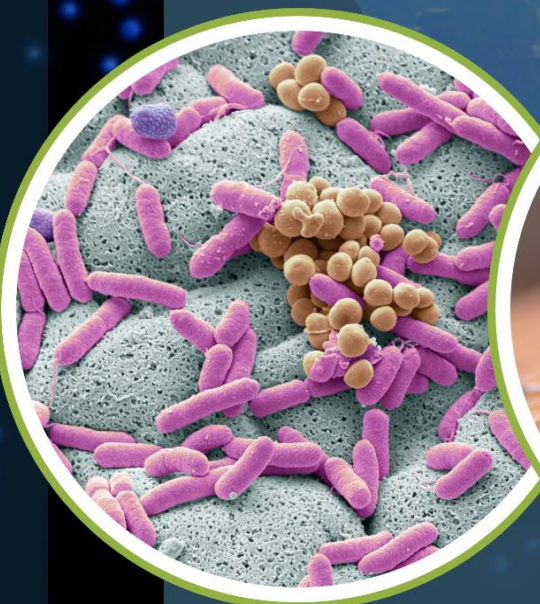

EDIÇÃO VII

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas
Camilla Castro de Almeida



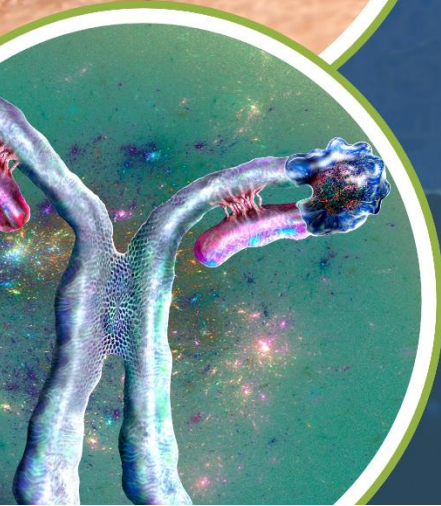
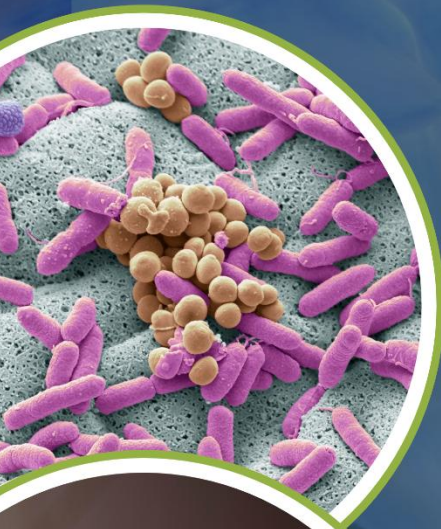
Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas

Camilla Castro de Almeida



2025 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. Aline de Oliveira Brandão

(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)

Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

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)

Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

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

Grace Tomal

(Universidade Estácio de Sá, Cruzeiro do Sul, Instituto Líbano)

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado

(Universidade Federal do Piauí - PI)

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

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Saulo Barreto Cunha dos Santos

(Universidade Federal do Rio Grande do Norte - RN)

Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

(Editora Pasteur, PR, Brasil)

F866 FREITAS, GUILHERME BARROSO LANGONI DE

Imunologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias.

FREITAS, G.B.L. de; ALMEIDA, C.C. - Irati: Pasteur,
22/09/2025.

1 livro digital; 95 p.; ed. VII; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-284-0

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-284-0>

1. Medicina 2. Parasitologia. 3. Doenças Infecciosas.

I. Título.

CDD 610

CDU 61

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

Prefácio

A imunologia e as doenças infecciosas e parasitárias representam áreas de estudo fundamentais para a compreensão da saúde pública, especialmente em contextos marcados por desigualdades sociais e geográficas, como o Brasil. Este livro, fruto da colaboração de diversos especialistas da área médica, apresenta uma análise aprofundada e atualizada sobre essas questões, reunindo conhecimentos que são essenciais tanto para acadêmicos quanto para profissionais de saúde.

Organizado em uma série de capítulos que abordam desde doenças endêmicas como a tuberculose, hanseníase e dengue, até condições mais raras e complexas como a esporotricose conjuntival felina e as infecções associadas ao HIV, este livro é um esforço coletivo para compartilhar experiências clínicas e resultados de pesquisas que refletem a realidade brasileira e mundial. Além disso, ele oferece uma visão crítica sobre os desafios diagnósticos e terapêuticos enfrentados na prática médica diária, enfatizando a importância do diagnóstico precoce, do manejo clínico adequado e da conscientização sobre essas doenças.

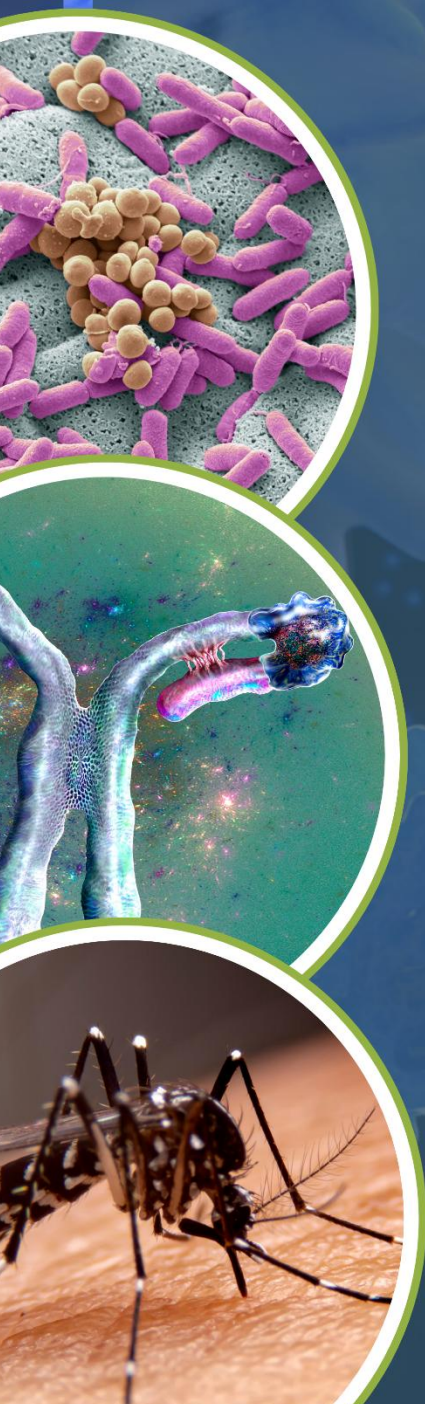
Ao longo dos capítulos, são explorados não apenas os aspectos epidemiológicos e clínicos, mas também as interações imunológicas que determinam o curso das infecções e o impacto das intervenções terapêuticas. O uso de tecnologias emergentes, como a CRISPR Cas9 para o tratamento do HIV, é discutido, mostrando como a inovação pode abrir novas possibilidades para o tratamento de doenças complexas.

Este livro também se destaca por incluir análises de problemas de saúde pública em regiões específicas, como a prevalência de tuberculose em Belém-PA e os padrões epidemiológicos de leishmaniose no Pará. Tais estudos oferecem uma contribuição valiosa para a compreensão das variáveis regionais que influenciam a propagação e o controle de doenças infecciosas e parasitárias.

Em nome da Editora Pasteur, expressamos nosso sincero agradecimento a todos os autores e colaboradores que contribuíram para a realização desta obra. Esperamos que este livro seja uma fonte de conhecimento e inspiração para todos aqueles que se dedicam ao estudo e ao combate das doenças infecciosas e parasitárias, contribuindo para o avanço da ciência e para a melhoria da saúde pública em nosso país.

Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Dr. Prof. Dpto de Farmacologia e Terapêutica
Universidade Estadual de Maringá (UEM)
Diretor Científico do Grupo Pasteur

EDITORIA
P PASTEUR

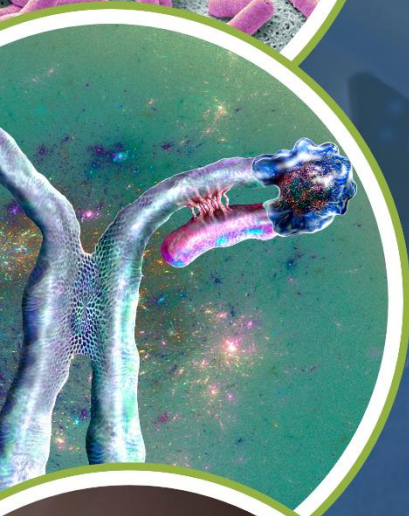
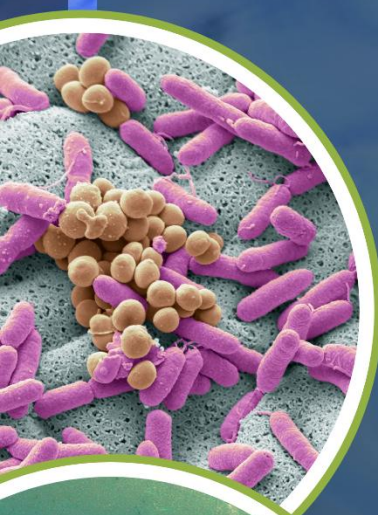


Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

Sumário

CAPÍTULO 1 - PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA	1
CAPÍTULO 2 - ESTRUTURA E FUNÇÃO DAS CÉLULAS IMUNES	8
CAPÍTULO 3 - ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DE INFECÇÕES POR HELMINTOS	13
CAPÍTULO 4 - IMPORTÂNCIA DA CONSULTA DE ENFERMAGEM NO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: RELATO DE EXPERIÊNCIA	28
CAPÍTULO 5 - FEBRE DE OROPOUCHE: UMA ARBOVIROSE COM COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO	33
CAPÍTULO 6 - HEPATITES VIRAIS B E C: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	42
CAPÍTULO 7 - CRIPTOCOCOMA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTES IMUNOCOMPETENTES: UM DESAFIO DIAGNÓSTICO	53
CAPÍTULO 8 - DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS: AVANÇOS E DESAFIOS NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO	64
CAPÍTULO 9 - INFECÇÕES POR VÍRUS RESPIRATÓRIOS SAZONAIS E O PAPEL DAS VACINAS	76
CAPÍTULO 10 - INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DO HPV EM TERRITÓRIO BRASILEIRO	85



Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

Capítulo 1

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA

LÍGIA LUANA FREIRE DA SILVA¹
LUANA MENDES DOS SANTOS²
TAINARA VILANI³
ANA CAROLINA ROSA DE ALMEIDA⁴
NICOLE GABRIEL GIUZILINI⁵
BRUNA APARECIDA PIRES SALGADO⁶
REBECA ALVES BELO⁷
EDUARDA CAROLINE FERREIRA BATALHA⁸
RAFAELA DEL PICCOLO CAMPOS⁵
LAIS DELGADO SALTARA⁹
HELOÍSA BELINATI PEREIRA PEREZ¹⁰
RAFAELLA TEIXERA MARQUES⁵
LAURA SILVA DE CARVALHO QUININTO⁷

1. Discente - Universidade Nove de Julho.
2. Discente - Universidade de São Paulo.
3. Discente - Universidade Luterana do Brasil.
4. Discente - Universidade Federal Fluminense.
5. Discente - Universidade Santo Amaro.
6. Discente - Universidade Federal de São João Del Rei.
7. Discente - Universidade Cidade de São Paulo.
8. Discente - Faculdade Atenas.
9. Discente - Faculdade de Medicina São José do Rio Preto.
10. Discente - Centro Universitário Ingá.

Palavras-chave

Leishmaniose; Leishmaniose Visceral; Alterações Cutâneas.

DOI: 10.59290/5519422400

INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é classificada como uma doença infecciosa negligenciada, prevalente em países subdesenvolvidos, atingindo majoritariamente indivíduos em situação de vulnerabilidade e com acesso limitado aos serviços de saúde. No Brasil, a LTA é uma zoonose de transmissão vetorial de notificação compulsória e apresenta ampla distribuição territorial. Trata-se de uma das dermatoses infecciosas com maior potencial de provocar deformidades permanentes e consequências psicossociais, o que a torna relevante tanto no campo da dermatologia quanto na saúde coletiva. O estigma associado às lesões visíveis interfere diretamente na qualidade de vida, autoestima e integração social dos pacientes.

O objetivo do artigo foi descrever o perfil epidemiológico da leishmaniose cutânea no Brasil, considerando distribuição geográfica, características sociodemográficas e evolução temporal dos casos no período de 2019 a 2023.

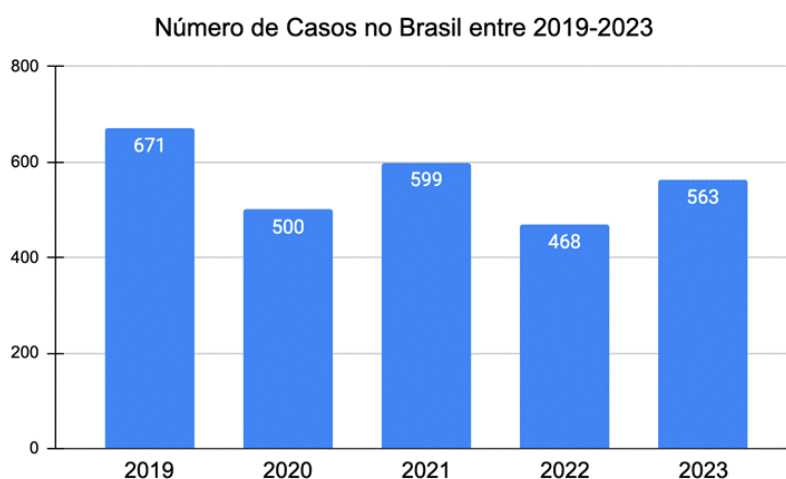
MÉTODOS

Estudo descritivo e exploratório com abordagem quantitativa, baseado na análise de dados secundários obtidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), disponível no portal DATASUS - Tabnet Linux: 2.4. Foram selecionadas variáveis como faixa etária, sexo, cor/raça e região de residência. Os dados foram organizados em gráficos e tabelas para facilitar a análise e interpretação.

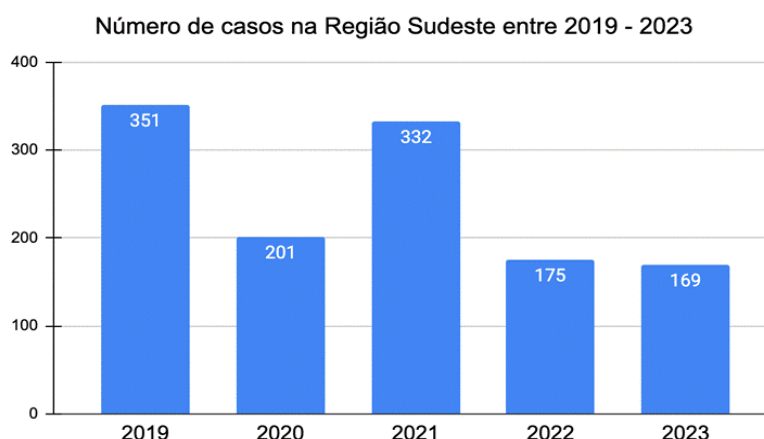
RESULTADOS

A análise evidenciou maior concentração de casos nas regiões Sudeste e Nordeste, seguidas pelas regiões Norte e Centro-Oeste, sendo o Sul a área de menor incidência (**Gráfico 1.1**). Essa distribuição evidencia disparidades regionais, provavelmente influenciadas por fatores como clima, cobertura vegetal, presença do vetor e condições socioeconômicas. A região Sudeste, apesar de urbanizada, ainda apresenta bolsões de pobreza e áreas rurais propícias à transmissão (**Gráfico 1.2**).

Gráfico 1.1 Distribuição dos casos no Brasil, entre 2019 a 2023



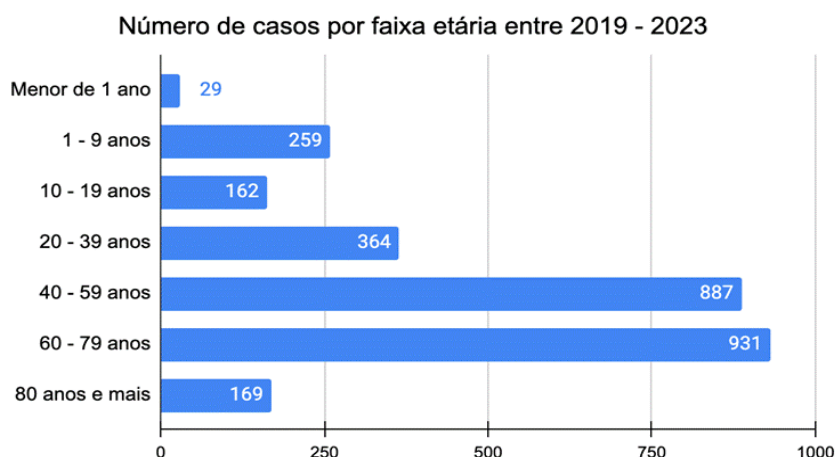
Fonte: DATASUS.

Gráfico 1.2 Distribuição dos casos na Região Sudeste, entre 2019 a 2023

Fonte: DATASUS.

Em relação à faixa etária, observou-se maior incidência entre 40-59 e 60-79 anos, indicando maior vulnerabilidade entre adultos e idosos.

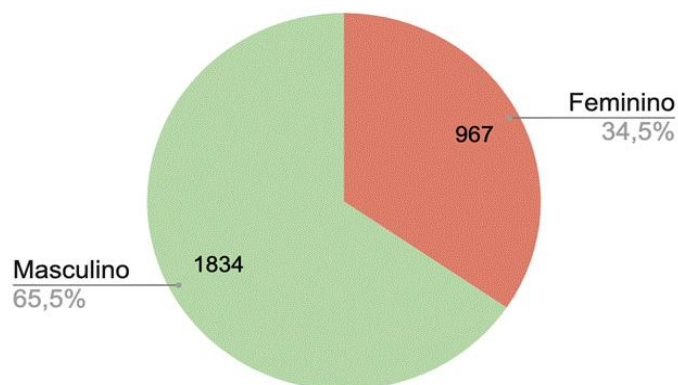
Tal padrão pode estar associado a atividades laborais que envolvem exposição ao vetor, especialmente em áreas rurais e de mata, como agricultura, pecuária e extrativismo (**Gráfico 1.3**).

Gráfico 1.3 Distribuição dos casos por faixa etária, entre 2019 a 2023

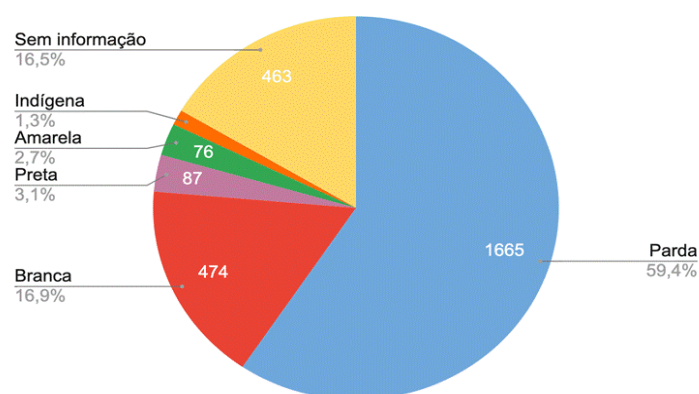
Fonte: DATASUS.

Quanto ao sexo, a predominância de casos entre homens reforça a hipótese de que a ocupação e os hábitos de exposição ao ambiente natural são determinantes importantes (**Gráfico 1.4**). Homens estão mais frequentemente envolvidos em atividades externas de risco, o que os torna mais suscetíveis à picada do flebotômio.

No que tange à cor/raça, os dados revelam que pessoas pardas apresentaram maior incidência, o que pode refletir desigualdades sociais persistentes no Brasil (**Gráfico 1.5**). Essa população, em sua maioria, reside em áreas periféricas, com menor acesso a serviços de saúde, saneamento e educação, o que contribui para a perpetuação do ciclo da doença.

Gráfico 1.4 Distribuição dos casos por sexo, entre 2019 a 2023

Fonte: DATASUS.

Gráfico 1.5 Distribuição dos casos por raça, entre 2019 a 2023

Fonte: DATASUS.

A evolução temporal dos casos apresentou picos em 2019, 2021 e 2023, com redução em 2020 e 2022 (**Gráfico 1.6**). A queda em 2020 pode estar relacionada à pandemia de Covid-19, que desviou recursos e atenção dos serviços de vigilância e controle de endemias, além de prejudicar a capacidade de diagnóstico e o acesso à atenção básica. A retomada do crescimento em 2021 e 2023 reforça a fragilidade dos programas de controle, especialmente em contextos de instabilidade política e econômica.

DISCUSSÃO

A análise do perfil epidemiológico da LTA no Brasil revela padrões consistentes que refletem não apenas a dinâmica biológica da doença,

mas também as desigualdades sociais e regionais que influenciam sua distribuição e impacto. A predominância de casos em homens, especialmente na faixa etária de 20 a 39 anos, e a concentração em áreas rurais e de baixa escolaridade indicam que fatores ocupacionais e socioeconômicos desempenham um papel crucial na exposição ao vetor e no acesso ao diagnóstico e tratamento adequados.

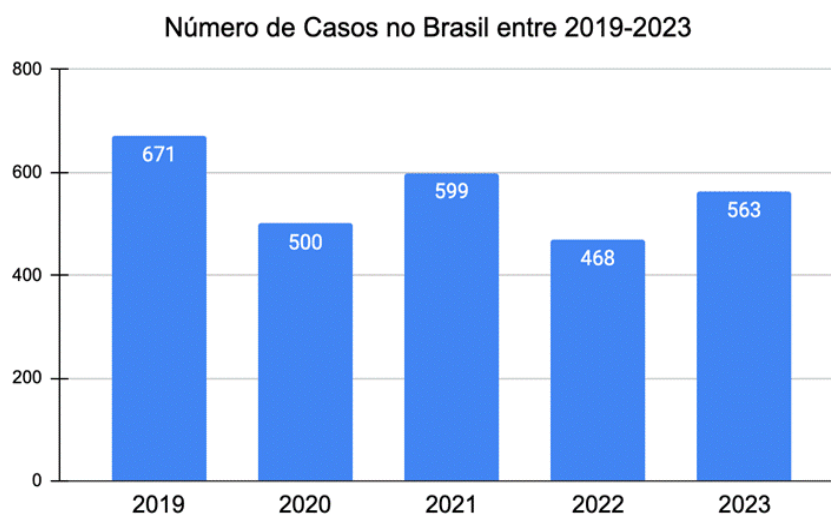
Fatores determinantes e condições de vulnerabilidade

A alta incidência de LTA nas regiões Norte e Nordeste está intimamente ligada às condições ambientais e socioeconômicas dessas áreas. O desmatamento, a expansão da fronteira agrícola e a urbanização desordenada favorecem

a proliferação do vetor, o flebotomíneo, e aumentam o contato entre humanos e reservatórios animais. Além disso, a falta de infraestrutura

básica, como saneamento e acesso a serviços de saúde, contribui para a manutenção da transmissão da doença.

Gráfico 1.6 Distribuição dos casos por raça, entre 2019 a 2023



Fonte: DATASUS.

Estudos recentes destacam que a LTA afeta predominantemente indivíduos de cor parda e preta, com baixa escolaridade, refletindo as desigualdades raciais e educacionais no Brasil. Esses fatores estão associados à maior vulnerabilidade, tanto pela dificuldade de acesso a informações sobre prevenção quanto pela menor procura por serviços de saúde devido a barreiras econômicas e geográficas.

Impacto da pandemia de Covid-19

A pandemia de Covid-19 teve um impacto significativo nas estratégias de controle da LTA. A priorização de recursos para o enfrentamento da pandemia resultou na redução das atividades de vigilância e controle de doenças endêmicas, incluindo a LTA. Isso pode ter contribuído para o aumento de casos em 2021 e 2023, evidenciando a necessidade de políticas públicas que integrem o controle de doenças emergentes e endêmicas, garantindo a continuidade das ações de saúde pública.

Estratégias de controle e prevenção

Para enfrentar os desafios impostos pela LTA, é essencial adotar uma abordagem integrada que envolva ações de vigilância epidemiológica, controle do vetor, educação em saúde e melhoria das condições de vida da população. A implementação de programas de controle ambiental, como o manejo adequado de resíduos e a eliminação de criadouros do vetor, é fundamental. Além disso, a capacitação contínua de profissionais de saúde e a promoção de campanhas educativas podem aumentar a conscientização da população sobre as formas de prevenção.

A utilização de tecnologias geoespaciais para monitorar a distribuição da doença e identificar áreas de risco pode otimizar as ações de controle, permitindo uma resposta mais rápida e eficaz. A colaboração entre diferentes níveis de governo e a participação comunitária são essenciais para o sucesso dessas estratégias.

CONCLUSÃO

A análise do perfil epidemiológico da leishmaniose cutânea no Brasil entre 2019 e 2023 revela um cenário de desigualdades regionais e sociais, com maior prevalência da doença em homens pardos entre 40 e 79 anos, residentes nas regiões Sudeste e Nordeste. A evolução temporal irregular e os efeitos da pandemia de Covid-19 reforçam a fragilidade dos sistemas de vigilância e controle.

A leishmaniose cutânea continua sendo um desafio de saúde pública no Brasil. A atuação governamental deve ser fortalecida com medidas sustentáveis baseadas em dados qualificados e em ações intersetoriais, visando à promoção da equidade em saúde. É urgente garantir a melhoria da notificação, vigilância ativa, educação continuada de profissionais e o envolvimento das comunidades afetadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCANFÔR, K.C.M. *et al.* Perfil epidemiológico dos casos notificados de leishmaniose tegumentar americana em Porto Nacional no período de 2018 a 2022. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, p. 31739, 2023. doi: 10.34119/bjhrv6n6-398.

ALENCAR, B.F.P. & FIGUEIREDO, I.A. Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no estado do Maranhão no período de 2015 a 2017. *Revista de Investigação Biomédica*, v. 10, p. 243, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde: volume único. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

Capítulo 2

ESTRUTURA E FUNÇÃO DAS CÉLULAS IMUNES

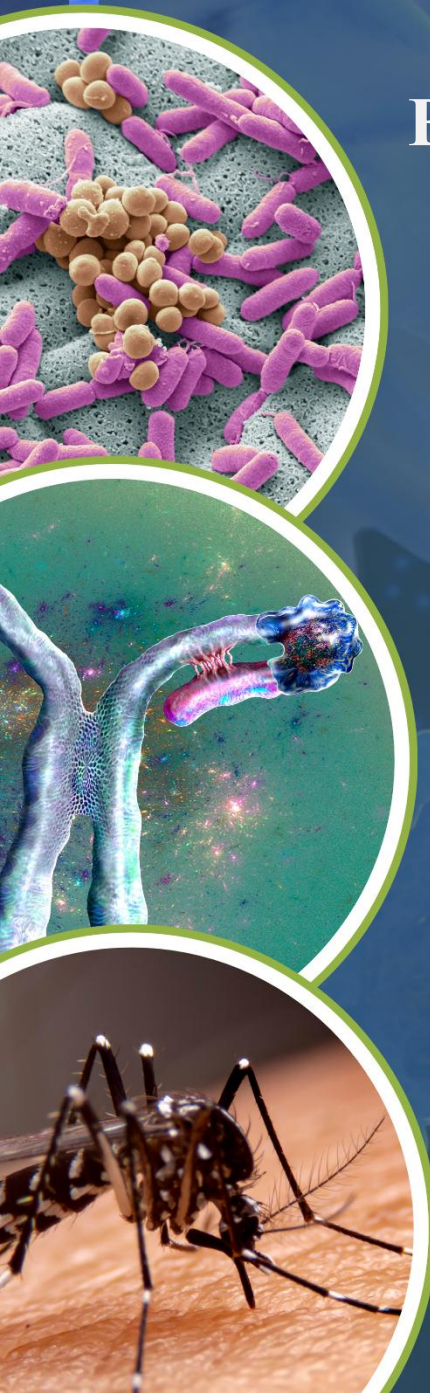
MARIA EDUARDA ROCHA LIBOREIRO DINIZ¹
EMILY VIANA MORAES¹

1. Discente – Curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH).

Palavras-chave
Imunidade; Células Imunes; Fagocitose.

DOI: 10.59290/0029175602

EP EDITORA
PASTEUR



INTRODUÇÃO

A imunidade inata (natural ou nativa) é essencial para defesa inicial, sendo mediada por mecanismos que já estão prontos antes da infecção. Já a imunidade adaptativa é estimulada pela exposição a agentes infecciosos e que aumentam em magnitude e capacidade com repetições, ou seja, é “adaptação”. A resposta imune consiste em um conjunto de reações desencadeadas pela presença de microrganismos invasores ou moléculas reconhecidas como não próprias pelo organismo, independentemente das consequências fisiológicas ou patológicas decorrentes. Nesse processo, atuam diversas células do sistema imune, as quais apresentam distintas características estruturais e desempenham funções específicas na identificação e eliminação dos agentes agressores (SOUSA, 2019; SILVA *et al.*, 2020; FERREIRA & AL-CANTARA, 2018).

O objetivo do estudo é realizar uma revisão da literatura acerca da estrutura morfológica e da funcionalidade das principais células do sistema imunológico, com ênfase nos mecanismos de reconhecimento de antígenos, ativação celular, comunicação entre os componentes celulares e sua atuação integrada nas respostas imune inata e adaptativa frente a agentes patogênicos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de abril a julho de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Medline e SciELO. Foram utilizados os descritores: “Células do Sistema Imune”, “Imunidade Inata” e “Imunidade Adaptativa”. Desta busca, foram encontrados 87 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período

de 2000 a 2025, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e meta-análise e que estivessem disponíveis na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada ou que não atendiam aos critérios de inclusão mencionados.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 29 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, organizados em categorias temáticas abordando: a) classificação estrutural e funcional das células imunológicas; b) mecanismos de reconhecimento e ativação celular; c) interação entre células na resposta imune inata e adaptativa; e d) implicações clínicas do funcionamento celular no contexto imunológico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A resposta imune representa um conjunto de mecanismos celulares e moleculares altamente especializados, cuja finalidade é identificar e eliminar elementos estranhos ao organismo, tais como microrganismos patogênicos, toxinas e células anômalas. Esta complexa rede de defesa é composta por células com funções distintas, que atuam de maneira coordenada, tanto na resposta inata, imediata e inespecífica, quanto na resposta adaptativa, caracterizada por sua especificidade e memória imunológica (ABBAS *et al.*, 2017).

No contexto da imunidade inata, destacam-se os fagócitos, especialmente neutrófilos e macrófagos, que constituem a primeira linha de defesa contra invasores. Essas células são especializadas na ingestão e destruição de microrganismos por meio do processo de fagocitose, além de atuarem na remoção de detritos celulares. A ação dos fagócitos vai além da simples

destruição de patógenos: eles também secretam citocinas e outros mediadores inflamatórios que promovem o recrutamento e a ativação de outras células imunológicas, exercendo, assim, importante papel na regulação da resposta inflamatória (COELHO, 2003).

Os neutrófilos, que representam a maior proporção dos leucócitos circulantes, são células de vida curta, mas de resposta rápida. Apresentam núcleo multilobulado e citoplasma com grânulos ricos em enzimas hidrolíticas e peptídeos antimicrobianos. Sua produção ocorre na medula óssea, sendo regulada por fatores estimuladores de colônias, e sua migração para tecidos infectados é um evento essencial na resposta inflamatória aguda (JANWAY *et al.*, 2002).

Os monócitos, por sua vez, circulam no sangue e se diferenciam em macrófagos ao migrarem para os tecidos. Esses macrófagos exercem papel central na imunidade inata e adaptativa, participando da fagocitose, da apresentação de antígenos aos linfócitos T e da liberação de mediadores inflamatórios. Dependendo do estímulo recebido, os macrófagos podem adotar diferentes perfis funcionais, como a ativação clássica, com maior capacidade microbicida, ou a ativação alternativa, voltada ao reparo tecidual e à modulação da inflamação (MURPHY & WEAVER, 2016). Em determinados tecidos, os macrófagos adquirem características específicas, como as células de Kupffer no fígado, as micróglia no sistema nervoso central e os macrófagos alveolares nos pulmões.

Além dos fagócitos, outras células granulares participam da resposta imune, notadamente os mastócitos, basófilos e eosinófilos. Essas células compartilham a presença de grânulos citoplasmáticos contendo mediadores inflamatórios como histamina, proteoglicanos e enzimas lisossômicas. Os mastócitos, localizados principalmente na pele e nas mucosas, desempenham

papel crucial nas reações alérgicas e na defesa contra parasitas, sendo ativados por ligação de anticorpos IgE a receptores de alta afinidade em sua membrana (ROITT *et al.*, 2011).

Os basófilos, embora menos numerosos, compartilham características funcionais com os mastócitos e são recrutados para tecidos durante reações alérgicas e parasitárias. Os eosinófilos, por sua vez, são efetores importantes na resposta contra helmintos, possuindo grânulos com enzimas citotóxicas que, embora eficazes contra parasitas, podem causar dano ao tecido hospedeiro (ABBAS *et al.*, 2017).

Um componente fundamental da integração entre os sistemas inato e adaptativo é a atuação das células apresentadoras de antígenos (APCs). Essas células capturam, processam e apresentam fragmentos antigênicos às células T, iniciando a resposta adaptativa. Entre elas, as células dendríticas são as mais eficazes na ativação de linfócitos T ingênuos, destacando-se por sua capacidade de reconhecer padrões moleculares associados a patógenos e migrar para linfonodos, onde apresentam os antígenos por meio de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (COELHO, 2003).

As células dendríticas subdividem-se em diferentes populações com funções distintas. As células dendríticas clássicas estão presentes em epitélios e parênquimas, migrando para linfonodos após o reconhecimento de microrganismos. As células dendríticas plasmocitoides são especializadas na detecção de vírus e na produção de interferons tipo I. Já as células dendríticas foliculares, localizadas nos folículos linfoides, não apresentam antígenos a células T, mas a linfócitos B, sendo fundamentais para a formação de centros germinativos e para a resposta humoral (JANWAY *et al.*, 2002).

Os linfócitos constituem o principal elemento da imunidade adaptativa. São células altamente especializadas, dotadas de receptores

para antígenos gerados por recombinação somática, o que confere especificidade e diversidade à resposta imune. Os linfócitos B são responsáveis pela imunidade humoral, já que produzem anticorpos após diferenciação em plasmócitos. Já os linfócitos T reconhecem antígenos apresentados por moléculas de MHC e exercem funções auxiliares, citotóxicas ou regulatórias (MURPHY & WEAVER, 2016).

Dentro da população de linfócitos T, destacam-se os linfócitos CD4⁺ (auxiliares), que secretam citocinas e coordenam a resposta imune; os linfócitos CD8⁺ (citotóxicos), que eliminam células infectadas; e os linfócitos T regulatórios, que atenuam respostas imunes para prevenir danos ao hospedeiro. Após ativação, os linfócitos proliferam e se diferenciam em células efetoras ou de memória. Estas últimas são capazes de persistir por longos períodos, proporcionando resposta rápida em futuras exposições ao mesmo antígeno (ROITT *et al.*, 2011).

A maturação dos linfócitos ocorre em órgãos linfoides primários. A medula óssea é o local de origem de todos os elementos celulares do sangue e da maturação inicial dos linfócitos B, enquanto o timo é responsável pela seleção e maturação dos linfócitos T. Já os órgãos linfoides secundários, como os linfonodos, o baço e os tecidos linfoides associados às mucosas, são os locais onde os linfócitos maduros encontram antígenos e iniciam as respostas imunes (ABBAS *et al.*, 2017).

O baço, por exemplo, é dividido em polpa vermelha e polpa branca. A primeira está envolvida na filtração de sangue e remoção de elementos envelhecidos, enquanto a segunda abriga células imunológicas responsáveis pela ativação da resposta adaptativa. O sistema linfático, por sua vez, atua na drenagem de antígenos e células entre os tecidos e os linfonodos, permitindo sua exposição aos linfócitos circulantes (COELHO, 2003).

CONCLUSÃO

O sistema imunológico humano representa um paradigma de complexidade biológica e integração funcional. As diversas populações celulares que o compõem, com destaque para os fagócitos, células apresentadoras de antígenos, células granulares e linfócitos, desempenham papéis complementares e interdependentes na manutenção da homeostase e na defesa contra agentes patogênicos. A divisão entre imunidade inata e adaptativa, embora conceitualmente útil, não constitui uma dicotomia absoluta, mas um *continuum* funcional, no qual mecanismos primários de reconhecimento e resposta se articulam com estratégias altamente específicas, moldadas pela exposição antigênica prévia.

A compreensão abrangente das propriedades fenotípicas e funcionais dessas células é indispensável não apenas para a elucidação dos mecanismos de defesa do hospedeiro, mas também para o entendimento das bases celulares e moleculares de diversas condições patológicas, como infecções persistentes, doenças autoimunes, estados de imunodeficiência e neoplasias hematológicas. Além disso, esse conhecimento é fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras, como a imunoterapia, a engenharia de células T, as vacinas personalizadas e os agentes biológicos moduladores da resposta imune. Dessa forma, o estudo aprofundado das células imunocompetentes e de suas interações constitui um alicerce indispensável para a prática biomédica contemporânea, bem como para o avanço das fronteiras do conhecimento em imunologia translacional e clínica. Em última instância, reconhecer e interpretar com precisão o funcionamento dessa rede celular intrincada é essencial para a formulação de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento de inúmeras doenças que afetam o ser humano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COELHO, L.C.B.B. *Imunologia básica*. São Paulo: Atheneu, 2003.

FONSECA, L.A.M. *et al.* *Imunologia: do básico à prática clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

GOLDSBY, R.A. *et al.* *Imunologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2008.

HABBAS, M.A.R. *Imunologia básica*. São Paulo: Manole, 2019.

JANWAY, C.A. *et al.* *Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

MADEIRA, H.M.F. *Imunologia: fundamentos*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2012.

MALE, D.K. *et al.* *Imunologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

ROITT, I.M. & DELVES, P.J. *Imunologia essencial*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

Capítulo 3

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DE INFECCÕES POR HELMINTOS

ELISÂNGELA RAMOS CASTANHA¹
GABRIEL PEDRO SILVA SARAIVA²
JULIANA ARNON SILVA DE OLIVEIRA²
MANOEL MARIANO DE LIMA BARBOSA²
LETÍCIA ARAÚJO CAMPOS ALEXANDRE²
MARIA BEATRIZ DE SOUZA RÊGO²
MARIA EDUARDA ALMEIDA MACHADO FERRAZ²
HANNY SUZETH MONTEIRO BARROS³
HYAGO FERNANDO DE BARROS CORREIA³
LÁVIA YASMMIM RAMOS DO COUTO SILVA³
LUÍSA DE MARILLAC SOUZA ARAÚJO³
MARIA CLARA SIQUEIRA DE ALBUQUERQUE³
JAQUELINE RODRIGUES DA SILVA³
LUANA EMANUELY DE BARROS SILVA³
MARIA VITÓRIA DOS SANTOS SILVA³

1. Docente – Curso de Medicina e Ciências Biológicas da Universidade de Pernambuco Campus Garanhuns.

2. Discente – Curso de Medicina da Universidade de Pernambuco Campus Garanhuns.

3. Discente – Curso de Ciências Biológicas da Universidade de Pernambuco Campus Garanhuns.

Palavras-chave

Helmintos; Imunomodulação; Imunopatologia.

DOI: 10.59290/2023029050

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

As infecções por helmintos continuam a representar um desafio importante para a saúde pública em escala global, atingindo predominantemente populações em regiões tropicais e subtropicais com condições socioeconômicas e sanitárias precárias (HENRY *et al.*, 2017). Essas infecções, causadas por vermes parasitários como nematoides, cestoides e trematódeos, são frequentemente persistentes e associadas à morbidade significativa, causando anemia, desnutrição e outras doenças crônicas, afetando o desenvolvimento físico e cognitivo, a capacidade de trabalho e a qualidade de vida de milhões de indivíduos vulneráveis (LO *et al.*, 2019).

O sistema imunológico humano desenvolveu respostas típicas para combater esses parasitas multicelulares sendo a interação entre eles complexa e multifacetada, variando consideravelmente dependendo da espécie do helminto e do estado imunológico do hospedeiro. De um lado, o hospedeiro mobiliza uma série de mecanismos imunes na tentativa de expulsar o parasita ou limitar seu crescimento e reprodução. De outro, os helmintos, de complexa biologia, estabeleceram uma relação evolutiva com seus hospedeiros, que resultou em mecanismos sofisticados de evasão e modulação imunológica, em muitos casos, subvertendo as respostas imunes para garantir sua sobrevivência e promover a cronicidade da infecção (MAIZELS & GAUSE, 2023). Essa interação complexa não apenas determina o curso da infecção, mas também tem profundas implicações na suscetibilidade do hospedeiro a outras condições, como alergias e doenças autoimunes (McSORLEY *et al.*, 2019). Além desses aspectos, é interessante refletir sobre a interface entre as infecções helmínticas e o microbioma do hospedeiro, que pode modular as respostas imunológicas locais e

sistêmicas. Este tem se revelado um campo fascinante e multidimensional, que visa explorar como a interação entre parasitas e microrganismos residentes pode modular as respostas imunológicas (ZAISS & HARRIS, 2016). Essa área de estudo destaca a complexidade da coevolução entre os helmintos e seus hospedeiros, revelando não apenas estratégias elaboradas de evasão imune por parte dos parasitas, mas também a capacidade do microbioma em influenciar a intensidade e a natureza da resposta imune (BROSSCHOT & REYNOLDS, 2018).

Estudos recentes também têm explorado as abordagens de imunoterapia baseada em helmintos. Esta área representa um dos campos mais inovadores e promissores da pesquisa translacional em imunologia. Inspirada pelo fato de que infecções por helmintos podem modular o sistema imunológico de maneira a reduzir respostas inflamatórias exacerbadas, essa abordagem investiga como os componentes secretados por esses parasitas podem ser isolados, caracterizados e reutilizados para tratar doenças autoimunes e inflamatórias (ALGHANMI *et al.*, 2024; SMALLWOOD *et al.*, 2017). Essas linhas de pesquisa abrem novas possibilidades para a integração de tratamentos convencionais com estratégias inovadoras, enfatizando a importância da coevolução e da imunomodulação.

Desta forma, espera-se que o conteúdo deste capítulo contribua para o avanço do conhecimento e inspire novas discussões e pesquisas que integrem abordagens multidisciplinares, envolvendo imunologia, biologia molecular, e ensaios clínicos. A contínua investigação nessa área abre caminho para inovações terapêuticas e preventivas que poderão transformar o manejo das helmintíases e de doenças associadas em âmbito global.

Este estudo tem como objetivo abordar os intrincados mecanismos imunológicos desenca-

deados durante as infecções helmínticas, abordando os principais componentes da resposta imune inata e adaptativa, as estratégias de evasão e modulação do sistema imune pelos parasitas, a imunopatologia associada, os efeitos imunomodulatórios dos helmintos em comorbidades e as perspectivas futuras para o desenvolvimento de intervenções, como vacinas e imunoterapias.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e Medline. Foram utilizados os descritores: "*helminths*", "*helminth infections*", "*immune response*", "*immunoregulation*", "*immunotherapy*" e termos de busca como "*helminth infection immune response*", "*Th2 immunity helminths*", "*eosinophils parasitic infection*", "*helminth immune evasion*" e variantes em português. Desta busca, foram encontrados 52 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão envolveram a seleção de artigos de revisão e pesquisas originais, nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2015 a 2025 disponibilizados na íntegra e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, descrevendo a resposta imunológica aos principais helmintos humanos. Foram priorizadas publicações recentes para refletir o estado atual do conhecimento, complementando com estudos clássicos quando necessário. 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, restaram 30 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa

para coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva abordando, de forma didática, os principais mecanismos imunológicos envolvidos nas infecções por helmintos, desde a ativação da resposta inata e adaptativa até as estratégias elegantes, porém prejudiciais, empregadas pelos parasitas para garantir sua sobrevivência; além de discutir avanços em vacinas e imunoterapias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A resposta imune contra helmintos: o domínio da imunidade tipo 2

Diferentemente da resposta imune a vírus e bactérias intracelulares, que é predominantemente do tipo 1 (Th1), ou a bactérias extracelulares e fungos, que pode envolver respostas Th17, a defesa contra helmintos é classicamente orquestrada pela resposta imune do tipo 2 (Th2). Essas respostas "Th2 típicas" são evolutivamente conservadas e criam um ambiente inflamatório focalizado nas superfícies de barreira (intestino, pele, pulmões) onde os helmintos residem, promovendo mecanismos de expulsão ou contenção do parasita, além de reparo tecidual (MAIZELS & GAUSE, 2023; FINLAY *et al.*, 2023; HENRY *et al.*, 2017).

Resposta imune inata: reconhecimento inicial e ativação da resposta Th2

O sistema imune inato é o primeiro a encontrar o helminto ou seus produtos. Os helmintos, em virtude de seu tamanho e estrutura complexa, desafiam os mecanismos de fagocitose típicos da imunidade inata. Por serem organismos de grande porte, não podem ser imediatamente internalizados por macrófagos ou neutrófilos. Em vez disso, sua presença ativa respostas mediadas por células como eosinófilos, mastócitos e basófilos. Essas células são recrutadas e ativadas principalmente por meio da via Th2, que, ao ser estimulada, promove a produção de

mediadores como histamina e enzimas proteolíticas, os quais contribuem para a tentativa de eliminação dos parasitas (GAZZINELLI-GUI-MARÃES & NUTMAN, 2018; MOTRAN *et al.*, 2018).

Além deste cenário, receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) presentes em células do sistema imune, como células dendríticas (DCs), macrófagos e células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2s), desempenham papel fundamental na detecção de moléculas associadas a patógenos (PAMPs) presentes na superfície dos helmintos, como glicanos complexos e lipofosfoglicanos, iniciando cascatas de sinalização que culminam na produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (TSUBOKAWA, 2023; BOUCHERY *et al.*, 2019). A natureza desses PAMPs e o microambiente de citocinas (por exemplo, IL-25, IL-33 e linfopoietina estromal tímica - TSLP, liberadas por células epiteliais danificadas) instruem as DCs a promover a diferenciação de linfócitos T CD4⁺ virgens em células T auxiliares do tipo 2 (Th2). As ILC2s também são fontes precoces e potentes de citocinas do tipo 2. Todavia, devido às adaptações evolutivas dos helmintos, a magnitude e a eficiência dessa resposta inata podem ser atenuadas, favorecendo o estabelecimento da infecção (MAIZELS & GAUSE, 2023; TSUBOKAWA, 2023).

Resposta imune adaptativa: enfoque na estimulação Th2

A resposta adaptativa aos helmintos é caracteristicamente inclinada para o perfil Th2, cuja ativação é crucial para a contenção destes parasitas. Neste contexto, pode-se destacar como elementos da resposta imune adaptativa: citocinas, células efectoras e imunoglobulina E (IgE).

Citocinas

Células T auxiliares Th2 ativadas produzem e secretam interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5) e interleucina-13 (IL-13), consistindo em evento central na orquestração do ambiente imunológico favorável à reação contra helmintos. A IL-4 é a citocina prototípica da resposta Th2. Induz a diferenciação de mais células Th2 (autoamplificação), promove a troca de classe de isotipo para IgE em linfócitos B, ativa macrófagos para o fenótipo alternativamente ativado (M2) expressando arginase-1 e estimula a proliferação de mastócitos. A IL-5 desempenha um papel fundamental no desenvolvimento, recrutamento, ativação, diferenciação e sobrevivência dos eosinófilos, uma linhagem celular crucial na defesa anti-helmíntica. A IL-13 compartilha muitas funções com a IL-4 devido ao uso de um componente receptor comum (IL-4R α). A IL-13 é particularmente importante para a indução da produção de muco pelas células caliciformes, o aumento da contratilidade da musculatura lisa (mecanismos de "varredura e expulsão" ou "*weep and sweep*"), a ativação de macrófagos M2 e a promoção da fibrose em infecções crônicas. Assim, a IL-13 atua na remodelação tecidual e potencializa a resposta anti-helmíntica (FINLAY *et al.*, 2023; HENRY *et al.*, 2017; HAMMAD & LAMBRECHT, 2015).

Outras citocinas, como a IL-9, também produzida por células Th2 (e Th9), contribuem para a expansão de mastócitos e a produção de muco. A IL-10 e o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), embora classicamente associados à regulação, podem ser produzidos em contextos de tipo 2 e influenciar a cronicidade e a patologia de infecções helmínticas (WYNN, 2015).

Células efetoras da resposta anti-helmíntica e IgE

Na imunidade anti-helmíntica, a resposta Th2 mobiliza um arsenal de células efetoras. Os eosinófilos desempenham papel central: essas células sanguíneas e teciduais granuladas respondem fortemente a infecções helmínticas e alergias. Sob estímulo de IL-5 e quimiocinas como a eotaxina (CCL11), os eosinófilos são recrutados e migram para os sítios de parasitismo, onde liberam suas proteínas catiônicas: proteína básica principal (MBP), proteína catiônica eosinofílica (ECP), neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) e peroxidase eosinofílica (EPO). Elas são liberadas no microambiente infectado e exercem efeitos citolíticos sobre os helmintos, sendo capazes de danificar diretamente a superfície de larvas e adultos dos helmintos (FINLAY *et al.*, 2023; YASUDA & KURODA, 2019; TWEYONGYERE *et al.*, 2016). Os eosinófilos também participam da citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), mediada por IgE ou IgG, contra a superfície do parasita. A presença elevada de eosinófilos é frequentemente correlacionada à eficácia da resposta imune em infecções helmínticas (TWEYONGYERE *et al.*, 2016).

Mastócitos e basófilos, por sua vez, expressam altas quantidades de receptores de alta afinidade para IgE (FcεRI) em sua superfície e contêm grânulos ricos em histamina e citocinas Th2 (como IL-4). A ligação cruzada destes receptores por antígenos helmínticos multivalentes desencadeia a degranulação, liberando mediadores pré-formados (histamina, proteases neutras) e sintetizados de novo (leucotrienos, prostaglandinas, citocinas). Esses mediadores amplificam a resposta Th2, aumentam a permeabilidade vascular, recrutam e ativam outras células imunes, como os eosinófilos, promovem a

contração da musculatura lisa e contribuem para a inflamação e expulsão do parasita. Basófilos, especificamente, também podem apresentar antígenos e fornecer IL-4 precocemente, promovendo a diferenciação Th2 (OBATA-NI-NOMIYA *et al.*, 2020; MUKAI *et al.*, 2017). Em resumo, eosinófilos, mastócitos, basófilos e IgE atuam em sinergia para atacar helmintos extracelulares, seja por danos diretos ou por amplificação da resposta inflamatória do tipo 2.

Macrófagos alternativamente ativados (M2) induzidos por IL-4 e IL-13 têm funções complexas. Eles podem participar da encapsulação e morte de alguns parasitas, mas também estão envolvidos no reparo tecidual e na supressão da inflamação, o que pode, paradoxalmente, favorecer a persistência do helminto e contribuir para a fibrose crônica (FINLAY *et al.*, 2023).

Os linfócitos B são induzidos pelas IL-4 e IL-13 a realizar a troca de classe de isotipo para a produção de anticorpos IgE. A IgE específica para antígenos de helmintos se liga aos FcεRI em mastócitos, basófilos e eosinófilos, "armando" estas células para uma rápida resposta após novo contato com o antígeno. A IgE é crucial para a degranulação de mastócitos e basófilos, desencadeando a liberação de mediadores inflamatórios e de citocinas que intensificam a resposta imune, bem como para a ADCC mediada por eosinófilos, contribuindo para a destruição ou contenção dos parasitas (LEKKI-JÓŹWIAK & BAŃSKA, 2023).

A interação entre essas células e mediadores cria um ambiente hostil ao parasita, embora, em muitos casos, a resposta adaptativa não seja suficiente para eliminação completa da infecção, levando à cronicidade que caracteriza muitas helmintíases.

Mecanismos de evasão e modulação imune por helmintos

No decorrer da coevolução, para sobreviver por longos períodos no hospedeiro imunocompetente, os helmintos desenvolveram sofisticadas estratégias para escapar ou manipular a resposta imune. Essas estratégias combinadas fazem com que muitos helmintos estabeleçam infecções crônicas de longa duração, frequentemente assintomáticas, apesar de uma resposta imune detectável e do grande porte do parasita (WIEDEMANN & VOEHRINGER, 2020; GAZZINELLI-GUIMARÃES & NUTMAN, 2018). Em outras palavras, o parasita simultaneamente ativa a resposta protetora do tipo 2 e implementa um “sistema de freios” imunológicos que o protege da eliminação completa. Entre os principais mecanismos de evasão imunológica dos helmintos estão:

1. **Mimetismo molecular e mascaramento antigênico:** alguns helmintos expressam moléculas semelhantes às do hospedeiro em sua superfície ou adquirem moléculas do hospedeiro, como albumina ou grupos sanguíneos, tornando-se menos “visíveis” ao sistema imune. Além disso, certos helmintos podem alterar seus antígenos de superfície ao longo do tempo ou durante diferentes estágios de desenvolvimento, ou mesmo perder seu tegumento externo para evadir o reconhecimento pelo sistema imunológico. Essa variação antigênica permite que os helmintos escapem da memória imune do hospedeiro e mantenham um ciclo crônico da infecção (CHULANETRA & CHAICUMPA, 2021; WIEDEMANN & VOEHRINGER, 2020)

2. **Secreção de produtos imunomoduladores (ESPs):** os helmintos secretam uma vasta gama de moléculas (proteínas, glicoproteínas, lipídios) que interferem ativamente na sinalização imunológica e em múltiplas etapas da resposta imune. Estes ESPs podem inibir a ativação e

maturação de células efectoras, como as células dendríticas, ou podem modular o perfil de citocinas para favorecer uma resposta menos agressiva. Além disso, essas moléculas podem atuar na inibição da apresentação de antígenos, induzir a apoptose de células imunes efectoras, degradar anticorpos ou componentes do complemento e neutralizar espécies reativas de oxigênio. Alguns ESPs podem inibir diretamente a quimiotaxia, adesão ou funções citotóxicas de neutrófilos e eosinófilos, ou modular a ativação de macrófagos (VARYANI *et al.*, 2023; WIEDEMANN & VOEHRINGER, 2020).

3. **Indução de respostas regulatórias:** componentes dos helmintos promovem ativamente a expansão e/ou diferenciação de linfócitos T reguladoras (Tregs), que produzem citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TGF- β . Estas citocinas suprimem as respostas efectoras Th1, Th2 e Th17, criando um ambiente anti-inflamatório que pode minimizar os danos teciduais, mas ao mesmo tempo suprime respostas efetivas que poderiam eliminar os parasitas, o que favorece a sobrevivência dos mesmos. Linfócitos B reguladores (Bregs), produtores de IL-10, também foram implicados. Esse equilíbrio delicado é decisivo na manutenção da cronicidade das helmintíases (CHULANETRA & CHAICUMPA, 2021; GAZZINELLI-GUIMARÃES & NUTMAN, 2018).

Imunopatologia associada às infecções por helmintos

Apesar do aspecto protetor, a resposta imune a helmintos pode causar lesões ao próprio hospedeiro. Embora essencial para o controle parasitário, a persistência e a intensidade da resposta imune podem levar a efeitos adversos e danos teciduais, contribuindo significativamente para a patologia e morbidade associadas às helmintíases. A extensão da imunopatologia

depende da espécie do helminto, da carga parasitária, da localização da infecção e da resposta imune individual do hospedeiro. Aspectos centrais neste contexto incluem a formação de granulomas e fibrose (VARYANI *et al.*, 2023).

Em resposta à presença persistente dos parasitas, em muitas infecções helmínticas, notavelmente na esquistossomose (causada por *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*), os ovos do parasita depositados nos tecidos do hospedeiro (fígado, bexiga) induzem uma intensa reação inflamatória crônica, levando à formação de granulomas. Os granulomas são estruturas organizadas de células imunes, compostas por macrófagos, linfócitos e outras células inflamatórias, como os eosinófilos, que tentam isolar e destruir o patógeno. Embora seja um mecanismo de contenção, a formação crônica de granulomas e a subsequente deposição de colágeno por fibroblastos ativados (em parte por IL-13 e macrófagos M2) resultam em fibrose e disfunção tecidual, contribuindo para complicações clínicas. No fígado, por exemplo, os granulomas podem levar à hipertensão portal, ascite e varizes esofágicas; na bexiga, pode causar hidronefrose e aumentar o risco de câncer de bexiga. Em outras helmintíases, ocorrem formas similares de imunopatologia como nódulos pulmonares em infecções por *Paragonimus*, granulomas teciduais em onchocercose, ou fibrose intestinal por ascaridíase crônica (WIEDEMANN & VOEHRINGER, 2020; TWEYONGYERE *et al.*, 2016).

A cicatrização tecidual é uma consequência comum de muitas infecções helmínticas crônicas, resultante da tentativa do hospedeiro de reparar o dano no tecido induzido pelo parasita e pela inflamação persistente. Citocinas como IL-13 e TGF- β são atores-chave neste processo, promovendo a ativação de fibroblastos e a deposição excessiva de matriz extracelular, o que

leva ao desenvolvimento de fibrose. Essa remodelação tecidual pode comprometer a função dos órgãos afetados e aumentar a morbidade associada às helmintíases (HAMMAD & LAMBRECHT, 2015).

A migração de larvas através dos tecidos, a presença física de vermes adultos em órgãos vitais e a liberação de enzimas e produtos metabólicos pelos parasitas podem causar dano tecidual direto. Indiretamente, a inflamação crônica, mesmo que modulada, pode levar a disfunções orgânicas, anemia e má absorção de nutrientes (RECKEL *et al.*, 2023; LO *et al.*, 2019).

De modo geral, o equilíbrio entre defesa contra o parasita e controle da inflamação é delicado: sem granulomas, a liberação de toxinas seria letal; porém, granulomas persistentes provocam danos teciduais irreversíveis. O **Quadro 3.1** compara alguns helmintos humanos importantes e os perfis imunológicos típicos associados a cada infecção.

Observa-se que, embora todas as infecções helmínticas desencadeiem, em maior parte, respostas Th2 e IgE, cada espécie tem particularidades no tipo de patologia imunológica e nos mecanismos de evasão. Por exemplo, *S. Mansoni* forma granulomas colagenosos e estimula macrófagos M2, enquanto nematelmintos intestinais como *Necator* provocam anemia sanguínea e podem reduzir a reatividade imune em reinfecções (JUMA AL-AMMASH *et al.*, 2024; WIEDEMANN & VOEHRINGER, 2020). Esses contrastes ilustram a diversidade das estratégias imunológicas envolvidas.

Imunomodulação induzida por helmintos e seu impacto em alergias e doenças autoimunes

Um dos aspectos mais intrigantes da imunologia das helmintíases é a capacidade desses parasitas de induzir uma forte regulação do sis-

tema imune do hospedeiro, que limita a inflamação. Observa-se, por exemplo, expansão de linfócitos T reguladores (Tregs) e de células B

reguladoras, concomitantemente a níveis elevados de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TGF- β (WIEDEMANN & VOEHRINGER, 2020).

Quadro 3.1 Perfil imunológico de infecções helmínticas

Espécie e tipo de helminto	Resposta imune predominante	Patologia/Imunopatologia	Mecanismos de evasão/regulação
<i>Schistosoma mansoni</i> (trematódeo)	Resposta Th2 robusta: IL-4, IL-5, IL-13; eosinofilia e altos níveis de IgE; ativação de macrófagos M2.	Formação de granulomas colagenosos ao redor dos ovos, levando a fibrose hepática e hipertensão portal.	Secreção de antígenos (ex: Omega-1) que polarizam Th2; estimula Tregs para limitar inflamação.
<i>Necator americanus</i> (nematelminto intestinal)	Resposta Th2: IL-5 e IL-13 durante migração larval; eosinofilia sanguínea; IgE elevado.	Anemia ferropriva (parasitas sugam sangue); sintomas gastrointestinais leves; em reinfeções diminuição de resposta inflamatória.	Secreção de enzimas anticoagulantes e proteases para sobrevivência; indução de IL-10/TGF- β regulatórios (modelo humano experimental mostrou IL-10 e TGF- β ↑).
<i>Ascaris lumbricoides</i> (nematelminto intestinal)	Resposta Th2/Th1 mista; eosinófilos e IgE específicos contra antígenos do verme adulto; IgE contra L3 larval inicial.	Larvas podem migrar pelos pulmões (larva migrans pulmonar) e causar inflamação local; adultos no intestino podem obstruir vias biliares em carga alta.	Laminina da cutícula e outros antígenos que modulam as DCs; indução de Tregs e IL-10 em infecções crônicas endêmicas (redução da alergia em cargas pesadas).
<i>Trichuris trichiura</i> (nematelminto intestinal)	Predominantemente Th2 (IL-13 é chave para expulsão); presença de IgE e eosinófilos no cólon.	Colite inflamatória em infecções volumosas (proctite e disenteria tricuriase); ou tolerância imunológica nos casos leves.	Antígenos somáticos modulam DCs para produzir IL-10; o parasita pode persistir por anos devido à resposta imune moderada.
<i>Wuchereria bancrofti</i> (nematelminto linfático)	Resposta Th2 (IL-4, IL-5), eosinofilia e IgE; porém, com forte produção de IL-10 e Tregs durante infecções crônicas.	Edema linfático progressivo (elefantíase) causado por danos nos vasos linfáticos e imunopatologia tecidual.	Wolbachia bacteriana endossimbiote estimula IL-10 e modula inflamação; antígenos helmínticos saturam receptores TLR levando à anergia imune.
<i>Echinococcus granulosus</i> (cestódeo larval)	Resposta Th2: IL-4/IL-5 e IgE elevados (cristais de Charcot-Leyden nas escórias de cistos); eosinófilos localizados.	Formação de grandes cistos hidáticos no fígado/pulmões; reações alérgicas potencialmente graves se cisto romper.	O cisto hidático produz moléculas anti-inflamatórias (glicoesfingolípídeos) que inibem Th1; estimula IL-10 e TGF- β locais para evitar destruição do cisto.

Esses fenômenos são parte da estratégia do parasita para garantir sua sobrevivência: ele “treina” o sistema imune do hospedeiro para reagir de forma mais tolerante. Muitos helmintos secretam moléculas específicas com função regulatória; como o mimético de TGF- β e proteínas (como cestatinas de vermes) que promovem a diferenciação de macrófagos reguladores e Tregs (SMALLWOOD *et al.*, 2017).

O resultado é um estado similar à tolerância imunológica vista em infecções virais latentes: o parasita persiste apesar da resposta imune robusta, porém, a inflamação excessiva é contida.

Em modelos murinos, quando a infecção por *S. mansoni* atinge estádios tardios, observa-se um aumento de células Treg produtoras de IL-10 no fígado, que colaboram para controlar a fibrose. Assim, a presença prolongada do helminto costuma promover uma “reprogramação” imune, na qual muitas vias inflamatórias (Th1, Th17) são suprimidas em favor de um perfil anti-inflamatório (WIEDEMANN & VOEHRINGER, 2020).

Os efeitos moduladores das helmintíases vão além da própria infecção, influenciando condições imunes sistêmicas do hospedeiro.

Epidemiologicamente, observou-se que populações expostas a helmintos têm menor prevalência de alergias e certas doenças autoimunes, reforçando a chamada “hipótese da higiene” que postula que a exposição a certos microrganismos e parasitas durante a evolução humana treinou o sistema imunológico a desenvolver respostas tolerantes, e que a diminuição dessa exposição em sociedades industrializadas pode ter contribuído para o aumento da prevalência de doenças inflamatórias crônicas. Por outro lado, a mesma modulação pode, em outros contextos, predispor à exacerbada produção de IgE e ao desenvolvimento de reações alérgicas (McSORLEY *et al.*, 2019). Desta forma, a interação dos helmintos com o sistema imune transcende a resposta exclusiva à infecção, exercendo impactos em outras condições clínicas.

Os mecanismos pelos quais os helmintos podem proteger contra alergias (doenças tipicamente mediadas por respostas Th2 exacerbadas) e autoimunidade (frequentemente mediadas por respostas Th1 e Th17 desreguladas) incluem o aumento da produção de IL-10 e TGF- β e pela expansão de Tregs e Bregs, a supressão da proliferação e função de células T efetoras autorreativas ou alergênicas, a modulação da função de células apresentadoras de antígenos para um fenótipo mais tolerante e a indução de anticorpos IgG4 bloqueadores (ALGHANMI *et al.*, 2024; SMALLWOOD *et al.*, 2017).

De fato, observa-se que pessoas infectadas por helmintos produzem altos níveis de IL-10 e anticorpos IgG4 bloqueadores, que diminuem a atividade de mastócitos e eosinófilos em alergias. Testes clínicos de “terapia por helmintos” (como ingestão de ovos de *Trichuris suis*) em pacientes com doença inflamatória intestinal ou esclerose múltipla mostraram segurança e indicação de melhora dos sintomas, embora resultados sejam ainda preliminares (HOSHINA *et al.*, 2021). Em suma, a modulação imunológica

produzida por helmintos pode ter efeitos colaterais benéficos para comorbidades alérgicas e autoimunes, destacando seu potencial como fonte de novas terapias.

Helmintíases e microbioma intestinal

A interação entre helmintos e a microbiota intestinal representa um campo de estudo crucial na imunologia, revelando mecanismos sofisticados de modulação da resposta imune do hospedeiro.

Estudos indicam que as infecções helmínticas alteram a composição e a diversidade do microbioma, e essas alterações, por sua vez, modulam a resposta imune tanto localmente (no intestino) quanto sistemicamente. Essa interação bidirecional não só afeta a suscetibilidade do hospedeiro a infecções e doenças inflamatórias, mas também contribui para o equilíbrio ou desequilíbrio imunológico em diversas condições clínicas (ZAISS & HARRIS, 2016).

A relação entre helmintos e microbiota é intrincada e envolve mecanismos de modulação direta e indireta. Os helmintos liberam uma variedade de moléculas excretórias e secretórias (ES) que interagem diretamente com as comunidades microbianas. Essas moléculas podem alterar o nicho intestinal, modificando a arquitetura da mucosa, influenciando a disponibilidade de nutrientes e criando microambientes que favorecem ou desfavorecem certas espécies bacterianas, secretar metabólitos e proteínas imunomoduladoras, como proteases, lipídeos e pequenas moléculas interferem na comunicação entre microrganismos e hospedeiro, promovendo uma resposta anti-inflamatória local, e interferir na barreira mucosa, onde a presença persistente de helmintos pode alterar a integridade da barreira mucosa, facilitando a translocação de microrganismos ou seus produtos, que atuam como sinais imunológicos (BROSCHOT & REYNOLDS, 2018).

Esses efeitos demonstram que os helmintos não apenas coexistem com o microbioma, mas ativamente moldam sua estrutura e função, com consequências diretas na imunidade do hospedeiro.

O microbioma, por sua vez, atua como um modulador crítico da resposta imune do hospedeiro. Os mecanismos incluem a produção de metabólitos imunomoduladores, como ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que possuem efeitos anti-inflamatórios e promovem a diferenciação de células T regulatórias (Tregs), atenuando a inflamação, a estimulação dos PRRs, onde componentes microbianos interagem com PRRs em células imunes, modulando a produção de citocinas e direcionando a natureza da resposta imune, e a estabilização da barreira mucosa, mantendo a integridade da barreira intestinal. Alterações induzidas por helmintos podem levar à disbiose, que pode exacerbar ou inibir a resposta imune local e sistêmica. Essa interação sugere que a composição e o equilíbrio do microbioma podem tanto potencializar quanto moderar os efeitos imunológicos desencadeados por infecções helmínticas (ZOU *et al.*, 2025; ZAISS & HARRIS, 2016).

A compreensão da interface entre infecções helmínticas e o microbioma abre novas possibilidades terapêuticas e preventivas ao evidenciar seu papel crucial na modulação das respostas imunológicas, tanto locais quanto sistêmicas. Esse conhecimento aponta para um cenário promissor no desenvolvimento de estratégias inovadoras, que integrem a restauração da microbiota com o uso de componentes imunomoduladores derivados dos helmintos. Tais abordagens podem ir além do tratamento das infecções, contribuindo para a prevenção de doenças inflamatórias e autoimunes e promovendo avanços significativos na medicina personalizada. Essa interação complexa reflete uma adaptação evo-

lutiva sofisticada, capaz de transformar desafios biológicos em oportunidades clínicas, com potencial para redefinir nossa compreensão das respostas imunes e da saúde global.

Perspectivas em vacinas anti-helmínticas

O desenvolvimento de vacinas eficazes contra helmintos representa um desafio significativo na imunologia parasitária, apesar dos avanços na compreensão das interações parasita-hospedeiro. As principais dificuldades residem na complexidade biológica dos helmintos, que possuem ciclos de vida multifacetados e um vasto repertório antigênico, e em sua notável capacidade de imunomodulação, que lhes permite evadir a resposta imune do hospedeiro e, conseqüentemente, minar a eficácia das vacinas. Além disso, a ausência de correlatos de proteção imunológica claros e a cronicidade das infecções naturais, que raramente induzem imunidade esterilizante completa, complicam a definição de alvos vacinais (LUNA & CAMPOS, 2020).

Apesar desses obstáculos, os avanços na imunologia molecular e na biotecnologia têm impulsionado a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas, com vários candidatos promissores em estudo, especialmente para doenças como esquistossomose, ancilostomíase e ascaridíase. As estratégias atuais não visam necessariamente a imunidade esterilizante, mas a redução da carga parasitária e da morbidade associada, o que já representaria um impacto significativo na saúde pública (PERERA & NDAO, 2021).

Diversos antígenos candidatos estão sendo investigados, incluindo proteínas de superfície, enzimas e produtos de secreção/excreção (ESPs) dos parasitas. As estratégias focam em abordagens que induzam uma resposta imune tipo 2 (Th2) controlada e eficaz, ou que combinem a indução de imunidade efetora com o bloqueio dos mecanismos de imunomodulação do

parasita. É crescente a evidência de que vacinas eficazes podem precisar induzir fortemente a via IL-4/IgE/basófilo para gerar proteção (PERERA & NDAO, 2021).

Para a esquistossomose, que é um dos principais focos de pesquisa, vacinas baseadas em cercárias atenuadas por radiação UV demonstraram potencial de proteção em modelos animais. Candidatos como a proteína recombinante 28-kDa glutathione S-transferase (rSh28GST), produzida em *Saccharomyces cerevisiae* e comercializada como Bilhvax, e a proteína Sm-p80 (calpaína), têm sido avaliados em ensaios clínicos. O rSh28GST mostrou imunogenicidade e redução parcial da proliferação de vermes e viabilidade de ovos, enquanto o Sm-p80 demonstrou eficácia profilática e terapêutica em roedores e babuínos, com proteção cruzada contra diferentes espécies de *Schistosoma*. Outro antígeno promissor é a Paramiosina (Pm), que tem sido estudada para proteção contra cercárias de *S. japonicum* (LUNA & CAMPOS, 2020). Esses avanços, embora não visem a erradicação completa, podem reduzir drasticamente a morbidade e melhorar a qualidade de vida em regiões endêmicas, onde a esquistossomose afeta milhões de pessoas e é a segunda doença parasitária mais devastadora socioeconomicamente, atrás apenas da malária.

Imunoterapia utilizando helmintos: uma nova fronteira terapêutica

A capacidade intrínseca dos helmintos de modular o sistema imune do hospedeiro tem aberto promissoras avenidas para o desenvolvimento de terapias inovadoras, especialmente no tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes. Essa modulação, que é um mecanismo evolutivo de evasão imune dos parasitas, está sendo transformada em uma ferramenta potencial terapêutica. O interesse nessa abordagem reside no paradoxo observado em diversos estudos:

populações com infecções helmínticas crônicas frequentemente exibem uma menor incidência de doenças autoimunes e alérgicas. Essa relação sugere que a exposição controlada a produtos helmínticos poderia 'reprogramar' o sistema imunológico, ensinando-o a evitar respostas hiperativas contra componentes próprios do organismo (McSORLEY *et al.*, 2019).

Duas abordagens principais têm sido exploradas na imunoterapia baseada em helmintos:

1. Terapia com helmintos vivos: consiste na administração controlada de ovos de helmintos específicos, como *Trichuris suis*, em ensaios clínicos para condições como doença inflamatória intestinal, esclerose múltipla e alergias. Embora os resultados sejam variáveis, alguns casos têm demonstrado efeitos encorajadores. No entanto, essa abordagem levanta questões éticas e de segurança, além de enfrentar resistência social (HOSHINA *et al.*, 2021).

2. Moléculas imunomoduladoras derivadas de helmintos: esta estratégia foca na identificação e caracterização de moléculas específicas secretadas ou excretadas pelos helmintos. A ideia é que essas moléculas, quando isoladas e administradas, possam mimetizar os efeitos benéficos da infecção helmíntica sem os riscos associados à infecção por um parasita vivo. A possibilidade de produzir essas moléculas de forma recombinante ou sintética abre caminho para o desenvolvimento de fármacos mais definidos, padronizados e seguros. Entre as moléculas imunomoduladoras mais estudadas, destacam-se (ALGHANMI *et al.*, 2024):

- ES-62: uma glicoproteína de *Acanthocheilonema viteae* que inibe a ativação de linfócitos B e T e modula a sinalização de receptores inflamatórios, como NF- κ B e MAPK. Em modelos de artrite reumatoide experimental, a ES-62 reduziu a severidade da doença, promovendo um perfil de resposta imune menos agressivo. Pequenas moléculas análogas à sua porção de

fosforilcolina também demonstraram atividade terapêutica em modelos de artrite e lúpus.

- Omega-1: uma ribonuclease tipo T2 derivada de ovos de *S. mansoni*. Ao ser capturada por células dendríticas, a Omega-1 degrada RNA, suprimindo a produção de IL-12 e a maturação das DCs, o que favorece a diferenciação de células T CD4⁺ para o perfil Th2, reduzindo a inflamação Th1/Th17.

- P28GST: uma glutathione-S-transferase de 28 kDa do *S. mansoni*. Em modelos de colite induzida, a vacinação com P28GST promoveu uma forte resposta Th2 eosinofílica, bloqueando respostas Th1/Th17 patogênicas e reduzindo a inflamação intestinal.

- AIP-2: uma proteína anti-inflamatória 2 de *Ancylostoma caninum*. Em modelo murino de asma alérgica, a AIP-2 suprimiu fortemente a inflamação das vias aéreas, induzindo células T reguladoras (Foxp3⁺) nos linfonodos mesentéricos.

Outras moléculas incluem fatores TGF- β -like (*Heligmosomoides polygyrus*), IPSE/alpha-1 (*Schistosoma*) e proteínas inibidoras de migração celular (*A. caninum*). Coletivamente, esses produtos atuam esgotando vias inflamatórias, reprogramando células dendríticas e macrófagos, e induzindo fenótipos imuno regulatórios (BOHNACKER *et al.*, 2020).

Essa estratégia apresenta vantagens significativas: aproveita mecanismos naturais de equilíbrio imunológico, pode tratar a causa da desregulação imune e, ao ser baseada em proteínas específicas, evita os riscos de infecções helmínticas ativas. Moléculas derivadas de helmintos podem funcionar como biológicos imunorreguladores altamente focalizados, com potencial menor de efeitos colaterais sistêmicos graves em comparação a imunossuppressores tradicionais.

No entanto, existem limitações consideráveis, como a dificuldade de padronização de do-

se e composição devido à variabilidade biológica, a resistência social a ensaios com vermes vivos e a possibilidade de efeitos adversos imprevistos. A resposta clínica nos pacientes tem sido heterogênea, influenciada por fatores genéticos e do microbioma do hospedeiro (HOSHINA *et al.*, 2021; BOHNACKER *et al.*, 2020).

Apesar desses desafios, a imunoterapia baseada em helmintos representa uma abordagem revolucionária para o manejo de doenças crônicas, transformando adversidades evolutivas em aliados no combate à inflamação e à autoimunidade. A compreensão dos mecanismos imunológicos dos helmintos guiará tanto o desenvolvimento de vacinas contra essas parasitoses quanto de novas imunoterapias para doenças autoimunes e alérgicas.

CONCLUSÃO

A compreensão dos aspectos imunológicos envolvidos nas infecções por helmintos revela a complexidade das interações entre parasita e hospedeiro. O predominante perfil Th2, aliado aos sofisticados mecanismos de evasão e modulação imunológica, evidencia como esses parasitas conseguem manter infecções crônicas, ao mesmo tempo em que desencadeiam imunopatologias que comprometem a saúde dos indivíduos afetados.

Perspectivas futuras para esta área incluem a ampliação dos estudos moleculares para identificar novos alvos imunológicos e antígenos promissores para vacinas, a exploração de moléculas imunomoduladoras dos helmintos com potencial terapêutico em doenças inflamatórias e as investigações sobre a influência das helmintoses na homeostase imunológica e sua relação com condições comórbidas, como alergias e doenças autoimunes.

É fundamental que futuras pesquisas integrem abordagens multidisciplinares, envolven-

do imunologia, biologia molecular, e ensaios clínicos, para traduzir o conhecimento adquiri-

do em estratégias efetivas de controle e manejo das helmintíases.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALGHANMI, M. *et al.* Helminth-derived proteins as immune system regulators: a systematic review of their promise in alleviating colitis. *BMC Immunology*, v. 25, p. 21, 2024. doi: 10.1186/s12865-024-00614-2.
- BOHNACKER, S. *et al.* What can parasites tell us about the pathogenesis and treatment of asthma and allergic diseases. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 2106, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.02106.
- BOUCHERY, T. *et al.* ILC2S—trailblazers in the host response against intestinal helminths. *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 623, 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.00623.
- BROSSCHOT, T.P. & REYNOLDS, L.A. The impact of a helminth-modified microbiome on host immunity. *Mucosal Immunology*, v. 11, p. 1039, 2018. doi: 10.1038/s41385-018-0008-5.
- CHULANETRA, M. & CHAICUMPA, W. Revisiting the mechanisms of immune evasion employed by human parasites. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, p. 702125, 2021. doi: 10.3389/fcimb.2021.702125.
- FINLAY, C.M. *et al.* T helper 2 cells control monocyte to tissue-resident macrophage differentiation during nematode infection of the pleural cavity. *Immunity*, v. 56, p. 1064, 2023. doi: 10.1016/j.immuni.2023.02.016.
- GAZZINELLI-GUIMARÃES, P.H. & NUTMAN, T.B. Helminth parasites and immune regulation. *F1000Research*, v. 7, 2018. doi: 10.12688/f1000research.15596.1.
- HAMMAD, H. & LAMBRECHT, B.N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity*, v. 43, p. 29, 2015. doi: 10.1016/j.immuni.2015.07.007.
- HENRY, E.K. *et al.* Type 2 cytokine responses: regulating immunity to helminth parasites and allergic inflammation. *Current Pharmacology Reports*, v. 3, p. 346, 2017. doi: 10.1007/s40495-017-0114-1.
- HOSHINA, T. *et al.* Safety and tolerability of medicinal parasite ova (*Trichuris suis*) in healthy Japanese volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Parasitology International*, v. 85, p. 102441, 2021. doi: 10.1016/j.parint.2021.102441.
- JUMA AL-AMMASH, M.S. *et al.* Physiological and histological alterations in laboratory rabbits infected with *Necator americanus* (Nematoda: Ancylostomatidae). *Caspian Journal of Environmental Sciences*, 2024. doi: 10.22124/cjes.2024.7505.
- LEKKI-JÓŹWIAK, J. & BAŠKA, P. The roles of various immune cell populations in immune response against helminths. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, p. 420, 2023. doi: 10.3390/ijms25010420.
- LO, N.C. *et al.* State of deworming coverage and equity in low-income and middle-income countries using household health surveys: a spatiotemporal cross-sectional study. *The Lancet Global Health*, v. 7, n. 11, 2019. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30413-9.
- LUNA, E.J.A. & CAMPOS, S.R.S.L. O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, e00215720, 2020. doi: 10.1590/0102-311X00215720.
- MAIZELS, R.M. & GAUSE, W.C. Targeting helminths: the expanding world of type 2 immune effector mechanisms. *Journal of Experimental Medicine*, 2023. doi: 10.1084/jem.20221381.
- McSORLEY, H.J. *et al.* Worms: pernicious parasites or allies against allergies? *Parasite Immunology*, v. 41, e12574, 2019. doi: 10.1111/pim.12574.
- MOTRAN, C.C. *et al.* Helminth infections: recognition and modulation of the immune response by innate immune cells. *Frontiers in Immunology*, v. 9, p. 664, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.00664.
- MUKAI, K. *et al.* Differences in the importance of mast cells, basophils, IgE, and IgG versus that of CD4⁺ T cells and ILC2 cells in primary and secondary immunity to *Strongyloides venezuelensis*. *Infection and Immunity*, v. 85, 2017. doi: 10.1128/IAI.00053-17.
- OBATA-NINOMIYA, K. *et al.* Basophils and eosinophils in nematode infections. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 583824, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.583824.
- PERERA, D.J. & NDAO, M. Promising technologies in the field of helminth vaccines. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 711650, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.711650.
- RECKEL, L.O. *et al.* Fisiopatologia da síndrome de Loeffler: uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, p. 7847, 2023. doi: 10.34119/bjhrv6n2-270.
- SMALLWOOD, T.B. *et al.* Helminth immunomodulation in autoimmune disease. *Frontiers in Immunology*, v. 8, p. 453, 2017. doi: 10.3389/fimmu.2017.00453.

- TSUBOKAWA, D. Immunomodulators secreted from parasitic helminths act on pattern recognition receptors. *Frontiers in Parasitology*, v. 1, p. 1091596, 2023. doi: 10.3389/fpara.2022.1091596.
- TWEYONGYERE, R. *et al.* Human eosinophils modulate peripheral blood mononuclear cell response to *Schistosoma mansoni* adult worm antigen in vitro. *Parasite Immunology*, v. 38, p. 516, 2016. doi: 10.1111/pim.12336.
- VARYANI, F. *et al.* Helminths in the gastrointestinal tract as modulators of immunity and pathology. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 312, G537, 2017. doi: 10.1152/ajpgi.00024.2017.
- WIEDEMANN, M. & VOEHRINGER, D. Immunomodulation and immune escape strategies of gastrointestinal helminths and schistosomes. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 572865, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.572865.
- WYNN, T.A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nature Reviews Immunology*, v. 15, p. 271, 2015. doi: 10.1038/nri3831.
- YASUDA, K. & KURODA, E. Role of eosinophils in protective immunity against secondary nematode infections. *Immunological Medicine*, v. 42, p. 148, 2019. doi: 10.1080/25785826.2019.1697135.
- ZAIS, M.M. & HARRIS, N.L. Interactions between the intestinal microbiome and helminth parasites. *Parasite Immunology*, v. 38, p. 5, 2016. doi: 10.1111/pim.12274.
- ZOU, Y. *et al.* Helminth reshapes host gut microbiota and immunoregulation by deploying an antimicrobial program of innate immunity. *Gut Microbes*, v. 17, p. 2496447, 2025. doi: 10.1080/19490976.2025.2496447.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

Capítulo 4

IMPORTÂNCIA DA CONSULTA DE ENFERMAGEM NO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: RELATO DE EXPERIÊNCIA

FRANCISCA RAYSSA LIMA DA SILVA¹
JOÃO PEDRO DE SOUSA CABRAL¹
CECILLYA MARIA PIRES DA SILVA ALVES¹
GISELLY LIMA QUEIROZ¹
MEIRIELY SILVA LIMA¹
KEVEM RODRIGUES PEREIRA¹
SAMUEL VICTOR LOPES SOUSA SILVA¹
LAEL LUSTOSA MELO¹
VITOR AUGUSTO DA SILVA SÁ¹
RUDSON MICAEL SOUSA DA SILVA¹
ELTACIANE RODRIGUES DOS SANTOS SILVA¹
ANA MARIA DE SOUSA COSTA¹

1. Discente - Enfermagem do Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA).

Palavras-chave

Tuberculose; Atenção Primária à Saúde; Consulta de Enfermagem.

DOI: 10.59290/7300251902

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A consulta de enfermagem tem como propósito oferecer assistência sistematizada e qualificada, viabilizando a identificação de problemas relacionados ao processo saúde-doença. Nesse contexto, o enfermeiro desempenha atividades fundamentais como coleta do histórico, exame físico, diagnóstico de enfermagem, prescrição de cuidados e avaliação da efetividade das intervenções. Para garantir efetividade, esse processo deve ser ágil, centrado nas necessidades do paciente e pautado em um cuidado humanizado (CAMPOS *et al.*, 2011).

A Atenção Primária à Saúde (APS) representa a porta de entrada preferencial do Sistema Único de Saúde (SUS) e desempenha papel estratégico no controle de doenças transmissíveis. A APS articula ações preventivas, diagnósticas e assistenciais por meio de equipes multiprofissionais, promovendo vínculo, longitudinalidade do cuidado e integralidade das ações (FRANCO *et al.*, 2021).

Entre as doenças que demandam vigilância constante na APS, destaca-se a tuberculose (TB), enfermidade infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que compromete principalmente os pulmões. Apesar da disponibilidade de tratamento eficaz, fatores como vulnerabilidade social, desigualdade de acesso aos serviços e abandono terapêutico tornam a TB um desafio persistente em saúde pública (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

O Brasil ocupa a 16ª posição entre os países com maior incidência da doença, o que exige estratégias locais alinhadas ao Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT). Nesse contexto, o tratamento diretamente observado (TDO) configura-se como ferramenta central para adesão e redução da resistência bacteriana (PROTTI *et al.*, 2010).

Diante disso, a consulta de enfermagem assume papel essencial para identificação precoce de casos, realização de orientações e encaminhamento oportuno, sendo um ponto-chave para romper a cadeia de transmissão (TEIXEIRA *et al.*, 2021).

O objetivo deste relato é descrever a experiência vivenciada por acadêmicos de enfermagem na APS, destacando a importância da consulta como estratégia para o diagnóstico precoce da tuberculose (TB) e refletindo sobre as implicações dessa prática para a qualificação do cuidado.

MÉTODO

Trata-se de um relato de experiência com abordagem qualitativa e descritiva, fundamentado na observação e participação direta nas práticas assistenciais desenvolvidas durante consultas de enfermagem na Atenção Primária à Saúde (APS). As atividades ocorreram em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) localizada na zona urbana de Teresina, Piauí.

A experiência foi realizada por acadêmicos do curso de Enfermagem do Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA), no contexto do Estágio Curricular Supervisionado I, entre os meses de agosto e novembro de 2024, com acompanhamento docente.

A metodologia visou compreender o papel da consulta de enfermagem no diagnóstico precoce da tuberculose, com foco no acolhimento e na escuta qualificada de pacientes sintomáticos respiratórios. Para tanto, foram acompanhadas situações reais de atendimento, enfatizando ações como identificação de sinais e sintomas clínicos, solicitação de exames, orientações educativas e intervenções voltadas à prevenção e ao controle da doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A experiência vivenciada revelou a importância estratégica da consulta de enfermagem para o diagnóstico precoce da tuberculose, além de permitir o aprofundamento das competências técnicas e humanísticas dos acadêmicos.

Durante as consultas, observou-se que a abordagem do enfermeiro, pautada pela escuta qualificada e pelo acolhimento, contribui significativamente para a identificação de sintomas sugestivos da TB, como tosse persistente, suores noturnos, febre baixa e emagrecimento progressivo (SILVA *et al.*, 2021).

A triagem ativa de pacientes com queixas respiratórias, realizada em parceria com os profissionais da UBS, possibilitou a detecção precoce de casos suspeitos. Foram solicitados exames como baciloscopia, exames laboratoriais e radiografia de tórax, conforme preconizado pelas diretrizes do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019).

As atividades educativas, como distribuição de materiais informativos e rodas de conversa, desempenharam papel fundamental na promoção da conscientização. Segundo Teixeira *et al.* (2021), estratégias educativas aumentam o conhecimento da população sobre a transmissão da TB e a importância da continuidade do tratamento.

Outro achado relevante foi o fortalecimento do vínculo entre os pacientes e a equipe de saúde. A escuta atenta e a postura acolhedora, lideradas pelos enfermeiros, favoreceram a adesão ao tratamento. A literatura destaca que o apoio emocional é essencial para enfrentar o estigma da tuberculose (SOUZA *et al.*, 2020).

Além das habilidades clínicas, o enfermeiro desempenha papel fundamental na promoção da educação em saúde e no fortalecimento do autocuidado. A consulta de enfermagem, nesse contexto, revela-se uma ferramenta potente pa-

ra transformar realidades e incentivar decisões informadas. Como destaca Campos *et al.* (2011), a atuação da enfermagem vai além da técnica, abrangendo uma abordagem humanizada.

CONCLUSÃO

A experiência vivenciada durante o estágio na Atenção Primária à Saúde (APS) reforçou a relevância da consulta de enfermagem no diagnóstico precoce da tuberculose. Através de ações simples, mas altamente eficazes, como a distribuição de panfletos educativos, a realização de diálogos esclarecedores durante os atendimentos e a utilização de outros recursos de comunicação, foi possível ampliar significativamente o conhecimento dos pacientes sobre a doença, seus sintomas, forma de transmissão e a importância de buscar ajuda médica rapidamente. Essas estratégias, associadas ao vínculo fortalecido entre a equipe de saúde e a comunidade, favoreceram a confiança dos usuários e permitiram identificar casos suspeitos de maneira mais ágil, contribuindo para a quebra da cadeia de transmissão da doença.

A vivência mostrou que o papel do enfermeiro vai muito além da execução de procedimentos técnicos: trata-se de acolher, escutar e orientar de forma humanizada, respeitando as realidades de cada paciente. A consulta de enfermagem se configurou como uma ferramenta poderosa para promover educação em saúde, fortalecer o autocuidado e incentivar a adesão ao tratamento, quando necessário. Ao unir conhecimento técnico, empatia e comunicação acessível, é possível transformar a realidade de indivíduos e comunidades, reafirmando o papel essencial da enfermagem na luta contra a tuberculose.

A atuação do enfermeiro, dessa forma, não se limita ao cuidado físico, mas se estende ao

cuidado emocional e educativo, aspectos que são fundamentais para o sucesso das estratégias de controle da tuberculose e outras doenças de alta prevalência. A implementação contínua e a qualificação dessa prática podem representar

mudanças significativas na saúde coletiva, melhorando não apenas a adesão ao tratamento, mas também a prevenção e o controle de doenças infectocontagiosas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT). Brasília, 2019.

CAMPOS, C.E. *et al.* A assistência de enfermagem no processo saúde-doença. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 64, p. 215, 2011.

FRANCO, R.M. *et al.* A Atenção Primária à Saúde: desafios e perspectivas. *Revista de Saúde Pública*, v. 55, p. 12, 2021.

OLIVEIRA, L.G. *et al.* Diagnósticos e intervenções de enfermagem à paciente com tuberculose. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 2, p. 580, 2019.

PROTTI, S.T. *et al.* A gerência da Unidade Básica de Saúde no controle da tuberculose: um campo de desafios. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 44, 2010.

SILVA, M.T. *et al.* A importância da escuta qualificada na prática do enfermeiro na Atenção Primária à Saúde. *Revista de Saúde Coletiva*, v. 18, p. 34, 2021.

SOUZA, M.P. *et al.* Estratégias educativas no controle da tuberculose: análise crítica. *Revista de Educação em Saúde*, v. 28, p. 92, 2020.

TEIXEIRA, B.S. *et al.* Desafios da enfermagem na assistência às pessoas com tuberculose. *Enfermagem Brasil*, São Paulo, v. 20, p. 478, 2021. doi: 10.33233/eb.v20i4.4726.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

Capítulo 5

FEBRE DE OROPOUCHE: UMA ARBOVIROSE COM COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO

INGRED PIMENTEL GUIMARÃES¹
KÉSIA SINDY ALVES FERREIRA PEREIRA¹
THIAGO SANTOS GARCES²

1. Discente - Medicina da Universidade Estadual do Ceará.

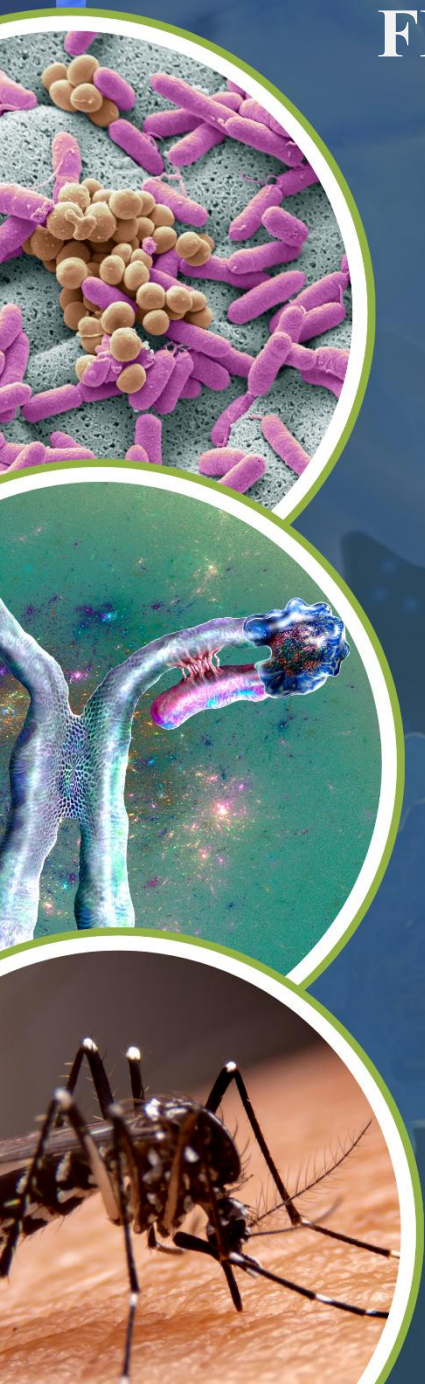
2. Docente - Doutor em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará.

Palavras-chave

Febre de Oropouche; Arbovirose; Manifestações Neurológicas.

DOI: 10.59290/0291745022

EDITORIA
P PASTEUR



INTRODUÇÃO

O vírus do Oropouche, conhecido como OROV, é um arbovírus caracterizado por um genoma de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, tripartite e de sentido negativo, pertencente ao gênero *Orthobunyavirus* e à família *Peribunyaviridae*, cuja transmissão para o ser humano ocorre a partir de artrópodes, no ciclo urbano, com o principal vetor o mosquito *Culiscoides paraensis* (PINHEIRO *et al.*, 1981; FAUQUET *et al.*, 2005; ADAMS *et al.*, 2017).

O OROV foi descrito pela primeira vez na literatura em 1955, na cidade de Vega de Oropouch, em Trinidad e Tobago, em um trabalhador florestal com síndrome febril (ANDERSON *et al.*, 1961). Desde então, esse vírus ocasionou surtos e epidemias em vários países das Américas Central e do Sul, incluindo o Brasil, onde esse patógeno foi isolado pela primeira vez em 1960, durante a construção da rodovia Belém-Brasília. Desde então, outros casos têm sido relatados, principalmente, nos estados da região Amazônica, localização endêmica da febre de Oropouche (BRASIL, 2025).

A infecção pelo OROV é caracterizada como doença arboviral febril aguda, com período de incubação variando entre 4 a 8 dias e de duração, entre 2 a 7 dias. Possui sintomas clínicos semelhantes a outras arboviroses, incluindo dengue: febre de início súbito, com temperaturas próximas de 40 °C, cefaleia intensa, artralgia, mialgia e astenia. Além desse quadro clássico, a febre de Oropouche também pode ocorrer com manifestações hemorrágicas e neurológicas, sendo esta última evidenciada durante uma onda epidêmica em 1980, no Brasil, com casos de meningite e encefalite associada (PINHEIRO *et al.*, 1981; BRASIL, 2025).

Segundo dados fornecidos pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), um novo surto de febre de Oropouche foi iniciado em

2024, quando se identificou rápida expansão geográfica nas Américas, incluindo localidades onde outrora não havia registros de transmissão, além de aumento expressivo no número de casos, com confirmação de 16.239 casos apenas em 2024. O Brasil é o país predominante na estatística, com maior concentração dos registros ainda nos estados da região Amazônica, porém, com extensão para demais regiões brasileiras. Além disso, conforme a última atualização epidemiológica realizada em fevereiro de 2025, quatro óbitos e cinco casos de transmissão vertical foram confirmados, todos estes registrados no Brasil. Manifestações neurológicas associadas ao OROV também foram registradas no Brasil e em Cuba durante esse novo surto, com sintomatologia variando de meningite, encefalite, meningoencefalite até síndrome de Guillain-Barré, sugerindo, assim, neuroinvasividade potencial do vírus (OPAS, 2024; OPAS, 2025).

Nesse contexto, embora o quadro neurológico proveniente da febre de Oropouche já seja descrito na literatura científica, muitas vezes é subdetectado pela falta de conhecimento e de métodos de diagnóstico específico (CHIANG *et al.*, 2021). Além disso, observa-se que os dados ainda são escassos e heterogêneos, limitados a relatos ou séries de casos com amostra populacional pequena, sem sistematização sobre frequência, perfil e desfecho clínicos relacionados ao envolvimento do sistema nervoso central pelo vírus do Oropouche, dificultando a quantificação da prevalência de tais sintomas nessa arbovirose. Com isso, justifica-se o estudo sobre as manifestações neurológicas da febre de Oropouche, a fim de fornecer dados e subsídios para a reunião de informações acerca da temática, possibilitando a identificação precoce de sintomas neurológicos, importante para a prevenção de desfechos graves.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi revisar, por meio da literatura científica, as manifestações neurológicas provenientes da infecção pelo vírus de Oropouche.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que consiste em um método de análise com rigor metodológico que reúne evidências necessárias para prática clínica, a partir de busca, análise e síntese das informações disponíveis sobre o tema específico a ser avaliado (SOUSA *et al.*, 2017). Para a realização desta revisão, foram seguidas etapas metodológicas: identificação da temática e questão norteadora da pesquisa; definição dos critérios de inclusão e exclusão; identificação das informações dos artigos selecionados; análise e interpretação dos resultados e apresentação da revisão. Em um primeiro momento, estabeleceu-se o tema “Manifestações neurológicas associadas ao vírus da

Oropouche”. Em sequência, definiu-se a questão norteadora “Quais as manifestações neurológicas relacionadas ao Oropouche?”.

Como estratégia de busca, os seguintes descritores em inglês registrados no *Medical Subject Headings* (MeSH) foram utilizados: “*Bunyaviridae Infections*”, “*Oropouche virus*”, “*Neurologic Manifestations*”, “*Meningitis*” e “*Neurologic features*”. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Medline (BVS) e Lilacs, por meio da utilização do operador booleano “AND” e “OR” para associação dos descritores na busca, conforme apresentado no **Quadro 5.1**.

Os resultados foram selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão aplicados aos artigos disponibilizados na íntegra. Apenas os estudos originais relacionados à temática e que respondessem à questão norteadora, em inglês ou espanhol, foram incluídos nesta revisão. Em paralelo, foram excluídos artigos de revisão, duplicados e que não abordaram o tema deste artigo.

Quadro 5.1 Estratégia de busca nas bases de dados PubMed, BVS e Lilacs

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos recuperados
PubMed	((<i>Bunyaviridae Infections</i>) OR (<i>Oropouche virus</i>)) AND ((<i>Meningitis</i>) OR (<i>Neurologic manifestations</i>) OR (<i>Neurologic features</i>))	376
Medline (BVS)	((<i>Bunyaviridae Infections</i>) OR (<i>Oropouche virus</i>)) AND ((<i>Meningitis</i>) OR (<i>Neurologic manifestations</i>))	15
Lilacs	((<i>Bunyaviridae Infections</i>) OR (<i>Oropouche virus</i>)) AND ((<i>Meningitis</i>) OR (<i>Neurologic manifestations</i>))	5

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Concluída a realização da triagem, a partir da leitura de títulos, resumos e segundo os critérios de inclusão e exclusão elencados, foram selecionados 10 artigos. Destes, foram excluídas três duplicatas, resultando em sete artigos. A adaptação do instrumento *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) (MOHER *et al.*, 2009) foi

utilizada para demonstrar esse processo (**Figura 5.1**).

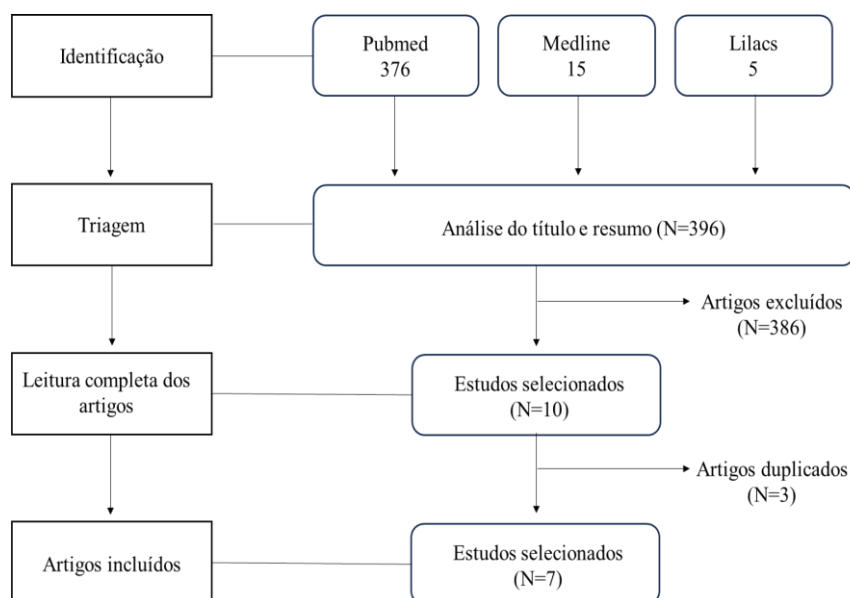
Para extração de dados e posterior avaliação dos artigos incluídos, criou-se um instrumento contendo os seguintes campos: autoria e ano de publicação, periódico em que foi publicado, idioma, amostra e objetivos, conforme demonstrado no **Quadro 5.2**. Para interpretação dos resultados obtidos em cada artigo selecionado e subsequente comparação entre eles, elaborou-

se um quadro com as manifestações neurológicas, alterações bioquímicas no líquido e desfecho dos pacientes (**Quadro 5.3**).

Após a análise dos artigos elegíveis, obteve-se que as publicações ocorreram entre os anos de 1982 a 2024, com amostras variando entre

um e 165 pacientes, além de um artigo com modelo experimental em hamsters. Todos (100%) objetivaram descrever as manifestações neurológicas envolvidas com OROV; dentre estes, sete (85,7%) foram estudos descritos no Brasil (**Quadro 5.2**).

Figura 5.1 Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos



Quadro 5.2 Caracterização dos artigos selecionados (N = 8), conforme autoria, ano de publicação, periódico, idioma, amostra, local e objetivos

Autoria e ano de publicação	Periódico	Idioma	Amostra	Local	Objetivo
Pinheiro <i>et al.</i> (1982)	Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo	Português	22 pacientes	Brasil	Descrever as manifestações neurológicas clínico-laboratoriais de 22 pacientes que apresentaram a febre de Oropouche.
Rodrigues <i>et al.</i> (2011)	<i>Virus Research</i>	Inglês	Modelo animal	Brasil	Mostrar que hamsters inoculados subcutaneamente com OROV desenvolvem uma infecção sistêmica, com manifestações neurológicas marcantes e abundante acúmulo viral no fígado e no cérebro.
Bastos <i>et al.</i> , 2012	<i>The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene</i>	Inglês	110 pacientes	Brasil	Relatar casos de infecção do SNC por OROV diagnosticados a partir da análise por técnicas moleculares do LCR.
Bastos <i>et al.</i> , 2014	<i>Journal of Medical Virology</i>	Inglês	165 pacientes	Brasil	Detectar infecções por herpesvírus, enterovírus e arbovírus em pacientes com suspeita de infecção do SNC de etiologia viral na Amazônia Ocidental Brasileira, a partir da análise por técnicas moleculares do LCR.

Vernal <i>et al.</i> (2019)	<i>Emerging Infectious Disease</i>	Inglês	1 paciente	Brasil	Relatar caso de meningoencefalite asséptica por OROV em um homem de 28 anos.
Chiang <i>et al.</i> (2021)	<i>Journal of Neurovirology</i>	Inglês	2 pacientes	Brasil	Descrever dois casos de manifestação neurológica de infecção pelo vírus Oropouche no norte do Brasil.
Fernandéz <i>et al.</i> (2024)	<i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i>	Inglês	3 pacientes	Cuba	Descrever três casos humanos de infecção por OROV com sintomas e sinais de doença neurológica e diagnóstico clínico de síndrome de Guillain-Barré (SGB).

Legenda: SNC - sistema nervoso central; OROV - vírus do Oropouche; LCR - líquido cefalorraquidiano.

Observou-se que apenas um (10%) dos dez pacientes descritos nos estudos desta revisão apresentou sequelas neurológicas e os demais (90%), recuperação sem déficits neurológicos. Os achados citobioquímicos do líquido mostraram pleocitose em todos (100%) os que foram descritos. Destes, a metade (50%) evidenciou predomínio linfocítico e proteinorraquia aumentada. A glicorraquia não obteve valores unânimes entre os estudos, mostrando-se diminuída ou normal. Três (30%) estudos não descreveram a citobioquímica do líquido. Dos sete artigos incluídos nesta revisão, a maioria (57,14%) utilizou exames complementares para

auxílio no diagnóstico, sendo o eletroencefalograma (EEG), a tomografia (TC) de crânio e a eletroneuromiografia (EMG) os métodos elegíveis. Dentre os estudos que realizaram tais exames, dois (50%) evidenciaram EEG normal e, destes, um (50%) mostrou alteração em TC de crânio com edema cortical de lobo parietal esquerdo; um (25%) relatou EEG com episódios de ondas lentas no lobo temporal, com TC de crânio sem alterações; e um único (25%) artigo mostrou alterações eletroneuromiográficas compatíveis com síndrome de Guillain-Barré em três casos de diferentes pacientes (**Quadro 5.3**).

Quadro 5.3 Manifestações neurológicas do OROV

Estudo*	Achados neurológicos	Achados no LCR	Exames complementares	Desfecho
1	Cefaleia occipital intensa, tonturas, letargia moderada, nistagmo, diplopia, ataxia e rigidez da nuca	Pleocitose, com predominância de células segmentadas, e proteinorraquia aumentada	EEG: Sem anormalidades**	Recuperação sem sequelas de todos os pacientes
2	Ataxia, deficiências motoras acentuadas, paralisia dos membros posteriores e marcha circular unidirecional contínua	-	-	Sequelas neurológicas residuais ou morte do animal
3	Cefaleia, tontura, visão turva, paraplegia, sinal de Romberg positivo	Pleocitose com padrão predominantemente linfo-monocítico claro, proteinorraquia aumentada e glicorraquia com níveis normais a ligeiramente diminuídos. Presença de anticorpos IgG nos 3 pacientes positivos para OROV e	-	Sobrevivência sem sequelas, apesar de longo período de internação

		anticorpos IgM em 1 dos pacientes		
4	Cefaleia, rigidez nuchal, alteração do nível de consciência e convulsão	Pleocitose, proteinorraquia aumentada e glicorraquia com níveis normais. Presença do OROV foi identificada no LCR de todos os pacientes com Oropouche	-	-
5	Cefaleia de forte intensidade e unilateral, fotofobia, rigidez de nuca, tontura, confusão mental, espasticidade leve nos membros inferiores com sinal de Babinski positivo	Pressão de abertura aumentada, pleocitose com predomínio linfocítico, proteinorraquia aumentada, glicorraquia discretamente reduzida. RT-PCR positivo para OROV	TC crânio: edema cortical no lobo frontal esquerdo EEG: normal	Recuperação sem sequelas neurológicas
6.1	Cefaleia e episódio isolado de convulsão tônico-clônica generalizada	Resultado negativo para crescimento bacteriano e fúngico	TC de crânio: sem alterações EEG: episódios de ondas lentas no lobo temporal	Recuperação sem sequelas neurológicas
6.2	Convulsões focais persistindo por três dias, alteração da marcha, fraqueza muscular e sinal de Romberg positivo	Presença de anticorpos totais contra OROV	-	Recuperação sem sequelas neurológicas
7.1	Cefaleia, paresia em membros inferiores e paralisia facial esquerda. Sem sinais de irritação meníngea	Pleocitose com predomínio de linfócitos, proteinorraquia aumentada e glicorraquia no limite superior de normalidade	EMG compatível com neuropatia axonal motora aguda compatível com o diagnóstico clínico de SGB	Recuperação sem sequelas neurológicas
7.2	Cefaleia, parestesias principalmente em hemicorpo direito, hemiparesia flácida direita com predomínio facio-braquial e disartria	Pleocitose com predomínio de linfócitos, proteinorraquia aumentada e glicorraquia no limite inferior de normalidade	EMG compatível com neuropatia axonal motora aguda compatível com o diagnóstico clínico de SGB	Recuperação sem sequelas neurológicas
7.3	Parestesias em extremidades e déficit motor ascendente, com início em membros inferiores	Pleocitose com predomínio de linfócitos, proteinorraquia aumentada e glicorraquia dentro da normalidade	EMG compatível com neuropatia axonal motora aguda compatível com o diagnóstico clínico de SGB	Recuperação sem sequelas neurológicas

Nota: (*) Os artigos foram codificados em números, seguindo a ordem apresentada no **Quadro 5.2**. Aqueles estudos que apresentaram as manifestações clínicas por paciente foram subdivididos neste quadro; (**) Apenas quatro pacientes realizaram. **Legenda:** LCR - líquido; EEG - eletroencefalograma; TC - tomografia computadorizada; EMG - eletroneuromiografia.

Diante da análise dos achados clínicos (**Quadro 5.3**), evidenciou-se que os sinais e sintomas majoritariamente citados foram: cefaleia, rigidez de nuca, alteração no nível de consciência, ataxia, diplopia e crises convulsivas.

As características clínicas foram comparadas e dispostas na **Tabela 5.1**, com a finalidade de melhor interpretação em relação à prevalência de cada sintoma.

Tabela 5.1 Frequência dos principais sintomas descritos nos estudos incluídos

Manifestação clínica	Estudos que descreveram esses sintomas*	% (N = 10) **
Cefaleia	1, 3, 4, 5, 6.1, 7.1, 7.2	70%
Alteração nível de consciência	1, 4, 5	30%
Ataxia	1, 3, 6.2	30%
Rigidez nuchal	1, 4, 5	30%
Diplopia ou turvação visual	1, 3	20%
Crises convulsivas	6.1, 6.2	20%
Déficit motor	3, 6.2, 7.1-3	50%
Déficit sensitivo	7.2, 7.3	20%
SNMS	5	10%
Paralisia facial	7.1	10%

Nota: (*) Os artigos foram codificados em números, seguindo a ordem apresentada no **Quadro 5.2**; (**) O artigo 2 não foi considerado nesta tabela por se tratar de modelo animal. **Legenda:** SNMS - síndrome do neurônio motor superior; NNCC - nervos cranianos.

A febre de Oropouche é uma importante causa de arbovirose nos países da América Latina, especialmente na região Amazônica brasileira, tipicamente caracterizada como doença febril aguda. Apesar do OROV ser conhecido há décadas e seu quadro clínico clássico ser amplamente evidenciado na literatura científica, sua associação com manifestações neurológicas é menos descrita e, conseqüentemente, menos conhecida quando comparada a outras arboviroses (ROSA *et al.*, 2017).

Pinheiro *et al.* (1982) foram os primeiros a relatar comprovadamente o envolvimento neurológico no Oropouche, ao descreverem 22 pacientes com diagnóstico laboratorial confirmado, inicialmente com sintomas habituais da arbovirose, porém, com evolução para intensificação da cefaleia e presença de sinais de comprometimento de SNC, tais quais letargia, ataxia, diplopia e nistagmo, além de exame físico evidenciando rigidez de nuca. A partir de então, foi considerada uma possível ação neurotrópica desse arbovírus, sendo apontado como potencial agente causador de meningite asséptica.

De acordo com os estudos analisados, o quadro neurológico causado pelo OROV pode se apresentar com diferentes manifestações, não havendo um padrão clínico bem estabelecido. Entretanto, observa-se que as queixas neu-

rológicas mais proeminentemente relatadas incluem cefaleia intensa e alteração no nível da consciência, podendo ocorrer de forma separada ou conjunta, manifestando-se como meningite, encefalite ou meningoencefalite; além de déficit motor, variando entre paresia e paralisia ou ataxia e rigidez nuchal. Em relação à citobioquímica do líquido (LCR), quase a totalidade dos estudos evidenciaram um padrão de acometimento viral, com pleocitose linfocítica, proteinorraquia aumentada e glicorraquia com mínimas alterações, conforme esperado para infecções virais (**Tabela 5.1**).

Apesar da maioria dos pacientes iniciarem as manifestações neurológicas com sintomas de meningite ou encefalite asséptica, outros sintomas neurológicos também podem estar associados à infecção por OROV, como descrito unicamente por Chiang *et al.* (2021) que relatou crises convulsivas em dois pacientes brasileiros, de idades e sexos diferentes, com formas de apresentação distintas entre os casos relatados: no primeiro, crise tônico-clônica generalizada isolada e no segundo, crises focais persistentes com duração de três dias. Isso mostra o grande espectro clínico que o vírus do Oropouche pode alcançar. Embora os dois pacientes descritos tenham apresentado crises convulsivas, estas tiveram início, manifestação e duração e frequência distintas.

Além disso, outros sintomas menos comumente associados às arboviroses foram relatados por Vernal *et al.* (2019) quando descreveram um homem com meningoencefalite asséptica por OROV que evoluiu com piora do quadro clínico e desenvolvimento de sintomas compatíveis com síndrome do neurônio motor superior, tais como espasticidade de membros inferiores e sinal de Babinski positivo, com tomografia de crânio evidenciando edema em região de lobo frontal esquerdo, revelando, assim, possível acometimento de vias motoras superiores por esse arbovírus.

Arbovírus como chikungunya, dengue e, principalmente, zika são patógenos já conhecidos como possíveis desencadeadores da síndrome de Guillain-Barré (SGB), com diversos estudos já descritos na literatura científica (GONZÁLEZ-QUEVEDO *et al.*, 2025). Entretanto, não se havia relatos de associação do Oropouche com SGB até 2024, momento em que casos de paralisia flácida ascendente, com EMG demonstrando neuropatia axonal motora aguda compatível com SGB, desencadeados por OROV, foram descritos em Cuba, sendo a primeira vez que essa associação foi descrita na literatura (FERNÁNDEZ *et al.*, 2024). Embora mais pesquisas sejam necessárias para investigar os mecanismos de neuropatogênese envolvidos nesta associação, o estudo cubano fornece subsídios para adicionar o vírus do Oropouche à lista de arbovírus envolvidos na etiologia da síndrome de Guillain-Barré.

A explicação dos mecanismos para o envolvimento do SNC e para o grande espectro de manifestações neurológicas ainda não está muito bem esclarecida na literatura científica, embora estudos experimentais com modelos animais confirmem o neurotropismo do Oropouche, tais como o conduzido por Rodrigues *et al.*

(2011). Nesse estudo, os autores comprovaram a neuroinvasão em hamsters a partir da transposição da barreira hematoencefálica e da invasão cerebral por uma via neural pelo OROV, evidenciando a capacidade de infecção neurológica desse arbovírus principalmente após o 7º dia de inoculação, com acometimento de diversas áreas envolvendo córtex, tronco encefálico, diencéfalo e cerebelo (RODRIGUES *et al.*, 2011). Apesar de mais estudos serem necessários para a explicação das vias patogênicas de acometimento do SNC e da diversidade de manifestações neurológicas encontradas na febre de Oropouche, a pesquisa brasileira é útil para a elucidação do componente neuropático do vírus.

CONCLUSÃO

Os resultados aqui descritos contribuem para a compreensão de que a febre de Oropouche deve ser entendida não apenas como síndrome febril aguda, mas como arbovirose com importante potencial neurotrópico, capaz de gerar manifestações neurológicas com diferentes formas de apresentação e de gravidade. Isso reforça a importância de maior vigilância epidemiológica e clínica, principalmente em áreas endêmicas, como a região Amazônica, uma vez que a ausência dessa vigilância, sobretudo em relação aos sintomas neurológicos, pode acarretar subnotificação e negligência dos acometimentos de maior gravidade do Oropouche.

Apesar de diversos relatos de caso evidenciando o envolvimento neurológico do OROV, percebe-se escassez de artigos de maior nível de evidência e com amostras mais amplas que permitam resultados mais robustos, além de análise mais precisa acerca da prevalência das manifestações neurológicas dessa arbovirose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, M.J. *et al.* Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Archives of Virology*, v. 162, p. 2505, 2017. doi: 10.1007/s00705-017-3358-5.
- ANDERSON, C.R. *et al.* Oropouche virus: a new human disease agent from Trinidad, West Indies. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 10, p. 574, 1961. doi: 10.4269/ajtmh.1961.10.574.
- BASTOS, M.S. *et al.* Identification of Oropouche orthobunyavirus in the cerebrospinal fluid of three patients in the Amazonas, Brazil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 86, p. 732, 2012. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0485.
- BASTOS, M.S. *et al.* Detection of herpesvirus, enterovirus, and arbovirus infection in patients with suspected central nervous system viral infection in the Western Brazilian Amazon. *Journal of Medical Virology*, v. 86, p. 1522, 2014. doi: 10.1002/jmv.23953.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Oropouche. Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/o/oropouche>. Acesso em: 12 ago. 2025.
- CHIANG, J.O. *et al.* Neurological disease caused by Oropouche virus in northern Brazil: should it be included in the scope of clinical neurological diseases? *Journal of NeuroVirology*, v. 27, p. 626, 2021. doi: 10.1007/s13365-021-00987-9.
- FAUQUET, C.M. *et al.* A. Bunyaviridae. In: FAUQUET, C.M. *et al.*, editor. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses*. Eighth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego: Elsevier, 2005.
- FERNÁNDEZ, J.A. *et al.* Report of an unusual association of Oropouche fever with Guillain-Barré syndrome in Cuba, 2024. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 43, p. 2233, 2024. doi: 10.1007/s10096-024-04941-5.
- GONZÁLEZ-QUEVEDO, A. *et al.* Oropouche virus: another antecedent event for Guillain-Barré syndrome? *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 49, e23, 2025. doi: 10.26633/RPSP.2025.23.
- MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*, v. 6, e1000097, 2009. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Atualização epidemiológica: Oropouche na Região das Américas, 6 de setembro de 2024. Washington: OPAS/OMS, 2024.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Atualização epidemiológica: Oropouche na Região das Américas, 11 de fevereiro de 2025. Washington: OPAS/OMS, 2025.
- PEINADO, R.D.S. *et al.* The search for an antiviral lead molecule to combat the neglected emerging Oropouche virus. *Current Research in Microbial Sciences*, v. 6, p. 100238, 2024. doi: 10.1016/j.crmicr.2024.100238.
- PINHEIRO, F.P. *et al.* Meningite associada às infecções por vírus Oropouche. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, v. 24, p. 246, 1982.
- RODRIGUES, A.H. *et al.* Oropouche virus experimental infection in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Virus Research*, v. 155, p. 35, 2011. doi: 10.1016/j.virusres.2010.08.009.
- ROMERO-ALVAREZ, D. & ESCOBAR, L.E. Oropouche fever, an emergent disease from the Americas. *Microbes and Infection*, v. 20, p. 135, 2018. doi: 10.1016/j.micinf.2017.11.013.
- ROSA, J.F.T. *et al.* Oropouche virus: clinical, epidemiological, and molecular aspects of a neglected orthobunyavirus. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 96, p. 1019, 2017. doi: 10.4269/ajtmh.16-0672.
- SOUSA, L.M.M. *et al.* A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. *Revista Investigação em Enfermagem*, p. 17, 2017.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

Capítulo 6

HEPATITES VIRAIS B E C: ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

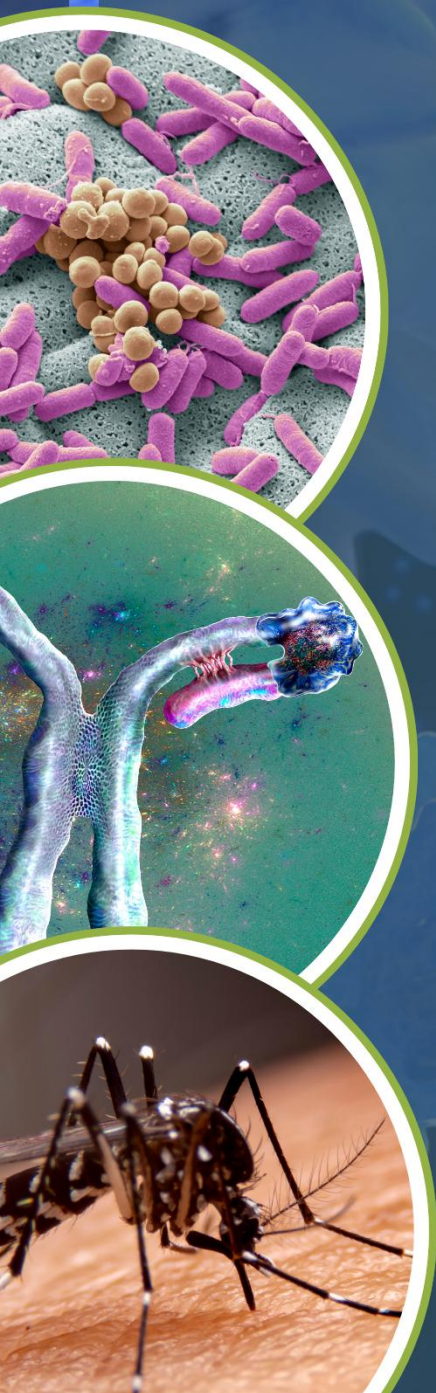
MILENA SCHNEIDER KLAUS¹
NATÁLIA BATTISTI ZENI¹
LUIZ FERNANDO FRANZEN VINADÉ NETO¹
MURIEL TERRA PIZZUTTI DOS SANTOS¹
MARINA FRAÇÃO PEREIRA¹
LUIS FELIPE PILAR GOMES¹
LAURA MENESTRINO PRESTES¹
FERNANDA WAGNER FRAGOMENI²

1. Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).
2. Médica - Pela Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Palavras-chave
Saúde Pública; Infecções Virais; Infecções Virais Crônicas.

DOI: 10.59290/0820257241

 EDITORA
PASTEUR



INTRODUÇÃO

As hepatites virais configuram um relevante problema de saúde pública global, representando causa importante de morbimortalidade por complicações decorrentes desta, como a doença hepática crônica, a cirrose e o carcinoma hepatocelular. Dentre esses agentes, os vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV) destacam-se por sua ampla distribuição mundial e por serem infecções virais que acometem principalmente o fígado, compartilhando a via de transmissão parenteral. Embora compartilhem esse mecanismo, apresentam características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas e terapêuticas distintas.

A hepatite B é uma doença sexualmente transmissível (DST) que também pode ser transmitida de forma vertical, da mãe para o bebê, estando o vírus presente em diversos fluidos corporais. Já a hepatite C tem sua principal forma de transmissão pelo contato com sangue contaminado, especialmente pelo compartilhamento de objetos perfurocortantes, com transmissões sexual e vertical menos frequentes.

Clinicamente, ambas podem evoluir para cronicidade, porém, a hepatite C apresenta maior taxa de cronificação. O diagnóstico dessas infecções baseia-se na sorologia e na detecção de material genético viral, enquanto o tratamento difere: a hepatite B dispõe de terapias supressoras, sem erradicação definitiva do vírus, ao passo que a hepatite C atualmente é considerada curável com antivirais de ação direta. Ressalta-se ainda que apenas a hepatite B conta com vacina preventiva disponível, tornando imprescindíveis as medidas de educação e biossegurança para o controle de ambas as infecções. Posto isso, o objetivo do capítulo é realizar uma revisão de literatura narrativa sobre as hepatites virais B e C.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os vírus da hepatite B (HBV) e da hepatite C (HCV) são os principais agentes etiológicos da hepatite viral aguda, sendo ambos capazes de causar infecções que variam de assintomáticas a fatais. Embora causem doenças clinicamente semelhantes, suas características moleculares e antigênicas são distintas (KNIPE & HOWLEY, 2013). O HBV é um vírus de DNA, com genoma circular e parcialmente de fita dupla com cerca de 3.200 pares de bases. Ele pertence à família Hepadnavirus e se replica de forma semelhante a um retrovírus, utilizando uma transcriptase reversa para converter um RNA "pré-genômico" em DNA (KNIPE & HOWLEY, 2013). O genoma do HBV contém quatro genes sobrepostos (S, C, P e X), o que demonstra uma estratégia de codificação de proteínas eficiente, apesar de seu tamanho reduzido.

Por outro lado, o HCV é um vírus de RNA de fita simples e de sentido positivo, pertencente à família Flaviviridae e ao gênero Hepacivirus. Seu genoma linear possui aproximadamente 9.600 nucleotídeos e é traduzido em uma única poliproteína que é subsequentemente clivada em pelo menos 10 proteínas virais. Ele possui alto potencial mutagênico, o que explica a dificuldade no desenvolvimento de vacinas para hepatite C (KNIPE & HOWLEY, 2013).

Em indivíduos infectados pelo vírus da hepatite B (HBV), há produção e liberação de grande quantidade de vírus na circulação sanguínea mais, o que confere à doença elevado potencial de transmissibilidade. Existem quatro principais vias de transmissão do HBV, sendo a forma frequente a transmissão sexual. A transmissão vertical (de mãe para filho) desempenha papel expressivo e é responsável por cerca de 90% dos casos de cronificação da doença. Já a transmissão horizontal não sexual ocorre por meio do contato com sangue contaminado, co-

mo em acidentes ocupacionais ou compartilhamento de objetos pessoais (como lâminas de barbear, escovas de dente), e apresenta relevância epidemiológica. Por fim, a transmissão percutânea, sobretudo entre usuários de drogas injetáveis que compartilham seringas ou agulhas, constitui outra via significativa de infecção (SHIFFMAN *et al.*, 2021).

Em se tratando do HCV, a hepatite C é transmitida principalmente pelo contato com sangue contaminado. Em países desenvolvidos, a principal via de transmissão é o uso de drogas injetáveis, responsável por 60 a 80% dos novos casos, enquanto a triagem rigorosa de sangue praticamente eliminou o risco de transmissão associado às transfusões. Em contrapartida, nos países em desenvolvimento, a infecção está frequentemente relacionada a procedimentos médicos inseguros, como a reutilização de seringas e a testagem inadequada de hemoderivados. Outras formas de transmissão incluem acidentes percutâneos, procedimentos estéticos (tatuagem e piercing) sem cuidados adequados, além da possível transmissão sexual em grupos de alto risco e a transmissão vertical, que é rara e ocorre em menos de 5% dos casos (SHIFFMAN *et al.*, 2021).

O vírus da hepatite B (HBV) é um vírus que possui genes responsáveis pela formação de suas proteínas estruturais e funcionais, incluindo o antígeno de superfície (HBsAg), a proteína core (HBc) e a polimerase viral. A infecção inicia-se com a ligação do vírus ao receptor NTCP na membrana dos hepatócitos, seguida pela internalização e liberação do DNA viral no citoplasma. O DNA é transportado ao núcleo, convertido em DNA covalentemente fechado circular (cccDNA), que serve como molde para a produção de RNAs virais e para a replicação do vírus. Novos vírions são montados e liberados para infectar outras células. Após a infecção,

aproximadamente 90% dos adultos imunocompetentes conseguem eliminar o vírus e se curar, enquanto cerca de 5 a 10% evoluem para infecção crônica, na qual o vírus pode permanecer dormente ou replicar-se ativamente. A infecção crônica pode levar a complicações hepáticas graves, como cirrose e carcinoma hepatocelular. O controle e monitoramento do HBV são essenciais para evitar a progressão da doença (SHIFFMAN *et al.*, 2021).

Já o vírus da hepatite C (HCV) é um vírus de RNA que entra nas células hepáticas por meio de vários receptores, como CD81 e claudina-1, seguido da liberação do RNA viral no citoplasma. O RNA serve como molde para a síntese da poliproteína viral, que é processada em proteínas estruturais e não estruturais essenciais para a replicação viral. A replicação ocorre em um complexo membranoso intracelular, e novos vírus são montados e liberados pelas vias secretoras da célula. Cerca de 70 a 85% dos pacientes infectados evoluem para infecção crônica. Após o período de incubação (15 a 120 dias), a infecção aguda geralmente é assintomática ou causa sintomas leves e inespecíficos. O diagnóstico envolve a detecção do RNA viral e anticorpos anti-HCV. Existem diferentes genótipos do vírus, sendo os mais prevalentes 1a e 1b, que não diferem significativamente na evolução clínica, embora o genótipo 3 possa estar associado a desfechos mais graves (SHIFFMAN *et al.*, 2021).

Hepatite B

Diagnóstico

O diagnóstico da hepatite B baseia-se na combinação de dados clínicos, laboratoriais e sorológicos. Por isso, a detecção precoce por meio de testes sorológicos é fundamental tanto para o manejo do paciente quanto para o controle epidemiológico (SHIFFMAN *et al.*, 2021).

O principal exame utilizado é a sorologia para o antígeno de superfície (HBsAg), marcador que indica infecção ativa. Quando o HBsAg persiste por mais de seis meses, estabelece-se o diagnóstico de hepatite B crônica. Para diferenciar a fase aguda da crônica, avalia-se a presença do anticorpo anti-HBc IgM, que está presente na fase aguda, enquanto o anti-HBc IgG indica exposição prévia ou infecção crônica (TERRAULT *et al.*, 2018).

Além disso, o antígeno HBe (HBeAg) e seu anticorpo (anti-HBe) são úteis para avaliar a replicação viral. A presença de HBeAg sugere alta replicação e infectividade, ao passo que sua ausência com presença de anti-HBe sugere menor replicação. Em muitos pacientes com hepatite B crônica, no entanto, o vírus pode replicar-se mesmo na ausência do HBeAg (mutante pré-core), sendo necessário quantificar o DNA do HBV por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) (SHIFFMAN *et al.*, 2021; WHO, 2015).

A elastografia hepática e, em alguns casos, a biópsia hepática, são indicadas para avaliação do grau de fibrose ou cirrose em pacientes com hepatite B crônica. O diagnóstico diferencial deve incluir outras causas de hepatite, como hepatite C, D, autoimune, alcoólica ou medicamentosa. Portanto, o diagnóstico da hepatite B é um processo multidimensional, que exige interpretação cuidadosa dos marcadores sorológicos, virológicos e de função hepática. Essa abordagem permite definir o estágio da infecção e orientar o manejo clínico adequado, incluindo o início ou não de terapia antiviral (TERRAULT *et al.*, 2018; WHO, 2015).

Subclassificações

Infecção aguda

A infecção aguda pelo vírus da hepatite B é caracterizada pela presença simultânea do anti-

geno de superfície do HBV (HBsAg) e do anticorpo anti-HBc IgM, frequentemente acompanhada de sinais clínicos como icterícia e elevação das enzimas hepáticas. Em adultos imunocompetentes, essa fase tende a se resolver espontaneamente, com eliminação do vírus e desenvolvimento de imunidade, o que dispensa tratamento específico na maior parte dos casos (BRASIL, 2023; WHO, 2024; EASL, 2017).

Infecção crônica

A infecção crônica é definida pela persistência do HBsAg por mais de seis meses e pode se apresentar em diferentes fases clínicas, que refletem o equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imunológica do hospedeiro. A classificação dessas fases leva em conta o status do HBeAg, os níveis de DNA viral e as enzimas hepáticas, além da atividade histológica quando disponível (BRASIL, 2023; WHO, 2024; EASL, 2017).

1. Infecção crônica por HBV HBeAg-positiva: a fase imunotolerante é predominante em indivíduos infectados perinatalmente ou na infância. Nessa fase, o vírus apresenta alta replicação, e por isso é caracterizada pela presença de HBeAg reagente e altos níveis de HBV-DNA, com grande risco de transmissão viral. Apesar disso, apresenta valores persistentemente normais de ALT (<35 U/L em homens e <25 U/L em mulheres) e no fígado, há fibrose e/ou necroinflamação mínimas ou ausentes, conforme evidenciado por biópsias ou exames não invasivos. Além disso, essa fase pode durar anos ou até décadas, com baixa resposta imunológica contra o vírus e alto risco de transmissão, principalmente por via vertical. As recomendações vigentes indicam que, nessa fase, o tratamento antiviral não é indicado, cabendo monitoramento clínico e laboratorial frequente para detectar a transição para fases ativas da doença (BRASIL, 2023; WHO, 2024; EASL, 2017).

2. Hepatite B crônica HBeAg-positiva com atividade: a fase imunorreativa é caracterizada pela ativação da resposta imune contra o HBV, resultando em elevação das enzimas hepáticas e redução nos valores de carga viral, embora o HBeAg continue reagente. Nessa fase, a necroinflamação hepática é moderada a grave, aumentando o risco de fibrose e cirrose, especialmente se o processo inflamatório persistir por longos períodos. O reconhecimento precoce dessa fase é fundamental para a indicação do tratamento antiviral, o qual visa suprimir a replicação viral, reduzir a inflamação hepática e prevenir complicações. As diretrizes da OMS, do Ministério da Saúde e da EASL são unâni- mes quanto à importância do tratamento nessa etapa da infecção crônica (BRASIL, 2023; WHO, 2024; EASL, 2017).

3. Portador inativo do HBV / Infecção crônica HBeAg-negativa inativa (fase inativa): a fase inativa é caracterizada por baixa replicação viral, com HBV-DNA indetectável ou abaixo de 2.000 UI/mL e antiHBe reagente (anticorpo que ocorre após a soroconversão do HBeAg), refletindo controle imune parcial da infecção. Ocorre também a normalização das enzimas hepáticas e a ausência de inflamação significativa. Essa fase indica controle imunológico efetivo sobre o vírus e está associada a menor risco de progressão da doença. Contudo, estudos apontam que, apesar da estabilidade clínica, é imprescindível o seguimento contínuo, uma vez que alterações no sistema imunológico, como imunossupressão, podem levar à reativação viral. Portanto, o monitoramento periódico dos marcadores virais e das enzimas hepáticas permanece indicado (BRASIL, 2023; WHO, 2024; EASL, 2017).

4. Hepatite B crônica HBeAg-negativa com atividade: a fase de reativação resulta de mutações no gene pré-core ou no promotor basal do HBV, que impedem a expressão do HBeAg,

apesar da replicação viral ativa. Caracteriza-se por valores flutuantes e alterados de ALT e HBV-DNA, com evidência histológica de necroinflamação e fibrose em grau variável. Essa fase apresenta maior risco de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), com baixa chance de remissão espontânea. O tratamento antiviral é recomendado para controlar a replicação viral e minimizar a inflamação hepática, conforme reforçam as diretrizes internacionais e nacionais (BRASIL, 2023; WHO, 2024; EASL, 2017).

5. Hepatite B resolvida: denominada fase de cura funcional, é marcada pela negatificação do HBsAg sérico, com ou sem anti-HBs e/ou anti-HBc (anticorpo contra o antígeno do core viral) reagentes. Os valores de ALT são normais e os níveis séricos de HBV-DNA mantêm-se indetectáveis ou muito baixos (infecção oculta). Apesar disso, o DNA viral pode permanecer em forma episomal (cccDNA) no fígado, configurando uma infecção oculta que pode ser reativada em condições de imunossupressão intensa. Por isso, pacientes nessa fase devem ser acompanhados e considerados para profilaxia antiviral quando submetidos a tratamentos imunossupressores ou outras situações de risco (BRASIL, 2023; WHO, 2024; EASL, 2017).

Tratamento

Na maioria dos casos, o tratamento da hepatite B aguda tem como intenção aliviar os sintomas e diminuir o risco de complicações, ou seja, não há consenso sobre indicação de terapia antiviral (VARELLA, 2011). Nestes casos, a evolução para infecção crônica ocorre em cerca de 5 a 10% dos adultos (CROAGH & LUBEL, 2014). Entretanto, ser portador de hepatite B crônica também não indica tratamento farmacológico de imediato, mas a partir de critérios es-

pecíficos, uma vez que o principal foco é reduzir o risco de progressão da doença (SILVA *et al.* 2020).

Os principais objetivos do tratamento da infecção pelo vírus B são aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores da infecção. Isso é possível por meio da prevenção da progressão da doença e, consequentemente, redução do risco de complicações desta, como evolução para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. Além disso, busca-se prevenir a transmissão vertical, a transmissão ocupacional e a reativação do HBV em indivíduos submetidos à terapia imunossupressora ou ao tratamento da hepatite C com antivirais de ação direta (CONITEC, 2023).

A evolução da doença para desfechos negativos associados ao HBV está diretamente relacionada com os níveis de carga viral (HBV-DNA ≥ 2.000 UI/mL) e com a sua persistência. Portanto, a carga viral é o principal parâmetro para indicação de tratamento. Além disso, o paciente deve apresentar alterações em níveis de ALT superiores a 1,5x o limite superior da normalidade, ou seja ≥ 37 U/L para mulheres e ≥ 52 UI/L para homens em, pelo menos, 2 dosagens consecutivas com intervalo mínimo de 3 meses entre elas (CONITEC, 2023).

A presença de carga viral persistentemente elevada é indicação de avaliação do grau de fibrose hepática, seja por biópsia hepática ou por métodos não invasivos, como a elastografia hepática, preferível nestes casos. Mesmo na ausência de elevação de transaminases, a presença de fibrose significativa ($\geq F2$) constitui critério para indicação de tratamento antiviral (FERRAZ *et al.*, 2020; CONITEC, 2023).

Outras indicações de tratamento com antivirais são: presença de cirrose, história familiar de carcinoma hepatocelular, coinfeção com outras patologias como HIV, hepatite C ou hepa-

tite D, manifestações extra-hepáticas da doença, hepatite B aguda grave, pacientes que serão submetidos a quimioterapia, uso de imunobiológicos ou terapia preemptiva para transplante de medula óssea (NICE, 2013).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções (PCDT) de 2023 apresenta duas opções para tratamento da hepatite B no SUS: os análogos nucleotídeos (AN) e a alfapeginterferona. Os AN, como tenofovir e entecavir, apresentam grande eficácia em relação às respostas virológicas, bioquímicas, sorológicas e histológicas. Entretanto, o desfecho ideal, que é a busca pelo HBsAg indetectável, é alcançado em apenas uma minoria dos pacientes em uso de tal medicação.

Todos os pacientes que apresentam os critérios de inclusão de tratamento são candidatos à terapia com tenofovir, uma vez que esse medicamento constitui a primeira linha de tratamento para hepatite B crônica. O tempo de tratamento é indeterminado, baseado conforme conversão sorológica (BRASIL, 2023).

Em situações com contraindicação ao uso do tenofovir, deve-se iniciar o tratamento com o entecavir. Ambas as opções de monoterapia são equivalentes em eficácia, somente apresentando redução na presença de mutações virais, especialmente se pacientes utilizaram previamente lamivudina e telbivudina. Da mesma forma que o uso de tenofovir, o tempo de tratamento é indeterminado (BRASIL, 2017). Em pacientes com cirrose, o entecavir deve ser primeira escolha terapêutica, recomendando-se dose padrão em casos compensados e dose dobrada em casos descompensados (BRASIL, 2023).

Já a alfapeginterferona é um medicamento de aplicação subcutânea, semanal, com indicação de tratamento alternativo por 48 semanas, sendo reservada a pacientes portadores de infecção com HBeAg reagente sem coinfeção

com HDV (BRASIL, 2023). O ciclo do tratamento deverá ser realizado uma única vez, salvo exceções. No entanto, o fármaco apresenta maior potencial de eventos adversos. Caso não ocorra soroconversão após o final do tratamento, a terapia deve ser substituída por tenofovir ou entecavir (BRASIL, 2017).

O seguimento clínico em pacientes em uso de AN envolve o monitoramento da resposta terapêutica. O desfecho virológico fundamental é a indução prolongada da supressão viral dos níveis de HBV-DNA. A resposta sorológica corresponde à indetecção de HBeAg e a soroconversão para anti-HBe é um desfecho relevante aos pacientes. Além disso, a indetecção sustentada de HBsAg independentemente da soroconversão para anti-HBs é o desfecho ideal do tratamento. Ademais, a resposta bioquímica é caracterizada pela normalização dos níveis de ALT e a resposta histológica está relacionada à diminuição da atividade necroinflamatória, sem piora da fibrose em comparação ao pré-tratamento (BRASIL, 2023).

Prevenção

A prevenção da hepatite B baseia-se principalmente na vacinação, considerada a medida mais eficaz para o controle global da infecção. A vacina contra o HBV é composta por antígeno de superfície (HBsAg) recombinante e apresenta alta eficácia na indução de resposta imunológica protetora, especialmente quando administrada nas primeiras 24 horas de vida em recém-nascidos, seguida por duas ou três doses subsequentes conforme o calendário vacinal (BRASIL, 2022).

Além da imunização ativa, em casos de exposição de risco, como acidentes com material biológico ou exposição perinatal, recomenda-se a imunoprofilaxia combinada com a administração da imunoglobulina anti-hepatite B e da vacina, idealmente nas primeiras 12 a 24 horas

após o contato (SHIFFMAN *et al.*, 2021). Medidas gerais de biossegurança, como o uso de preservativos, esterilização adequada de materiais, descarte correto de objetos perfurocortantes e triagem sorológica de doadores de sangue, também são fundamentais na prevenção da transmissão horizontal (TERRAULT *et al.*, 2018).

Portanto, a combinação entre vacinação, imunoprofilaxia pós-exposição e práticas seguras de prevenção são ferramentas indispensáveis no enfrentamento da hepatite B e na redução da carga global da doença (WHO, 2017).

Hepatite C

Diagnóstico

O diagnóstico da hepatite C inicia-se com testes sorológicos e é complementado com métodos moleculares. O exame inicial recomendado é a detecção de anticorpos anti-HCV, geralmente realizada por imunoensaio de quimoluminescência (BHATTACHARYA *et al.*, 2023). Esse teste identifica a exposição prévia ao vírus, porém não distingue infecção ativa da resolvida, uma vez que entre 15% e 25% dos indivíduos expostos eliminam o vírus espontaneamente (JAMESON *et al.*, 2018). Quando o teste de anticorpos dá resultado positivo, é essencial confirmar a infecção ativa por meio da detecção do RNA viral do HCV. O teste molecular por PCR em tempo real (RT-PCR) é considerado o padrão-ouro, com limite de detecção inferior a 15 UI/mL, permitindo a identificação precoce da viremia e o monitoramento da resposta virológica ao tratamento (BHATTACHARYA *et al.*, 2023).

Em contextos com recursos limitados, uma alternativa viável é a dosagem do antígeno de núcleo do HCV (*HCV core antigen*). Embora esse teste apresente sensibilidade inferior a do PCR, especialmente em pacientes com carga vi-

ral baixa, ele oferece boa correlação com a viremia e pode ser útil para diagnóstico e triagem em larga escala (POL & LAMPERTICO, 2018).

A genotipagem do HCV, embora tenha perdido importância na escolha do tratamento com a introdução dos antivirais de ação direta pan-genotípicos, ainda pode ter papel clínico relevante em cenários específicos. Isso inclui casos de falha terapêutica prévia, infecções com resistência viral ou fins epidemiológicos (BHATTACHARYA *et al.*, 2023).

A avaliação do grau de fibrose hepática é essencial para o manejo clínico e o prognóstico dos pacientes. A biópsia hepática, embora ainda considerada padrão de referência, tem sido amplamente substituída por métodos não invasivos, como os escores laboratoriais FIB-4 e APRI, bem como pela elastografia transitória. Esses métodos permitem estimar o grau de fibrose de forma acessível e reprodutível, sendo recomendados para definir o risco de progressão para cirrose, necessidade de vigilância para carcinoma hepatocelular e presença de hipertensão portal (JAMESON *et al.*, 2018; EASL, 2020). Pacientes com fibrose avançada (estádios F3-F4) devem ser acompanhados regularmente com exames de imagem e alfa-fetoproteína para rastreamento de hepatocarcinoma (EASL, 2020).

Outro passo fundamental no diagnóstico é a triagem para coinfeções, especialmente com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o vírus da hepatite B (HBV), já que essas infecções compartilham vias de transmissão e influenciam o manejo terapêutico. A supressão do HCV pode levar à reativação do HBV em pacientes com infecção latente, exigindo monitoramento e profilaxia quando indicada (CDC, 2023; BRASIL, 2023).

As diretrizes atuais também reforçam a importância do rastreamento populacional. O

CDC, o Ministério da Saúde e diversas sociedades internacionais recomendam rastreamento universal de adultos em determinadas faixas etárias (geralmente entre 18 e 79 anos), independentemente de fatores de risco, além do rastreamento dirigido a grupos de maior vulnerabilidade (BHATTACHARYA *et al.*, 2023; BRASIL, 2023).

Esse enfoque ampliado no rastreamento reflete a natureza silenciosa da infecção pelo HCV. A maioria dos pacientes permanece assintomática por décadas, até que surjam complicações tardias, como cirrose descompensada, hipertensão portal ou carcinoma hepatocelular. Dessa forma, o diagnóstico precoce representa uma janela de oportunidade para interrupção da progressão da doença e prevenção de desfechos graves (JAMESON *et al.*, 2018; EASL, 2020).

Do ponto de vista de saúde pública, o rastreamento sistemático e o diagnóstico precoce são componentes centrais das estratégias de eliminação da hepatite C como problema de saúde global. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu como meta eliminar a hepatite viral até 2030, o que inclui reduzir em 90% os novos casos e em 65% a mortalidade associada (CDC, 2023; BRASIL, 2023).

Além disso, a identificação de casos em fases iniciais contribui para o controle da cadeia de transmissão. Indivíduos com viremia ativa constituem a principal fonte de infecção, especialmente entre populações com práticas de risco. O tratamento antiviral de ação direta (DAA), com altas taxas de cura (superiores a 95%), tem se mostrado eficaz não apenas para benefício individual, mas também como ferramenta de saúde pública para contenção da epidemia (BHATTACHARYA *et al.*, 2023; EASL, 2020).

Portanto, o diagnóstico da hepatite C deve ser compreendido como um processo multif-

cetado, que vai além da confirmação laboratorial da infecção. Ele envolve a estratificação de risco, a avaliação de comorbidades e de complicações hepáticas, a análise de coinfeções e a inserção do paciente em estratégias ampliadas de cuidado. A integração entre diagnóstico, tratamento oportuno e vigilância é fundamental para reduzir a carga da doença e promover um modelo de cuidado mais eficiente, equitativo e resolutivo (JAMESON *et al.*, 2018; BRASIL, 2023).

Tratamento

Os antivirais de ação direta (DAAs) revolucionaram o tratamento da hepatite C, representando um marco na terapêutica da infecção crônica pelo vírus HCV. Esses medicamentos oferecem taxas de resposta virológica sustentada (RVS) superiores a 95%. Além disso, apresentam regimes terapêuticos curtos, geralmente entre 8 e 12 semanas, e um perfil de segurança favorável e com baixa incidência de efeitos adversos (BHATTACHARYA *et al.*, 2023).

Entre os esquemas pan-genotípicos recomendados pelas principais diretrizes internacionais e nacionais, destaca-se a combinação de sofosbuvir + velpatasvir, indicada para todos os genótipos e com duração padrão de 12 semanas. Essa combinação mostrou elevada eficácia mesmo em pacientes com cirrose compensada (FOSTER *et al.*, 2015). Outra opção amplamente utilizada é glecaprevir + pibrentasvir, cujo tratamento pode ser feito em 8 semanas em pacientes sem cirrose e virgens de tratamento, ou em 12 semanas nos demais casos. Essa combinação é particularmente vantajosa pela ausência de necessidade de ribavirina e pela posologia simplificada (ZEUZEM *et al.*, 2018).

No Brasil, além desses esquemas mais recentes, ainda é amplamente utilizado o regime composto por sofosbuvir + daclatasvir, com duração de 12 semanas para pacientes sem cirrose

e de até 24 semanas para aqueles com cirrose avançada. Essa estratégia se mantém vigente nas diretrizes do Ministério da Saúde devido à sua eficácia comprovada e disponibilidade no Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2023).

A seleção do regime antiviral ideal deve considerar uma série de fatores clínicos e laboratoriais, como a presença de cirrose (compensada ou descompensada), histórico de tratamento prévio com antivirais, grau de função hepática, presença de comorbidades (incluindo insuficiência renal) e potenciais interações medicamentosas. Em pacientes com insuficiência renal avançada, por exemplo, a combinação glecaprevir + pibrentasvir é uma das poucas opções seguras, pois não depende da depuração renal para eliminação (GANE *et al.*, 2017). Além disso, o uso de inibidores de protease, como o glecaprevir, é contraindicado em pacientes com cirrose descompensada (Child-Pugh B ou C), sendo preferível, nestes casos, a combinação sofosbuvir + velpatasvir (EASL, 2020).

A RVS, definida como a ausência de RNA do HCV no sangue 12 semanas após o término do tratamento, é considerada equivalente à cura virológica da infecção. A obtenção da RVS está associada a uma redução significativa do risco de complicações da doença (BHATTACHARYA *et al.*, 2023). Entretanto, mesmo após a cura, pacientes com cirrose devem permanecer em vigilância semestral com exames de imagem, devido ao risco residual de carcinoma hepatocelular (EASL, 2020).

Por fim, populações especiais, como pessoas vivendo com HIV, usuários de drogas injetáveis e indivíduos em diálise, requerem abordagens individualizadas quanto à escolha do esquema terapêutico e ao seguimento clínico. O tratamento dessas populações, embora desafiador, é fundamental para o controle da infecção em nível populacional, contribuindo para a meta de eliminação da hepatite C como problema

de saúde pública (GANE *et al.*, 2017; BRASIL, 2023).

Complicações

As hepatites B e C, quando evoluem para formas crônicas, estão associadas a importantes complicações hepáticas. No caso da hepatite B, há risco de progressão para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular, especialmente em pacientes com carga viral persistentemente alta, coinfeção por HIV ou hepatite D, ou presença de mutações como as do pré-core (CONITEC, 2023; BRASIL, 2023). A infecção na infância tem maior chance de se tornar crônica e mesmo após a negativação do HBsAg, o vírus pode permanecer no fígado na forma de cccDNA. Isso explica a possibilidade de reativação viral, principalmente em situações de imunossupressão, o que reforça a importância do acompanhamento (JAMESON *et al.*, 2018).

Já a hepatite C apresenta uma taxa de cronificação entre 70% e 85% dos casos. As principais complicações a longo prazo incluem cirrose (20–30% dos pacientes crônicos) e carcinoma hepatocelular, especialmente nos que já apresentam fibrose avançada (F3–F4) (EASL, 2020; BHATTACHARYA *et al.*, 2023; JAMESON *et al.*, 2018). Mesmo após a resposta virológica sustentada com os antivirais de ação direta (DAAs), pacientes com cirrose devem seguir em vigilância devido ao risco residual de neoplasia hepática. Além disso, o HCV está associado a alterações metabólicas, como resistência à insulina, e é considerado fator de risco para diabetes tipo 2 (EASL, 2020).

CONCLUSÃO

As hepatites B e C continuam sendo importantes causas de morbimortalidade global, demandando atenção constante tanto na prática

clínica quanto nas políticas públicas de saúde. Embora compartilhem a via de transmissão parenteral, cada uma apresenta particularidades significativas quanto à história natural da doença, manifestações clínicas e estratégias de prevenção e tratamento.

A hepatite B destaca-se por sua multiplicidade de vias de transmissão, incluindo sexual e vertical, o que contribui para sua ampla disseminação, especialmente em populações vulneráveis. A disponibilidade de uma vacina segura e eficaz, incluída nos calendários vacinais mundiais, é um marco fundamental para a prevenção dessa infecção. O manejo clínico da hepatite B baseia-se na correta estratificação do paciente, considerando as diferentes fases da infecção e a avaliação criteriosa da necessidade terapêutica. O objetivo principal do tratamento é prevenir a progressão para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular, complicações que impõem ônus à saúde pública.

Por outro lado, a hepatite C, frequentemente assintomática na fase aguda e com alta taxa de cronicidade, apresenta atualmente prognóstico muito mais favorável graças ao desenvolvimento dos antivirais de ação direta, capazes de alcançar altas taxas de cura virológica em tratamentos relativamente curtos e com boa tolerabilidade.

Em síntese, o controle efetivo da hepatite B requer não apenas o avanço em estratégias terapêuticas, mas também a implementação rigorosa de programas de vacinação, diagnóstico precoce e acompanhamento clínico adequado, principalmente nas fases crônicas da doença, quando o risco de complicações é maior. O fortalecimento dessas medidas é essencial para reduzir o impacto global da hepatite B e alcançar metas internacionais de eliminação da hepatite viral como problema de saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BHATTACHARYA, D. *et al.* Hepatitis C guidance 2023 update: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases*, v. 76, 2023. doi: 10.1093/cid/ciad319.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais. Brasília: MS, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite B e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
- COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC. Relatório de recomendação nº 807: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B e Coinfeções. Atualizado em 21 de agosto de 2023. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- CROAGH, C.M. & LUBEL, J.S. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, p. 10395, 2014. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10395.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER - EASL. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2020. *Journal of Hepatology*, v. 73, p. 1170, 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.002.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER - EASL. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, 2017. *Journal of Hepatology*, v. 67, p. 370, 2017.
- FERRAZ, M *et al.* Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 24, p. 573, 2020.
- FOSTER, G.R. *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *The New England Journal of Medicine*, v. 373, p. 2608, 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1512612.
- GANE, E. *et al.* Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *The New England Journal of Medicine*, v. 377, p. 1448, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1704053.
- JAMESON, J.L. *et al.* Harrison's principles of internal medicine. 20. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018.
- KNIFE, D.M. & HOWLEY, P.M., editors. Fields virology. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- MURRAY, P.R. *et al.* Medical microbiology. 9. ed. Philadelphia: Elsevier, 2020.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - NICE. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management – NICE guideline. London: NICE, 2013.
- POL, S. & LAMPERTICO, P. Clinical relevance of HCV core antigen detection. *Liver International*, v. 38, p. 24, 2018.
- SILVA, T.G.Q. *et al.* Atualização em hepatite b: revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, p. 97930, 2020. doi: 10.34117/bjdv6n12-329.
- SHIFFMAN, M.L. Hepatites virais. In: GOLDMAN, L. & CECIL, R. L., organizadores Goldman-Cecil: tratado de medicina interna. 26. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.
- TERRAULT, N.A. *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, v. 67, p. 1560, 2018. doi: 10.1002/hep.29800.
- VENTURA, M.H.T. Prevalência de anticorpos para hepatites virais B e C em estudantes de ensino fundamental da rede municipal da cidade de Santos-SP. Santos: Universidade Católica de Santos, 2009.
- WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION - WGO. Diretrizes globais: Hepatite B (versão portuguesa). 2015. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org>. Acesso em: 24 jul. 2025.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Genebra: WHO, 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection (atualização 2024). Genebra: WHO, 2024.
- ZEUZEM, S. *et al.* Glecaprevir–pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *The New England Journal of Medicine*, v. 378, p. 354, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1702417.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

Capítulo 7

CRIPTOCOCOMA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTES IMUNOCOMPETENTES: UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

KÉSIA SINDY ALVES FERREIRA PEREIRA¹
INGRED PIMENTEL GUIMARÃES¹
THIAGO SANTOS GARCES²

1. Discente de Medicina pela Universidade Estadual do Ceará.

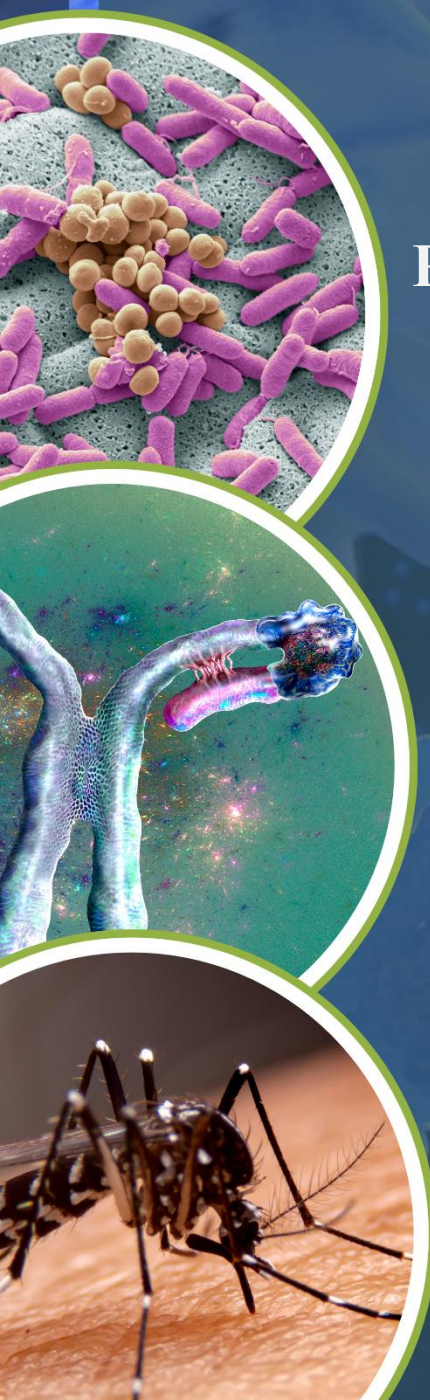
2. Doutor em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde pela Universidade Estadual do Ceará.

Palavras-chave

Criptococoma; Sistema Nervoso Central; Imunocompetente.

DOI: 10.59290/2490723800

EP EDITORA
PASTEUR



INTRODUÇÃO

A criptococose é uma micose sistêmica potencialmente letal, causada por leveduras encapsuladas do gênero *Cryptococcus*, pertencentes ao filo *Basidiomycota*, com predileção pelo sistema nervoso central (SNC). As principais espécies envolvidas na patogênese humana são *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, atualmente reconhecidas como complexos de espécies geneticamente distintos, com comportamento clínico e distribuição geográfica variados (KWON-CHUNG *et al.*, 2014; STOTT *et al.*, 2021).

A infecção geralmente tem início pela inalação de propágulos fúngicos presentes no ambiente, especialmente em locais contaminados por fezes de aves, sobretudo pombos, e vegetação em decomposição. O fungo se instala inicialmente nos pulmões, podendo permanecer latente ou se disseminar hematogenicamente para o SNC, particularmente por meio dos espaços perivasculares de Virchow–Robin, onde o fungo se aloja e estimula a formação de material mucoide e granulomas (OSTROW & HUDGINS, 1994; POPOVICH *et al.*, 1990). O neurotropismo dessas espécies decorre, em parte, da afinidade pelo líquido, ambiente desprovido de mecanismos imunes robustos e rico em substratos como dopamina, utilizados pelo fungo para produzir melanina, que, juntamente à cápsula polissacarídica, constituem um importante fator de virulência do fungo, permitindo-lhe resistir ao estresse oxidativo, à fagocitose e à ação antifúngica (PEACHEY *et al.*, 1998; MORETTI *et al.*, 2008).

Do ponto de vista etiológico, *C. neoformans* está mais frequentemente associado a indivíduos imunossuprimidos, especialmente pessoas vivendo com HIV, transplantados, pacientes com neoplasias hematológicas ou em uso de imunossupressores (KWON-CHUNG *et al.*,

2014; DUARTE, 2017). Já *C. gattii*, tradicionalmente relacionado a regiões tropicais e subtropicais, como América do Sul, sudeste asiático, Austrália e África, afeta preferencialmente indivíduos imunocompetentes, tendo sua distribuição geográfica expandida para zonas temperadas, como demonstrado em surtos ocorridos no Canadá e Estados Unidos no fim da década de 1990, alterando a compreensão da distribuição geográfica e do comportamento clínico dessa infecção (GALANIS *et al.*, 2010; DATTI *et al.*, 2009; SPRINGER & CHATURVEDI, 2010). Estudos recentes apontam, inclusive, que pacientes considerados imunocompetentes podem apresentar alterações imunológicas subclínicas, como a presença de autoanticorpos anti-GM-CSF, o que facilita a instalação da infecção (SAIJO *et al.*, 2014; YANG *et al.*, 2021).

A prevalência exata de criptococomas do SNC em imunocompetentes é incerta, dada a escassez de dados epidemiológicos sistematizados. No entanto, estudos de imagem mostram ocorrência de criptococomas em até 44,4% dos casos avaliados em populações não imunossuprimidas (KAMEZAWA *et al.*, 2000). Embora a meningite criptocócica continue sendo a principal forma de apresentação da infecção no SNC, a presença de criptococomas deve ser considerada especialmente em regiões endêmicas, em indivíduos sem imunossupressão conhecida, e diante de lesões expansivas cerebrais de etiologia incerta (PEACHEY *et al.*, 1998).

Clinicamente, a manifestação mais comum da criptococose no SNC é a meningite subaguda. Entretanto, formas parenquimatosas da doença também podem ocorrer, com destaque para o criptococoma, uma lesão expansiva pseudotumoral, constituída por leveduras fúngicas, células inflamatórias, material mucoide e cápsula polissacarídica (MITCHELL *et al.*, 1995; SMITH *et al.*, 2008), que pode ocorrer

tanto no parênquima cerebral quanto na medula espinhal. Mais comumente associado a *C. gattii*, esse granuloma fúngico simula outras lesões ocupantes de espaço (LOEs), como neoplasias, abscessos ou tuberculomas, constituindo um desafio diagnóstico significativo, sobretudo em pacientes sem imunossupressão evidente (ULETT *et al.*, 2017; SAIGAL, 2005).

A ocorrência de criptococomas cerebrais em pacientes com imunidade preservada representa um desafio clínico e diagnóstico substancial. A ausência de imunossupressão evidente frequentemente retarda o reconhecimento da etiologia infecciosa, levando ao diagnóstico inicial de neoplasias ou outras doenças granulomatosas (KESLER & MAERTENS, 1999; PAIVA *et al.*, 2017).

Essa dificuldade diagnóstica se intensifica diante da apresentação clínica e radiológica inespecífica, o que pode atrasar intervenções adequadas e comprometer o prognóstico. Em regiões onde a criptococose é endêmica, essa possibilidade deve ser considerada mesmo quando o paciente não apresenta fatores clássicos de risco. A elevada morbidade associada à neurocriptococose não tratada, somada à aparência expansiva das lesões e à ausência de sinais infecciosos clássicos, torna fundamental que profissionais de saúde estejam atentos a esse diagnóstico diferencial. Alerta-se, portanto, para a necessidade de incluir o criptococoma na investigação de lesões expansivas do sistema nervoso central, ainda que em pacientes previamente saudáveis.

Diante do exposto, a presente revisão integrativa tem como objetivo identificar, sistematizar e discutir os principais desafios envolvidos no diagnóstico do criptococoma isolado do SNC em indivíduos imunocompetentes, à luz

das evidências clínicas, radiológicas e laboratoriais disponíveis na literatura científica.

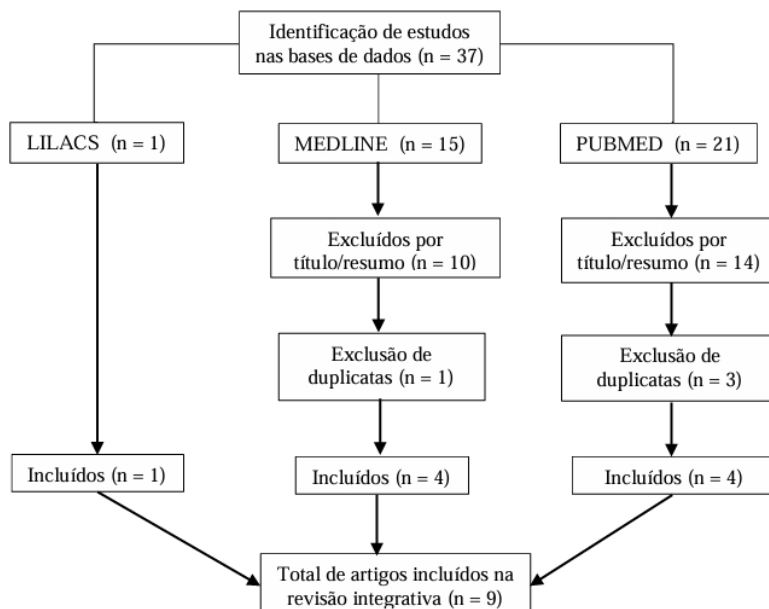
MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre o criptococoma como diagnóstico diferencial de lesões expansivas do SNC em pacientes imunocompetentes, além da importância de sua identificação precoce para o manejo adequado e o desfecho clínico.

A questão norteadora da pesquisa foi: "Quais os principais desafios diagnósticos relatados na literatura em casos de criptococoma do SNC em pacientes imunocompetentes?". Para isso, utilizou-se uma adaptação da estratégia PICO, em que a população-alvo foi definida como pacientes imunocompetentes, a intervenção ou exposição como o criptococoma do SNC, sem grupo comparativo direto, e com o desfecho centrado nas dificuldades diagnósticas descritas nos estudos analisados, bem como na omissão frequente desse diagnóstico entre os principais diferenciais.

A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados eletrônicas PubMed, MEDLINE e LILACS, sem restrição de período de publicação, considerando artigos disponíveis até julho de 2025. Utilizaram-se os descritores extraídos dos vocabulários controlados *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com a seguinte estratégia booleana: "*cryptococcoma*" OR "*cryptococcal granuloma*" AND "*Central Nervous System*" AND "*Cryptococcus*" AND "*immunocompetent*". Foram considerados elegíveis artigos publicados em inglês, espanhol ou português nos últimos 15 anos (**Figura 7.1**).

Figura 7.1 Triagem dos artigos selecionados



Foram incluídos na amostra os estudos que apresentavam relatos de casos clínicos ou estudos originais envolvendo criptococoma do SNC, desde que os autores declarassem de forma explícita que os pacientes eram imunocompetentes, ou seja, sem diagnóstico de HIV, uso de imunossupressores, história de neoplasias hematológicas, transplantes ou outras condições imunossupressoras. Além disso, o acometimento pelo fungo deveria estar restrito ao SNC e se apresentar sob a forma de criptococoma, confirmado por métodos diagnósticos como imagem, exame histopatológico ou microbiologia. Foram excluídos todos os artigos que não preenchiam esses critérios, incluindo revisões de literatura, cartas ao editor, editoriais, estudos com dados insuficientes e publicações em que o acometimento do SNC não se dava na forma de criptococoma. Também foram excluídos os artigos duplicados entre as bases de dados.

A triagem dos estudos seguiu a leitura inicial de títulos e resumos, seguida da leitura na íntegra dos artigos elegíveis. Na base LILACS, foi encontrado um artigo, incluído após leitura do título e do resumo. Na base MEDLINE,

identificaram-se 15 artigos, dos quais 11 foram excluídos na triagem inicial, sendo um deles por duplicidade. Assim, quatro artigos foram selecionados. Já na base PubMed, a busca retornou 21 artigos, com exclusão de 17 após leitura do título e do resumo, sendo três deles duplicatas, totalizando quatro artigos incluídos. Como resultado, foram incluídos nove artigos na amostra deste estudo.

Após a seleção final, todos os artigos foram lidos na íntegra e os dados foram organizados em uma planilha estruturada, contendo informações como autores, ano de publicação, características clínicas dos pacientes, manifestações clínicas neurológicas, métodos diagnósticos empregados, localização anatômica, terapêutica, evolução e desfecho.

Os dados extraídos foram analisados de forma descritiva e qualitativa, com ênfase nas características clínicas, radiológicas e anatomopatológicas que possam contribuir para o reconhecimento do criptococoma do SNC como diagnóstico diferencial de lesões expansivas em pacientes imunocompetentes. Foram destacados os principais elementos que dificultam ou retardam o diagnóstico, bem como os achados

que permitem distingui-lo de outras etiologias neurológicas mais prevalentes, especialmente em indivíduos sem imunossupressão aparente.

RESULTADOS

A presente revisão integrativa analisou nove estudos de caso publicados entre 2010 e 2024, que descreveram pacientes imunocompetentes diagnosticados com criptococoma do SNC. Os dados revelam um padrão clínico e epidemiológico heterogêneo, com manifestações pouco específicas e localização variável da lesão, o que contribui para o desafio diagnóstico dessa entidade (**Quadro 7.1**).

Do ponto de vista demográfico, houve predominância do sexo masculino (66,7%; $n = 6$), com idade variando entre 19 e 66 anos (média: 43,8 anos). Nenhum dos pacientes apresentava comorbidades clínicas relevantes, à exceção de HAS, ou imunodeficiências aparentes, o que reforça o caráter insidioso da criptococose em indivíduos imunocompetentes. No entanto, em dois casos, identificou-se fatores ambientais de risco: exposição prolongada a fezes de pombos e, em outro, uso crônico de cocaína intranasal, ambos relacionados à aquisição da infecção por *Cryptococcus* spp.

Em relação às manifestações clínicas neurológicas, os sintomas mais frequentes foram cefaleia (77,8%; $n = 7$), alterações cognitivas (33,3%; $n = 3$), déficits focais (33,3%; $n = 3$) e convulsões (33,3%; $n = 3$), seguidos de distúrbios de marcha, incontinência urinária, astenia, disfunção sexual (particularmente em acometimento hipofisário) e sinais de hipertensão intracraniana (HIC), como papiledema. O início dos sintomas foi insidioso na maioria dos casos, com tempo de evolução variando de 30 dias a 4 anos. Em apenas um paciente, a evolução foi

crônica, com sintomas progressivos por mais de seis meses antes do diagnóstico definitivo, contribuindo para o retardo no tratamento.

A localização anatômica dos criptococomas mostrou ampla variabilidade, com predomínio de lesões intraparenquimatosas (55,5%; $n = 5$), sendo duas frontoparietais, uma frontoparietal, uma occipital e uma não especificada, seguidas por hipofisárias (22,2%; $n = 2$), ventrículos laterais (11,1%; $n = 1$) e intraventricular (11,1%; $n = 1$). Essa diversidade topográfica explica a ampla gama de sintomas neurológicos observados e a elevada taxa de diagnósticos iniciais incorretos, frequentemente suspeitando-se de neoplasias do SNC, como gliomas, metástases, linfomas e tumores hipofisários.

Os métodos diagnósticos empregados incluíam, em todos os casos, ressonância magnética (RM) do encéfalo, que revelou lesões expansivas com realce por gadolínio, padrão em anel ou heterogêneo, algumas com edema vasogênico associado. Em três casos, exames complementares como PET com 18F-FDG, espectroscopia por RM e tomografia computadorizada (TC) auxiliaram na avaliação diferencial, embora sem especificidade. O diagnóstico definitivo foi obtido, na maioria dos casos, por meio de biópsia estereotáxica ou ressecção cirúrgica, seguida de análise histopatológica, com uso de colorações especiais (Gomori-Grocott, Fontana-Masson, PAS e Azul de Alcian), que evidenciaram leveduras encapsuladas compatíveis com *Cryptococcus* spp. A reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificação da espécie foi realizada em dois pacientes, confirmando *Cryptococcus neoformans* em um dos casos. O exame do líquido foi positivo apenas em três dos nove relatos, revelando uma baixa sensibilidade das análises convencionais de LCR no diagnóstico de criptococoma.

Quadro 7.1 Características dos nove pacientes com criptococoma incluídos na revisão

Autor e ano	Sexo	Idade	Comorbidades	Manifestações clínicas	Localização	Terapêutica	Desfecho
Alvarenga <i>et al.</i> (2015)	M	35	Usuário de drogas	Cefaleia, hemiparesia, confusão e convulsão	Parietotemporal direita	CE > Cirurgia > AnB	Melhora completa
Batista <i>et al.</i> (2012)	M	37	Ø	Cefaleia, convulsão e papiledema bilateral	Frontoparietal direita	AmB + CE + AC	Não descrito
Fujushita <i>et al.</i> (2024)	M	58	Ø	Febre, cefaleia e perda auditiva	Ventrículos laterais	Ressecção parcial > AmB + 5-FC > Fluconazol	Melhora clínica
Kelly <i>et al.</i> (2018)	M	19	Ø	Cefaleia, vômitos, monoplegia e convulsão	Parênquima cerebral (não especificado)	CE > Cirurgia > Fluconazol	Melhora de monoplegia
Ramos <i>et al.</i> (2023)	M	30	Usuário de cocaína	Cefaleia e sintomas de pan-hipopituitarismo	Hipófise (supraselar)	TRH + CE > Cirurgia > AmB + fluconazol	Melhora clínica
Paiva <i>et al.</i> (2018)	F	54	HAS	Confusão, perda de autonomia e fraqueza	Occipital esquerdo	Cirurgia > AmB + fluconazol	Óbito
Rotondaro <i>et al.</i> (2023)	F	66	Ø	Cefaleia, vômitos e pan-hipopituitarismo	Hipófise (selar)	CE + TRH > Cirurgia > Fluconazol	Melhora clínica
Santander <i>et al.</i> (2019)	F	41	Ø	Desequilíbrio, incontinência urinária e déficit de memória	Intraventricular (3° ventrículo, septo pelúcido e fórnice)	Cirurgia > DVE > AmB + 5-FC	Óbito
Ulett <i>et al.</i> (2017)	M	55	HAS	Cefaleia, papiledema e déficit motor	Frontoparietal direita e foco pulmonar	CE > AmB + 5-FC > Cirurgia > Fluconazol	Melhora completa após 2 meses

Legenda: AC: anticonvulsivantes; AmB: anfotericina B; Ag: antígeno; CE: corticoesteroides; DVE: derivação ventricular externa; ES: espectroscopia; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HP: histopatologia; PCR: Reação em cadeia da polimerase; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; TRH: terapia de reposição hormonal; 5-FC: flucitosina; Ø: ausente.

A abordagem terapêutica combinou tratamento cirúrgico com terapia antifúngica sistêmica em sete casos (77,7%), especialmente nos que apresentavam lesões com efeito de massa, hidrocefalia ou risco de herniação. A ressecção total da lesão foi realizada por via transesfenoidal endonasal em casos hipofisários ou por craniotomia em lesões parenquimatosas e ventriculares. O tratamento medicamentoso incluiu anfotericina B lipossomal associada à flucitosina na fase de indução (por 2 a 6 semanas), seguida de fluconazol oral na fase de consolidação (de 12 semanas a 6 meses), conforme as diretrizes internacionais. Em alguns casos, derivações líquóricas (DVE ou DVP) foram necessárias para controle da pressão intracraniana.

Um dos pacientes foi submetido à ressecção tumoral sem antifúngico prévio e evoluiu com meningite criptocócica e óbito.

O desfecho clínico foi favorável em seis casos (66,6%), com resolução dos sintomas e ausência de recorrência em seguimento de até 6 meses. Dois pacientes evoluíram a óbito por complicações infecciosas e falência multiorgânica. Um caso evoluiu com sequelas neurológicas permanentes, apesar do tratamento antifúngico completo e controle cirúrgico adequado. Nota-se que a morbimortalidade esteve relacionada ao retardo diagnóstico, à ausência de antifúngico pré-cirurgia e à localização ventricular da lesão, com ruptura da cápsula do criptococoma durante o procedimento cirúrgico, o que dificultou o controle da HIC e predisps à ventriculite e meningite criptocócica.

DISCUSSÃO

A criptococose do SNC, especialmente na forma de criptococoma, representa uma condição clínica rara e desafiadora, particularmente em pacientes imunocompetentes. Embora o *Cryptococcus neoformans* esteja tradicionalmente associado a indivíduos imunossuprimidos, como os portadores de HIV, também pode acometer pessoas saudáveis. Nesses casos, a forma de apresentação mais comum é o criptococoma, uma lesão intracraniana em massa, uma vez que a formação de granulomas é mais provável em indivíduos com sistema imune íntegro. Em contrapartida, pacientes imunossuprimidos raramente desenvolvem esse tipo de resposta granulomatosa. No entanto, devido à forte associação da infecção com estados de imunossupressão, o diagnóstico e o tratamento costumam ser retardados, pois outras hipóteses diagnósticas mais frequentes, como neoplasias, são inicialmente consideradas (ROTONDARO *et al.*, 2023).

Apesar de todos os pacientes da revisão serem classificados como imunocompetentes, alguns relatos identificaram fatores de exposição ambiental, como contato prolongado com fezes de pombos (fertilizantes), uso crônico de drogas ilícitas (cocaína), ou exposição ao solo contaminado por *Cryptococcus spp.*, sugerindo que fatores ambientais e ocupacionais podem funcionar como cofatores silenciosos na patogênese mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis.

Manifestações clínicas

O quadro clínico do criptococoma é variado, podendo incluir cefaleia, alterações visuais, déficits focais, paresias de nervos cranianos e sinais de hipertensão intracraniana. Em alguns casos, as manifestações decorrem de lesões pontuais isoladas, gerando disfunções do tronco

encefálico (OSTROW & HUDGINS, 1994; POPOVICH *et al.*, 1990).

Nos artigos selecionados, as manifestações neurológicas foram variadas, dependendo principalmente da localização anatômica da lesão, mas dor de cabeça, confusão mental, déficits motores focais, distúrbios de marcha e crises convulsivas foram os achados mais comuns. A cefaleia esteve presente em quase todos os casos, frequentemente associada a sinais de hipertensão intracraniana ou lesão expansiva. Um caso hipofisário destacou-se por sintomas relacionados ao eixo hormonal, como pan-hipopituitarismo e disfunção sexual progressiva. Essa variabilidade sintomática e a apresentação insidiosa reflete a inespecificidade clínica da doença, contribuindo para atrasos diagnósticos.

Localização anatômica

Do ponto de vista anatomopatológico, os criptococomas tendem a se localizar no parênquima cerebral (núcleos da base, lobos temporais e parietais), no sistema ventricular, na medula espinal e em estruturas raras como a hipófise. A localização supratentorial predominou, especialmente em áreas como os lobos temporais, parietais e regiões periventriculares. A ocorrência de criptococoma hipofisário, por exemplo, foi relatada em apenas dois casos até o momento, o que evidencia sua raridade extrema.

Diagnóstico

A semelhança clínica e radiológica do criptococoma com tumores cerebrais, abscessos, tuberculomas e linfomas do SNC dificulta sua diferenciação precoce. Radiologicamente, as lesões eram frequentemente confundidas com neoplasias primárias ou abscessos cerebrais. Na ressonância magnética, apresentavam-se como lesões hipointensas em T1, hiperintensas em

T2, com realce em anel ou nodular após contraste (LOYSE *et al.*, 2015; KESLER & MARTENS, 1999). Achados como edema perilesional e desvio de linha média eram frequentes e contribuíam para a suspeita inicial de glioblastoma, metástase ou linfoma do SNC. Em um dos relatos, um PET-FDG mostrou captação aumentada com razão tumor/tecido cerebral (TNR) superior a 3, valor sugestivo de linfoma, reforçando o mimetismo clínico-radiológico do criptococoma com neoplasias agressivas (FUJISHITA *et al.*, 2024).

Podem ser identificadas também alterações como a dilatação dos espaços de Virchow-Robin, frequentemente associada à formação de pseudocistos. Esses pseudocistos, também conhecidos como "gelatinosos" ou descritos como "bolhas de sabão", refletem a proliferação fúngica no interior dos espaços perivasculares, com possível extensão para o parênquima cerebral adjacente ou decorrente da confluência desses espaços dilatados (ALVARENGA *et al.*, 2015).

Nesse cenário, a confirmação diagnóstica pode depender de biópsia estereotáxica ou excisão neurocirúrgica, uma vez que os achados de neuroimagem não são patognomônicos, sendo a confirmação definitiva por meio de análise histopatológica da lesão. A análise do líquido, ainda que essencial, pode apresentar alterações discretas ou até estar normal, especialmente quando não há meningite concomitante. Quando presente, evidencia pleocitose linfocitária, hipoglicorraquia e hiperproteínorraquia. Testes como o da tinta da China e o antígeno criptocócico por aglutinação em látex são positivos em cerca de 60% e 90% dos casos, respectivamente, podendo ser negativos quando não há meningite associada (OSTROW & HUDGINS, 1994; POPOVICH *et al.*, 1990).

Nos relatos, o diagnóstico definitivo exigiu abordagem invasiva na maioria dos casos, sen-

do confirmado apenas por biópsia ou ressecção cirúrgica da lesão com posterior histopatologia, geralmente com evidência de granulomas necrosantes contendo leveduras encapsuladas compatíveis com *Cryptococcus spp.*, e colorações específicas (Gomori-Grocott, Fontana-Masson, PAS), além de cultura e PCR para identificação de *C. neoformans* ou *C. gattii*. A análise do líquido teve pouca sensibilidade nos casos revisados, sendo negativa ou não sugestiva de infecção criptocócica em mais da metade dos relatos. Isso reflete a dificuldade de diagnosticar criptococomas do SNC baseando-se apenas em exames laboratoriais e de imagem.

Manejo terapêutico

Apesar da disponibilidade de antifúngicos eficazes, como anfotericina B, flucitosina e fluconazol, o manejo dos criptococomas requer cuidados adicionais, incluindo avaliação neurocirúrgica, controle rigoroso da pressão intracraniana e, por vezes, ressecção cirúrgica da lesão, sobretudo quando há efeito de massa significativo ou falha terapêutica. As recomendações para intervenção cirúrgica, no entanto, ainda são baseadas em consenso clínico devido à ausência de ensaios clínicos randomizados específicos (MITCHELL *et al.*, 1995; SPEED & DUNT, 1995; PERFECT *et al.*, 2010).

A abordagem terapêutica foi, na maioria dos casos, combinada: intervenção cirúrgica para ressecção da massa seguida por terapia prolongada com antifúngicos sistêmicos. Anfotericina B foi a droga mais usada na fase de indução, seguida por fluconazol na consolidação. A flucitosina foi reservada para casos mais graves, como os ventriculares. Tal conduta se mostra necessária principalmente em lesões maiores que 3 cm, com importante efeito de massa ou risco de herniação, além de permitir diagnóstico etiológico definitivo. Apenas em casos de lesões pequenas e sem efeito de massa é possível

considerar tratamento exclusivamente clínico, conforme sugerido por Ulett *et al.* (2012).

Vale ressaltar a importância do início imediato do tratamento antifúngico para eliminar o microrganismo, prevenindo tanto danos mais graves causados pela reação imune granulomatosa quanto o risco de disseminação da infecção, com desfecho negativo, especialmente se houver uma piora imunológica do paciente (ROTONDARO *et al.*, 2023).

Desafios

Entre os principais desafios diagnósticos, destaca-se o fato de que o criptococoma frequentemente mimetiza tumores cerebrais. A ausência de imunossupressão, a negatividade do líquido e a inespecificidade da imagem contribuem para hipóteses diagnósticas iniciais errôneas (glioblastoma, linfoma, abscesso), levando a procedimentos diagnósticos invasivos que poderiam ser otimizados caso a infecção fúngica fosse mais prontamente considerada.

Apesar das dificuldades, os desfechos foram majoritariamente favoráveis quando houve intervenção precoce, com associação de ressecção cirúrgica e tratamento antifúngico adequado e precoce. No entanto, o atraso diagnóstico ou o manejo inadequado pode levar a complicações graves, como hidrocefalia, infecções secundárias e, em casos extremos, óbito.

Dessa forma, os dados da presente revisão reforçam a importância de considerar o criptococoma como diagnóstico diferencial de lesões expansivas do SNC, mesmo em pacientes sem fatores de imunossupressão, especialmente na

presença de sinais de hipertensão intracraniana, localização típica, exposição ambiental a fungos, histórico de uso de drogas ou com sintomas persistentes e lesões atípicas na imagem. A suspeita clínica precoce, por meio de uma anamnese detalhada e de exames direcionados, pode antecipar o tratamento antifúngico pré-cirúrgico, fator importante no prognóstico do paciente, e evitar desfechos graves.

CONCLUSÃO

O criptococoma do SNC em pacientes imunocompetentes representa um desafio diagnóstico significativo e frequentemente negligenciado. Embora a criptococose seja classicamente associada à imunossupressão, esta revisão integrativa evidencia que a infecção também pode se manifestar de forma localizada e expansiva em indivíduos sem qualquer fator imunodepressivo conhecido, o que contribui para atraso ou erro no diagnóstico inicial. Dessa forma, faz-se necessário que o criptococoma seja considerado no diagnóstico diferencial de lesões expansivas do SNC. O reconhecimento precoce desta entidade é crucial para o manejo terapêutico oportuno e eficaz e exige maior conscientização por parte de neurologistas, infectologistas e neurocirurgiões. A ampliação da investigação fúngica em massas intracranianas de etiologia incerta, sobretudo em regiões endêmicas, pode ser um passo fundamental para evitar condutas inadequadas, reduzir a morbidade e melhorar o prognóstico dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVARENGA, V.R.F. *et al.* Abordagem cirúrgica de lesão granulomatosa criptocócica cerebral (criptococoma) em paciente imunocompetente. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia*, v. 34, p. 36, 2015. doi: 10.1055/s-0035-1552899.
- BATISTA, R.R. & GASPARETTO, E.L. Uncommon presentation of intracranial cryptococcoma in an immunocompetent patient. *American Journal of Neuroradiology*, v. 33, e26, 2012. doi: 10.3174/ajnr.A2988.
- DATTA, K. *et al.* Spread of *Cryptococcus gattii* into Pacific Northwest region of the United States. *Emerging Infectious Diseases*, v. 15, p. 1185, 2009. doi: 10.3201/eid1508.081384.
- DUARTE, S.B.L. *et al.* Magnetic resonance imaging findings in central nervous system cryptococcosis: comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *Radiologia Brasileira*, v. 50, p. 359, 2017. doi: 10.1590/0100-3984.2016.0017.
- DUBEY, A. *et al.* Intracranial fungal granuloma: analysis of 40 patients and review of the literature. *Surgical Neurology*, v. 63, p. 254, 2005. doi: 10.1016/j.surneu.2004.04.020.
- FUJISHITA, S. *et al.* A case of immunocompetent intracranial cryptococcoma in which intraoperative rapid pathological diagnosis and polymerase chain reaction led to early treatment: What to know to avoid misdiagnosis as brain tumor. *Surgical Neurology International*, v. 15, p. 330, 2024. doi: 10.25259/SNI_614_2024.
- GALANIS, E. *et al.* Epidemiology of *Cryptococcus gattii*, British Columbia, Canada, 1999-2007. *Emerging Infectious Diseases*, v. 16, p. 251, 2010. doi: 10.3201/eid1602.090900.
- KAMEZAWA, T. *et al.* MRI of a cerebral cryptococcal granuloma. *Neuroradiologia*, v. 42, p. 441, 2000. doi: 10.1007/s002340000321.
- KELLY, A. *et al.* Multicentric cryptococcomas mimicking neoplasia in an immunocompetent patient. *World Neurosurgery*, v. 118, 2018. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.226.
- KESLER, R. & MAERTENS, P. Pontine cryptococcoma in a nonimmunocompromised individual: MRI characteristics. *Journal of Neuroimaging*, v. 9, p. 118, 1999. doi: 10.1111/jon199992118.
- KWON-CHUNG, K.J. *et al.* *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the etiologic agents of cryptococcosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 4, a019760, 2014. doi: 10.1101/cshperspect.a019760.
- LOYSE, A. *et al.* Neurological, visual, and MRI brain scan findings in 87 South African patients with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis. *Journal of Infection*, v. 70, p. 668, 2015. doi: 10.1016/j.jinf.2014.10.007.
- MACIEL-RAMOS, E. *et al.* Pituitary cryptococcoma in an immunocompetent patient with panhypopituitarism: illustrative case. *Journal of Neurosurgery. Case Lessons*, v. 5, p. CASE2372, 2023. doi: 10.3171/CASE2372.
- MITCHELL, D.H. *et al.* Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clinical Infectious Diseases*, v. 20, p. 611, 1995. doi: 10.1093/clinids/20.3.611.
- MORETTI, M.L. *et al.* Guidelines in cryptococcosis-2008. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, p. 524, 2008.
- OSTROW, T.D. & HUDGINS, P.A. Magnetic resonance imaging of intracranial fungal infections. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, v. 6, p. 22, 1994.
- PAIVA, A.L.C. *et al.* Cryptococcoma mimicking a brain tumor in an immunocompetent patient: case report of an extremely rare presentation. *São Paulo Medical Journal*, v. 136, p. 492, 2018.
- PEACHEY, P.R. *et al.* The association between cryptococcal variety and immunocompetent and immunocompromised hosts. *Pharmacotherapy*, v. 18, p. 255, 1998.
- PERFECT, J.R. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, v. 50, p. 291, 2010. doi: 10.1086/649858.
- POPOVICH, M.J. *et al.* CT of intracranial cryptococcosis. *American Journal of Neuroradiology*, v. 11, p. 139, 1990.
- ROTONDARO, E.C. *et al.* Cryptococcoma hipofisario: un extraño caso de hipofisitis granulomatosa secundaria. *Revista de Neurología Buenos Aires*, v. 40, p. 200, 2023.
- SAIGAL, G. *et al.* Unusual presentation of central nervous system cryptococcal infection in an immunocompetent patient. *American Journal of Neuroradiology*, v.26, p.2522, 2005.
- SAIJO, T. *et al.* Anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies are a risk factor for central nervous system infection by *Cryptococcus gattii* in otherwise immunocompetent patients. *mBio*, v. 5, e00912, 2014. doi: 10.1128/mBio.00912-14.

- SANTANDER, X.A. *et al.* Intraventricular cryptococcoma mimicking a neoplastic lesion in an immunocompetent patient with hydrocephalus: a case report. *Surgical Neurology International*, v. 10, p. 115, 2019. doi: 10.25259/SNI-104-2019.
- SMITH, A.B. *et al.* From the archives of the AFIP: central nervous system infections associated with human immunodeficiency virus infection: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, v. 28, p. 2033, 2008. doi: 10.1148/rg.287085135.
- SPEED, B. & DUNT, D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical Infectious Diseases*, v. 21, p. 28, 1995. doi: 10.1093/clinids/21.1.28.
- SPRINGER, D.J. & CHATURVEDI, V. Projecting global occurrence of *Cryptococcus gattii*. *Emerging Infectious Diseases*, v. 16, p. 14, 2010. doi: 10.3201/eid1601.090369.
- STOTT, K.E. *et al.* Cryptococcal meningoencephalitis: time for action. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 21, e259, 2021. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30771-4.
- ULETT, K. *et al.* Cerebral cryptococcoma mimicking glioblastoma. *BMJ Case Reports*, 2017. doi: 10.1136/bcr-2016-218824.
- YANG, D.H. *et al.* *Cryptococcus gattii* species complex as an opportunistic pathogen: underlying medical conditions associated with the infection. *mBio*, v. 12, e02708, 2021. doi: 10.1128/mBio.02708-21.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

Capítulo 8

DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS: AVANÇOS E DESAFIOS NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO

LUIZA BARBOSA DIEDRICH¹
BRUNA MINVIELLE DO AMARAL¹
ANDRESSA MAYER¹
RAFAELA DE MATOS CASTEN¹
AMANDA KARKOW¹
GABRIELE PETRY PEREIRA DA SILVA¹
JÚLIA SILVESTRI¹
LUÍS FELIPE RECH¹
RAFAELA GARCIA DA ROCHA¹
CECÍLIA CETRA¹
DANIELA PUNTEL FERREIRA¹
RODRIGO CAMPOS OGANDO¹
VITÓRIA CHIES COLASSIOL¹
RAFAEL DOS SANTOS PEDELHES¹

1. Discente – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Palavras-chave

Doenças Negligenciadas; Prevenção; Tratamento.

DOI: 10.59290/9329425480

EP EDITORA
PASTEUR



INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) consistem em condições causadas por vírus, bactérias, helmintos, fungos, protozoários e toxina ofídica, sendo a forma de transmissão variável, podendo envolver insetos como vetores em arboviroses, água e alimentos contaminados, mordedura ou contato direto (KLEPAC *et al.*, 2024).

Enfermidades que fazem parte desse grupo, como doença de Chagas, esquistossomose, filariose linfática, doença do sono, leishmaniose visceral e tegumentar, oncocercose, dengue, tracoma, raiva humana, úlcera de Buruli, envenenamento ofídico, escabiose, parasitoses intestinais, chikungunya, hanseníase e micetoma, afetam principalmente populações que vivem em meio a condições precárias de saneamento básico, moradia, qualidade da água e de acesso a serviços de saúde eficientes. Tal cenário facilita o desenvolvimento e a propagação de vetores transmissores, tornando evidente a necessidade de medidas de prevenção e de controle em locais de vulnerabilidade social (ENGELS & ZHOU, 2020).

Apesar de impactarem severamente a saúde pública, o pouco investimento destinado à pesquisa, ao desenvolvimento de fármacos e vacinas, à educação, ao controle e à prevenção impede avanços necessários para a erradicação de doenças e para a melhoria da saúde pública. Isso engloba ações multissetoriais e mobilização de recursos, que buscam melhorar a qualidade de vida da parcela populacional que sofre com a negligência estatal, com estigmas e com a exclusão social, a qual deveria usufruir, igualmente, de seus direitos, como acesso à água segura, à higiene, a saneamento básico e a atendimento de saúde eficaz. Nesse sentido, evidencia-se o poder da prevenção por meio de água potável, boas condições de higiene e moradia,

desenvolvimento e disponibilização de fármacos e vacinas, controle da qualidade dos alimentos, proteção contra vetores, diagnóstico e tratamento precoce dos enfermos, com atenção a pessoas próximas ao infectado (AYA PASTRANA *et al.*, 2020).

Dessa forma, entende-se a importância do amplo acesso à saúde e à informação, sendo a desigualdade social um grande obstáculo em meio à luta contra as DTNs. Portanto, apesar dos avanços voltados à vacinação ao desenvolvimento de fármacos específicos, percebe-se a necessidade de mudanças em múltiplos setores, que ainda enfrentam desafios em virtude da dificuldade de interromper os ciclos de transmissão devido à fragilidade do saneamento básico e demais condições de higiene (ENGELS & ZHOU, 2020).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada no período de dezembro de 2024 a janeiro de 2025, por meio de pesquisas em bases de dados científicos como PubMed, BVS, UpToDate e SciELO. Foram utilizados os descritores "Doenças Tropicais Negligenciadas", "Dengue", "Vacinas", "Fármacos", "Tratamento", "Esquistossomose", "Doença de Chagas", "Filariose Linfática", "Leishmaniose Visceral", "Leishmaniose Cutânea", "Sinais e Sintomas", "Hanseníase", "Oncocercose", "Epidemiologia" e "Prevenção", combinados nas buscas por meio do operador booleano "AND".

Foram selecionados artigos completos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados no período de 2014 a 2024. Houve exclusão de artigos incompletos ou que não abordavam diretamente os tópicos propostos. Também foram realizadas pesquisas nos portais eletrônicos do Ministério da Saúde, bem como em diretri-

zes da Organização Mundial da Saúde e da Organização Pan-Americana da Saúde. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em temáticas abordando algumas das doenças tropicais negligenciadas e avanços e desafios relacionados à prevenção e ao tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dengue

A dengue é uma arbovirose causada pelo vírus da dengue (DENV), pertencente ao gênero *Flavivirus* e que afeta áreas tropicais e subtropicais. Este vírus possui quatro variantes com pequenas modificações genéticas, que são identificados como DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (SALLES *et al.*, 2018). A transmissão ocorre por meio do mosquito do gênero *Aedes*. Os vetores primários e secundários do DENV são os mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, respectivamente (AKTER *et al.*, 2024).

Observa-se um padrão sazonal, uma vez que o risco de epidemias é maior entre os meses de outubro a maio, principalmente no que tange o Mediterrâneo Oriental, o Sudeste Asiático, a África, o Pacífico Ocidental e a América do Sul. Isso se deve, principalmente, a fatores como urbanização descontrolada, crescimento populacional desordenado, saneamento básico inadequado ou inexistente, questões climáticas (como o aumento da temperatura) e acúmulo de lixo, condições que propiciam o ambiente aquático necessário para a proliferação do vetor. Cerca de 2,5 bilhões de pessoas estão em risco de contrair a dengue e, no mundo, ocorrem mais de 100 milhões de casos notificados anualmente (MEDEIROS, 2024).

Clinicamente, pode se manifestar de formas variadas, desde quadros leves até complicações severas, como a febre hemorrágica grave da

dengue (FHD) ou síndrome do choque da dengue (SSD). Cerca de 80% das infecções primárias por DENVs não apresentam sintomas. Contudo, quando há manifestações, pode-se citar febre abrupta, cefaleia, mialgia, artralgia, dor retro-orbitária, vômitos, perda de peso, náusea e diarreia (AKTER *et al.*, 2024).

Ainda não há nenhum medicamento antiviral para a dengue, sendo o tratamento de suporte, oferecendo hidratação e tratando os sintomas. Durante a fase febril, os pacientes são orientados a manter uma ingestão adequada de líquidos e a utilizar antipiréticos. Na fase crítica da doença, algumas diretrizes recomendam o cálculo de uma cota de líquidos para o período de 48 horas. Outros tratamentos podem ser utilizados para casos específicos, a exemplo da transfusão de plaquetas em pacientes com manifestações graves e pacientes em trombocitopenia (KULARATNE & DALUGAMA, 2022).

No contexto mundial atual, tendo em vista as características dessa patologia, a forma de prevenção mais adequada é o controle do vetor por intermédio de medidas biotecnológicas e comportamentais, bem como a promoção do saneamento básico. O controle vetorial consiste em várias estratégias que visam atenuar o contato do vírus com o homem, entre elas: não acumular água, encher vasos de plantas com areia e uso de produtos químicos (larvicidas e inseticidas) nos locais de maior proliferação (AKTER *et al.*, 2024). Medidas de proteção individual também são essenciais para a prevenção, tais como o uso de repelentes tópicos com icaridina e a vacinação. No entanto, a dengue segue sendo um desafio no Brasil, visto que as vacinas atenuadas, embora sejam promissoras e eficazes contra os quatro sorotipos, são limitadas em imunocomprometidos e idosos e contraindicadas em gestantes (MEDEIROS, 2024; AKTER *et al.*, 2024).

Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença parasitária aguda e crônica causada por vermes trematódeos do gênero *Schistosoma*. Existem cinco espécies principais: *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mekongi*, *Schistosoma intercalatum*. É comum em regiões tropicais e subtropicais. A transmissão aos humanos acontece pela exposição à água doce contaminada por cercárias, liberadas por caramujos, como os do gênero *Biomphalaria* no caso do *S. mansoni*. As cercárias penetram na pele e podem provocar a dermatite cercariana. O ciclo da doença continua quando pessoas infectadas contaminam fontes de água doce com fezes contendo ovos do parasita, que irão embrionar e dar origem ao miracídio, que infecta o caramujo posteriormente, originando as cercárias, as quais serão liberadas na água. As manifestações da doença podem variar de reações agudas de hipersensibilidade a doenças crônicas envolvendo condições intestinais, hepáticas e na bexiga. A infecção pode também ser assintomática (COLLEY *et al.*, 2014).

O tratamento da esquistossomose é baseado no uso de antiparasitários, sendo o praziquantel a droga de escolha, já que é eficaz, seguro e de baixo custo. Uma dose única de 40 mg/kg é suficiente para tratar a maioria dos casos. No entanto, não é eficaz contra formas jovens do parasita, o que limita seu uso em áreas de transmissão ativa. Além disso, o receio de resistência tem impulsionado a busca por alternativas terapêuticas. Outros medicamentos, como a oxamniquina (para *S. mansoni*) e a artemisinina, têm sido estudados, mas ainda não são amplamente utilizados (COLLEY *et al.*, 2014).

A distribuição de medicamentos em massa (MDA) é uma estratégia comum, mas sua implementação é prejudicada por problemas logís-

ticos, como a falta de infraestrutura e a dificuldade de acessar áreas rurais remotas. A falta de saneamento adequado é um dos principais fatores que contribuem para a transmissão da esquistossomose. A escassez de recursos financeiros e humanos para implementar medidas de prevenção e a falta de infraestrutura dificultam a execução de programas de controle (COLLEY *et al.*, 2014; OMS, 2023).

O diagnóstico muitas vezes é tardio, pois os sintomas iniciais são leves ou inespecíficos. A detecção precoce é crucial para prevenir complicações crônicas, mas os métodos diagnósticos disponíveis, como a detecção de ovos nas fezes ou na urina, têm sensibilidade limitada em casos de baixa carga parasitária (COLLEY *et al.*, 2014).

A falta de conscientização sobre a doença é um desafio persistente. Programas de educação em saúde são essenciais para reduzir a transmissão, mas são subfinanciados ou mal implementados. Para superar esses desafios, é necessário investir em pesquisas para o desenvolvimento de novas drogas e vacinas. Outra abordagem promissora é o uso de controle biológico de caramujos, os hospedeiros intermediários do parasita. Métodos como a introdução de predadores naturais ou o uso de moluscidas biológicos podem reduzir a população de caramujos e a transmissão da doença (OMS, 2022).

Doença de Chagas

Também conhecida como tripanossomíase, é uma infecção causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, tendo como principal vetor os insetos triatomíneos sugadores de sangue (*Triatoma infestans* ou barbeiro). É considerada uma doença endêmica na América Latina. A transmissão ocorre quando o inseto, ao sugar o sangue humano (principalmente na região facial), deposita fezes contaminadas com a forma trip-

mastigota. Desse modo, a lesão advinda da coçadura facilita o acesso do parasita ao corpo, iniciando o ciclo da doença. Observa-se, também, a possibilidade de transmissão oral, associada ao consumo de alimentos contaminados com triatomíneos, suas fezes ou pela ingestão de alimentos crus de reservatórios de mamíferos silvestres infectados (PÉREZ-MOLINA & MOLINA, 2018).

Na fase aguda, considerada oligossintomática, pode-se incluir a transmissão vetorial, congênita, oral, transfusões e transplantes e reativação em pacientes infectados pelo HIV ou outros imunossuprimidos. Os principais sintomas incluem febre, cancro de inoculação, edema palpebral unilateral (sinal de Romaña), linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. A fase crônica determinada pode ser cardíaca ou digestiva, tendo aumento dos órgãos característicos do sistema como manifestação. Por outro lado, a fase crônica indeterminada é referida de forma assintomática e com alteração no eletrocardiograma (PÉREZ-MOLINA & MOLINA, 2018).

Em grandes centros urbanos, a transmissão da doença se dá principalmente em regiões periféricas, impulsionadas pela migração interna, pela transmissão congênita, pela doação de sangue e pela ingestão de alimentos mal higienizados. Afetando milhões de pessoas e sendo, portanto, considerada uma doença negligenciada, a doença de Chagas ultrapassou fronteiras e pode ser considerada uma epidemia global (PÉREZ-MOLINA & MOLINA, 2018).

A doença representa um desafio para a saúde pública, especialmente nas áreas endêmicas da América Latina. O tratamento precoce e adequado da infecção é crucial para evitar complicações graves, além de prevenir a transmissão materno-infantil e por transfusão de sangue. A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) tem desenvolvido diretrizes para o diagnóstico e tratamento, buscando melhorar o manejo da

doença e promover a saúde das populações afetadas (OPAS, 2020).

O tratamento etiológico é baseado em duas drogas principais, que atuam diretamente na eliminação do *Trypanosoma cruzi*: benznidazol e nifurtimox. Nos casos agudos da doença, a primeira opção terapêutica é o benznidazol. O tratamento deve ser administrado por via oral em duas a três doses diárias durante 60 dias. Como alternativa, o nifurtimox pode ser utilizado (OPAS, 2020).

A implementação das diretrizes para diagnóstico e tratamento da doença de Chagas enfrenta vários desafios, principalmente em áreas rurais e remotas, onde a doença é endêmica. A falta de recursos humanos, como especialistas em parasitologia, e a escassez de profissionais de saúde adequadamente treinados para realizar diagnósticos e oferecer tratamentos eficazes são barreiras significativas. Além disso, muitos países enfrentam dificuldades em garantir a distribuição eficiente dos medicamentos antichagásicos devido a problemas na cadeia de abastecimento (OPAS, 2020).

A adesão ao tratamento é um desafio em virtude do receio relacionado a efeitos adversos e à estigmatização social. Além disso, a migração de pacientes pode dificultar o seguimento do tratamento e o cumprimento das doses recomendadas (OPAS, 2020).

É fundamental realizar capacitações regulares para os profissionais de saúde que atuam em áreas endêmicas, a fim de garantir que eles estejam atualizados quanto às recomendações mais recentes para diagnóstico e tratamento da doença de Chagas. Campanhas educativas em diversas línguas e dialetos direcionadas à população para o esclarecimento de questões também se mostram cruciais. Estratégias como implementação de serviços de telemedicina, fortalecimento dos sistemas de referência e contrar-

referência e realização de rastreios de casos podem contribuir para a detecção precoce e para o tratamento adequado dos pacientes. Além disso, a inclusão de tratamentos e exames recomendados nos planos de benefícios dos sistemas de saúde de cada país é uma medida importante para garantir os cuidados necessários (OPAS, 2020).

A eficácia das diretrizes de tratamento pode ser monitorada por meio de indicadores de processo e de resultado. Entre os indicadores sugeridos pela OPAS, destacam-se a taxa de diagnóstico da doença de Chagas, a cobertura de mulheres grávidas com testes de triagem, a taxa de mortalidade associada à doença e a porcentagem de pacientes que completam o tratamento farmacológico prescrito (OPAS, 2020).

Filariose linfática/elefantíase

A filariose linfática é uma infecção causada por nematódeos que invadem os tecidos linfático e subcutâneo do hospedeiro, sendo três as espécies principais: *Wuchereria bancrofti* (90%), *Brugia malayi*, e *Brugia timori*. Os parasitas são transmitidos por vetores, apresentando o ser humano como hospedeiro definitivo (PIETRZAK *et al.*, 2024). A transmissão ocorre pela picada de mosquitos infectados, havendo diferentes vetores para diferentes parasitas. Vetores para o *W. bancrofti* (único causador no continente americano) incluem *Culex*, *Anopheles*, *Aedes*, *Mansonia* e *Coquilidea*. Para o gênero *Brugia*, são tipicamente *Mansonia* e *Aedes*, com todos os casos podendo ocorrer tanto em áreas urbanas quanto rurais. Mostra-se presente em diversas regiões e continentes, com cada parasita mostrando-se mais prevalente em determinados locais. África Subsaariana, sudeste da Ásia, subcontinente indiano, ilhas do Oceano Pacífico, América Latina, Caribe, China, Índia, Malásia, Filipinas, Indonésia,

ilhas do Oceano Pacífico e Indonésia são locais afetados (OMS, 2024).

A filariose linfática pode ser assintomática, como é na maioria dos casos, ou apresentar-se associada a manifestações agudas ou crônicas, como adenolinfangite, febre filarial, hidrocele, doença linfática crônica e eosinofilia pulmonar tropical. Há também diversas manifestações subclínicas relacionadas, como dilatação linfática, drenagem linfática anormal, linfangiectasia escrotal e proteinúria e/ou hematúria microscópicas. O comprometimento da genitália é a manifestação mais comum em homens com filariose pelo *W. bancrofti*. A implementação de ações para eliminar a LF no Brasil, incluindo a formulação do plano nacional de combate em 1997, distribuição em massa de antiparasitários e controle dos vetores, tornou o cenário no Brasil promissor, eliminando a FL como problema de saúde pública em 2024 (OPAS, 2024).

Para o tratamento de pacientes com filariose linfática ativa, a droga de escolha é dietilcarbamazina (DEC). Ao optar pela DEC, é importante que se exclua infecção concomitante por *Onchocerca volvulus* ou *Loa loa*, já que, quando presentes, a administração da DEC pode resultar em reação adversa grave (LOURENS & FERRELL, 2019; KEATING *et al.*, 2014). Pode-se utilizar ivermectina combinada ao albendazol no tratamento da FL que coexiste com oncocercose, mas na ausência de loaíase. Em comunidades em que loaíase e filariose linfática são coendêmicas, pode-se administrar albendazol (LOURENS & FERREL, 2019).

A abordagem principal para prevenir e interromper a transmissão da FL nas comunidades é a administração em massa de medicamentos (MDA) em áreas endêmicas. Atualmente, administram-se os seguintes fármacos, dependendo das particularidades de cada região, com possibilidade de combinações: dietilcarbamazina, ivermectina e albendazol (LOURENS &

FERRELL, 2019). O controle prolongado de vetores deve complementar o tratamento, como o uso de esferas de poliestireno em habitats larvais e de mosquiteiros para evitar picadas do mosquito (KEATING *et al.*, 2014).

Os principais desafios relacionados à prevenção e ao tratamento da FL envolvem questões sociais e falta de informação. O medo de efeitos adversos e a falta de confiança no tratamento são barreiras que causam a má adesão à terapia medicamentosa (LOURENS, & FERRELL, 2019).

Leishmaniose

A leishmaniose visceral (LV), ou calazar, é uma doença causada por protozoários do gênero *Leishmania*. Na Ásia, África e partes da Europa, é provocada pela espécie *Leishmania donovani*. No Brasil e em outras regiões da América Latina, o principal agente causador é o *Leishmania infantum* ou *chagasi*. A transmissão ocorre pela picada de fêmeas do inseto vetor flebotômico do gênero *Lutzomyia*, conhecido como mosquito-palha. A infecção é caracterizada por manifestações clínicas como febre, esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia e perda de peso (GETO *et al.*, 2024).

O Brasil concentra 95% dos casos de LV nas Américas, sendo predominante no sexo masculino (62,84%). Os estados com maior prevalência são Maranhão, Ceará, Bahia, Piauí, Tocantins, Pará, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul e São Paulo. A região Norte possui a maior taxa de incidência, com 7,35 casos por 100 mil habitantes. Em um comparativo de 2007 a 2020, evidenciou-se a diminuição do número de casos notificados em nível nacional, 1,69 casos/100 mil habitantes em 2007 para 0,91/100 mil habitantes em 2020. Entretanto, a patologia está se expandindo geograficamente para outras regiões. Ademais, observa-se que a doença está

frequentemente associada à vulnerabilidade social e ao baixo desenvolvimento humano (GRAEPP-FONTOURA *et al.*, 2020; SANTOS JÚNIOR *et al.*, 2023).

A leishmaniose tegumentar (LT), ou cutânea, é uma DTN não contagiosa causada por espécies de *Leishmania*, como *Leishmania braziliensis*, *Leishmania amazonensis* e *Leishmania guyanensis*. A transmissão ocorre pela picada do inseto flebotômico do gênero *Lutzomyia*. As manifestações da LT incluem lesões de pele que podem sofrer modificações ao longo do tempo. Nas lesões mucosas, a mucosa do septo nasal é o local inicial mais frequentemente acometido, podendo levar à perfuração (ABADÍAS-GRANADO *et al.*, 2021).

Segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde, a LT apresentou alta incidência, com 379.571 casos registrados entre 2001 e 2017, em 73,8% dos municípios do país. Verificou-se uma tendência geral de redução no número de casos em nível nacional, de 15,3 para 8,4 casos por 100 mil habitantes. Contudo, ainda existem áreas de alta incidência, como Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia e Bahia. Portanto, conclui-se que a LV e a LT seguem como problemas de saúde pública, especialmente em regiões endêmicas. Por isso, são necessárias intervenções eficazes direcionadas ao controle do vetor e à educação da comunidade (PORTELLA & KRAENKEL, 2021).

O tratamento da leishmaniose é baseado na terapia medicamentosa. A LV, quando não tratada, pode ser fatal. Portanto, todos os pacientes sintomáticos precisam de tratamento específico contra a doença. A eficácia dos medicamentos varia de acordo com o estado imunológico do hospedeiro e a região onde a infecção foi adquirida. Atualmente, a anfotericina B lipossomal é o medicamento de primeira linha recomendado,

com base em dados de eficácia obtidos em diferentes regiões endêmicas de LV no mundo. No entanto, esse tratamento é bastante caro e inviável em alguns locais (VAN GRIENSVEN & DIRO, 2019).

Outros medicamentos disponíveis, como os antimoniais pentavalentes, além de paromomicina e pentamidina, nem sempre são totalmente eficazes e estão associados a efeitos adversos graves. O mesmo ocorre com a anfotericina B desoxicolato. Além disso, esses fármacos exigem administração intravenosa, demandando hospitalização e exames laboratoriais para monitorar efeitos tóxicos e representando um desafio adicional para pacientes que vivem em condições de pobreza. A miltefosina é o único medicamento administrado por via oral, mas apresenta limitações, como alto custo e a necessidade de monitoramento dos efeitos adversos. Esses fatores resultam em baixa adesão ao tratamento, comprometendo sua eficácia e aumentando o risco de resistência (VAN GRIENSVEN & DIRO, 2019).

No Brasil, a transmissão da leishmaniose é essencialmente zoonótica. O principal reservatório no meio urbano é o cão doméstico (*Canis familiaris*). A utilização de coleiras impregnadas com deltametrina 4% em cães é uma medida eficaz para reduzir a contaminação. O controle do vetor depende das características pode ser realizado por meio do controle químico, utilizando inseticidas como cipermetrina e deltametrina, que devem ser borrifados nas paredes internas e externas das residências, além de abrigos de animais e anexos. A educação em saúde deve ser integrada a todos os serviços que realizam ações de controle da LV. É essencial divulgar informações à população sobre a ocorrência da doença na região, seus sintomas e sobre os serviços disponíveis para diagnóstico e tratamento, além de capacitar profissionais para a notificação precoce. O controle entomológico

deve ser realizado para identificar municípios vulneráveis (BRASIL, 2014).

Hanseníase

Doença contagiosa causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, geralmente contraída pela inalação de gotículas provenientes de tosse ou espirro de indivíduos infectados ou pelo contato com seus fluidos nasais. No entanto, não é altamente transmissível. A infecção pode ser contraída em qualquer idade, e os sinais e sintomas podem levar de vários meses a anos para aparecer. A hanseníase afeta a pele e os nervos periféricos, que conectam o cérebro e a medula espinhal aos músculos e às células sensoriais que detectam sensações como toque, dor e calor. A maioria dos indivíduos afetados apresenta lesões cutâneas, problemas com a função nervosa (neuropatia periférica), fraqueza, dormência e dor nos olhos ou perda de visão, assim como alteração da sensibilidade térmica, dolorosa, tátil e da força muscular. O diagnóstico definitivo baseia-se em uma combinação de achados de exame físico e biópsia e/ou esfregaço de pele. A extensão das manifestações depende da resposta imune do hospedeiro, e a doença pode variar de paucibacilar a multibacilar. Existem padrões de sinais e sintomas intermediários entre essas formas (MAKHAKHE, 2021; BRASIL, 2022).

O tratamento da hanseníase compreende quimioterapia específica e reabilitação física e psicossocial. Para a escolha terapêutica, deve-se considerar a história clínica do paciente. O tratamento de primeira linha consiste em um esquema padronizado pela OMS, utilizando a associação de três medicamentos: dapsona, rifampicina e clofazimina. Esse esquema é conhecido como poliquimioterapia (PQT). Vale ressaltar a importância do uso regular e da dose correta, buscando evitar resistência. Tais serviços devem ser ofertados pelo sistema de saúde a partir

da notificação do caso. Deve-se, também, combater o estigma e a discriminação, sendo as condições dignas de vida um direito do ser humano (BRASIL, 2022; COLLIN *et al.*, 2023). Para a forma paucibacilar, o regime tem duração de 6 meses. Já nos casos multibacilares, o tratamento leva 12 meses (OMS, 2018).

Como estratégia de prevenção, entende-se o papel da vigilância de populações em risco e detecção precoce de casos. Dapsona, acedapsona e rifampicina podem ser utilizadas como quimioprevenção em contatos que não tenham contra-indicações, os quais devem ter acompanhamento. A vacina BCG pode auxiliar na proteção desse grupo, caso ainda não tenha sido realizada, fortalecendo a resposta imunológica e reduzindo a transmissão da doença (LI *et al.*, 2024).

Portanto, entende-se o importante papel da vigilância, da capacitação profissional, da educação populacional e do amplo acesso ao diagnóstico e ao tratamento, questões afetadas pela escassez de recursos observada em diversos locais do mundo (BRASIL, 2022).

Oncocercose

DTN conhecida como “cegueira dos rios”, causada pelo parasita *Onchocerca volvulus* e associada a regiões próximas à água corrente. A transmissão ocorre por meio da picada do inseto do gênero *Simulium*, no qual microfilárias antes presentes no sangue do infectado transformam-se em larvas, que infectam o próximo indivíduo acometido. Microfilárias provenientes da evolução do ciclo da larva para verme adulto disseminam-se por diversas regiões do corpo, incluindo córnea e pele, podendo gerar cegueira total, prurido, febre, áreas de despigmentação da pele e nódulos subcutâneos significativos (GYASI *et al.*, 2023).

Entende-se a importância de medidas de prevenção e do amplo acesso ao tratamento. Por

isso, esforços devem ser realizados para a oferta em massa de ivermectina, educação em saúde e para o controle de focos de reprodução do vetor em áreas endêmicas, buscando, também, medidas de proteção individual e coletiva contra o inseto (GYASI *et al.*, 2023). Problemas de infraestrutura, de acesso ao diagnóstico e ao tratamento, bem como a falta de adesão ao medicamento por falta de informações, são desafios (SUN & AMON, 2018) que ainda mantêm a oncocercose como DTN a ser enfrentada em alguns locais do mundo, sendo aproximadamente 90% dos casos localizados em regiões da África Subsaariana (GYASI *et al.*, 2023). Além disso, a inexistência de uma vacina voltada ao combate da oncocercose torna essa batalha ainda mais árdua, principalmente em regiões de alto risco de transmissão, como África, América Latina e Iêmen (KONLAN *et al.*, 2024).

No Brasil, os indígenas Yanomami ainda são um foco de preocupação da doença, já que vivem em uma região favorável à reprodução vetorial e de atendimento precário na área da saúde, o que ressalta a necessidade de mais medidas de controle voltadas para o combate da oncocercose (ARAUJO *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

Portanto, é possível compreender a importância de investimentos voltados à vigilância, à prevenção e ao amplo acesso ao diagnóstico e tratamento de DTNs, que acumulam desafios em virtude da carência de mudanças efetivas.

A escassez de recursos e de saneamento básico de qualidade, as dificuldades de acesso a locais endêmicos, o atendimento de saúde precário, a baixa qualidade da água e dos alimentos e a falta de informações relacionadas a doenças e ao controle de vetores tornam insustentáveis as condições de vida da parcela vulnerável da

população, a qual possui o seu direito à dignidade comprometido. Além disso, percebe-se que algumas manifestações clínicas de certas DTNs possuem grande impacto socioeconômico em regiões endêmicas.

Assim, torna-se crucial incentivar a educação em saúde, melhorias da qualidade de vida

dessa parcela populacional e pesquisas voltadas ao desenvolvimento de novos fármacos e vacinas, buscando fornecer as melhores opções à população que ainda sofre com a negligência. Dessa forma, será possível olhar para um futuro com mais igualdade e saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABADÍAS-GRANADO, I. *et al.* Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2021. doi: 10.1016/j.ad.2021.02.008.
- AKTER, R.T. *et al.* Approaches of dengue control: vaccine strategies and future aspects. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1362780, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1362780.
- ARAUJO, J.L.P. *et al.* Progress tonchocerciasis elimination in Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 111, p. 137, 2024. doi: 10.4269/ajtmh.23-0749.
- AYA PASTRANA, N. *et al.* Social marketing interventions for the prevention and control of neglected tropical diseases: a systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 14, e0008360, 2020. doi: 10.1371/journal.pntd.0008360.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- COLLIN, S.M. *et al.* Systematic review of Hansen disease attributed to *Mycobacterium lepromatosis*. *Emerging Infectious Diseases*, v. 29, 2023. doi: 10.3201/eid2907.
- COLLEY, D.G. *et al.* Human schistosomiasis. *Lancet*, v. 383, p. 2253, 2014. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61949-2.
- ENGELS, D. & ZHOU, X.-N. Neglected tropical diseases: an effective global response to local poverty-related disease priorities. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 9, p. 10, 2020. doi: 10.1186/s40249-020-0630-9.
- GETO, A.K. *et al.* Prevalence of human visceral leishmaniasis and its risk factors in Eastern Africa: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, v. 12, p. 1488741, 2024. doi: 10.3389/fpubh.2024.1488741.
- GRAEPP-FONTOURA, I. *et al.* Epidemiological aspects and spatial patterns of human visceral leishmaniasis in Brazil. *Parasitology*, v. 147, p. 1665, 2020. doi: 10.1017/S0031182020001754.
- GYASI, M.E. *et al.* Onchocerciasis. *StatPearls*, 25 aug. 2023.
- KEATING, J. *et al.* Lymphatic filariasis and onchocerciasis prevention, treatment, and control costs across diverse settings: a systematic review. *Acta Tropica*, v. 135, p. 86, 2014. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.03.017.
- KLEPAC, P. *et al.* Climate change, malaria and neglected tropical diseases: a scoping review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 118, p. 561, 2024. doi: 10.1093/trstmh/trae026.
- KONLAN, M. *et al.* Global stability analysis and modelling onchocerciasis transmission dynamics with control measures. *Infection Ecology & Epidemiology*, v. 14, p. 2347941, 2024. doi: 10.1080/20008686.2024.2347941.
- KULARATNE, S.A. & DALUGAMA, C. Dengue infection: global importance, immunopathology and management. *Clinical Medicine*, v. 22, 2022. doi: 10.7861/clinmed.2021-0791.
- LI, X. *et al.* Leprosy: treatment, prevention, immune response and gene function. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1298749, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1298749.
- LOURENS, G.B. & FERRELL, D.K. Lymphatic filariasis. *Nursing Clinics of North America*, v. 54, p. 181, 2019. doi: 10.1016/j.cnur.2019.02.007.
- MAKHAKHE, L. Leprosy review. *South African Family Practice: Official Journal of the South African Academy of Family Practice/Primary Care*, v. 63, e1, 2021. doi: 10.4102/safp.v63i1.5311.
- MEDEIROS, E.A. Desafios no controle da epidemia da dengue no Brasil. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 37, p. 126, 2024. doi: 10.37689/acta-ape/2024EDT012.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2019.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Esquistossomose. Organização Mundial da Saúde, 1 fev. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. Acesso em: 6 abr. 2025.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Brasil elimina a filariose linfática como problema de saúde pública. Organização Mundial da Saúde, 1 out. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news/item/01-10-2024-brazil-eliminates-lymphatic-filariasis-as-a-public-health-problem>. Acesso em: 6 abr. 2025.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Doença de Chagas. Organização Pan-Americana da Saúde, S.d.a. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/doenca-chagas>. Acesso em: 6 abr. 2025.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Filariose linfática. Organização Pan-Americana da Saúde, S.d.b. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/filariose-linfatica>. Acesso em: 6 abr. 2025.

PÉREZ-MOLINA, J.A. & MOLINA, I. Chagas disease. *The Lancet*, v. 391, p. 82, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4.

PIETRZAK, D. *et al.* Beyond tradition: exploring cutting-edge approaches for accurate diagnosis of human filariasis. *Pathogens*, v. 13, p. 447, 2024. doi: 10.3390/pathogens13060447.

PORTELLA, T.P. & KRAENKEL, R.A. Spatial-temporal pattern of cutaneous leishmaniasis in Brazil. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 10, p. 86, 2021. doi: 10.1186/s40249-021-00872-x.

SALLES, T.S. *et al.* History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. *Parasites & Vectors*, v. 11, p. 264, 2018. doi: 10.1186/s13071-018-2830-8.

SANTOS JÚNIOR, C.J.D. *et al.* Temporal trend in the incidence of human visceral leishmaniasis in Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 28, p. 2709, 2023. doi: 10.1590/1413-81232023289.15422022.

SUN, N. & AMON, J.J. Addressing inequity. *Health and Human Rights*, v. 20, p. 11, 2018.

VAN GRIENSVEN, J. & DIRO, E. Visceral leishmaniasis: recent advances in diagnostics and treatment regimens. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 33, p. 79, 2019. doi: 10.1016/j.idc.2018.10.005.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

Capítulo 9

INFECCÕES POR VÍRUS RESPIRATÓRIOS SAZONAIS E O PAPEL DAS VACINAS

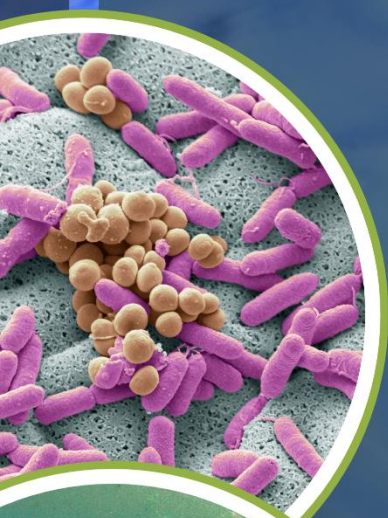
LUIZA BARBOSA DIEDRICH¹
BRUNA MINVIELLE DO AMARAL¹
ANDRESSA MAYER¹
AMANDA KARKOW¹
RAFAELA GARCIA DA ROCHA¹
GABRIELE PETRY PEREIRA DA SILVA¹
RAFAELA DE MATOS CASTEN¹
LUÍS FELIPE RECH¹
VITÓRIA CHIES COLASSIOL¹
DANIELA PUNTEL FERREIRA¹
LEONARDO CORREA SUFFERT¹
RODRIGO CAMPOS OGANDO¹
LUÍSA FERREIRA NASCIMENTO¹
RAFAEL DOS SANTOS PEDELHES¹

1. Discente – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave
Infecções Respiratórias; Vacinas; Sazonalidade.

DOI: 10.59290/9000242213

EP EDITORA
PASTEUR



INTRODUÇÃO

As infecções virais do trato respiratório ocasionadas por patógenos comumente associados à sazonalidade consistem em enfermidades que possuem o clima como fator de impacto. Assim, percebe-se a necessidade de uma atenção direcionada às doenças respiratórias no período do outono e inverno, já que temperaturas baixas favorecem a propagação viral e complicações. Entre os agentes mais prevalentes, podemos citar: influenza A e B, vírus sincicial respiratório (VSR) e coronavírus (SARS-CoV-2) (MORIYAMA *et al.*, 2020). Esse último, contudo, ainda não possui sua relação com a sazonalidade bem estabelecida (MEROW & URBAN, 2020). Pacientes pediátricos são mais suscetíveis às variações climáticas e observa-se maior facilidade de evolução das infecções para formas mais graves, podendo levar à disfunção respiratória severa e à hospitalização (WOLF, & ANTOON, 2023).

O poder da vacinação fica evidente na prevenção de infecções ou de seu agravamento, principalmente em indivíduos em situação de vulnerabilidade, como idosos, recém-nascidos prematuros e gestantes (visando à proteção do bebê), grupos comumente afetados por complicações da infecção pelo VSR, por exemplo. Esse vírus, frequente causador de bronquiolite e pneumonia em crianças menores de dois anos, afeta a saúde respiratória desse grupo populacional, gerando muitas internações e óbitos, sendo a vacina para gestantes e idosos um recente avanço da Ciência (CDC, 2024). A vacina contra o vírus influenza, atualizada anualmente devido às mutações virais, protege o organismo contra cepas mais prevalentes, reduzindo complicações da infecção, a exemplo da pneumonia. Em gestantes, a infecção por influenza está associada à possível necessidade de cuidados

intensivos à mãe e ao recém-nascido na UTI neonatal (WOLF & ANTOON, 2023). Em relação ao coronavírus, percebe-se a eficácia da vacinação no combate às formas graves de apresentação da doença, impactando sua evolução e reduzindo o comprometimento pulmonar. Contudo, a desigualdade de acesso a essa forma de proteção continua sendo um desafio, e países com baixa cobertura vacinal ainda representam um risco para a evolução de variantes (VITIELLO *et al.*, 2021).

Assim, entende-se que a imunização é uma grande aliada dos sistemas de saúde, evitando surtos, sobrecargas em momentos de pico e agravamento de quadros. Além disso, vale ressaltar a importância da educação da população em relação à proteção individual e coletiva para evitar a transmissão de infecções preveníveis por meio de gotículas, perdigotos e aerossóis. Por isso, a higienização das mãos, o uso de máscara e a ventilação de ambientes também se mostram importantes no combate às infecções respiratórias sazonais, além da mobilização de recursos multissetoriais para o desenvolvimento e testagem de vacinas e fármacos eficazes capazes de reduzir a disseminação e o agravamento de quadros (NYPAVER *et al.*, 2021).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada no período de dezembro de 2024 a janeiro de 2025, por meio de pesquisas em bases de dados científicos como PubMed, BVS, UpToDate e SciELO. Foram utilizados os descritores "Infecções Respiratórias", "Sazonalidade", "Vacinas", "Sinais e Sintomas", "Vírus Sincicial Respiratório Humano", "Influenza", "Epidemiologia", "Coronavírus", "COVID-19", "SARS-CoV-2", "Contágio", "Imunidade", "Carga Viral", "Grupos de Risco", "Comorbidade" e

“Prevenção”, combinados nas buscas por meio do operador booleano "AND".

Foram selecionados artigos completos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados no período de 2014 a 2024. Houve exclusão de artigos incompletos ou que não abordavam diretamente os tópicos propostos. Também foram realizadas pesquisas nos portais eletrônicos do Ministério da Saúde, da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), bem como em diretrizes da Organização Mundial da Saúde e da Organização Pan-Americana da Saúde. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, abordando três dos principais vírus respiratórios sazonais e o papel da vacinação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Influenza

Os vírus influenza A e B são os principais agentes etiológicos da gripe. Ambos possuem um genoma de RNA segmentado de fita simples, encapsulado por um envelope lipídico com duas glicoproteínas importantes: a hemaglutinina (HA), que medeia a entrada do vírus na célula hospedeira, e a neuraminidase (NA), que facilita a liberação de novos vírions (RAJÃO *et al.*, 2019). A transmissão ocorre predominantemente por meio de gotículas respiratórias liberadas ao tossir, espirrar ou falar, do contato com superfícies contaminadas e de aerossóis (RYU & COWLING, 2021).

Os sinais e sintomas mais comuns incluem febre, mialgia, cefaleia, tosse seca, dor de garganta e fadiga, podendo ser confundidos com outras infecções respiratórias virais. A doença pode ser assintomática. Alterações gastrointestinais podem ocorrer em crianças. Infecções

bacterianas secundárias em pacientes com comorbidades, idosos e crianças podem modificar o curso da doença (GAITONDE *et al.*, 2019).

Os vírus influenza A e B causam epidemias anuais em todo o mundo, o que impacta a saúde pública devido às altas taxas de mortalidade e morbidade. Anualmente, a influenza é responsável por mais de 200 mil mortes ao redor do globo (BRCKO *et al.*, 2024). Epidemias sazonais, cujas consequências dependem da cepa em circulação e picos durante outono e inverno, são frequentes. Em crianças pequenas, idosos, gestantes e indivíduos com doenças crônicas ou imunocomprometidos, desfechos mais graves advindos da infecção podem ser observados (GROHSKOPF *et al.*, 2022). Entre as possíveis complicações, destacam-se pneumonias virais e bacterianas, otite média, bronquiolite e bronquite, miocardite e exacerbação de doenças crônicas (UYEKI *et al.*, 2019).

O tipo A, que afeta humanos, aves e suínos, possui a maior variabilidade genética e subtipos prevalentes, como H1N1 e H3N2, gerando novas cepas que podem causar epidemias e pandemias. O tipo B, que afeta somente seres humanos, geralmente apresenta desfechos mais brandos, assim como o tipo C (GAITONDE *et al.*, 2019).

Em regiões de clima temperado, os vírus da influenza A e B causam epidemias sazonais mais tipicamente durante os meses de inverno, geralmente com início abrupto. Em locais com clima tropical, a infecção pode ocorrer ao longo de todo o ano, com um padrão mais variável, normalmente apresentando picos em meses de temperaturas mais amenas e/ou com mais períodos de chuva (KAKOULLIS *et al.*, 2023).

Durante a pandemia pelo Covid-19, a atividade da gripe foi menor do que durante qualquer temporada anterior de gripe nos Estados Unidos desde 1977. Segundo Olsen *et al.* (2021), em estudo que investigou as mudanças

nas atividades dos vírus influenza e de outros vírus respiratórios durante a pandemia, entre mais de 1 milhão de amostras testadas durante este período, 0,05% foram positivas para a gripe, evidenciando uma redução drástica em comparação aos cerca de 8% esperados. Destas, 60% foram positivas para a gripe A e 40% para a B. As atividades de outros patógenos virais respiratórios comuns também apresentaram redução durante o período. Quanto aos motivos que levaram a essa redução, não há consenso exato, mas acredita-se que alterações comportamentais durante a pandemia, como uso de máscaras, distanciamento social e higienização das mãos podem ter contribuído para este resultado (OLSEN *et al.*, 2021).

O tratamento antiviral deve ser iniciado precocemente, idealmente nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas, para reduzir a duração e a gravidade da doença, em pacientes hospitalizados, com evolução negativa dos sintomas ou risco de complicações, crianças menores de dois anos, idosos e gestantes, bem como contatos de grupos de risco. Os medicamentos incluem inibidores da neuraminidase, como oseltamivir ou zanamivir, os quais reduzem os riscos de complicações e a duração dos sintomas (UYEKI *et al.*, 2019), e inibidores da endonuclease dependente de Cap, como o baloxavir marboxil, que bloqueia a replicação viral (DHARMAPALAN, 2020).

Percebe-se o poder da vacinação anual para a prevenção da infecção e redução dos riscos de complicação. Atualmente, no Brasil, são oferecidos três tipos de imunizações contra os vírus da influenza A e B, sendo eles a vacina trivalente composta por um vírus similar ao vírus influenza A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09, um vírus similar ao vírus influenza A/Thailand/8/2022 (H3N2) e um vírus similar ao vírus influenza B/Áustria/1359417/2021 (linhagem

B/Victoria). A quadrivalente possui todos os vírus presentes na trivalente mais um vírus similar ao influenza B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata). A quadrivalente de alta concentração (HD4V) possui quatro vezes mais antígenos do que o presente nas vacinas influenza quadrivalente de dose padrão e é indicada apenas para indivíduos maiores de 60 anos e, preferencialmente, imunodeprimidos (PALMIERI & DOURADO, 2024).

Em concordância com a Organização Pan-Americana da Saúde, ficam definidos os seguintes grupos prioritários para vacinação anual: gestantes e puérperas, uma vez que podem transferir os anticorpos ao bebê, indivíduos acima de 50 anos, indivíduos com condições crônicas, imunossuprimidos, crianças a partir dos 6 meses de idade e profissionais da saúde.

As gestantes apresentam maior risco de desenvolver formas graves e complicadas da doença devido às mudanças fisiológicas e imunológicas que ocorrem durante a gravidez, além de estarem mais suscetíveis a desfechos fetais adversos, como parto prematuro. Por isso, são uma prioridade. Um estudo realizado em diversos países abrangendo diferentes temporadas de gripe entre 2010 e 2016 revelou que a vacinação evitou 40% das hospitalizações por influenza durante a gestação. Outro objetivo da vacinação materna é a prevenção de infecções por influenza em bebês menores de 6 meses, que são particularmente vulneráveis a formas graves da doença, mas ainda não podem receber a vacina. Dessa forma, a proteção dessa faixa etária depende da transferência transplacentária de anticorpos maternos (THOMPSON *et al.*, 2019).

A vacinação em crianças a partir dos 6 meses sem contraindicações deve ser realizada com a vacina contra influenza inativada (IIV). Já a vacina contra influenza viva atenuada (LAIV) pode ser administrada a partir dos 2

anos de idade. Estudos clínicos grandes e estudos de vigilância em vários países apoiam o perfil de segurança da IIV em crianças. No entanto, as LAIVs são contraindicadas para indivíduos imunossuprimidos, bem como para contatos próximos e cuidadores de pessoas severamente imunossuprimidas. Também não devem ser administradas a crianças de 2 a 4 anos com asma nem a indivíduos que tenham feito uso de medicamentos antivirais contra influenza nas 48 horas anteriores (GROHSKOPF *et al.*, 2018).

Cabe ressaltar que a vacinação contra a gripe é uma medida preventiva eficaz e segura, recomendada não apenas para os grupos prioritários, mas para toda a população. Ela desempenha um papel crucial na proteção individual contra a doença e suas complicações, bem como contribui para a saúde pública e o bem-estar da comunidade como um todo (PALMIERI & DOURADO, 2024).

Vírus sincicial respiratório

O VSR é um vírus de RNA de fita simples e envelopado, o qual pode causar infecções agudas do trato respiratório e complicações extrapulmonares, sendo uma causa conhecida de doença e morte em pacientes pediátricos, idosos e imunocomprometidos. Entre adultos, pode produzir uma ampla gama de sintomas clínicos devido a infecções do trato respiratório superior, podendo ocasionar infecções graves do trato respiratório inferior, bem como exacerbações de doenças cardíacas e pulmonares subjacentes (IVEY *et al.*, 2018).

O VSR é transmitido por gotículas respiratórias, e o número de casos varia com a estação, aumentando no inverno e no início da primavera. Para a maioria dos pacientes, precauções padrão, como higiene das mãos, limpeza de superfícies e evitar contato com indivíduos doen-

tes são recomendadas. Os sintomas iniciais incluem rinorreia, congestão nasal, espirros e febre, com possibilidade de envolvimento do trato respiratório inferior, com tosse e taquipneia. O diagnóstico é tipicamente clínico, com confirmação laboratorial, e as opções de tratamento são de suporte (SBIM, 2025).

O vírus possui uma distribuição influenciada pelo clima e pelos padrões que dependem da região, com maior circulação nos meses de outono e inverno, possuindo padrão sazonal mais bem definido em regiões de clima temperado. Contudo, as mudanças climáticas observadas podem alterar a circulação do VSR, gerando surtos imprevisíveis (TORRES *et al.*, 2023). Em países tropicais, os surtos de VSR geralmente ocorrem nas estações chuvosas. Além disso, pode apresentar picos de sazonalidades semestrais e multianuais (PANGESTI *et al.*, 2018).

Um dos pontos mais notáveis dos estudos é a taxa de reinfecção pelo vírus, sendo apresentada tanto em crianças quanto em adultos. É estimado que, aproximadamente, 30% das crianças sejam reinfetadas por VSR durante três anos de acompanhamento (PANGESTI *et al.*, 2018).

Lactentes e crianças menores de 2 anos, idosos e indivíduos com doenças crônicas ou imunocomprometidos fazem parte do grupo de risco, o qual apresenta maior suscetibilidade a complicações graves devido ao VSR (GRIF-FITHS *et al.*, 2017). É o principal agente causador de bronquiolite e pneumonia em lactentes e crianças menores de 2 anos (BINNS *et al.*, 2022).

Atualmente, estão disponíveis duas vacinas: a Arexvy®, produzida pela GSK, indicada para idosos, e a Abrysvo®, da Pfizer, indicada para idosos (a partir de 70 anos independentemente de comorbidades ou entre 60 e 69 anos com co-

morbidades) e gestantes, com o objetivo de proteger o recém-nascido. As vacinas disponíveis são inativadas, ou seja, não possuem capacidade de causar a doença, e são aplicadas em esquema de dose única até o momento. O uso é contraindicado para indivíduos que tiveram anafilaxia após o uso de qualquer um dos componentes da vacina (SBIM, 2024).

A vacina Abrysvo®, da Pfizer, está licenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para uso em gestantes de até 49 anos, entre 24 e 36 semanas de gestação. A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) recomenda a vacinação entre 32 e 36 semanas, pois a eficácia é maior a partir de 32 semanas, em comparação com a administração a partir de 24 semanas. No entanto, o médico assistente pode prescrever a vacina a partir de 24 semanas, considerando o risco gestacional de prematuridade. Nesses casos, a gestante deve ser vacinada mais precocemente para garantir a produção e transferência de anticorpos para o feto. A vacinação a partir da 36ª semana não é recomendada, pois a estratégia só é eficaz na prevenção de doenças do trato respiratório inferior por VSR no recém-nascido quando administrada pelo menos 14 dias antes do parto. Não há, até o momento, estudos que determinem a necessidade de doses adicionais em gestações subsequentes (FEBRASGO, 2024).

Coronavírus

A Covid-19 é uma doença infectocontagiosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, de RNA de fita simples e envelopado. Considera-se que a origem da doença seja zoonótica. A transmissão ocorre pelo contato com gotículas respiratórias expelidas por tosse ou espirro de indivíduos infectados, interação com superfícies contaminadas ou contato direto entre pessoas enfermas (ROTHAN & BYRAREDDY, 2020),

com picos observados durante os meses de inverno, mas com relação com a sazonalidade e dinâmica futura ainda em investigação (MEADOW & URBAN, 2020).

Observa-se que a sintomatologia da Covid-19 pode manifestar-se de diversas formas. Pode incluir febre, tosse, fadiga e falta de ar. Além disso, sintomas gastrointestinais, como náusea e diarreia também podem ocorrer. A perda de olfato e paladar podem surgir como um dos primeiros sinais da doença, assim como dores de cabeça, dores musculares e produção de escarro. Quanto à gravidade dos sintomas, pode haver variação ampla, desde quadros leves, semelhantes a um resfriado, até dispneia e hipóxia, que podem exigir internação hospitalar e suporte ventilatório. Em casos críticos, a doença pode evoluir para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência múltipla de órgãos (CHAMS *et al.*, 2020).

Os grupos mais vulneráveis à Covid-19 e a complicações incluem idosos, indivíduos com comorbidades, como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, doenças respiratórias crônicas, doenças cerebrovasculares, doença renal crônica e obesidade, e determinadas minorias raciais e étnicas. Esses grupos de risco apresentam maior probabilidade de desenvolver formas severas da doença, como insuficiência respiratória, necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e morte (GAO *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2023).

A vacinação contra a Covid-19 tem sido uma estratégia fundamental no controle da pandemia, não apenas pela proteção contra formas graves da doença, mas também pela redução da transmissão do SARS-CoV-2. Estudos demonstram que indivíduos vacinados têm carga viral mais baixa, o que diminui a probabilidade de transmitir o vírus para outras pessoas, especialmente em comparação com os não vacinados (VITIELLO *et al.*, 2021).

Além disso, a vacinação tem contribuído para a prevenção de formas assintomáticas da doença, reduzindo o risco de transmissão inadvertida. A resposta imunológica rápida e eficaz nos vacinados impede a replicação do vírus, especialmente em casos assintomáticos, o que os torna menos contagiosos (VITIELLO *et al.*, 2021). Novas variantes do vírus foram desafios enfrentados em meio ao desenvolvimento de vacinas, e investigações a respeito de seus mecanismos, bem como das características dos vírus mutados, devem seguir como alvos de pesquisas e investimentos (FORCHETTE *et al.*, 2021).

Apesar dos avanços, o acesso desigual às vacinas continua sendo um desafio, e países com baixa cobertura vacinal ainda representam um risco para a evolução de variantes do vírus. Por isso, a vacinação global é essencial para prevenir novas ondas de infecção e garantir um controle sustentável da pandemia (VITIELLO *et al.*, 2021).

Outras formas não farmacológicas de proteção, a exemplo do uso de máscaras, higiene das mãos, desinfecção de superfícies contaminadas, rastreio de casos e do distanciamento social,

também auxiliaram no controle da pandemia (NICHOLS *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Dessa forma, entende-se o poder da vacinação no que se refere à prevenção de doenças. Contudo, as desigualdades de acesso e as limitações de cobertura vacinal tornam evidente a necessidade de mais pesquisas e investimentos na área da saúde. Além disso, vale ressaltar a importância da ampla oferta de atendimento médico de qualidade, de condições de vida digna e da educação em saúde.

Apesar do grande auxílio da vacinação, outras medidas individuais e coletivas mostram-se importantes para o controle da cadeia de transmissão de infecções e de pandemias, devendo ser de conhecimento de toda a população. Para isso, o acesso à informação deve ser estendido a comunidades afetadas pela vulnerabilidade social.

Ademais, nota-se a importância da vigilância epidemiológica constante para o controle precoce de possíveis surtos ou pandemias e de campanhas de vacinação voltadas à adesão populacional, com ênfase na importância das doses de reforço quando necessárias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BINNS, E. *et al.* Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: a narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *Journal of Paediatrics and Child Health*, v. 58, p. 1741, 2022. doi: 10.1111/jpc.16197.
- BRCKO, I. C. *et al.* Comprehensive molecular epidemiology of influenza viruses in Brazil: insights from a nationwide analysis. *Virus Evolution*, v. 11, 2025. doi: 10.1093/ve/veae102.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. RSV in infants and young children. CDC, 30 ago. 2024.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. RSV vaccines. CDC, 8 jul. 2025.
- CHAMS, N. *et al.* COVID-19: a multidisciplinary review. *Frontiers in Public Health*, v. 8, p. 383, 2020. doi: 10.3389/fpubh.2020.00383.
- DHARMAPALAN, D. Influenza. *The Indian Journal of Pediatrics*, v. 87, p. 828, 2020. doi: 10.1007/s12098-020-03214-1.
- FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA - FEBRASGO. Recomendação da vacina contra vírus sincicial respiratório para gestantes. Febrasgo, 27 set. 2024.
- FORCHETTE, L. *et al.* A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. *Current Medical Science*, v. 41, p. 1037, 2021. doi: 10.1007/s11596-021-2395-1.
- GAITONDE, D.Y. *et al.* Influenza: diagnosis and treatment. *American Family Physician*, v. 100, p. 751, 2019.
- GAO, Y. *et al.* Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy*, v. 76, p. 428, 2021. doi: 10.1111/all.14657.
- GRIFFITHS, C. *et al.* Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 30, p. 277, 2017. doi: 10.1128/CMR.00010-16.
- GROHSCOPF, L.A. *et al.* Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2022–23 influenza season. *MMWR Recommendations and Reports*, v. 71, 2022. doi: 10.15585/mmwr.rr7101a1.
- IVEY, K. S. *et al.* Respiratory syncytial virus and associations with cardiovascular disease in adults. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 71, p. 1574, 2018. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.013.
- KAKOULLIS, L. *et al.* Influenza: seasonality and travel-related considerations. *Journal of Travel Medicine*, v. 30, 2023. doi: 10.1093/jtm/taad102/7236587.
- MORIYAMA, M. *et al.* Seasonality of respiratory viral infections. *Annual Review of Virology*, v. 7, p. 83, 2020. doi: 10.1146/annurev-virology-012420-022445.
- MEROW, C. & URBAN, M.C. Seasonality and uncertainty in global COVID-19 growth rates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 117, p. 27456, 2020. doi: 10.1073/pnas.2008590117.
- NICHOLS, G.L. *et al.* Coronavirus seasonality, respiratory infections and weather. *BMC Infectious Diseases*, v. 21, p. 1101, 2021. doi: 10.1186/s12879-021-06785-2.
- NYPAVER, C. *et al.* Influenza and influenza vaccine: a review. *Journal of Midwifery & Women's Health*, v. 66, p. 45, 2021. doi: 10.1111/jmwh.13203.
- OLSEN, S.J. *et al.* Changes in influenza and other respiratory virus activity during the COVID-19 pandemic, United States, 2020–2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 70, p. 1013, 2021. doi: 10.15585/mmwr.mm7029a1.
- PANGESTI, K.N.A. *et al.* Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus. *Reviews in Medical Virology*, v. 28, e1968, 2018. doi: 10.1002/rmv.1968.
- PALMIERI, M. & DOURADOS, S. Vacinas influenza no Brasil em 2025. SBIm, 18 mar. 2025.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - PAHO. Influenza vaccine. Washington: PAHO, S.d.
- RAJAO, D.S. *et al.* Adaptation of human influenza viruses to swine. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 5, p. 347, 2019. doi: 10.3389/fvets.2018.00347.
- ROTHAN, H.A. & BYRAREDDY, S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, v. 109, p. 102433, 2020. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
- RYU, S. & COWLING, B.J. Human influenza epidemiology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 11, 2021. doi: 10.1101/cshperspect.a038356.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES - SBIM. Vírus sincicial respiratório. Família SBIm, 2025.

THOMPSON, M.G. *et al.* Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated hospitalizations during pregnancy: a multi-country retrospective test negative design study, 2010–2016. *Clinical Infectious Diseases*, v. 68, p. 1444, 2019. doi: 10.1093/cid/ciy737.

TORRES, F. *et al.* Dinámica de circulación de virus sincicial respiratorio y su relación con la temperatura ambiental. Serie de 25 años en Buenos Aires. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, v. 80, p. 239, 2023. doi: 10.31053/1853.0605.v80.n3.40438.

UYEKI, T.M. *et al.* Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clinical Infectious Diseases*, v. 68, e1, 2019. doi: 10.1093/cid/ciy866.

VITIELLO, A. *et al.* COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2. *Inflammopharmacology*, v. 29, p. 1357, 2021. doi: 10.1007/s10787-021-00847-2.

WOLF, R.M. & ANTOON, J.W. Influenza in children and adolescents: epidemiology, management, and prevention. *Pediatrics in Review*, v. 44, p. 605, 2023. doi: 10.1542/pir.2023-005962.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

Capítulo 10

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DO HPV EM TERRITÓRIO BRASILEIRO

GABRIELA TOLENTINO ORLETTI¹
JÚLIA ALTOÉ GAMA²

1. Discente – Medicina na Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

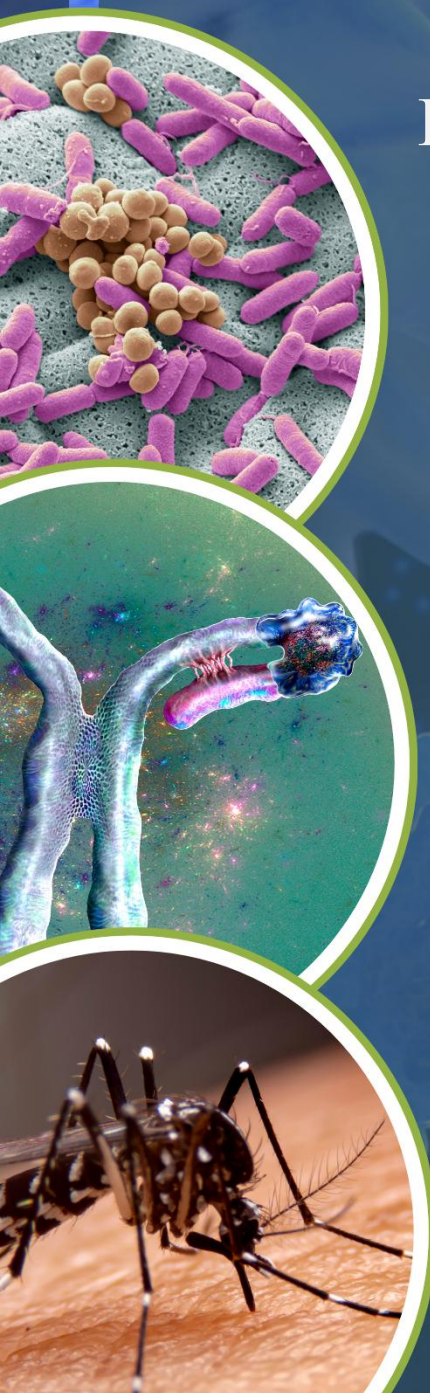
2. Discente – Medicina no Centro Universitário Multivix Vitória.

Palavras-chave

HPV; Papilomavírus Humano; Incidência.

DOI: 10.59290/1254200170

EDITORIA
P PASTEUR



INTRODUÇÃO

A infecção pelo HPV é a infecção sexualmente transmissível mais prevalente (NTANASIS-STATHOPOULOS *et al.*, 2020) no mundo e é a principal causa de câncer de colo de útero, que é considerado o quarto tipo de câncer mais comum, depois do câncer de mama, colorretal e pulmonar (SCHUBERT *et al.*, 2023). Ela acomete ambas as populações homossexual e heterossexual através da atividade sexual desprotegida, durante o parto ou por contato com pele infectada.

O HPV é um vírus de DNA de cadeia dupla, não encapsulado, da família *Papillomaviridae* que acomete epitélios escamosos (BRASIL, 2022). Esse agente pode causar verrugas ou cânceres, sendo eles de colo de útero, anogenital - vaginal, vulvar, peniano e anal - e de cabeça e pescoço, principalmente o orofaríngeo (SZYMONOWICZ & CHEN, 2020). Entretanto, alguns indivíduos podem não ter sinais e sintomas significativos ou podem ter uma infecção transitória, o que facilita a disseminação dessa doença quando não são tomadas as prevenções necessárias.

Diante da incidência da doença e de sua gravidade, é notória a importância de discutir sobre epidemiologia, fatores de risco, fisiopatologia, manifestações clínicas, além de diagnóstico, tratamento e prevenção da infecção pelo HPV.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada no período de maio a julho de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados do PubMed, Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), bem como em livros científicos recentes da área relacionada ao tema. Foram utilizados os descritores: "papiloma vírus humano", "epidemiologia", "fisiopatologia", "prevenção",

"clínica", "diagnóstico" e "tratamento". Desta busca, foram encontrados 43 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, português e espanhol, publicados no período de 2019 a 2024, 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 os critérios de seleção, restaram 11 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: fatores de risco para a infecção pelo HPV, epidemiologia da doença, fisiopatologia do HPV, prevenção, quadro clínico, diagnóstico e tratamento do HPV.

O objetivo do capítulo é verificar a incidência e a prevalência da infecção por HPV no Brasil e no mundo, bem como compreender as principais manifestações clínicas dessa IST, seus fatores de risco e suas formas de diagnóstico, tratamento e prevenção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O HPV é considerado a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum e prevalente na população mundial (NTANASIS-STATHOPOULOS *et al.*, 2020). É responsável por 90% das verrugas genitais (BRASIL, 2023) e é a principal causa de câncer de colo de útero na mulher (KOMBE *et al.*, 2021). Considera-se que 80% das pessoas sexualmente ativas em todo o mundo serão infectadas por esse vírus durante suas vidas, dentre as quais 5-10% terão uma infecção persistente, e 3% evoluirão para câncer de colo de útero (SCHUBERT *et al.*,

2023). No Brasil, as taxas mais altas de manifestação do HPV são anogenitais, em colo e ânus (25%) e pênis (36%), e mais baixas na cavidade oral (12%). A prevalência de HPV genital no país varia entre 10,4 e 72%, dependendo do sexo, o que representa uma alta prevalência em relação a outras regiões do mundo, como Europa (9%) e Sul da Ásia (7,1%) (COLPANI *et al.*, 2020).

Em relação à diferença de infecção entre homens e mulheres, é percebido que a idade de diagnóstico dessa doença no sexo feminino é menor do que no masculino, o que indica que mulheres se infectam mais precocemente com essa IST do que os homens. Além disso, é importante ressaltar que a duração média da infecção por esse vírus é semelhante em ambos os sexos, e que, em homens, a infecção por HPV de baixo risco oncogênico é mais comum do que de alto risco, enquanto nas mulheres, a prevalência desses dois tipos é semelhante (NTANASIS-STATHOPOULOS *et al.*, 2020).

O câncer de colo de útero se apresenta como principal causa da infecção pelos HPVs de alto risco oncogênico, cujos principais tipos são o 16 e o 18 (SZYMONOWICZ & CHEN, 2020). É o quarto tipo de câncer mais comum em mulheres mundialmente (SCHUBERT *et al.*, 2023) e, em 2020, foi estimada pela Organização Mundial da Saúde uma prevalência de 604 mil novos casos e mais de 340 mil mortes em todo o mundo por esse câncer (SCHUBERT *et al.*, 2023). No Brasil, é o tipo de câncer mais incidente na região Norte, o segundo mais frequente no Nordeste e no Centro-Oeste, e o quarto tipo nas regiões Sul e Sudeste (ARAÚJO, 2020).

Fatores de risco

Certos grupos populacionais apresentam maiores chances de adquirir o HPV. Dentre os fatores de risco, destacam-se imunossupressão,

coinfecção com HIV, tabagismo, deficiências imunológicas, desnutrição, múltiplas parcerias sexuais e falta de uso de preservativos durante as relações (SENDAGORTA-CUDÓS *et al.*, 2019). Verrugas anogenitais são consideradas um dos maiores fatores de risco para desenvolvimento de câncer anogenital, sendo encontradas em 80-85% dos cânceres anais (KOMBE *et al.*, 2021).

Fisiopatologia

A infecção pelo HPV é adquirida por meio de microlesões cutâneas, em que a barreira epitelial é danificada, permitindo a chegada do vírus à camada basal e a sua entrada nas células (SENDAGORTA-CUDÓS *et al.*, 2019). Ocorre a junção do genoma viral ao genoma do hospedeiro e a replicação do patógeno. Isso resulta na expressão das oncoproteínas E6 e E7, iniciando a atividade oncogênica. Essas macromoléculas inibem os supressores tumorais p53 e pRB, reguladores do ciclo celular, e podem ocasionar perdas na expressão de partes do genoma, como o E2, regulador negativo do p97, aumentando a expressão de E6 e E7 (KOMBE *et al.*, 2021).

Além disso, E6 estimula a atividade da telomerase e desregula a resposta imunológica, proliferação das células, principalmente epiteliais, e a indicação de morte celular. Já a proteína E7 impulsiona as anormalidades cromossômicas e intensifica a fragilidade do genoma. Esses fatores favorecem o surgimento de células cancerígenas (SENDAGORTA-CUDÓS *et al.*, 2019).

Existem mais de 200 tipos de HPV, que são divididos em dois grupos, de acordo com o seu risco oncogênico. Os HPVs de baixo risco (tipos 6 e 11) são propensos a gerar verrugas cutâneas e anogenitais e os de alto risco (tipos 16 e 18) causam cânceres anogenitais e orofaríngeos (KOMBE *et al.*, 2021). As regiões mais sujeitas a oncogênese por HPVs de alto risco

são as áreas de transição epitelial, como endocérvice, ectocérvice e junções anorretais (SENDAGORTA-CUDÓS *et al.*, 2019).

Clínica

As infecções pelo HPV são, tipicamente, assintomáticas (BRASIL, 2022) e somem espontaneamente, sem necessidade de tratamento (ARAÚJO, 2020). Porém, quando sintomáticas, geralmente manifestam-se como condilomas acuminados ou verrugas anogenitais, causados especialmente pelos subtipos 6 e 11 de HPV de baixo risco oncogênico (SENDAGORTA-CUDÓS *et al.*, 2019). Essas lesões benignas são polimórficas, variam de milímetros a centímetros, podem ser únicas ou múltiplas, e sempre são papilomatosas, semelhantes a uma couve-flor, aveludadas e foscas. Costumam ter pigmentação semelhante à da pele, mas podem ser eritematosas ou hiperpigmentadas. No homem, se localizam mais comumente em prepúcio e glândula, enquanto na mulher, em vulva, vagina e colo uterino (BRASIL, 2022).

Mulheres que apresentam infecções persistentes não tratadas de HPV de alto risco oncogênico (tipos 16 e 18), com fatores de risco, como tabagismo, baixa condição socioeconômica e coinfeção com HIV, apresentam maior risco de desenvolvimento de câncer de colo uterino. No geral, também é assintomático e, por isso, diagnosticado por meio de exames, mas, quando sintomático, apresenta-se com sangramentos vaginais após as relações sexuais, dor abdominal e secreção vaginal anormal (ARAÚJO, 2020).

Diagnóstico

O diagnóstico das infecções pelo HPV é clínico quando há presença das verrugas anogenitais, especificamente pelas características macroscópicas das lesões (NTANASIS-STATHOPOULOS *et al.*, 2020). A biópsia é realizada em

casos de dúvida diagnóstica ou suspeita de neoplasia, especialmente em pacientes imunossuprimidos, e na presença de lesões que não respondem ao tratamento (BRASIL, 2022). É importante ressaltar a necessidade de realizar exames de rastreio de outras IST e HIV (NTANASIS-STATHOPOULOS *et al.*, 2020).

Ainda, no Brasil, o papanicolau é o exame preconizado para rastreio de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas, sendo realizado em casos de infecções persistentes pelo HPV, quando as suspeitas de malignidade aumentam. Este exame citológico identifica alterações morfológicas de células uterinas e faz a graduação da amostra quanto a sua gravidade (ARAÚJO, 2020), classificando-a em lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e carcinoma (SCHUBERT *et al.*, 2023).

Tratamento

A infecção pelo HPV não apresenta tratamento, mas há disponibilidade de terapias para as lesões, incluindo as verrugas e as lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. O tratamento de verrugas é individualizado, e deve ser realizado por métodos locais (NTANASIS-STATHOPOULOS *et al.*, 2020), incluindo a aplicação de medicações tópicas, como imiquimode, podofilotoxina, podofilina e ácido tricloroacético, e a realização de procedimentos, como eletrocauterização, crioterapia e exérese cirúrgica (BRASIL, 2022). Para as lesões pré-neoplásicas, pode-se realizar os mesmos procedimentos que os utilizados para a retirada das verrugas (SZYMONOWICZ & CHEN, 2020). Por fim, para tratamento das lesões neoplásicas, por meio da abordagem multiprofissional, pode-se realizar cirurgia e/ou quimio e radioterapia, dependendo da avaliação de cada caso (SCHUBERT *et al.*, 2023).

Prevenção

O HPV pode ser prevenido por meio da vacinação, rastreamento e tratamento de lesões pré-cancerígenas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que a vacina contra o HPV deve ser tomada por mulheres e homens entre 9 e 26 anos de idade, sendo que ela apresenta maior eficácia se administrada nos 11 e 12 anos. Essa profilaxia primária atua na prevenção das verrugas anogenitais e cânceres cervical, anal, vaginal, vulvar, peniano e orofaríngeo ligados ao HPV (SZYMONOWICZ & CHEN, 2020).

Além disso, como a vacina não fornece proteção contra todos os inúmeros tipos de HPV, é aconselhado o rastreamento das mulheres entre 25 e 65 anos. O exame de papanicolau deve ser feito pelas mulheres entre 21 e 29 anos a cada 3 anos. Já para as de 30 a 65 anos, o papanicolau, ou algum outro teste adicional de HPV, deve ser realizado a cada 5 anos. A partir de 65 anos de idade, se a mulher for testada e obtiver com frequência um resultado negativo, ela pode parar o rastreamento (SZYMONOWICZ & CHEN, 2020).

CONCLUSÃO

O HPV possui alta incidência mundial, sendo a infecção sexualmente transmissível mais comum e o quarto tipo de câncer mais prevalente. Indivíduos imunodeprimidos, HIV positivo, tabagistas, com hábitos sexuais de risco são mais propensos a adquirirem a doença, podendo ela ser assintomática ou com as características verrugas e cânceres anogenitais, como o de colo de útero, por exemplo. Seu diagnóstico é feito com base na clínica e na realização de biópsia, quando há suspeita de neoplasia.

Após a investigação, a forma de tratamento é escolhida, seja ela uma aplicação de medicamento tópico ou um procedimento mais complexo, como a cirurgia. A infecção pode ser prevenida pelo rastreamento, através do exame papanicolau, e pela vacinação de homens e mulheres de 9 a 26 anos de idade. Frente a magnitude e gravidade desta patologia, é de extrema importância conhecer as suas particularidades e realizar a sua profilaxia, a fim de diminuir sua ocorrência no Brasil e no mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, M.C. Frequência de lesões precursoras do câncer de colo uterino na rede pública do Vale do Ribeira. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Taxa de HPV na genital atinge 54,4% das mulheres e 41,6% dos homens no Brasil, diz estudo. Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/dezembro/taxa-de-hpv-na-genital-atinge-54-4-das-mulheres-e-41-6-dos-homens-no-brasil-diz-estudo>. Acesso em: 17 jun. 2024.

COLPANI, V. *et al.* Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *PloSONE*, v. 15, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0229154.

KOMBE, A.J.K. *et al.* Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Frontiers in Public Health*, v. 8, 2021. doi: 10.3389/fpubh.2020.552028.

NTANASIS-STATHOPOULOS, I. *et al.* Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. *JBUON*, v. 25, p. 1281, 2020.

SCHUBERT, M. *et al.* Challenges in the diagnosis and individualized treatment of cervical cancer. *Medicina*, v. 59. 2023. doi: 10.3390/medicina59050925.

SENDAGORTA-CUDÓS, E. *et al.* Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 37, 2019. doi: 10.1016/j.eimc.2019.01.010.

SZYMONOWICZ, K.A. & CHEN, J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biology & Medicine*, v. 17, 2020. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VII

Índice Remissivo

Alterações Cutâneas, 1
Arbovirose, 33
Atenção Primária à Saúde, 28

Células Imunes, 8
Consulta de Enfermagem, 28
Criptococoma, 53

Doenças Negligenciadas, 64

Fagocitose, 8
Febre de Oropouche, 33

Helminhos, 13
HPV, 85

Imunidade, 8
Imunocompetente, 53
Imunomodulação, 13
Imunopatologia, 13
Incidência, 85

Infeções Respiratórias, 76
Infeções Virais, 42
Infeções Virais Crônicas, 42

Leishmaniose, 1
Leishmaniose Visceral, 1

Manifestações Neurológicas, 33

Papilomavírus Humano, 85
Prevenção, 64

Saúde Pública, 42
Sazonalidade, 76
Sistema Nervoso Central, 53

Tratamento, 64
Tuberculose, 28

Vacinas, 76

