujos e lesmas contaminados com o parasita. Raros são os casos envolvendo ingestão de lagartos *Varanus* e centopeias (CARVALHO *et al.*, 2022). No Brasil, os hábitos alimentares não incluem tipicamente comida crua ou exótica. Mesmo assim, o caracol africano da espécie *Achatina fulica* já foi encontrado em diversas regiões do país, como Paraná, Rio de Janeiro, Pará, Bahia, Pernambuco, Santa Catarina, Rio Grande do Sul e São Paulo (MORASSUTTI *et al.*, 2014). Isto tem despertado a atenção dos órgãos de vigilância do país, pois, sendo um animal exótico, não possui predador natural, sendo extremamente resistente e com altas taxas de reprodução.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da angiostron-gilíase cerebral ocorrem pela migração das larvas do trato gastrointestinal para o sistema nervoso central, as quais se alojam nas meninges e causam meningite/meningoencefalite eosinofílica, que em casos graves pode atingir uma letalidade de 80% (GRAEFF-TEIXEIRA *et al.*, 2023). Os sintomas mais prevalentes desta inflamação são cefaleia intensa, febre, parestesias (sensação de formigamento, queimação e pressão na pele), náuseas e vômitos. Ademais, rigidez na nuca, é comum nas meningites provocadas por vírus ou bactérias, mas nem sempre, é um sinal encontrado na meningite provocada pelo *A. cantonensis*. Nesse modo,

outras manifestações podem ocorrer como paralisia da musculatura extraocular, edema de papila, ataxia, convulsões, paralisia facial periférica, sinais de Kernig e Brudzinski, redução do nível de consciência, distensão abdominal, hepatomegalia e incontinência urinária. Por sua vez, pode ter invasão ocular, onde a presença de larvas no humor aquoso, ocasiona, em menor frequência, perda parcial ou total de visão e hiperemia conjuntival (JHAN *et al.*, 2020).

Diagnóstico

Para confirmar o diagnóstico de *A. cantonensis* há diferentes formas que se auxiliam durante a investigação. Inicialmente, precisamos da clínica do paciente compatível com a parasitose. Após a forma mais simples de diagnóstico: a visualização do parasita em locais acometidos como o líquido cerebrospinal (LCE), ou o próprio globo ocular onde já foram relatados vermes translúcidos de 15 mm de comprimento na câmara anterior. Além disso, há a possibilidade de visualizar o verme no LCE, onde também observamos suas características, diferindo de outras infecções. Seu aspecto é claro, sem cor ou turbidez, uma contagem média de eosinófilos de 33%, alta proteinorraquia (cerca de 54 mg/dL) e baixa glicose 59 mg/dL (TIWARI *et al.*, 2019; MURPHY & JOHNSON, 2013).

A ressonância magnética (RM) com administração intravenosa de quelato de gadolínio também é realizada em casos suspeitos para procura de congestão cerebral, leptomeníngea espessada, lesões arredondadas, ovais ou em forma de bastão na substância branca, com diâmetro de 3 a 14 mm nas imagens ponderadas em T1, realce meníngeo e realce anormal do globo pálido. Porém, apenas uma RM não é capaz de confirmar ou negar um diagnóstico de *A. cantonensis* pela ausência de lesões

patognomônicas e a possibilidade de pacientes com a clínica compatível não possuírem alterações no exame (MURPHY & JOHNSON, 2013; ANSDELL *et al.*, 2021).

Como a visualização direta do verme no cérebro é muito rara, testes imunológicos foram desenvolvidos para avaliação do soro do paciente, através da detecção de anticorpos anti-*Angiostrongylus* que reconhecem componentes antigênicos provenientes de vermes adultos. Além disso, testes sorológicos vêm sendo pesquisados e utilizados no segmento de diagnóstico como principal opção no Havaí e Tailândia, onde um teste ELISA vem sendo realizado com antígenos da proteína específica 31 kDa no qual apresentou 100% de sensibilidade, 98,72% de especificidade, 95% de valor preditivo positivo e 100% de valor preditivo negativo (JARVI *et al.*, 2020).

Por fim, temos os testes moleculares, o método PCR em tempo real quantitativo sensível. Este teste utiliza pares de bases específicas rRNA 18S para detectar o parasita no soro e possui sensibilidade intermediária, mas uma especificidade alta, o que o torna útil para diferenciar o parasita dos demais, além de detectá-lo durante o momento agudo da infecção. Porém pode apresentar falsos positivos devido a reatividade cruzada com outras espécies de nematoides (QVARNSTROM *et al.*, 2007).

Tratamento

Em casos de meningite eosinofílica, o tratamento consiste em controle sintomático, com analgésicos e punções lombares seriadas para reduzir a pressão intracerebral, corticoides e anti-helmínticos (RAMIREZ-AVILA *et al.*, 2009). Nesse cenário, o uso de prednisolona 60 mg diariamente por duas semanas reduz sintomas de cefaleia e a necessidade de repetidas punções (CHOTMONGKOL *et al.*, 2000). Cabe destacar

que a meningite eosinofílica causada por *A. cantonensis*, possui, geralmente, evolução autolimitada. (RAMIREZ-AVILA *et al.*, 2009) Em revisão integrativa brasileira (CARVALHO *et al.*, 2022), o uso de anti-helmínticos e corticosteroides, como albendazol e prednisona, apresentou boas respostas no tratamento do parasita, reduzindo a inflamação meníngea. Em relação à doença ocular, há possibilidade de tratamento cirúrgico específico ou terapia à laser (SAWANYAWISUTH & SAWANYAWISUTH, 2008).

Profilaxia

Para combater a transmissão do *A. cantonensis* ao ser humano, orienta-se evitar o consumo de moluscos crus ou mal cozidos ou vegetais potencialmente contaminados com secreções parasitárias (WANG *et al.*, 2008) e realizar lavagem cuidadosa das mãos (SOHAL *et al.*, 2022). É também importante a educação da população sobre a doença e suas formas de transmissão (THIENGO *et al.*, 2013). Por último, pode-se manter o monitoramento dos hospedeiros intermediários e definitivos em áreas de relevância epidemiológica, na tentativa de conter novos focos de transmissão (THIENGO *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

Angiostrongilíase é uma importante zoonose de origem alimentar que se tem espalhado por diversas partes do mundo, incluindo regiões brasileiras, gerando impactos para a saúde pública e preocupações significativas no controle dessas infecções. Considerando sua transmissão por meio da ingestão de alimentos crus ou malcozidos, é fundamental a conscientização da população em áreas endêmicas sobre os modos de transmissão. No que tange a epidemiologia, encontra-se, na literatura, muitos dados qualita-

tivos, porém, ainda, há poucos dados quantitativos sobre as infecções.

Em relação ao diagnóstico, percebe-se que o conhecimento epidemiológico e das manifestações clínicas é fundamental para a suspeição diagnóstica em áreas endêmicas, visto que ainda que os métodos de diagnóstico laboratorial estejam evoluindo, eles não estão disponíveis em todos os lugares. Por fim, em relação ao

tratamento, não há fármacos antiparasitários que demonstrem eficiência no combate a essas parasitoses, de modo que o tratamento cirúrgico permanece como primeira escolha para angiostrongilíase abdominal.

Desse modo, verifica-se a importância do conhecimento epidemiológico, evolutivo clínico e diagnóstico a fim prevenir a disseminação das espécies do gênero *Angiostrongylus*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, P.H. *et al.* First record of Angiostrongylus cantonensis in Cuba. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 30, p. 963, 1981.

ANSDELL, V. *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroangiostrongyliasis: updated recommendations. Parasitology, v. 148, p. 227, 2021.

CALDEIRA R.L. *et al.* First record of molluscs naturally infected with Angiostrongylus cantonensis (Chen, 1935) (Nematoda: Metastrongylidae) in Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 102, p. 887, 2007.

CARVALHO, M.S.N. *et al.* Epidemiological, clinical and laboratory aspects of Angiostrongylus cantonensis infection: an integrative review. Brazilian Journal of Biology, v. 82, e262109, 2022.

CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Angiostrongyliasis, Abdominal. CDC, 2019a. Disponível em: https://www.cdc.gov/dpdx/angiostrongyliasis_cos/index.html. Acesso em: 5 jun. 2023.

CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Angiostrongyliasis, Neural. CDC, 2019b. Disponível em: https://www.cdc.gov/dpdx/angiostrongyliasis_can/index.html. Acesso em: 5 jun. 2023.

CHOTMONGKOL, V. *et al.* Corticosteroid treatment of eosinophilic meningitis. Clinical Infectious Diseases, v. 31, 2000.

COGNATO, B.B. *et al.* First report of Angiostrongylus cantonensis in Porto Alegre, State of Rio Grande do Sul, southern Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 46, p. 664, 2013.

ESPÍRITO-SANTO, M.C.C. *et al.* The first case of Angiostrongylus cantonensis eosinophilic meningitis diagnosed in the city of São Paulo, Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 55, p. 129, 2013.

GARCIA, M.H. *et al.* First reported outbreak of eosinophilic meningitis caused by Angiostrongylus cantonensis In Brazil. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON EMERGING INFECTIOUS DISEASES, 16-19 mar. 2008, Atlanta, Georgia, USA. Proceedings [...]. Atlanta: ICEID, 2008.

GRAEFF-TEIXEIRA, C. *et al.* Clinical and epidemiological aspects of abdominal angiostrongyliasis in southern Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 33, p. 373, 1991.

GRAEFF-TEIXEIRA, C., *et al.* Longitudinal Clinical and Serological Survey of Abdominal Angiostrongyliasis in Guaporé, Southern Brazil, from 1995 to 1999. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 38, p. 310-315, 2005.

GRAEFF-TEIXEIRA, C. *et al.* Abdominal angiostrongyliasis can be diagnosed with a immunochromatographic rapid test with recombinant galactin from angiostrongylus cantonensis. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 115, 2020.

GRAEFF-TEIXEIRA, C. *et al.* Neuroangiostrongyliasis: updated provisional guidelines for diagnosis and case definitions. Pathogens, v. 12, 2023.

JARVI, S.I. *et al.* Estimating human exposure to rat lungworm (angiostrongylus cantonensis) on Hawai'i island: a pilot study. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 102, p. 69, 2020.

JHAN, K.Y. *et al.* Angiostrongylus cantonensis causes cognitive impairments in heavily infected BALB/c and C57BL/6 mice. Parasites and Vectors, v. 13, 2020.

LIMA, A.R. *et al.* Alicata disease: neuroinfestation by Angiostrongylus cantonensis in Recife, Pernambuco, Brazil. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 67, p. 1093, 2009.

LEDER, K. Miscellaneous nematodes. UpToDate, 28 dez. 2022.

LORIA-CORTES, R. & LOBO-SANAHUJA, J.F. Angiostrongilose abdominal clínica. Estudo de 116 crianças com granuloma eosinofílico intestinal causado por Angiostrongylus costaricensis. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 29, p. 538, 1980.

MENTZ, M.B. & GRAEFF-TEIXEIRA, C. Drug trials for treatment of human angiostrongyliasis. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 45, p. 179, 2003.

MONTEIRO, M.D. *et al.* Eosinophilic meningitis outbreak related to religious practice. Parasitology International, v. 78, p. 102158, 2020.

MORASSUTTI, A.L. *et al.* Eosinophilic meningitis caused by Angiostrongylus cantonensis: an emergent disease in Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 109, p. 399, 2014.

MORERA, P. & BONTEMPO, I. Acción de algunos antihelmínticos sobre Angiostrongylus costaricensis. Revista Médica del Hospital Nacional de Niños, v. 20, p. 165, 1985.

MORERA, P. & CÉSPEDES, R. Angiostrongylus costaricensis n.sp. (Nematoda: Metastrongylidae) a new lungworm occurring in man in Costa Rica. Revista de Biología Tropical, v. 18, p. 173, 1971.

MURPHY, G.S. & JOHNSON, S. Clinical aspects of eosinophilic meningitis and meningoencephalitis caused by Angiostrongylus cantonensis, the rat lungworm. Hawai'i Journal of Medicine & Public Health: A Journal of Asia Pacific Medicine & Public Health, v. 72, p. 35, 2013.

RAMIREZ-AVILA, L. *et al.* Eosinophilic meningitis due to *Angiostrongylus* and *Gnathostoma* species. *Clinical Infectious Diseases*, v. 48, 2009.

RODRIGUEZ, R. *et al.* A practical guide for the diagnosis of abdominal angiostrongyliasis caused by the nematode *Angiostrongylus costaricensis*. *Parasites & Vectors*, v. 16, p. 155, 2023.

RUIZ, P.J. & MORERA, P. Obstrução da artéria espermática causada por *Angiostrongylus costaricensis* Morera e Cespedes, 1971. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 32, p. 1458, 1983.

QVARNSTROM, Y. *et al.* PCR-based detection of *Angiostrongylus cantonensis* in tissue and mucus secretions from molluscan hosts. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 73, p. 1415, 2007.

ROMERO-ALEGRIA, A. *et al.* *Angiostrongylus costaricensis*: systematic review of case reports. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, v. 4, p. 36, 2014.

ROJAS, A. *et al.* Abdominal angiostrongyliasis in the Americas: fifty years since the discovery of a new metastrongylid species, *Angiostrongylus costaricensis*. *Parasites and Vectors*, v. 14, 2021.

SAWANYAWISUTH, K. & SAWANYAWISUTH, K. Treatment of angiostrongyliasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 102, p. 990, 2008.

SILVA, A.J. & MORASSUTTI, A. L. *Angiostrongylus* spp. (Nematoda; Metastrongyloidea) of global public health importance. *Research in Veterinary Science*, v. 135, p. 397, 2021.

SOHAL, R.J. *et al.* *Angiostrongylus Cantonensis* infection. *StatPearls*, 22 dez. 2022. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556067/#article-17582>. Acesso em: 25 maio 2023.

SOLANO-BARQUERO, A. *et al.* *Angiostrongylus costaricensis*. *Trends in Parasitology*, v. 37, p. 1111, 2021.

THIENGO, S.C. *et al.* *Angiostrongylus cantonensis* and rat lungworm disease in Brazil. *Hawai'i Journal of Medicine & Public Health - a Journal of Asia Pacific Medicine & Public Health*, v. 72, p. 18, 2013.

TIWARI, U.S. *et al.* *Angiostrongylus cantonensis* in anterior chamber. *Indian Journal of Ophthalmology*, v. 67, p. 158, 2019.

VARGAS M. *et al.* Informe técnico: evaluación de test de Morera segun resultados del Centro Nacional de Referencia de Parasitologia- Inciensa. Costa Rica, ene. 2012. Disponível em: https://www.inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/informes_vigilancia/2020/CNR%20Parasitologia/Informe%20Tecnico%20A.%20costaricensis.pdf. Acesso em: 5 jun. 2023.

VASCONCELOS, D.I.B. Estudo da evolução das lesões vasculares presentes na angiostrongilíase abdominal experimental em *Sigmodon hispidus* (Rodentia: Cricetidae) [tese]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, 2016.

WANG, Q.P. *et al.* Human angiostrongyliasis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 8, p. 621, 2008.

ZANINI, G.M. & GRAEFF-TEIXEIRA, C. Inactivation of infective larvae of *Angiostrongylus costaricensis* with short time incubations in 1.5% bleach solution, vinegar or saturated cooking salt solution. *Acta Tropica*, v. 78, p. 17, 2001.

CAPÍTULO 21

COINFEÇÃO ENTRE O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E O VÍRUS DA HEPATITE B (HIV/HBV)

JOSÉ GUSTAVO ZANIS DIAS DE OLIVEIRA¹
ANNA BEATRIZ DE JESUS²
BRUNA KELSCH SAÁDI²
ANA JULIA SARAGOÇA CIMOLIN²
AMANDA EDUARDA NITCHAI²
LIA FABRIN DE ARAUJO²
MICAELLA RONCHI TESTONI²
NATÁLIA DE OLIVEIRA BARBOSA DOS SANTOS²
PEDRO HENRIQUE LORENZ FREITAS²
LUIZA LENZI²
SABRINA GARBI TIBOLLA²
GABRIELA DACOL BERTHOLDE²
CAMILA SCHONS²

1. Docente – Departamento de Clínica Médica da Universidade do Vale do Itajaí.

2. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Itajaí.

PALAVRAS-CHAVE
Coinfecção; HIV; HBV.

INTRODUÇÃO

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) constituem um grave problema de saúde pública pelo impacto socioeconômico gerado mundialmente, principalmente nos países em desenvolvimento (WERNECK *et al.*, 2019). Como principais agentes de duas dessas infecções, pode-se citar o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e o Vírus da Hepatite B (HBV).

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus responsável por causar a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) pelo seu potencial de atacar o sistema imunológico, em especial os linfócitos TCD4+ (MATOS & ZÖLLNER, 2022).

A Hepatite B é causada pelo Vírus da Hepatite B (HBV), o qual tem tropismo pelos hepatócitos e é responsável por causar uma infecção que atinge o fígado e, frequentemente, pode evoluir para a cronicidade, o que acarreta maior morbimortalidade pela doença (MATOS & ZÖLLNER, 2022). As principais causas de óbito dos pacientes portadores de Hepatite B decorrem da cirrose e do carcinoma hepatocelular (BRASIL, 2022).

Sabe-se que a infecção pelo HIV abre espaço para outras infecções oportunistas. Uma gama enorme de infecções de origem microbiana e parasitária é comum, sendo a coinfeção pelo vírus da Hepatite B uma das mais relevantes (ARAÚJO *et al.*, 2017). A prevalência deste quadro clínico reflete variações geográficas, e as vias predominantes de transmissão do HBV frequentemente se relacionam com o grau de endemicidade (MARTINS *et al.*, 2014).

A coinfeção HBV e HIV é comumente observada uma vez que esses vírus compartilham rotas comuns de transmissão (atividade sexual, vertical e drogas injetáveis) (MARTINS *et al.*, 2014). Assim, a infecção mútua de HIV e HBV gera uma interação

dinâmica que amplia os efeitos de cada um dos vírus, resultando em maior morbidade e mortalidade nesses pacientes (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Este quadro clínico faz com que os níveis de HBV DNA aumentem, acelerando a progressão da doença hepática, com risco elevado para desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Portanto, pacientes portadores de ambas patologias apresentam impacto significativo na história natural da infecção crônica por vírus da Hepatite B (SINGH *et al.*, 2017).

Dessa forma, após o diagnóstico de uma das infecções, seja por HIV ou HBV, em um indivíduo, deve-se realizar o teste para a outra, assim como para HCV e sífilis. As pessoas que vivem com HIV (PVHIV) possuem indicação de rastreamento semestral para HBV com HBsAg e anti-HBc total e devem ter sua situação vacinal verificada (BRASIL, 2022).

Desta maneira, pela alta prevalência da infecção mútua de HIV e HBV é crucial a identificação de pacientes que necessitem de tratamento para HBV, bem como aqueles que podem se beneficiar com a vacinação (CORCORAN & KIM, 2023). Assim, o estabelecimento precoce de uma terapia antirretroviral adequada para ambos os vírus é de extrema importância, visando diminuir a morbimortalidade associada à coinfeção (SINGH *et al.*, 2017).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de maio a junho de 2023 por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO, Lilacs e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: HIV, Coinfeção, Infecção sexualmente transmissível, Imunodeficiência, Hepatotoxicidade, Hepatites virais, Hepatite B. Esta metodologia foi escolhida por abranger

publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o "estado da arte" de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual (ROTHER, 2007). Para facilitar o entendimento do tema proposto, foram utilizados também livros, diretrizes e manuais para complementar a compreensão do tema escolhido.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; publicados entre 2013 e 2023 e que abordassem as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram utilizados para a escrita do trabalho 26 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia e fatores de risco, história natural e características clínicas, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia e fatores de risco

Em 2021, 38,4 milhões de pessoas em todo o mundo estavam infectadas com HIV, das quais 10 a 28% possuíam coinfeção pelo vírus da hepatite B (UNAIDS, 2022a; CHENG *et al.*, 2021). Estima-se que 4 mil pessoas sejam infectadas todos os dias por HIV, sendo 1.100 jovens de 15 a 24 anos. Além disso, não há uma projeção otimista no controle infeccioso, visto que a meta de novas infecções para 2025, de 370 mil casos, corresponde a apenas $\frac{1}{3}$ do provável cenário deste ano (UNAIDS, 2022b).

As taxas de infecção por esses agentes, no aspecto geográfico, são reflexos de fatores

sociais, econômicos e culturais, que estão vinculados à forma de transmissão. Sendo assim, de acordo com estatísticas, é possível obter grupos de riscos e áreas de alta, intermediária e baixa endemicidade (UNAIDS, 2022a; CHENG *et al.*, 2021).

Nesse sentido, a problemática imunológica que facilita a infecção por hepatite B em pessoas com HIV, e sua eventual cronificação em aproximadamente 2,6 milhões de pessoas, também propicia demais infecções oportunistas, que no ano de 2021 levou 650 mil portadores de HIV à morte. Todavia, mesmo com taxas de novas infecções e mortes apresentando-se em queda nos últimos anos, os números ainda são superiores às metas esperadas pela UNAIDS, programa das Nações Unidas responsável pelo monitoramento global da doença (UNAIDS, 2022b).

Tem-se demonstrado que a maioria dos pacientes com HIV ou AIDS possuem algum marcador sorológico da hepatite B, evidenciando infecção atual ou antiga pelo HBV (SILVA & RODRIGUES, 2017). Esses pacientes têm 5 a 6 vezes mais chances de se tornarem portadores crônicos do HBV (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Os fatores de risco para infecção concomitante de HIV e HBV estão fortemente relacionados à sobreposição das vias de transmissão dos agentes virais, sendo elas principalmente: sexual, parenteral e vertical (SILVA & RODRIGUES, 2017).

De acordo com o Ministério da Saúde, a principal via de contaminação é através do contato sexual, tanto em mulheres (97,1%) quanto em homens (95,8%) (LIMA & COSTA, 2021). Dentre eles, cinco grupos são considerados mais vulneráveis ao HIV, que, concomitantemente, são os que mais carecem de acesso adequado aos serviços de saúde. São eles: homens que fazem sexo com homens,

profissionais do sexo, transgêneros, pessoas que injetam drogas e pessoas privadas de liberdade ou prisioneiras (UNAIDS, 2022b).

Outrossim, destacam-se ainda a transmissão vertical, a qual pode ocorrer antes do nascimento, de forma transplacentária (intrauterino), ou no momento do parto (perinatal), sendo a última a mais comum, por isso, ressalta-se a necessidade de atenção à gestação e ao puerpério. Também estão suscetíveis indivíduos que compartilham seringas no uso de drogas injetáveis, sendo muitas vezes relacionado ao uso de álcool, e profissionais da saúde por negligência no uso de seringas e equipamentos de proteção individual, já que estão expostos rotineiramente a possíveis contaminações no ambiente hospitalar com fluidos de pacientes infectados e lesões percutâneas (SANTOS *et al.*, 2019). Mesmo possível, a via de infecção por transfusão sanguínea tornou-se relativamente rara, sendo relatado menos de um caso a cada 2 milhões de transfusões após a implementação da triagem para hepatite B e HIV nos bancos de sangue (SANTOS *et al.*, 2017).

Cabe ressaltar que a diversidade dos fatores de risco e aspectos epidemiológicos pode variar de acordo com período, região geográfica, comportamentos habituais e exposição da área estudada (SANTOS *et al.*, 2017).

História natural e características clínicas

A coinfeção entre o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a hepatite B é comum pela rota de transmissão dos dois vírus serem a mesma (ZALTRON *et al.*, 2023). Em adição a isso, deve-se ressaltar a imunodeficiência como fator relevante para esse processo, uma vez que pacientes coinfectados têm menor contagem de células T CD4+ em comparação a pacientes monoinfectados com HIV (CORCORRAN & KIM, 2023).

O status de coinfeção entre os dois vírus é capaz de modificar a história natural das duas doenças de forma individual. Sobre a infecção com o vírus da hepatite B, o paciente tem maior chance de tornar a infecção crônica, apesar de após a infecção, apresentar grande risco de hepatite aguda. Por outro lado, em pacientes vivendo com HIV, como mencionado anteriormente, a presença do vírus da hepatite B está associada com uma menor contagem de células T CD4+, pacientes com contagem de CD4+ < 50 células/mm³ são mais propensos a ter maior nível de replicação viral (HBV DNA > 200.000 IU/mL) do que aqueles com contagem mais alta (THIO *et al.*, 2014).

Pacientes que se recuperam espontaneamente da hepatite aguda causada pelo vírus da hepatite B possuem altas contagens de células T CD4+ e CD8+, enquanto pacientes que desenvolvem a doença na forma crônica possuem essa contagem baixa (SARMATI & MALAGNINO, 2019). Mesmo que a recuperação após a hepatite aguda seja relacionada à obtenção de proteção imune, uma pequena quantidade de vírus ainda pode ser detectada. Essa viremia residual sugere que o vírus é controlado pela imunidade humoral e celular, e, portanto, pode reemergir em períodos de imunossupressão (ZALTRON *et al.*, 2023).

A proteína HBeAg contribui para a tolerância imunológica e a persistência viral nos hepatócitos, além de ter sido demonstrado que diminui a resposta das células T ao nucleocapsídeo intracelular. Dessa forma, impede a eliminação de células infectadas pelo vírus da hepatite B por vias mediadas pelas células T (SINGH *et al.*, 2017). A reativação após soroconversão da hepatite B (com a perda de anti-HBe e reaparecimento de HBeAg) ocorre com mais frequência em pacientes concomitantemente comprometidos com a infecção pelo HIV. Além disso, a reativação está associada

com a presença de malignidades hematológicas, quimioterapia, corticoterapia e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (SINGH *et al.*, 2017).

O mecanismo pelo qual a infecção pelo HIV acelera a progressão da hepatopatia causada pelo vírus da hepatite B é multifatorial. Entretanto, fatores em potencial incluem a direta interação entre os vírus HIV e HBV em células alvo como, por exemplo, os hepatócitos; a infecção direta pelo HIV em múltiplas células hepáticas; aumento da translocação bacteriana e elevação de lipopolissacarídeos nas circulações portal e sistêmica, ativando assim as células de Kupffer e as células estreladas hepáticas (SARMATI & MALAGNINO, 2019).

A coinfeção HBV/HIV está associada a um maior risco de cronificação do HBV, níveis mais elevados de HBV-DNA, taxa de clearance de HBeAg mais lenta e com uma progressão acelerada da fibrose hepática e com maior risco para desenvolvimento de CHC, cirrose e descompensação hepática. Ademais, a presença de infecção oculta (presença de HBV-DNA detectável em indivíduos HBsAg não reagente) é mais frequente em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) (até 10-45%) (BRASIL, 2022). A infecção ativa pelo HBV afeta o status viroimunológico dos pacientes coinfectados, caracterizado por uma contagem menor de linfócitos CD4+, fato que contribui também para progressão da fibrose hepática (SARMATI & MALAGNINO, 2019).

A doença hepática, particularmente o carcinoma hepatocelular, continua sendo uma das principais causas de hospitalização de pacientes infectados pelo HIV. O risco de CHC é de 5 a 6 vezes maior em pessoas vivendo com HIV em comparação com a população geral, mesmo quando estão em tratamento antirretroviral (TARV). No entanto, o HIV não é causa suficiente para a vigência do carcinoma.

Um dos principais contribuintes para esse aumento de risco é a alta prevalência de hepatite entre essa população. A presença de cirrose é o principal fator de predisposição para o desenvolvimento do CHC, e a presença do HIV acelera o seu surgimento. Além disso, outros elementos que podem levar ao desenvolvimento do CHC em indivíduos infectados pelo HIV incluem uma maior prevalência de fatores de risco conhecidos, como o consumo de álcool e a presença de esteato-hepatite não alcoólica (SINGH *et al.*, 2017).

Pacientes coinfectados HBV/HIV podem evoluir com “HBV oculto”, caracterizado por baixa carga viral de HBV-DNA e HBsAg não reagente (BRASIL, 2017), ou seja, podem frequentemente apresentar HBV-DNA detectável. Em indivíduos HIV-positivos, essa condição tem sido associada a um baixo número de linfócitos CD4-positivos, elevação de alanina aminotransferase (HBV) e doenças definidoras de AIDS mais frequentes (SARMATI & MALAGNINO, 2019).

Consequentemente, a coinfeção pelo HBV eleva o risco de mortalidade geral em 50% e em mais de três vezes as mortes relacionadas ao fígado em comparação com a mono-infecção pelo HIV. Após a redução da mortalidade relacionada ao HIV pela disponibilidade da TARV, a mortalidade relacionada à hepatopatia emergiu como uma das principais causas de óbito em PVHA (BRASIL, 2022).

Diagnóstico

Preconiza-se que todos os indivíduos infectados pelo HIV sejam submetidos à triagem para VHB, tal como o contrário. Assim, frente à suspeita por quadro clínico e para diagnóstico definitivo da coinfeção HIV/HBV em geral, é crucial a realização de exames complementares (CORCORRAN & KIM, 2023).

Com a aprovação do primeiro teste diagnóstico do HIV, em 1985, houve aprimoramento através de novas gerações ao longo do tempo. Entretanto, a nomenclatura dessas está em processo de mudança, sendo que agora há diferenciação pelo alvo analítico ao invés do número da geração em questão. Os ensaios de 1ª e 2ª geração, por exemplo, detectam apenas IgG, levando o nome de "sensíveis a IgG"; em que anticorpos anti-HIV nas amostras coletadas dos pacientes se ligam aos antígenos sintéticos ou recombinantes. Ainda, complementava-se com o ensaio rápido especializado, com múltiplos antígenos tanto de HIV-1 quanto de HIV-2, permitindo a diferenciação na presença de IgG. Em seguida, desenvolveram os testes sensíveis à IgM/IgG, associados à terceira geração, em que há redução do período da janela e o uso de um segundo antígeno - método "sanduíche de antígeno". Por fim, surgiram os testes de combinação de antígeno/anticorpo, antes chamados de 4ª geração, em que fundiram o teste IgM/IgG com a detecção do antígeno p24. Hodiernamente, essa é a opção inicial para o diagnóstico frente à suspeita de paciente infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HURT *et al.*, 2017).

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*, em inglês) propôs um algoritmo para o diagnóstico de HIV. Em suma, consiste no teste de 4ª geração supracitado que, se positivo, é seguido de um procedimento para determinar quais anticorpos o paciente tem, logo, diferenciando entre HIV-1 e HIV-2, ou mesmo confirmando presença de ambos (ALEXANDER, 2016).

Em casos de amostras repetidamente reativas pelo primeiro teste, mas negativas ou indeterminadas no segundo procedimento de diferenciação, faz-se um ensaio de PCR qualitativo para o HIV-1 RNA. Se positivo, há

confirmação da infecção aguda pelo tipo 1 do HIV; se negativo, os resultados das amostras são considerados falsos positivos na triagem (ALEXANDER, 2016).

Os exames associados à Hepatite B *per se* são os testes sorológicos específicos, também conhecidos como imunoenaios, e os testes moleculares (PETTY *et al.*, 2014; CORCORRAN & KIM, 2023).

Na presença da infecção pelo vírus B da hepatite, os ensaios imunoenzimáticos detectam antígenos (HBsAg e HBeAg) e anticorpos (anti-HBc, anti-Hbe e anti-HBs) no soro dos pacientes. O aparecimento e a duração desses marcadores varia conforme a evolução da doença. Juntamente a esses, complementa-se a investigação através dos testes moleculares, capazes de qualificar e quantificar a viremia do HBV pelo DNA (PETTY *et al.*, 2014; CORCORRAN & KIM, 2023).

Em primeira instância, recomenda-se a testagem dos seguintes: HBsAg, anti-HBc e anti-HBs; sendo que pacientes soropositivos com resultados negativos para VHB devem ser imunizados. Caso o teste dê positivo para HBsAg - primeiro marcador a aparecer -, realizar testes sorológicos HBeAg e anti-HBe, tal como o teste molecular para determinar o grau de replicação do vírus (PETTY *et al.*, 2014; CORCORRAN & KIM, 2023).

Ademais, indivíduos HIV positivos com hepatite aguda pelo vírus B, quando comparados aos soronegativos para HIV, possuem maior probabilidade de se tornarem portadores crônicos do HBV, haja vista que há aumento da replicação viral, menores taxas de soroconversão espontânea e, conseqüentemente, aumento do risco de complicações tanto quanto mortalidade. Assim, torna-se necessário o seguimento do paciente com a repetição dos testes. Se caso o antígeno HBsAg der positivo em dois momentos com intervalo mínimo de

seis meses, confirma-se um processo infeccioso crônico por HBV (BRASIL, 2017; CORCORAN & KIM, 2023). Nesses pacientes, mostra-se ideal acompanhamento minucioso com realização de outros exames, como o hemograma completo, tempo de protrombina e enzimas de função hepática. Além disso, para avaliar possível extensão da fibrose do fígado, há monitoramento com elastografia hepática, sendo que a biópsia é mais indicada em casos de discrepância das informações. Por fim, a infecção crônica por HBV aumenta o risco de carcinoma hepatocelular (CHC), validando o uso da ultrassonografia a cada seis meses e, à critério do médico, a medição conjunta do nível sérico da alfafetoproteína (AFP) - relação controversa na literatura (PETTY *et al.*, 2014).

Há possibilidade, ainda, de um paciente coinfetado evoluir com HBsAg não reagente e baixa carga viral do VHB-DNA. Nesses casos, o Ministério da Saúde autoriza a realização em regime semestral do teste molecular (BRASIL, 2017). As hipóteses mais consolidadas até o momento sobre o porquê há redução da sensibilidade dos exames em pacientes infectados pelo HIV quando comparados aos soronegativos baseiam-se tanto no aumento da incidência de pacientes soropositivos com hepatite B oculta quanto no uso de terapias antirretrovirais por parte dos mesmos (EASTERBROOK *et al.*, 2017).

Por fim, vale ressaltar que tais exames são fundamentais não somente para investigação, mas também seguimento da coinfeção.

Tratamento

Em todo Brasil, a aquisição e distribuição dos medicamentos antirretrovirais utilizados para tratamento do HIV são de responsabilidade exclusiva da rede pública de saúde (ALVES *et al.* 2023). Atualmente há 22 medicamentos e 38

apresentações disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de PVHIV.

Segundo o Ministério da Saúde, o início da TARV deve ser iniciado logo após o diagnóstico do HIV, independente da presença de sintomas. Os benefícios e riscos do tratamento devem ser informados ao paciente, bem como o direito de escolha de adesão ou não ao tratamento. Com a inibição da multiplicação retroviral, a terapia administrada erroneamente pode tornar o vírus resistente, além de piorar o estado clínico do paciente. A boa adesão ao tratamento traz grandes benefícios individuais, como aumento da disposição, da energia e do apetite, ampliação da expectativa de vida e a diminuição de chances de desenvolvimento de doenças oportunistas (BRASIL, 2018).

A terapia inicial deve ser composta por três antirretrovirais (ARV), sendo dois ITRN/ITRNt associados a uma outra classe de ARV (ITRNN, IP/r ou INI). O esquema preferencial para a população adulta iniciada no Brasil é a associação de dois ITRN/ITRNt, sendo a lamivudina (3TC) e tenofovir (TDF), associados ao inibidor de integrase (INI), o dolutegravir (DTG). Os esquemas podem ser modificáveis em casos de coinfeção TB-HIV, MVHIV com possibilidade de engravidar e gestantes (BRASIL, 2018).

Em pacientes com contraindicação ao esquema TDF/3TC, o esquema alternativo é o início de ABC/3TC. A maior complicação relacionada ao uso de ABC está associada às reações de hipersensibilidade (RHS). O risco de RHS está altamente associado à presença do alelo HLA-B*5701. Aproximadamente 50% dos pacientes positivos para o HLA-B*5701 em uso ABC terão RHS. O teste HLA-B*5701 deve preceder o uso do ABC. O ABC não deve ser administrado a pacientes que apresentem um resultado positivo para HLA-B*5701 (BRASIL, 2018).

Além disso, os medicamentos antirretrovirais, em geral, são passíveis de causarem reações adversas e alterações metabólicas, podendo levar à toxicidade hepática, que pode variar desde elevação assintomática dos marcadores bioquímicos até falência hepática grave. A hepatotoxicidade pode ser causada por ação direta ou indireta de metabólitos presentes no ARV, acarretando em agressão das células hepáticas, elevando valores de marcadores bioquímicos, como aspartato amino transferase (AST) e/ou alanina amino transferase (ALT). Outros exames que também podem ser usados para a análise de lesão hepática: fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, bilirrubina total, indireta e direta (BRASIL, 2018).

Dessa forma, faz-se necessário o monitoramento e manejo de pacientes em tratamento com TARV, a fim de evitar a hepatotoxicidade, por meio da dosagem dos marcadores bioquímicos antes do início do tratamento medicamentoso e periodicamente após o seu uso, além de realizar o rastreamento quanto a doenças hepáticas preexistentes, como infecções por hepatite B e C (BRASIL, 2018).

Assim, é imprescindível a consideração dos possíveis efeitos adversos, das comorbidades, do uso de medicações simultâneas, da história prévia de intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos ao escolher a TARV (BRASIL, 2018).

CONCLUSÃO

Mediante o objetivo de revisar de forma didática e integrativa a coinfeção do vírus da

imunodeficiência humana (HIV) com o vírus da hepatite B (HBV), o presente capítulo considerou que essa coexistência tem fator clínico determinante e corrobora para pior prognóstico do paciente. Dessa forma, destaca-se a importância do reconhecimento de seus fatores de risco, suas características clínicas e seus meios diagnósticos e terapêuticos.

Ao ler o capítulo, entende-se que as ISTs são um grave problema de saúde pública, com impacto socioeconômico significativo em todo o mundo. O HIV e o HBV são os principais agentes causadores de duas dessas infecções. O HIV é um retrovírus que se não tratado pode causar a AIDS, comprometendo o sistema imunológico e levando a infecções oportunistas. A Hepatite B é causada pelo HBV, afetando o fígado e frequentemente evoluindo para uma infecção crônica. A coinfeção de HIV e HBV é comum e aumenta a morbimortalidade devido ao maior risco de doença hepática avançada e carcinoma hepatocelular.

Desta forma, é fundamental destacar a importância da triagem com o AgHBs/Anti-HBc para todo paciente infectado pelo HIV, assim como está indicada a solicitação do anti-HIV para todo paciente portador de HIV. Assim, é possível que uma terapia antirretroviral adequada para ambos os vírus seja estabelecida precocemente, visando diminuir a morbimortalidade associada a essa coinfeção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDER, T.S. Human immunodeficiency virus diagnostic testing: 30 years of evolution. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 23, p. 249, 2016.
- ALVES, A.M. *et al.* Beyond access to medication: the role of SUS and the characteristics of HIV care in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 57, p. 26, 2023.
- ARAÚJO, G.B.F. *et al.* Principais aspectos envolvidos na coinfeção HIV e hepatite B no mundo. *Revista Prevenção de Infecção e Saúde*, v. 1, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite B e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- CHENG, Z. *et al.* HBV/HIV coinfection: impact on the development and clinical treatment of liver diseases. *Frontiers in Medicine*, v. 8, 2021.
- CORCORRAN, M.A. & KIM, N. Chronic hepatitis B and HIV coinfection. *Topics in Antiviral Medicine*, v. 31, p. 14, 2023.
- EASTERBROOK, P.J. *et al.* Diagnosis of viral hepatitis. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 12, p. 302, 2017.
- HURT, C.B. *et al.* Selecting an HIV test: a narrative review for clinicians and researchers. *Sexually Transmitted Diseases*, v. 44, p. 739, 2017.
- JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS - UNAIDS. Fact Sheet: Global HIV statistics. Geneva, 2022a.
- JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS - UNAIDS. Global AIDS Update 2022: In Danger. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2022b.
- LIMA, L.P. & COSTA, L.D.A. Estudo clínico-epidemiológico de HIV-positivos acompanhados em um serviço de assistência especializada. *Archives of Health Sciences*, v. 28, 2021.
- MARTINS, S. *et al.* The prevalence of hepatitis B virus infection markers and socio-demographic risk factors in HIV-infected patients in Southern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 47, p. 552, 2014.
- MATOS, A.F.M. & ZÖLLNER, M.S.A.C. Panorama epidemiológico das coinfeções HIV com hepatite B e HIV com hepatite C. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, p. 101859, 2022.
- OLIVEIRA, S.B. *et al.* HIV/AIDS coinfection with the hepatitis B and C viruses in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 30, p. 433, 2014.
- PETTY, L.A. *et al.* Human immunodeficiency virus and coinfection with hepatitis B and C. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 28, p. 477, 2014.
- ROTHER, E.T. Revisión sistemática X Revisión narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 20, 2007.
- SANTOS, A.M. *et al.* Fatores associados ao desenvolvimento da hepatite B. *Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-ALAGOAS*, v. 5, p. 39, 2019.
- SANTOS, O.P. *et al.* Hepatites B, C e sífilis: prevalência e características associadas à coinfeção entre soropositivos. *Cogitare Enfermagem*, v. 22, 2017.
- SARMATI, L. & MALAGNINO, V. HBV Infection in HIV-Driven Immune Suppression. *Viruses*, v. 11, p. 349, 2019.
- SILVA, A.F. & RODRIGUES, C.A. As principais coinfeções que acometem os pacientes com HIV. Fundação de Ensino e Pesquisa do Sul de Minas, 2017.
- SINGH, K.P. *et al.* HIV-Hepatitis B virus co-infection: epidemiology, pathogenesis and treatment. *AIDS* v. 31, p. 2035, 2017.
- THIO, C.L. *et al.* Characterization of HIV-HBV coinfection in a multi-national HIV-infected cohort. Author manuscript, PMC, 2014.
- WERNECK, A.L. *et al.* Perfil epidemiológico e características de coinfeções associadas às pessoas soropositivas. *Revista de Enfermagem UFPE Online*, v. 13, 2019.
- ZALTRON, S. *et al.* Case report: an occult hepatitis B virus infection reactivation in an HIV/HCV coinfecting patient during an immune reconstitution inflammatory syndrome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 13, p. 1143346, 2023.

CAPÍTULO 22

MONITORAMENTO DE INFLUENZA AVIÁRIA EM AVES SILVESTRES NO BRASIL

MARIA SINARA DE MATOS SILVA¹
MARIA RUTH GONÇALVES DA PENHA¹
HIURY ANTONIO SOUZA CRUZ¹
LARISSA BRUNA DE OLIVEIRA SALES¹
EDGARD HENRIKI DA SILVA LIMA¹
KAILANE FRANÇA CARVALHO¹
FÁBIO SOUZA ANANIAS OLIVEIRA¹
JOÃO GUILHERME BEZERRA CAETANO¹
MARIA SOCORRO VIEIRA DOS SANTOS²

1. Discente - Medicina Veterinária, Universidade Federal do Cariri - UFCA, Crato, Ceará.

2. Docente - Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.

PALAVRAS-CHAVE

Aves silvestres; Brasil; Influenza A.

INTRODUÇÃO

O Brasil é uma porta de entrada de aves migratórias através da rota das Américas para o Atlântico, possuindo dezoito sítios migratórios catalogados em diferentes estados no país, possibilitando uma disseminação mais ampla (ICMBIO, 2016). No presente momento, todo o território nacional encontra-se em emergência zoossanitária, medida instituída pela Portaria MAPA nº 587, de 22/05 após a confirmação de cinco casos de influenza aviária, válida por 180 dias decorrente da detecção da variante de alta patogenicidade (H5N1) nesses casos (BRASIL, 2023).

A influenza aviária (IA), zoonose de notificação obrigatória à Organização Mundial de Saúde Animal (OMSA), é uma enfermidade infectocontagiosa viral aguda considerada de grande relevância no contexto de saúde única, pois acomete as aves e os mamíferos, inclusive o homem (ARAÚJO, 2018; CASTRO-SANGUINETTI *et al.*, 2022). O primeiro surto do vírus de Influenza Aviária de Alta Patogenicidade (IAAP, *Highly Pathogenic Avian Influenza – HPAI*) foi identificado em 1880 no norte da Itália em aves domésticas. Mais tarde, em 1996, o vírus H5N1 foi identificado em aves aquáticas na China. Em 2003 e 2005, o vírus diversificou suas linhagens genéticas e cruzou fronteiras, causando surtos generalizados em aves de capoeira na Ásia, África, Europa, Oriente Médio e América do Norte (SIMANCA-RACINES *et al.*, 2023).

Neste contexto, o trabalho teve por objetivo apresentar os aspectos epidemiológicos e o controle da vigilância sanitária da influenza aviária em aves migratórias no Brasil.

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura através de publicações online

disponíveis nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde, Public Medline e no Portal de Periódicos CAPES, abrangendo o período de 2015 a 2023. Na pesquisa, foram utilizadas as palavras-chave “*avian influenza*”, “*Brazil*”, “*wild birds*”, “*Influenza A*” e “*aves migratórias*”. No cruzamento das palavras adotou-se a expressão booleana “AND” e “OR”. Ademais, no intuito de contextualizar melhor a temática principal foram consultados sites oficiais do Ministério de Agricultura e Pecuária e Abastecimento (MAPA) e do Instituto Chico Mendes de Conservação e Biodiversidade (ICMBio) e a literatura cinzenta.

Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: (a) artigos publicados nos idiomas inglês e português; (b) artigos completos, disponíveis gratuitamente e na íntegra; (c) que abordavam o tema central da pesquisa, com enfoque em aves silvestres. Como critérios de exclusão foram excluídos comentários, cartas ao editor e aqueles que não abordavam o objeto de estudo da pesquisa.

A busca foi realizada usando filtros para título, resumo e assunto. Cada artigo do banco de dados foi lido na íntegra e suas informações foram dispostas em uma planilha, incluindo ano de publicação, autores, base de dados e revista ou jornal no qual foi publicado. Os dados foram compilados no programa computacional Microsoft Office Word e as informações analisadas correlacionando os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi realizado por meio de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, sendo o produto da análise apresentado de forma dissertativa.

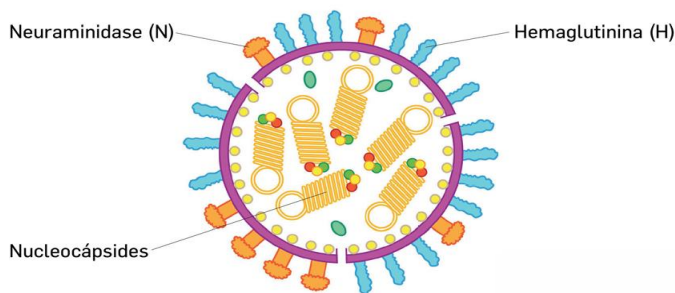
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologia

Os vírus influenza A, que incluem os vírus da influenza aviária (AIV), são membros da família

Orthomyxoviridae. Os subtipos de AIV dependem dos antígenos hemaglutinina e neuraminidase presente na superfície do vírus (**Figura 22.1**). Existem 16 subtipos de hemaglutinina (HA) e nove subtipos de neuraminidase (NA) que foram isolados de aves aquáticas (NOGUEIRA & PONCE, 2021; SIMANCA-RACINES *et al.*, 2023).

Figura 22.1. Vírus da influenza aviária



Fonte: NOGUEIRA & PONCE, 2021.

Hurtado e Vanstreels (2016) reportaram que os subtipos de HA mais frequentemente encontrados em aves migratórias foram H13 (18,2%), H3 (14,5%) e H6 (12,7%), já os subtipos de NA mais comuns foram N2 (28,8%) e N9 (26,9%). Os subtipos H8, H14, H15 e H16 e o subtipo N4 ainda não foram registrados em aves migratórias na América do Sul, provavelmente devido à sua raridade. Contudo, o atual cenário epidemiológico mostra a veiculação do subtipo H5N1 como a principal cepa patogênica em todo mundo, sendo registrada a ocorrência em países como Argentina, Bolívia, Canadá, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Equador, Estados Unidos, Guatemala, Honduras, México, Panamá, Peru, Uruguai e Venezuela, acometendo aves domésticas e silvestres, além de mamíferos silvestres (OPAS, 2023).

O vírus de influenza pode ser classificado em duas categorias: Influenza Aviária de Baixa Patogenicidade (IABP; *Low Pathogenic Avian Influenza – LPAI*), que geralmente causa poucos

ou nenhum sinal clínico nas aves, e IAAP, que pode causar graves sinais clínicos e altas taxas de mortalidade (NOGUEIRA & PONCE, 2021; SIMANCA-RACINES *et al.*, 2023).

A patogenicidade resulta do acúmulo de múltiplos aminoácidos básicos no local de clivagem do AH, permitindo que a molécula de AH se desenvolva fora do trato gastrointestinal e estabeleça uma infecção sistêmica, causando um surto de IAAP que é caracterizado pelo rápido início e pela progressão da doença associados a altas taxas de mortalidade. Os subtipos H5 e H7 podem pertencer tanto a IAAP quanto à IABP, enquanto os subtipos H1 a H4, H6 e H8 a H16 são exclusivamente IAPP. A notificação obrigatória deve ser feita imediatamente à Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) quando as cepas HPAI são identificadas (MONNE *et al.*, 2014; EVEREST *et al.*, 2021; BRASIL, 2023).

Características epidemiológicas

As aves aquáticas são os principais reservatórios de todos os subtipos virais da IA na natureza, sendo possíveis fontes de infecção e dispersão do vírus entre diferentes continentes a partir das rotas migratórias. Dessa forma, a epidemiologia e a dinâmica dessas infecções virais estão intimamente relacionadas ao comportamento das aves aquáticas reservatório, incluindo sua alimentação, habitats e padrões migratórios (VENKATESH *et al.*, 2018; SHRINER & ROOT, 2020).

A transmissão pode ocorrer de forma direta entre uma ave infectada e uma saudável a partir da via oro-fecal ou por fontes de água e alimentação contaminados pelo vírus, como exemplo em sítios migratórios. A transmissão zoonótica ocorre pela capacidade do vírus em atravessar a barreira entre as espécies por razões multifatoriais, como suscetibilidade do hospedeiro, nível de exposição a aves infectadas,

mutações virais e condições ambientais favoráveis. O AIV consegue sobreviver em baixas temperaturas (abaixo de 28 °C), por até 200 dias nos fluidos corporais de aves infectadas, quatro dias nas fezes à temperatura corporal dos animais, 35 dias nas fezes a temperaturas inferiores a 4 °C e cerca de cinco semanas no ambiente do aviário infectado, além de sobreviver em carcaças, carnes e ovos (REISCHAK, 2016; SIMANCA-RACINES *et al.*, 2023).

Recentemente, em países da América Latina, foram identificados novos casos de influenza aviária. Na Lagoa de Pozuelos, na Argentina, em 15 de fevereiro de 2023 ocorreu a primeira detecção da influenza aviária (H5) em aves selvagens. No Chile, até 28 de fevereiro de 2023, já havia sido detectada a presença de casos de Influenza Aviária Altamente Patogênica (H5N1) em 21 espécies de aves aquáticas. Em Cuba, no dia 7 de fevereiro de 2023, foi informada a detecção da influenza aviária (H5N1) em aves silvestres pertencentes ao Zoológico de Havana. Na Costa Rica, no dia 24 de janeiro de 2023, foram relatados quatro novos casos de Gripe Aviária (H5) em Pelicanos Marrons. No Uruguai, em 15 de fevereiro de 2023, foi identificado um surto de influenza aviária (H5) em cisnes de pescoço negro (OPAS, 2023).

No Brasil, a primeira detecção foi feita em 15 de maio de 2023, quando o Departamento de Saúde Animal da Secretaria de Defesa Agropecuária do Ministério da Agricultura e Pecuária (DSA/SDA/MAPA) notificou a OMSA a detecção do vírus da influenza aviária H5N1 de alta patogenicidade nos municípios Marataízes-ES e Vitória-ES, em três aves migratórias costeiras, sendo duas aves da espécie *Thalasseus acufavidus* (trinta-réis de bando) e uma ave da espécie *Sula leucogaster* (atobá-pardo).

Monitoramento

Todos os anos, milhões de aves migratórias de diferentes rotas aéreas norte-americanas convergem para locais de invernada no Brasil. Três grandes rotas migratórias de aves são reconhecidas nas Américas: a via aérea das Américas do Pacífico, a rota aérea das Américas do Mississippi e a rota aérea das Américas do Atlântico (ARAÚJO *et al.*, 2018). No Brasil são reconhecidas cinco rotas principais, sendo elas: (1) Rota Atlântica, (2) Rota Nordeste, (3) Rota do Brasil Central, (4) Rota Amazônia Central/Pantanal e (5) Rota Amazônia Ocidental (ICMBIO, 2016) (**Figura 22.2**).

Figura 22.2. Mapa das principais rotas de aves migratórias no Brasil



Fonte: ICMBIO, 2016.

Os sítios migratórios ou sítios de invernada são as áreas preferenciais das aves migratórias para pouso, alimentação, muda e ganho de peso (HURTADO & VANSTREELS, 2016). De acordo com o Relatório de Áreas de Concen-

tração de Aves Migratórias no Brasil (2022), há 57 áreas de agregação em 19 estados, locais de ocorrência de espécies migratórias limícolas e costeiro-oceânicas (**Quadro 22.1**).

Quadro 22.1. Áreas de concentração de aves migratórias no Brasil (2022)

Região	Estado	Áreas de concentração
Região Nordeste (22 áreas)	Alagoas (AL)	Pontal do Peba e ilha do Cabeço
	Bahia (BA)	Mangue Seco
		Baía de Todos os Santos e Cacha-Prego
		Baía de Camamu
		Barra Velha e ilha Coroa Vermelha
		Corumbau
		Ponta do Curral
	Ceará (CE)	Ilha Grande
		Região do Banco dos Cajuais
	Maranhão (MA)	Reentrâncias Maranhenses
		Baixada Maranhense
		Praias de Raposo e Panaquatira
	Paraíba (PB)	Ilha da Restinga
	Pernambuco (PE)	Parque dos Manguezais
		Ilha da Coroa do Avião
	Rio Grande do Norte (RN)	Foz do rio Apodi-Mossoró e salinas de Areia Branca
		Complexo Litorâneo da Bacia Potiguar
		Lagoa de Guaraíras
		Foz do rio Cunhaú
	Sergipe (SE)	Estuário do rio Sergipe e praia de Atalaia
		Praias e manguezais do estuário do rio Vaza-Barris
		Complexo estuarino dos rios Piauí, Fundo e Real
Região Norte (8 áreas)	Amapá (AP)	Praia do Goiabal
		Praias do Parque Nacional do Cabo Orange

	Amazonas (AM)	Lagos e igarapés da Reserva Extrativista Catuá-Ipixuna
		Lagos e igarapés da Reserva de Desenvolvimento Sustentável Piagaçu-Purus
		Rio Solimões e afluentes na Reserva de Desenvolvimento Sustentável Mamirauá
		Ilhas do Cumaru e do Papagaio
	Pará (PA)	Reentrâncias Paraenses
	Tocantins (TO)	Parque Estadual do Cantão
Região Sudeste (6 áreas)	Espírito Santo (ES)	Ilhas dos municípios de Vila Velha, Guarapari e Marataízes
		Foz do rio Doce
	Rio de Janeiro (RJ)	Região de Quissamã
	São Paulo (SP)	Várzea e foz do rio Embu-Mirim
		Manguezais da baixada Santista
		Arquipélago de Alcatrazes e ilhas costeiras do litoral paulista
Região Centro-Oeste (3 áreas)	Mato Grosso (MT)	Chapada dos Guimarães
		Rio Cuiabá-Sesc Pantanal
		Estação Ecológica Taiamã e região
Região Sul (18 áreas)	Paraná (PR)	Parque Municipal Barigui
		Parque Regional do Iguaçu e adjacências
		Parque Nacional Marinho das Ilhas dos Currais, ilha da Figueira e ilhas Itacolomis
		Nordeste dos Campos Gerais
		Trecho inferior do rio Ivaí
	Rio Grande do Sul (RS)	Banhado do Maçarico
		Estuário da laguna dos Patos
		Reserva Biológica do Mato Grande e extremo sul do canal São Gonçalo
		Banhado do Taim
		Parque Nacional da Lagoa do Peixe
		Praias do Litoral Médio
		Banhado Capão da Areia

		Margem oeste da lagoa Mirim
	Santa Catarina (SC)	Municípios de Bocaina do Sul, Paineira e Urupema
		Coxilha Rica e Estância do Meio
		Ilhas marinhas costeiras da Deserta (Reserva Biológica Arvoredo), Moleques do Sul (Parque Estadual do Tabuleiro) e ilhas Itacolomis
		Foz do rio Tijucas
		Praias entre a foz do rio Urussanga e a foz do rio Araranguá

Fonte: ICMBIO, 2022.

Em virtude da vigilância do AIV em aves, entre 2009 e 2012, no sítio migratório localizado no Parque Nacional da Lagoa do Peixe, no Rio Grande do Sul, o gene AIV M foi detectado em 3,96% das amostras de aves migratórias, principalmente gaiteiros-de-papo-branco (*Calidris fuscicollis*). Nesta amostragem, foram identificados os subtipos H2N2 (1), H6Nx (1), H6N1 (8), H9N2 (1) e H12N5 (1). Além disso, a partir de análise de Inibição de Hemaglutinação (IH) foi verificado que os vírus H6N1 da América do Sul e do Norte eram antigenicamente indistinguíveis (ARAÚJO *et al.*, 2018). No período de 15 a 19 de maio de 2023, foram realizadas colheitas de amostras de 520 aves silvestres no Complexo Estuarino-lagunar de Cananeia – Iguape – Ilha Comprida, com o objetivo de verificar quadro de sintomatologia compatível com a IAAP.

A vigilância passiva em mortalidade excepcional de aves silvestres possui como base o pronto atendimento do Serviço Veterinário Oficial (SVO) e notificações feitas por qualquer pessoa que tenha conhecimento da ocorrência de mortalidade repentina nas aves de vida livre, principalmente daquelas de áreas de concentração e rotas migratórias, de aves aquáticas ou não, além de aves que habitam próximo a corpos de água onde essas aves silvestres estejam. Essas

notificações serão investigadas a campo, por parte do SVO, para confirmar ou não Influenza Aviária e Doença de Newcastle. Se realmente forem caracterizadas como suspeitas, serão colhidas amostras para diagnóstico laboratorial oficial, realizada investigação epidemiológica e estabelecidas medidas de proteção a plantéis de produção da região (BRASIL, 2022).

CONCLUSÃO

Com base na presente revisão bibliográfica, constata-se as aves aquáticas, principalmente migratórias, como principais reservatórios para o vírus da influenza aviária. Esta enfermidade infectocontagiosa, de notificação obrigatória, acomete aves e mamíferos, inclusive o homem. A relação entre a disseminação do vírus e as aves migratórias mostra-se como uma condição epidemiológica relevante no Brasil. No país, são registradas 57 áreas de concentração de aves migratórias, possíveis locais de transmissão entre as aves, evidenciando a importância e necessidade do monitoramento do AIV no Brasil. Portanto, é essencial conduzir estudos adicionais para avaliar a suscetibilidade de infecções das diversas espécies de aves migratórias, sua epidemiologia e as medidas de vigilância sanitária no país.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, J. *et al.* Migratory birds in southern Brazil are a source of multiple avian influenza virus subtypes. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, v. 12, p. 220, 2018.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Ficha técnica: influenza aviária (IA). Brasília, 2022. Disponível em: https://sistemasweb.agricultura.gov.br/pages/fichas_tecnicas/Fichas_Tecnicas_todas.pdf. Acesso em: 22 jun. 2023.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Nota técnica nº 11/2023/DSA/SDA/MAPA. Brasília, 2023.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Assessoria de gestão estratégica. Projeções do agronegócio: Influenza Aviária (IA). Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/saude-animal-e-vegetal/saude-animal/programas-de-saude-animal/pnsa/influenza-aviaria>. Acesso em: 22 jun. 2023.
- CASTRO-SANGUINETTI, G.R. *et al.* Genetic subtyping and phylogenetic analysis of HA and NA from avian influenza virus in wild birds from Peru reveals unique features among circulating strains in America. *PLoS One*, jun. 2022.
- EVEREST, H. *et al.* The emergence and zoonotic transmission of H10Nx avian influenza virus infections. *Mbio*, v. 12, e01785-21, 2021.
- HURTADO, R. & VANSTREELS, R.E.T. Avian influenza in wild birds from South America: review, implications and perspectives. *Exploratory Research and Hypothesis in Medicine*, v. 1, p. 62, 2016.
- INSTITUTO CHICO MENDES DE CONSERVAÇÃO E BIODIVERSIDADE - ICMBIO. Relatório anual de rotas e áreas de concentração de aves migratórias no Brasil. Cabedelo: CEMAVE/ICMBio. 2016.
- INSTITUTO CHICO MENDES DE CONSERVAÇÃO E BIODIVERSIDADE - ICMBIO. Relatório de áreas de concentração de aves migratórias no Brasil. 4. ed. Cabedelo: CEMAVE/ICMBio. 2022.
- MONNE, I. *et al.* Emergence of a highly pathogenic avian influenza virus from a low-pathogenic progenitor. *Journal of Virology*, v. 88, p. 4375, 2014.
- NOGUEIRA, T. & PONCE, R. O vírus da gripe. *Revista de Ciência Elementar*, v. 9, p. 38. 2021.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Atualização epidemiológica: surtos de influenza aviária causados por influenza A(H5N1) na Região das Américas. OPAS, 2023.
- REISCHAK, D. Vírus da influenza aviária: monitoramento em aves de subsistência criadas no entorno de sítios de aves migratórias no Brasil [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2016.
- SHRINER, S.A. & ROOT, J.J. A review of avian influenza A virus associations in synanthropic birds. *Viruses*, v. 12, p. 1209, 2020.
- SIMANCAS-RACINES, A. *et al.* Avian influenza: strategies to manage an outbreak. *Pathogens*, v. 12, p. 610, 2023.
- VENKATESH, D. *et al.* Avian influenza viruses in wild birds: virus evolution in a multihost ecosystem. *Journal of Virology*, v. 92, e00433-18, 2018.

ÍNDICE REMISSIVO

- Acidente 138
Angiostrongylus cantonensis 193
Angiostrongylus costaricensis 193
Anticorpos antinucleares 23
Aranhas 138
Atenção farmacêutica 66
Aves silvestres 214
- Brasil 214
- Caatinga 39
Calcificações 1
Cistos 1
Coeficiente de Gini 182
Coinfecção 130, 205
Controle alternativo 39
Controle de doenças transmissíveis 171
Covid-19 30, 98
Crianças 107
Cuidados de enfermagem 107
- Dengue 171, 182
Dengue hemorrágica 182
- Epidemiologia 23, 53, 138, 171
- Febre 150
Febre do Mediterrâneo 150
Fisiopatologia 15
- Gestante 30
- HBV 205
Hepatite 117
HIV 76, 130, 205
- Imunossupressão 76
Incidência 117
Infecções por nematoides 193
Influenza A 214
Itraconazol 9
- Leishmaniose visceral 130
- Malária 161
Manejo 53
Medicina 150
Medicina tropical 161
Micose sistêmica 9
Mycobacterium tuberculosis 15, 66
- Óbitos 30
- Paracoccidiodomicose 9
Parasitose intestinal 107
Plasmodium 161
População 88
Prevalência 117
- SARS-CoV-2 23
Saúde animal 39
Série temporal 98
Sífilis congênita 53, 98
Síndrome da imunodeficiência adquirida 76
- Tratamento 1
Tuberculose 66, 88
Tuberculose pulmonar 15
- Vulnerabilidade 88