
EDIÇÃO IX

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas
Camilla Castro de Almeida



Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso L. De Freitas

Camilla Castro de Almeida



Editor Chefe:

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC em 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 Vi-
eira

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Andréa
(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

Saulo Barreto Cunha dos Santos
(Universidade Federal do Rio Grande do Norte - RN)

MSc. Suelen Aline de Lima Barros
Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

Saulo Barreto Cunha dos Santos
(Universidade Federal do Rio Grande do Norte - RN)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Editora Pasteur, PR, Brasil)

F866 FREITAS, GUILHERME BARROSO LANGONI DE

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias.

FREITAS, G.B.L. de; ALMEIDA, C.C. - Irati: Pasteur, 30 dez. 2025.

1 livro digital; 101 p.; ed. IX; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-315-1

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-315-1>

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

I. Título.

CDD 610

CDU 61

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

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 da
Universidade Estadual de Maringá (UEM)
Diretor Científico do Grupo Pasteur*

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

Sumário

CAPÍTULO 1 - A RELAÇÃO ENTRE A COVID-19 E AS INFECÇÕES FÚNGICAS OPORTUNISTAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.....	1
CAPÍTULO 2 - ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM AO PACIENTE COM SÍNDROME DE FOURNIER: RELATO DE EXPERIÊNCIA	11
CAPÍTULO 3 - <i>STAPHYLOCOCCUS</i> E <i>STREPTOCOCCUS</i> : VIRULÊNCIA, DIAGNÓSTICO E DESAFIOS TERAPÊUTICOS EM COCOS GRAM-POSITIVOS.....	17
CAPÍTULO 4 - SÍFILIS E ALERGIA À PENICILINA: REVISÃO NARRATIVA SOBRE CONDUTAS TERAPÊUTICAS E CONTROVÉRSIAS ATUAIS	28
CAPÍTULO 5 - LEISHMANIOSE: ASPECTOS PARASITOLÓGICOS E DESAFIOS NO CONTROLE DA DOENÇA	40
CAPÍTULO 6 - PREVENÇÃO E CONTROLE DA TUBERCULOSE PULMONAR.....	50
CAPÍTULO 7 - ESTAFILOCOCOS E ESTREPTOCOÇOS: DA COLONIZAÇÃO À DOENÇA.....	55
CAPÍTULO 8 - <i>CANDIDA AURIS</i> : VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E MANEJO TERAPÊUTICO FRENTE À RESISTÊNCIA EMERGENTE	64
CAPÍTULO 9 - NANOTECNOLOGIA CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE B: ESTRATÉGIAS EMERGENTES DE ENTREGA ANTIGÊNICA PREVENTIVA E TERAPIAS RELACIONADAS	75
CAPÍTULO 10 - HIV E AIDS: MECANISMOS IMUNOLÓGICOS E PATOGÊNESE.....	83



Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

Capítulo 1

A RELAÇÃO ENTRE A COVID-19 E AS INFECÇÕES FÚNGICAS OPORTUNISTAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

TAMARA GIOVANA MENDES¹
RODRIGO LIMA DE CARVALHO¹
MAGNANIA CRISTIANE PEREIRA DA COSTA²
NAYLA ALVES COSTA²
FERNANDA FRAGA CAMPOS²

1. Discente – Faculdade de Medicina da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – Campus JK.

2. Docente – Faculdade de Medicina da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – Campus JK.

Palavras-chave:

Infecções Oportunistas; SARS-CoV-2; Mucormicose.

DOI

10.59290/5029015051

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou o surto do novo coronavírus como uma pandemia (WHO, 2022). Com a sua rápida disseminação e as altas taxas de infecção, a *Corona Virus Disease 2019* (Covid-19) se tornou uma grande emergência de saúde pública, sendo responsável pela maior taxa de morbimortalidade dos últimos anos (RAFAEL *et al.*, 2022). Desde então, foi possível observar a mobilização das organizações de saúde de todo o mundo em busca de soluções para mitigar a disseminação do vírus (BARONE *et al.*, 2021).

Diante dos avanços da ciência nos últimos anos, foi constatado que a infecção por SARS-CoV-2 resulta em inúmeras alterações imunológicas (BRANDÃO *et al.*, 2020), o que deixou o sistema de saúde sob alerta acerca da incidência de infecções fúngicas oportunistas (DUPONT *et al.*, 2021). Outro fator a ser destacado é o uso extensivo de antibióticos, anti-inflamatórios esteroides e drogas imunomoduladoras que podem ocasionar o aumento das taxas de resistência aos antimicrobianos, favorecendo o estabelecimento de novos agentes infecciosos (ROSSATO *et al.*, 2020).

Nesse cenário, alguns casos de mucormicose, doença oportunista causada por fungos, associados ao diagnóstico positivo para Covid-19, foram noticiados na Índia e não demorou muito para que o primeiro caso fosse confirmado no Brasil. A infecção é causada pelos fungos da ordem Mucorales, popularmente conhecida como “Fungo Negro” (BRASIL, 2022). Trata-se de uma patologia infectocontagiosa oportunista rara, com maior incidência em pacientes com imunossupressão ou resposta imune desregulada, quadro que fica evidente no manejo de pacientes infectados pelo coronavírus (BRASIL, 2021). Somada a essas questões, pode-se

mencionar a aspergilose, causada pelo fungo oportunista *Aspergillus*, que é um fungo sapróbio de distribuição ubíqua que pode ser encontrado em diversos ambientes: ar, solo, água, animais e plantas (NEUFELD, 2020). A infecção, que é uma das mais comuns causadas por fungos em ambiente hospitalar, está relacionada principalmente à condição imunológica do paciente (PAULUSSEN *et al.*, 2016).

A associação da mucormicose com a Covid-19 tem uma mortalidade de 14% quando a infecção fúngica acomete a região dos olhos, nariz e cérebro. Em muitos quadros, pode ocorrer necrose, exigindo cirurgias que podem trazer cicatrizes inestéticas, impactando a qualidade de vida desses pacientes. A mortalidade chega a 80% quando a infecção fúngica atinge os pulmões e se dissemina pelo corpo (HOENIG *et al.*, 2022).

As doenças fúngicas constituem um grande problema de saúde pública devido, principalmente, às poucas opções de tratamento. Doenças negligenciadas, como a malária e a tuberculose, apresentam atualmente menor taxa de mortalidade quando comparadas às doenças fúngicas (HOENIG *et al.*, 2022).

Sendo assim, em pacientes com sistema imune desregulado, como descrito na Covid-19, a infecção pode agravar o quadro, levando a um desfecho clínico desfavorável. Dessa maneira, diante dos exemplos supracitados e com base nas informações disponíveis sobre a relação entre infecções fúngicas oportunistas e pacientes com Covid-19, sobretudo no aumento de relatos descritos no último ano, o presente estudo propõe trazer um levantamento atualizado dos casos descritos de pacientes com diagnóstico positivo para Covid-19 coinfectados por fungos oportunistas, por meio de uma revisão integrativa da literatura. Portanto, o objetivo deste artigo é identificar na literatura se a Covid-19 favorece a instalação de infecções oportunistas.

MÉTODO

Estabelecer novos questionamentos e críticas para a construção do conhecimento é o que se busca com a revisão proposta. A revisão integrativa tem como objetivo resumir resultados de pesquisas de forma organizada, sistematizada e abrangente (ERCOLE *et al.*, 2022). Os passos seguidos para a realização do presente trabalho foram: 1) busca na literatura científica; 2) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão para o material encontrado; 3) avaliação dos artigos selecionados; 4) análise, interpretação e discussão dos resultados; 5) síntese das informações e produção do conhecimento. Assim, formulou-se a seguinte pergunta de pesquisa: “A Covid-19 pode favorecer a instalação de infecções fúngicas oportunistas?”.

O levantamento bibliográfico foi realizado em julho de 2022, a partir de buscas nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Os descritores utilizados foram selecionados a partir de uma busca nos Descritores para Ciências da Saúde (DeCS), sendo eles “Infecções Fúngicas”, “Covid-19” e “Infecções Oportunistas”. Os descritores foram pesquisados em português, inglês e espanhol de maneira isolada e também através de suas combinações com a utilização do operador lógico “AND”.

Os critérios de inclusão definidos para o levantamento bibliográfico foram estudos relacionados ao tema, de acordo com os descritores estabelecidos, publicados entre dezembro de 2019 e julho de 2022, nos três idiomas filtrados nas bases. Foram excluídos artigos com acesso restrito, revisões de todos os tipos e textos com data não correspondente.

Após a seleção dos artigos, foi realizada uma leitura criteriosa dos textos na íntegra, e artigos duplicados e que não abordaram as infecções e coinfeções em seres humanos foram excluídos. Esta etapa resultou em cinco artigos

que foram utilizados como material para coleta de dados do presente trabalho, conforme descrito (**Figura 1.1**).

RESULTADOS

Após o levantamento dos artigos nas bases de dados descritas anteriormente, a partir dos critérios de exclusão e inclusão (**Figura 1.1**), foram encontrados 38 artigos (**Quadro 1.1**) que relacionam infecções fúngicas e Covid-19 e que respondiam à pergunta elaborada para a revisão. Realizou-se a análise dos títulos e resumos, o que totalizou 23 artigos referentes ao assunto. Ao final das etapas, após a leitura dos textos na íntegra, cinco artigos foram selecionados para compor os resultados do presente estudo.

Os artigos revisados foram produzidos por pesquisadores da Ásia, localizados na Índia, Irã, Egito, Omã e Turquia (**Figura 1.2**), sendo em sua maioria relatos de casos, seguido por estudo transversal e estudo de coorte. Quanto ao ano de publicação, dois estudos foram publicados em 2022 e os outros três em 2021, conforme descrito no **Quadro 1.1**.

Dentre os principais achados, foi possível observar a prevalência da infecção fúngica invasiva em pacientes com teste positivo para Covid-19, desencadeada por fungos da ordem *Mucorales*, sendo a doença provocada por estes fungos denominada mucormicose, que foi descrita pelos autores de forma minuciosa em três dos cinco artigos selecionados.

Referente aos achados, o que se destacou foi a propensão acentuada de pacientes com diabetes mellitus (DM) e/ou glicemia descontrolada em adquirir a coinfeção. Ademais, o uso abusivo de esteroides, glicocorticoides, imunossuppressores e antibióticos mostrou-se prejudicial aos portadores de Covid-19 por favorecerem a instalação da infecção fúngica oportunista associada.

Figura 1.1 Fluxograma da seleção dos artigos

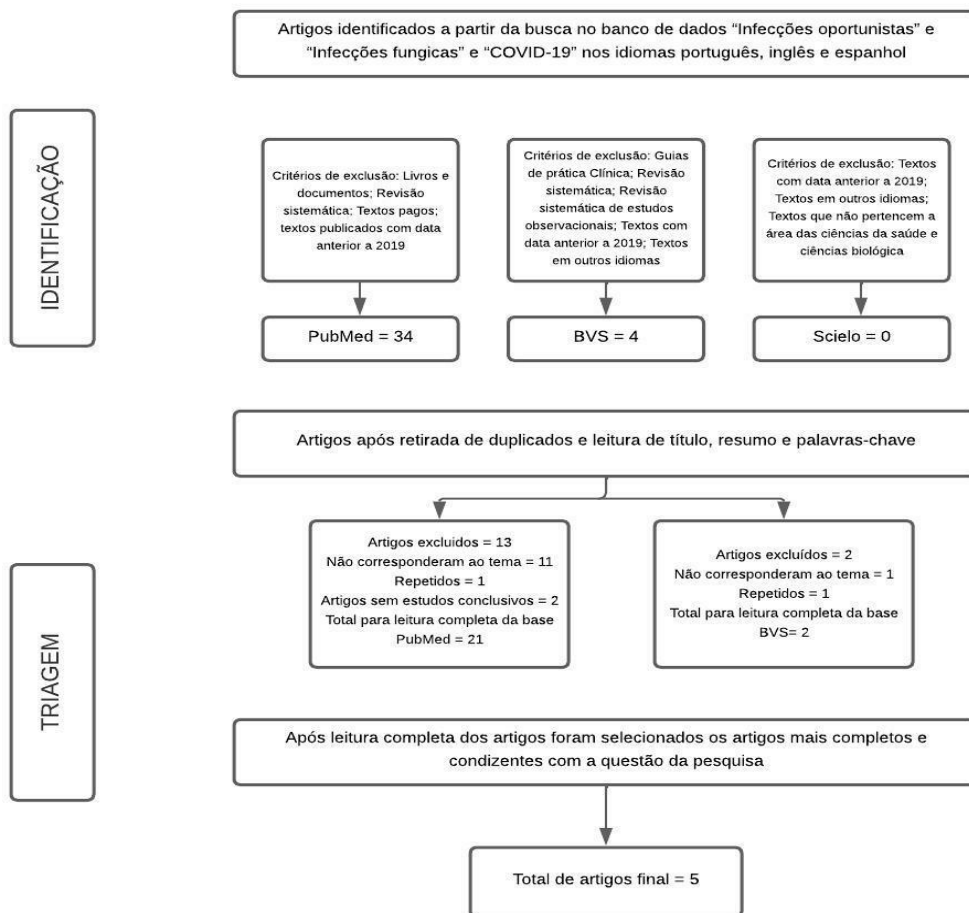
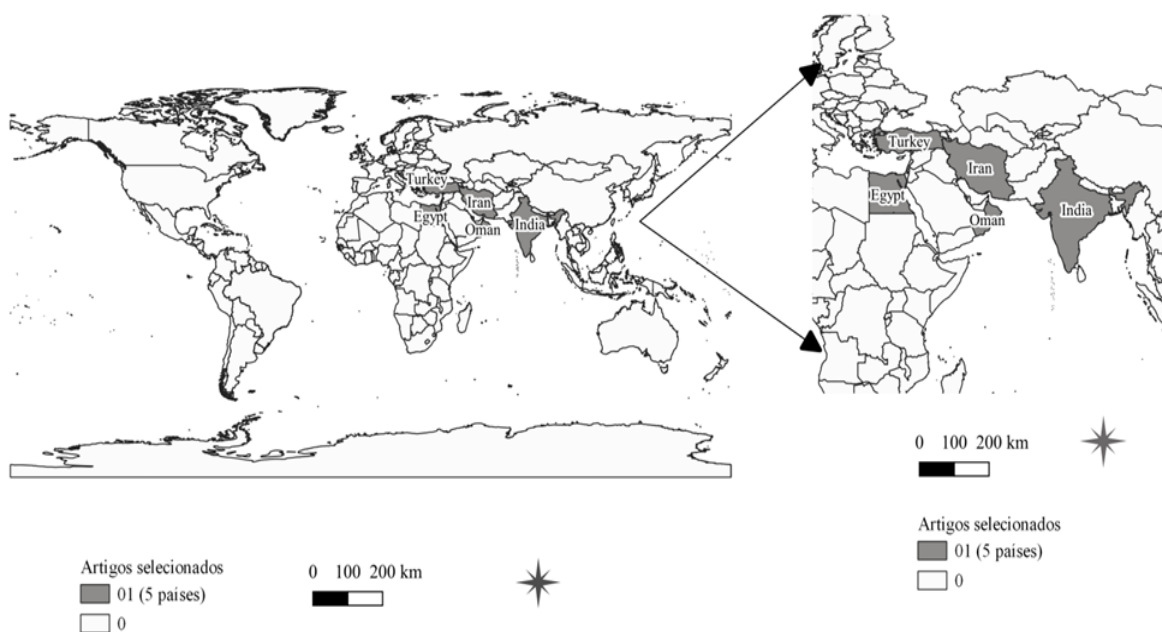


Figura 1.2 Representação espacial dos países referentes aos artigos selecionados na revisão (n = 5)



Fonte: Base de mapas do IBGE, 2022.

Quadro 1.1 Identificação dos artigos selecionados na revisão

Autor e data	Tipo de estudo	Principais achados
COSKUN E DURMAZ (2021)	Estudo transversal	Doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, uso de imunossuppressores, esteroides e antibióticos como principais causas da coinfeção.
KARIMI-GALOUGAHI <i>et al.</i> (2021)	Relato de caso	Predisposição pelo uso de esteroides e glicocorticoides.
BALUSHI <i>et al.</i> (2022)	Série de casos	Glicemia descontrolada associada.
ASHOUR <i>et al.</i> (2021)	Coorte	Comorbidades associadas, além de opacificação da cavidade nasal e padrão infiltrativo do processo inflamatório.
YADAV <i>et al.</i> (2022)	Série de casos	Propensão em portadores de diabetes mellitus e/ou glicemia descontrolada e apresentação comum do sinal preto-turbinado.

DISCUSSÃO

O vírus SARS-CoV-2 é uma espécie da família Coronavírus (CoVs) e sua infecção em humanos está relacionada ao desenvolvimento da síndrome respiratória aguda grave (WHO, 2020). Logo após a infecção pelo vírus, ocorre uma rápida ativação da resposta imune inata, o que resulta no aumento dos níveis de citocinas circulantes no organismo do indivíduo acometido (LILLIE *et al.*, 2020). A Covid-19 é caracterizada por respostas inflamatórias descontroladas, sobretudo em pacientes em estado grave. Nesse caso, é possível observar a ocorrência da síndrome da liberação de citocinas, onde há liberação exacerbada de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (JAMILLOUX *et al.*, 2020). A desregulação imunológica e o estado hiperinflamatório ocasionado pela infecção por Covid-19 pode tornar os pacientes mais susceptíveis a quadros de coinfeções (CUTULI *et al.*, 2021).

No presente estudo, foram discutidas as coinfeções e/ou infecções secundárias de etiologia fúngica, sendo a mucormicose a mais observada. A mucormicose é uma infecção fúngica oportunista provocada pelo fungo da ordem

Mucorales, dos gêneros *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.* ou *Mucor spp.*, *Lichtheimia spp.*, *Cunninghamella spp.*; encontrados em alimentos orgânicos em decomposição e pode infectar os humanos por meio da inalação e/ou ingestão de esporos fúngicos (BRASIL, 2022). Seus esporos são espalhados com as correntes de ar, apresentam um rápido crescimento, necessitam de um ambiente úmido para seu crescimento e são capazes de suportar altas temperaturas. Essas propriedades configuram um importante fator a favorecer a infecção humana (WALTHER *et al.*, 2019). Dessa maneira, destaca-se a necessidade de implementar medidas de prevenção, como correção da umidade ambiental, higienização dos ambientes e componentes do sistema de climatização hospitalar e eliminação de materiais porosos contaminados, a fim de minimizar a disseminação de doenças fúngicas em pacientes hospitalizados (BRASIL, 2021).

Uma característica importante dessa espécie é a angioinvasão, com rápida disseminação pelos vasos sanguíneos, gerando necrose tecidual (PATEL *et al.*, 2022). Por esse motivo, as infecções geralmente possuem evolução aguda e fatal (TRABULSI *et al.*, 2018). A mucormicose invasiva é classificada de acordo com o local de

infecção, sendo as principais: rinocerebral, pulmonar, cutânea, gastrointestinal e a forma disseminada (PATEL *et al.*, 2022). A forma clínica mais comum é a rinocerebral, onde colonização e consequente necrose tecidual ocorrem inicialmente nos seios nasais. A sintomatologia se inicia com a produção de secreção nasal seropurulenta ou serossanguinolenta que pode evoluir rapidamente para quadros mais graves, como edema periorbital, ptose, paralisia facial, perda da visão e confusão mental (TRABULSI *et al.*, 2018).

As infecções pelos Mucorales já possuíam alta incidência na Índia no período pré-Covid-19, com 0,14 casos por mil habitantes, uma das mais altas em níveis globais, com um aumento de 163% dos casos entre setembro a dezembro de 2020, comparado ao mesmo período do ano anterior (KUMAR *et al.*, 2021). No Brasil, o Ministério da Saúde registrou 99 casos de mucormicose em 2021; dentre eles, 44 foram concomitantemente diagnosticados com Covid-19 (BRASIL, 2022), o que representa um aumento de 182,85% de casos de infecção por Mucorales, em comparação a 2020.

Ao longo do estudo, foi possível observar que o histórico subjacente de DM é um importante fator de risco associado à mucormicose. O mecanismo de ação relacionado ao aumento da morbidade e mortalidade nesses pacientes se desenvolve a partir da interferência da hiperglicemia na imunidade inata e celular. Observa-se em indivíduos diabéticos a alteração da função de diversas células do sistema imune, dentre elas as células NK e linfócitos T, o que resulta em uma tempestade de citocinas com consequente desregulação do sistema imunológico. A redução nos níveis de células T CD4⁺ e CD8⁺ fornece um ambiente propício para o crescimento de patógenos oportunistas como os fungos que causam mucormicose (MAHALAXMI

et al., 2021). Além disso, o ambiente ácido decorrente da cetoacidose diabética predispõe o crescimento dos fungos (BALACHANDAR *et al.*, 2020).

Ashour *et al.* (2021) analisaram oito pacientes com Covid-19 acometidos pela sinusite fúngica, dos quais seis eram portadores de DM, e um apresentava cetoacidose diabética. Dos sete pacientes portadores dessa comorbidade diabética, 42,85% evoluíram para óbito. Os 10 casos de coinfeção apresentados por Balushi *et al.* (2022) apresentavam comorbidades semelhantes, sendo todos DM positivos e quatro deles em cetoacidose diabética. Esse estudo teve uma mortalidade de 60% dos pacientes, os quais possuíam mau controle glicêmico, com HbA1c médio de 11,83%. Outro fator de risco identificado nessa pesquisa foi o uso prolongado de esteroides antes da internação hospitalar por três pacientes que evoluíram a óbito e dois que tomaram apenas uma dose única previamente e receberam alta.

Yadav *et al.* (2022) apontam uma predominância da coinfeção no sexo masculino (62%), ingestão de esteroide em 44% dos pesquisados, das 50 pessoas estudadas, 43 possuíam DM 2 (HbA1c >6,4%). Dos sete restantes, apenas dois possuíam controle glicêmico, enquanto os outros cinco eram pré-diabéticos (HbA1c entre 6% e 6,4%). Já o relato de caso de Karimi-Galougahi *et al.* (2021) aborda a mucormicose como consequência de diabetes ocasionada por glicocorticoides e imunossupressores. A paciente de 61 anos recebeu remdesivir, interferon-alfa e corticosteroide sistêmico na internação devido ao quadro de Covid-19 e recebeu alta duas semanas depois. Após uma semana da alta, ela foi readmitida no hospital com uma mucormicose rino-orbital e uma taxa elevada da glicemia, sem sinais de cetoacidose.

Durante o manejo de pacientes com síndrome respiratória aguda grave, os corticosteroides

foram adotados como uma das principais linhas de tratamentos (CHANDLER *et al.*, 2018). Tais medicamentos induzem a imunossupressão e, associados ao quadro imunológico desregulado presente na infecção por Covid-19, podem favorecer a instalação de infecções fúngicas oportunistas (ARANA *et al.*, 2021). Além disso, estão relacionados a alterações na homeostase da glicose e liberação do açúcar, que, por sua vez, tornam o ambiente mais favorável ao crescimento dos fungos Mucorales (MAHALAXMI *et al.*, 2021).

Coskun e Durmaz (2021), ao analisar pacientes em terapia intensiva com Covid-19, constataram que 5,1% apresentaram infecção fúngica, sendo que 78,12% destes pacientes com coinfeção foram a óbito. O estudo mostra uma prevalência maior de doenças cardiovasculares (68,8%) como comorbidade associada, em relação ao DM (34,4%), além disso, a pesquisa mostrou uma incidência de 2,6% do total de pacientes com candidemia, o fungo mais prevalente, com taxa de mortalidade de 80% dos pacientes que desenvolveram candidemia.

Apesar de sua origem viral, alguns protocolos médicos relacionados ao manejo da Covid-19 indicam o tratamento profilático do quadro com antibióticos, a fim de amenizar a sintomatologia da doença (HUTTNER *et al.*, 2020). Os principais antibióticos utilizados para a profilaxia dos pacientes internados foram azitromicina, claritromicina e amoxicilina. São antibióticos de largo espectro, utilizados com objetivo de eliminar uma ampla gama de bactérias. No entanto, seu uso indiscriminado, como foi observado no período pandêmico, pode estimular a resistência antimicrobiana (HSU, 2020).

Em estudo realizado por Coskun e Durmaz (2021) em uma unidade de terapia intensiva, todos os pacientes receberam tratamento empírico com antibióticos combinados, sendo pelo menos um deles de amplo espectro. A droga de

escolha foi a associação de carbapenem, antibiótico com largo espectro bactericida, e glicopeptídeo. O tratamento foi iniciado antes do surgimento de qualquer infecção fúngica e prolongado por mais de um mês. Essa utilização irrestrita de antibióticos favorece a instalação de infecções oportunistas (ROSSATO *et al.*, 2020).

O tratamento da mucormicose necessita de uma abordagem multimodal envolvendo reversão ou cessação de fatores predisponentes básicos. A anfotericina B lipossomal (AmB-L) é um fármaco antifúngico da classe dos polienos usado como tratamento de primeira linha contra a mucormicose. O uso de uma formulação lipídica de anfotericina B tem menos toxicidade, o que permite tratamento prolongado (STEINBRINK & MICELI, 2021). No estudo de coorte realizado por Ashour *et al.* (2021), os oito pacientes estudados receberam a terapia antifúngica sistêmica com anfotericina B. Dentre eles, seis apresentaram melhora do quadro clínico e posteriormente receberam alta dos cuidados médicos.

As diretrizes globais, apontadas em 2019 pela Confederação Europeia de Micologia Médica (ECMM) e pelo *Micoses Study Group Education and Research Consortium*, mostraram abordagens diferentes no tratamento da mucormicose. Estabeleceram a intervenção cirúrgica como uma medida necessária a ser tomada a princípio. Há também recomendação de anfotericina B lipossomal em altas doses juntamente com isavuconazol e posaconazol IV. Entretanto, ainda existe grande margem de incerteza, dessa forma, muito trabalho de pesquisa pode ser feito nesse sentido (BHATT *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

O presente estudo identificou na literatura atual que a presença de coinfeção fúngica

oportunista em pacientes acometidos pela Covid-19 é relativamente alta e pode se elevar em decorrência de fatores como a presença de doenças de base, sendo a mais destacada a DM, que está relacionada à maior morbidade e mortalidade pela doença, bem como o uso de glicocorticoides e esteroides.

Medidas de prevenção da mucormicose mostram-se necessárias, devendo as instituições de saúde estar atentas ao controle dos fatores indutores de imunossupressão e monitoramento rigoroso da glicemia em pacientes com Covid-19. Também deve-se levar em consideração o uso criterioso dos glicocorticoides, a

adesão às diretrizes para o uso de máscaras higiênicas bem como a limpeza e a desinfecção de superfícies que possam ser fontes de contaminação para o paciente.

Espera-se que os resultados deste trabalho possam servir como base para a comunidade científica e em especial para a classe médica no que tange a questões de prognóstico, tratamento e importância das coinfeções fúngicas de pacientes com Covid-19. E que a partir desses resultados seja possível uma maior divulgação da importância das coinfeções fúngicas para o prognóstico dos pacientes acometidos pela Covid-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARANA, C. *et al.* Mucormycosis associated with COVID-19 in two kidney transplant patients. *Transplant Infectious Disease*, v. 23, 2021. doi: 10.1111/tid.13652.
- ASHOUR, M.M. *et al.* Imaging spectrum of acute invasive fungal rhino-orbital-cerebral sinusitis in COVID-19 patients: a case series and a review of literature. *Journal of Neuroradiology*, v. 48, p. 319, 2021. doi: 10.1016/j.neurad.2021.05.007.
- BALACHANDAR, V. *et al.* Follow-up studies in COVID-19 recovered patients: is it mandatory? *Science of the Total Environment*, v. 729, p. 139021, 2020. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139021.
- BALUSHI, A. A. *et al.* COVID-19-Associated mucormycosis: an opportunistic fungal infection: a case series and review. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 121, p. 203, 2022. doi: 10.1016/j.ijid.2022.05.005.
- BARONE, M.T.U. *et al.* COVID-19 associated with diabetes and other noncommunicable diseases led to a global health crisis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 171, p. 108587, 2021. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108587.
- BHATT, K. *et al.* High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries*, v. 9, 2021. doi: 10.15190/d.2021.5.
- BRANDÃO, S.C.S. *et al.* COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 19, 2020. doi: 10.1590/1677-5449.200131.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 04/2021, de 14 de junho de 2021. Brasília, 2021.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 04/2021. Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19. Brasília, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Mucormicose (fungo negro). Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/mucormicose-fungo-negro>. Acesso em: 6 dez. 2022.
- CHANDLER, J. *et al.* Mucormycosis: battle with the deadly enemy over a five-year period in India. *Journal of Fungi*, v. 4, p. 46, 2018. doi: 10.3390/jof4020046.
- COSKUN, A. & DURMAZ, Ş.Ö. Fungal infections in COVID-19 intensive care patients. *Polish Journal of Microbiology*, v. 70, p. 395, 2021. doi: 10.33073/pjm-2021-039.
- CUTULI, S.L. *et al.* COVID-19 influences lung microbiota dynamics and favors the emergence of rare infectious diseases: a case report of *Hafnia alvei* pneumonia. *Journal of Critical Care*, v. 64, p. 173, 2021. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.04.008.
- DUPONT, D. *et al.* Pulmonary aspergillosis in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Medical Mycology*, v. 59, p. 110, 2021. doi: 10.1093/mmy/myaa078.
- ERCOLE, F.F. *et al.* Integrative review versus systematic review. *Revista Mineira de Enfermagem*, v. 18, p. 18, 2014. doi: 10.5935/1415-2762.20140001.
- HOENIG, M. *et al.* Infecções fúngicas associadas ao COVID-19. *Nature Microbiology*, v. 7, p. 1127, 2022. doi: 10.1038/s41564-022-01172-2.
- HSU, J. How COVID-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *BMJ*, 2020. doi: 10.1136/bmj.m1983.
- HUTTNER, B.D. *et al.* COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clinical Microbiology and Infection*, v. 26, p. 808, 2020. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024.
- JAMILLOUX, Y. *et al.* Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmunity Reviews*, v. 19, 2020. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
- KARIMI-GALOUGAHI, M. *et al.* Fulminant mucormycosis complicating coronavirus disease 2019 (COVID-19). *International Forum of Allergy & Rhinology*, v. 11, p. 1029, 2021. doi: 10.1002/alr.22785.
- KUMAR, M. *et al.* Mucormicose na pandemia de COVID-19: fatores de risco e vínculos. *Current Research in Microbial Sciences*, v. 2, p. 100057, 2021. doi: 10.1016/j.crmicr.2021.100057.
- LILLIE, P.J. *et al.* Novel coronavirus disease (Covid-19): The first two patients in the UK with person to person transmission. *Journal of Infection*, v. 80, p. 578, 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.020.
- MAHALAXMI, I. *et al.* Mucormycosis: an opportunistic pathogen during COVID-19. *Environmental Research*, v. 201, p. 111643, 2021. doi: 10.1016/j.envres.2021.111643.

NEUFELD, P.M. A COVID-19 e o diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 52, 2020. doi: 10.21877/2448-3877.20200019.

PATEL, M. *et al.* Emergence of cerebral mucormycosis in the post-COVID period: a detailed analysis of risk factors, clinical progression, and management of this opportunistic fungal infection. *Cureus*, v. 14, e31220, 2022. doi: 10.7759/cureus.31220.

PAULUSSEN, C. *et al.* Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. *Microbial Biotechnology*, v. 10, p. 296, 2016. doi: 10.1111/1751-7915.12367.

RAFAEL, R.M.R. *et al.* Epidemiologia, políticas públicas e pandemia de Covid-19: o que esperar no Brasil? *Revista Enfermagem UERJ*, v. 28, e49562, 2020. doi: 10.12957/reuerj.2020.49570.

ROSSATO, L. *et al.* Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance? *American Journal of Infection Control*, v. 48, p. 1129, 2020. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.192.

STEINBRINK, J.M. & MICELI, M.H. Mucormycosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 35, p. 435, 2021. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.009.

TRABULSI, L.R. *et al.* Micoses oportunistas e outras micoses. In: TRABULSI, L.R. & ALTERTHUM, F., editores. *Microbiologia*. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2018.

WALTHER, G. *et al.* Outbreaks of Mucorales and the species involved. *Mycopathologia*, v. 185, p. 765, 2019. doi: 10.1007/s11046-019-00403-1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak. Geneva: World Health Organization, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Geneva: World Health Organization, 2020.

YADAV, T. *et al.* Magnetic resonance imaging in coronavirus disease - 2019 associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis (CA-ROCM): imaging analysis of 50 consecutive patients. *Current Problems in Diagnostic Radiology*, v. 51, p. 112, 2022. doi: 10.1067/j.cpradiol.2021.09.004.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

Capítulo 2

ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM AO PACIENTE COM SÍNDROME DE FOURNIER: RELATO DE EXPERIÊNCIA

ARTHUR VERAS LIMA¹
FERNANDA ELAINE DA SILVA SOARES¹
JAIRO NILSON DE FREITAS FILHO¹
MARIA DA CRUZ NOGUEIRA PINHO SILVA¹
LAISA HANNA MONTEIRO SOUSA¹
RANIA THALIA BARROS MACEDO¹
YASMIN GOMES BRITO¹
MARIA CLARA SILVA LIMA¹
MATHEUS COSTA LIMA NUNES¹
LEANDRO DOS SANTOS ARÊA¹
MARCELA DE ALMEIDA VIANA¹
LUANNA RAQUEL SANTOS BARBOSA DE SOUSA²
FABIANE JESUS DA SILVA³
VERBENA RODRIGUES LUSTOSA⁴

1. Discente - Enfermagem do Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA).
2. Enfermeira pelo Centro Universitário da Faculdade de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí – UNINOVAFAPI.
3. Enfermeira pelo Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA).
4. Docente – Enfermeira Especialista em Urgência Emergência pela UNINOVAFAPI.

Palavras-chave:

Gangrena de Fournier; Cuidados de Enfermagem; Tratamento de Feridas e Lesões.

DOI

10.59290/7070222315

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A síndrome de Fournier, também conhecida como fasciíte necrosante perineal, é uma infecção polimicrobiana rara e agressiva que afeta as regiões períneo, genitais e perianal, caracterizada por rápida progressão e alta taxa de mortalidade (CARRILLO-CÓRDOVA *et al.*, 2018; KHATTAR *et al.*, 2024). Sua etiologia polimicrobiana envolve frequentemente bactérias aeróbias e anaeróbias, que atuam promovendo necrose tecidual e gangrena da fáscia superficial e subcutânea (CHEN *et al.*, 2018). Esta condição, embora pouco incidente, exige reconhecimento precoce e intervenção multidisciplinar imediata para reduzir sua morbidade e mortalidade, tendo em vista a rápida disseminação da infecção (BARAHONA-LÓPEZ *et al.*, 2016).

Em mulheres, a ocorrência da síndrome de Fournier é ainda mais rara. Contudo, quando presente, pode estar associada a condições subjacentes como diabetes ou uso prolongado de cateter urinário (TAKANO *et al.*, 2018). Acerca de fatores epidemiológicos, a SF possui um alto risco de morbimortalidade, com casos relatados apresentando taxas de mortalidade de 8,3% (ZHANG *et al.*, 2020). Compreendendo os impactos da patologia, evidencia-se a importância de intervenções cirúrgicas como desbridamento, a fim de remover tecidos desvitalizados e favorecer a cicatrização. Além disso, intervenções como enxertos de pele e terapia de pressão negativa podem auxiliar na cicatrização de feridas (TIAN *et al.*, 2018).

Frente aos desafios impostos por esta condição complexa, a assistência de enfermagem desempenha um papel crucial na otimização dos resultados do paciente, abrangendo desde a monitorização hemodinâmica até o manejo avançado de feridas. Outrossim, cabe ao enfermeiro definir a escolha da cobertura, acompanhar o

processo de cicatrização e prestar suporte psicossocial ao indivíduo acometido por essa patologia (TIAN *et al.*, 2018; AUERBACH *et al.*, 2020).

Tendo em vista a complexidade da patologia e suas repercussões, que acarreta na necessidade de uma assistência especializada e contínua, este relato de experiência visa descrever a assistência de enfermagem prestada a uma paciente com síndrome de Fournier. O objetivo deste trabalho é, portanto, relatar a experiência de acadêmicos de enfermagem nos cuidados ao paciente, com enfoque no manejo da ferida e nos desafios assistenciais.

MÉTODO

Trata-se de um relato de experiência, descritivo e de abordagem qualitativa, desenvolvido por um grupo acadêmico composto por cinco estudantes, sob orientação de duas professoras orientadoras, durante o Estágio Curricular II. A experiência observada ocorreu em uma unidade de clínica cirúrgica de um hospital público de grande porte localizado em uma capital do Nordeste, no mês de setembro de 2025.

A construção do presente relato fundamentou-se na vivência e nas práticas dos acadêmicos durante a assistência prestada a uma paciente com SF, na observação participante e nas reflexões acerca do processo de cuidar. Consoante a isso, realizou-se a aplicação da Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE). A utilização da SAE forneceu um arcabouço metodológico para a organização e implementação dos cuidados, permitindo a identificação de diagnósticos de enfermagem, o planejamento de intervenções e a avaliação dos resultados frente às necessidades específicas do paciente com síndrome de Fournier.

Foram respeitados e seguidos todos os preceitos éticos e legais presentes na Resolução

CNS 510/2016. Por se tratar de um relato de experiência com enfoque na vivência profissional e acadêmica, é importante destacar que dados sensíveis foram utilizados apenas como fonte de consulta para fundamentar a descrição da experiência assistencial e nenhum dado pessoal foi divulgado, garantindo a privacidade e o anonimato do paciente e da instituição.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Contextualização

A experiência teve início quando os acadêmicos começaram o estágio no hospital cenário e iniciaram a realização de procedimentos sob supervisão da preceptora. Nesse contexto, observou-se o caso de uma paciente admitida com quadro de lesão de aspecto necrótico na região superior da coxa direita, com necessidade de intervenção cirúrgica. À admissão, foi realizado desbridamento na região.

Os acadêmicos iniciaram o acompanhamento à paciente dias após este desbridamento. O leito da ferida apresentava-se com tecido de granulação em maior quantidade e necrose de liquefação em menor quantidade, com exsudato em grande quantidade e odor fétido, bordas irregulares, aliado a dor e desconforto em região, relatada pela paciente.

Diagnósticos de enfermagem - NANDA-1

A partir da avaliação, emergiram como principais diagnósticos de enfermagem (NANDA-I): integridade da pele prejudicada relacionada à lesão necrótica em MID e infecção local, caracterizada por presença de tecido de granulação, necrose e exsudato serossanguinolento; e dor aguda relacionada à lesão tecidual ativa e inflamação local, caracterizada por relato de dor e desconforto em MID.

Visualizando o paciente de maneira integral, foram elaborados mais dois diagnósticos

secundários. Foram eles: mobilidade física prejudicada relacionada a dor em MID e desconforto associado à lesão e às trocas de curativo, caracterizada por limitação para movimentar o membro afetado e necessidade de auxílio em cuidados pessoais; e distúrbio no padrão de sono relacionado à dor local e desconforto no ambiente hospitalar, caracterizado por relato de sono e repouso insatisfatórios.

Planejamento e intervenções de enfermagem (NIC)

Cuidados com a lesão

Após a elaboração dos DEs, os acadêmicos realizaram o planejamento do cuidado, identificando o problema e em seguida o resultado esperado. Identificou-se: integridade da pele prejudicada: cicatrização da ferida: por segunda intenção (NOC 1103). Redução da necrose, do exsudato e cicatrização completa da ferida (14-21 dias). Dor aguda: controle da dor (NOC 1605). Controle da dor, participação mais ativa em atividades de autocuidado e expressão facial e comportamento compatíveis com alívio da dor (24h-48h). Mobilidade física prejudicada: Mobilidade (NOC 0208). Movimento do membro afetado, capacidade de mudar de posição na cama e manutenção da força muscular (5-7 dias). Distúrbio no padrão de sono: qualidade do sono (NOC 0003). Relato de sono reparador e número de despertares noturnos diminuído (3-5 dias).

Um grande desafio identificado pelos acadêmicos foi o manejo da ferida. A partir de discussões acerca do caso clínico com a enfermeira preceptora, enfermeiras assistenciais e com a enfermeira estomaterapeuta que acompanhava o caso, determinou-se como intervenção inicial a redução do odor, controle do exsudato e biofilme, utilizando como cobertura primária carvão ativado, associado a compressas. A es-

colha desta cobertura é corroborada por evidências científicas atuais, visto que o carvão ativado atua principalmente na redução do odor e contenção do exsudato (OLIVEIRA *et al.*, 2025).

Com o passar dos dias, a lesão evoluiu com diminuição significativa de odor e exsudato, além de diminuição de tecido desvitalizado. Percebendo isso, os acadêmicos discutiram com a preceptora e a enfermeira estomaterapeuta sobre a necessidade de troca de cobertura primária, frente a mudança de aspectos na lesão. Decidiu-se, em consenso, a troca de carvão ativado por hidrogel e fibra de alginato com cálcio. Os estudantes acompanharam a estomaterapeuta na troca de curativo, onde realizou-se desbridamento cirúrgico conservador das áreas com necrose.

Nesse contexto, aplicou-se a intervenção definida (NIC): Cuidados com feridas - Realizar curativos conforme recomendação da estomaterapeuta utilizando técnica asséptica. Troca de curativo especial com uso de alginato, hidrogel e compressas; observar sinais de infecção como odor fétido, secreção purulenta e eritema.

É válido ressaltar outros desafios vivenciados pelos acadêmicos, como os impactos na falta de insumos e materiais mais apropriados e com potencial de promover melhora, como o poli-hexametileno-biguanida (PHMB) e a terapia por pressão negativa (TPN). Estudos apontam que aspectos como escassez de materiais específicos e ausência de estrutura física adequada são fatores que interferem diretamente na efetividade do cuidado (ARAUJO *et al.*, 2025).

Outro desafio encontrado foi a constância na troca de curativos e coberturas. Inicialmente, a lesão produzia grande quantidade de exsudato, sendo necessário realizar a troca da cobertura secundária, de duas ou três vezes ao dia, e, em algumas ocasiões, a troca da cobertura pri-

mária. Conforme estudos, o cuidado frente a pacientes com síndrome de Fournier confere, em muitas ocasiões, feridas muito exsudativas e a troca contínua de curativos, com a finalidade de evitar contaminações e agravar a cicatrização (SILVA *et al.*, 2024).

Manejo da dor, vigilância laboratorial, hemodinâmica e manejo da ansiedade

Durante o acompanhamento diário dos acadêmicos com a paciente, especialmente no momento da troca de curativo, evidenciou-se a presença de dor relatada e percebida frente à manipulação da ferida, evidenciando-se a necessidade de analgesia endovenosa para promoção do conforto. As evidências científicas enfatizam a dor como o quinto sinal vital, sendo uma queixa comum em pacientes com feridas, particularmente durante a troca de curativos (MA *et al.*, 2024; SOLOWIEJ & UPTON, 2012). Portanto, o manejo adequado da dor é também de grande valia.

A experiência possibilitou acompanhar rigorosamente os sinais sistêmicos de infecção e monitoramento laboratorial e hemodinâmico, compreendidos como fatores indispensáveis durante o tratamento ao indivíduo com SF. Defende-se, neste panorama, que a assistência de enfermagem contemple uma avaliação contínua da dor e a aplicação de estratégias farmacológicas e não farmacológicas para o seu alívio, visando a melhoria do bem-estar físico e psicossocial do paciente (BAKKER-JACOBS *et al.*, 2022; COSTA *et al.*, 2023).

Partindo do pressuposto do cuidado holístico, os acadêmicos perceberam e propuseram à preceptora promover uma maior atenção à dimensão psicológica e emocional. Percebe-se que, apesar de negligenciada, a saúde mental desempenha um papel crucial na recuperação de pacientes com condições complexas como a SF, influenciando diretamente a percepção da

dor e a adesão ao tratamento. Nesse sentido, a implementação de intervenções de enfermagem focadas na educação do paciente e na promoção da saúde mental, especialmente por meio de escuta ativa e ambiente de apoio, pode mitigar a ansiedade e depressão, impactando positivamente a gestão da dor e a recuperação global (CHEN *et al.*, 2024).

Portanto, são realizadas as seguintes intervenções, conforme NIC:

- a. Controle da dor: avaliar a dor utilizando escalas, administrar analgésicos conforme prescrição médica e monitorar efeitos adversos;
- b. Promoção da mobilidade: incentivar mudanças de posição frequentes no leito e estimular deambulação progressiva conforme tolerado;
- c. Controle da ansiedade: proporcionar escuta ativa e ambiente de apoio.

Resultados e avaliação de enfermagem

A vivência dos acadêmicos proporcionou a aplicação sistemática do processo de enfermagem, permitindo compreender o papel da enfermagem e o seu protagonismo nos cuidados de alta complexidade frente ao paciente com SF. A evolução no cuidado resultou, conforme NOC:

- Cicatrização da ferida: verificou-se redução do tecido necrótico, formação de tecido de granulação e diminuição de secreção purulenta;
- Controle da dor: administrou-se morfina, conforme prescrição médica, durante procedimento e constatou-se melhora da dor e sinais (expressão facial, agitação) ausentes;

De maneira global, avaliou-se fatores além da lesão, como:

- Mobilidade - paciente demonstra maior independência na mobilidade, realiza transferências com auxílio mínimo, participa de caminhadas curtas sem sinais de fadiga intensa;
- Controle da ansiedade - paciente relata melhora progressiva do sono, apresentando menos

despertares noturnos, acordando mais disposto e com melhora da ansiedade, além de disposição e animosidade.

CONCLUSÃO

O presente relato de experiência permitiu aos acadêmicos conhecerem de maneira aprofundada a complexidade do cuidado de enfermagem ao paciente com síndrome de Fournier. Foi possível compreender que essa complexidade não se restringe exclusivamente ao manejo da ferida, mas abrange controle hemodinâmico e séptico, manejo da dor e ansiedade e vigilância frente a complicações. Constatou-se, também, a essencialidade da SAE, compreendida como ferramenta norteadora para organizar os cuidados e realizá-los em etapas, visando o paciente de maneira integral.

Além disso, a experiência destacou a importância de preparo e aprimoramento técnico-científico da enfermagem no manejo a pacientes com feridas complexas, incluindo conhecimentos aprofundados sobre fisiologia da cicatrização, avaliação de tecidos, indicação correta das coberturas e sua ação. Adicionalmente, evidenciou-se a necessidade de abordagens psicossociais, exigindo escuta ativa e sensibilidade. Portanto, entendeu-se a importância da busca por atualizações a partir de evidências científicas, protocolos e *guidelines*.

A enfermagem tem atuação central na recuperação de pacientes críticos. Por meio da aplicação dos cuidados baseados no conhecimento científico e na humanização, é possível obter melhores prognósticos e contribuir para a redução da morbimortalidade. Conclui-se que esta vivência foi imprescindível para a formação acadêmica dos estudantes, uma vez que foi possível visualizar na prática a enfermagem como classe indispensável na gestão do cuidado frente a condições complexas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAUJO, B.K.V.R. *et al.* Cuidado de enfermagem à pessoa com ferida crônica na Atenção Primária à Saúde: desafios e possibilidades. *Revista DELOS*, v. 18, 2025. doi: 10.55905/rdelosv18.n69-126.
- AUERBACH, J. *et al.* Fournier gangrene in the emergency department: diagnostic dilemmas, treatments and current perspectives. *Open Access Emergency Medicine*, v. 12, p. 353, 2020. doi: 10.2147/OAEM.S238699.
- BAKKER-JACOBS, A. *et al.* Overview of wound care interventions for hospital and community care nurses: a systematic scoping review. *International Journal of Nursing and Health Care Research*, v. 5, 2022. doi: 10.29011/2688-9501.101268.
- BARAHONA-LÓPEZ, D.M. *et al.* Gangrena de Fournier en el Hospital Escuela Universitario de Tegucigalpa, Honduras. *Cirujano General*, v. 38, p. 123, 2016.
- CARRILLO-CÓRDOVA, L.D. *et al.* Escherichia coli productora de betalactamasas de espectro extendido como agente causal de gangrena de Fournier de origen urogenital asociada a mayor mortalidad. *Cirugía y Cirujanos*, v. 86, p. 327, 2018. doi: 10.24875/CIRU.M18000050.
- CHEN, R. *et al.* Comprehensive nursing care improves symptoms and quality of life in elderly patients with postherpetic neuralgia. *Scientific Reports*, v. 14, 2024. doi: 10.1038/s41598-024-69949-5.
- CHEN, Y. *et al.* Successful treatment following early recognition of a case of Fournier's scrotal gangrene after a perianal abscess debridement: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, v. 12, 2018. doi: 10.1186/s13256-018-1697-9.
- COSTA, P.C.P. *et al.* Nursing care directed to burned patients: a scoping review. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 76, 2023. doi: 10.1590/0034-7167-2022-0205pt.
- KHATTAR, G. *et al.* The concomitant occurrence of hidradenitis suppurativa and Fournier's gangrene. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, v. 11, 2024. doi: 10.12890/2024_004493.
- MA, Y. *et al.* Effects of non-pharmacological interventions on pain in wound patients during dressing change: a systematic review. *Nursing Open*, v. 11, e2107, 2024. doi: 10.1002/nop2.2107.
- OLIVEIRA, D.G.S. *et al.* Avaliação do conhecimento de uma equipe de enfermagem sobre tratamento de lesões. *Revista Caderno Pedagógico*, v. 22, 2025. doi: 10.54033/cadpedv22n9-416.
- SILVA, L.B.G. *et al.* Caracterização da assistência de enfermagem à pessoa com síndrome de Fournier. *Revista Recien*, v. 14, p. 207, 2024. doi: 10.24276/rrecien2024.14.42.207220.
- SOLOWIEJ, K. & UPTON, D. Painful dressing changes for chronic wounds: assessment and management. *British Journal of Nursing (Tissue Viability Supplement)*, v. 21, S20, 2012. doi: 10.12968/bjon.2012.21.Sup20.S20.
- TAKANO, N. *et al.* Fatal Fournier's gangrene caused by *Clostridium ramosum* in a patient with central diabetes insipidus and insulin-dependent diabetes mellitus: a case report. *BMC Infectious Diseases*, v. 18, 2018. doi: 10.1186/s12879-018-3280-9.
- TIAN, Y. *et al.* Negative pressure wound therapy and split thickness skin graft aided in the healing of extensive perineum necrotizing fasciitis without faecal diversion: a case report. *BMC Surgery*, v. 18, 2018. DOI: 10.1186/s12893-018-0411-6.
- ZHANG, N. *et al.* A retrospective case series of Fournier's gangrene: necrotizing fasciitis in perineum and perianal region. *BMC Surgery*, v. 20, 2020.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

Capítulo 3

STAPHYLOCOCCUS E STREPTOCOCCUS: VIRULÊNCIA, DIAGNÓSTICO E DESAFIOS TERAPÊUTICOS EM COCOS GRAM-POSITIVOS

ISADORA STAGGEMEIER PASINI¹
JULIA CERIOLI PAGANIN¹
JULIA LOPES BOMBANA¹
KARLA DANIELA ROSSO DA ROLT¹
MARIANNE SCHRADER DE OLIVEIRA¹
MARJORIE DA NÓBREGA STADNIK BERDUN¹
TATIANA NAZÁRIO OSTETTO¹
DYULLYAN VARGAS DE BARROS¹
MURILO MARTINI²
CEZAR VINÍCIUS WÜRDIG RICHE²

1. Discente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil.
2. Docente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

Palavras-chave:
Staphylococcus; Streptococcus; Gram-positivos.

DOI

10.59290/8050103156

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

As bactérias do gênero *Staphylococcus* e *Streptococcus* são cocos gram-positivos amplamente distribuídos na natureza e frequentemente presentes na microbiota humana. Apesar de fazerem parte do equilíbrio normal do organismo, essas bactérias podem se tornar patogênicas em diferentes circunstâncias (BAI *et al.*, 2022; TORTORA *et al.*, 2017).

As infecções causadas por bactérias dos gêneros *Staphylococcus* e *Streptococcus* são um desafio significativo para a saúde pública mundial, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Esses microrganismos são responsáveis por uma ampla gama de doenças, que variam de infecções cutâneas leves e auto-limitadas a quadros graves e potencialmente fatais, como septicemia, endocardite e síndrome do choque tóxico. A habilidade desses patógenos em colonizar diversos tecidos, evadir a resposta imune e adquirir resistência antimicrobiana contribui para sua persistência e disseminação em ambientes comunitários e hospitalares (TONG *et al.*, 2015; WALKER *et al.*, 2014).

O gênero *Staphylococcus*, em especial *Staphylococcus aureus*, destaca-se por sua capacidade de desenvolver resistência à meticilina (MRSA), o que limita as opções terapêuticas e agrava o prognóstico clínico. Por outro lado, os estreptococos, como *Streptococcus pyogenes* (grupo A) e *Streptococcus agalactiae* (grupo B), estão implicados em infecções que vão desde faringites e impetigo até febre reumática e sepse neonatal, respectivamente. A variabilidade genética e a produção de fatores de virulência, como exotoxinas e enzimas degradativas, são características marcantes que favorecem o sucesso patogênico dessas bactérias (CUNNINGHAM, 2000; BERES *et al.*, 2016).

Do ponto de vista microbiológico, os estafilococos são caracteristicamente catalase positivos e se organizam em cachos, enquanto os estreptococos são catalase negativos e se dispõem em cadeias. Essas diferenças, embora simples, ajudam a compreender os distintos comportamentos clínicos e epidemiológicos dos dois grupos. O entendimento dessas particularidades é essencial para o diagnóstico e a escolha do tratamento mais adequado (BAI *et al.*, 2022).

Compreender os mecanismos de patogenicidade, os fatores epidemiológicos e as estratégias de controle das infecções é essencial para o desenvolvimento de intervenções eficazes; assim, este capítulo apresenta de forma objetiva as principais características microbiológicas, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e abordagens terapêuticas relacionadas às bactérias dos gêneros *Staphylococcus* e *Streptococcus*, destacando sua relevância médica, seu comportamento como comensais oportunistas e os desafios atuais impostos pela resistência antimicrobiana, além de introduzir, separadamente, seus mecanismos patogênicos, sítios de infecção preferenciais e doenças associadas.

Gênero *Staphylococcus*

O gênero *Staphylococcus* inclui espécies gram-positivas, catalase-positivas e agrupadas em cachos ao microscópio, sendo *Staphylococcus aureus* a espécie mais relevante clinicamente. Essa bactéria coloniza frequentemente a pele e as mucosas, especialmente as narinas, em até 30% da população saudável, podendo atuar como reservatório para infecções posteriores (TONG *et al.*, 2015).

Mecanismos de ação e fatores de virulência

S. aureus possui uma gama de fatores de virulência que contribuem para sua patogenicidade. Entre os principais, destacam-se:

- Adesinas (MSCRAMMs), que facilitam a ligação a proteínas da matriz extracelular, como fibrinogênio, fibronectina e colágeno;

- Enzimas, como coagulase, hialuronidase e esfatilocinase (fibrinolisinase), que promovem evasão imunológica e disseminação tecidual;

- Toxinas, incluindo toxina alfa, proteína a (SpA), leucocidina de Pantón-Valentine (PVL), enterotoxinas e a toxina da síndrome do choque tóxico (TSST-1), que contribuem para danos teciduais e disfunção sistêmica (FOSTER, 2005).

Além disso, o desenvolvimento de resistência à meticilina (MRSA) é mediado pelo gene *mecA*, que codifica uma proteína de ligação à penicilina (PBP2a) com baixa afinidade pelos β -lactâmicos, tornando o tratamento mais complexo.

Sítios de infecção e doenças associadas

S. aureus pode causar infecções localizadas ou sistêmicas, afetando diversos tecidos:

- Pele e tecidos moles: furúnculos, celulite, impetigo, abscessos;

- Sistema osteoarticular: osteomielite, artrite séptica;

- Sistema cardiovascular: endocardite infecciosa, especialmente em usuários de drogas injetáveis;

- Sistema respiratório: pneumonia, frequentemente associada a PVL em casos graves;

- Infecções sistêmicas: sepse, síndrome do choque tóxico e bacteremia (LOWY, 1998).

As infecções associadas a dispositivos médicos são frequentes e geralmente resultam da formação de biofilmes. O biofilme confere proteção contra a ação de antimicrobianos e da resposta imune, favorecendo persistência bacteriana não apenas em dispositivos médicos, mas também em tecidos orgânicos e superfícies biológicas, caracterizando um mecanismo intrínseco de sobrevivência e resistência.

A escolha do antibiótico depende da sensibilidade do isolado e do contexto clínico (comunitário ou hospitalar). A principal distinção terapêutica envolve a presença de resistência à meticilina. (NANDHINI *et al.*, 2022).

***Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA)**

- Antibióticos de escolha:

- Oxacilina ou meticilina;

- Cefalotina (alternativa, usualmente para pacientes com alguma restrição a penicilinas);

- Cefalexina, cefadroxila, cefuroxima (cefalosporinas de 1ª e 2ª geração com boa ação);

- Amoxicilina/clavulanato e ampicilina/sulbactam (penicilinas com inibidor com espectro anti-MSSA).

- Alternativas em alergia a β -lactâmicos:

- Clindamicina;

- Doxiciclina;

- Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX).

***Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)**

A resistência é mediada pelo gene *mecA*, que codifica uma PBP alterada (PBP2a), conferindo resistência a todos os β -lactâmicos convencionais (LIU *et al.*, 2022).

- Antibióticos de escolha:

- Vancomicina (padrão ouro para infecções graves);

- Linezolida (alternativa de primeira linha, com opções oral e intravenosa);

- Ceftarolina (único β -lactâmico com atividade anti-MRSA),

- Opções adicionais (casos específicos):

- Tigeciclina;

- Delafloxacino;

- Teicoplanina (glicopeptídeo, alternativo à vancomicina).

Staphylococcus coagulase-negativos

Apesar de serem majoritariamente saprófitos, diversas espécies estão associadas a processos patogênicos e frequentemente com perfis de multirresistência aos antimicrobianos, exigem antibioticoterapia guiada por antibiograma.

- Empírico em infecção associada a cateter ou dispositivo endovascular: vancomicina.
- Avaliar necessidade de retirada do dispositivo.

Gênero *Streptococcus*

As espécies do gênero *Streptococcus* são cocos gram-positivos, catalase-negativos, geralmente organizados em cadeias. Entre as principais espécies patogênicas humanas estão *Streptococcus pyogenes* (grupo A), *Streptococcus agalactiae* (grupo B) e *Streptococcus pneumoniae*.

Mecanismos de ação e fatores de virulência

Os estreptococos produzem diversos fatores de virulência que facilitam a adesão, evasão imunológica e invasão tecidual:

- Cápsula polissacarídica, que inibe a fagocitose (presente em *S. pyogenes*, *S. agalactiae* e *S. pneumoniae*);
- Proteína M (em *S. pyogenes*), que impede a opsonização e promove aderência;
- Exotoxinas pirogênicas, responsáveis por manifestações como febre escarlatina e síndrome do choque tóxico estreptocócico;
- Estreptolisinas (O e S), que lisam células do hospedeiro, incluindo eritrócitos e leucócitos (CUNNINGHAM, 2000).

A variabilidade antigênica desses fatores é um dos principais desafios no desenvolvimento de vacinas eficazes contra essas espécies.

Sítios de infecção e doenças associadas

- *Streptococcus pyogenes* (grupo A):

- Infecções de pele e mucosas: faringite estreptocócica, impetigo, erisipela;

- Infecções invasivas: fasciíte necrosante, sepse, pneumonia;

- Complicações imunomediadas: febre reumática, glomerulonefrite pós-estreptocócica.

- *Streptococcus agalactiae* (grupo B):

- Principal causa de sepse e meningite neonatal, adquiridas no canal de parto;

- Também pode causar infecções urinárias, corioamnionite e endometrite em gestantes (EDMOND *et al.*, 2012).

- *Streptococcus pneumoniae*:

- Agente etiológico frequente de pneumonia adquirida na comunidade, além de otite média, sinusite, meningite e bacteremia, especialmente em crianças e idosos (O'BRIEN *et al.*, 2009).

De modo geral, os *Streptococcus* mantêm elevada sensibilidade à penicilina, embora a resistência crescente em *S. pneumoniae* represente um desafio emergente e varie conforme a região geográfica (GERGOVA *et al.*, 2024).

***Streptococcus pyogenes* (grupo A)**

- Primeira escolha: Penicilina G ou V (sem relatos de resistência clinicamente significativa).

- Alternativas:

- Amoxicilina (uso oral);
- Cefalosporinas de 1ª geração;
- Clindamicina ou macrolídeos (em alérgicos à penicilina; atenção à resistência a macrolídeos).

***Streptococcus agalactiae* (grupo B)**

- Primeira escolha: Penicilina G ou ampicilina.

- Profilaxia intraparto: Penicilina G ou ampicilina intravenosa.

- Alternativas: Cefazolina (alergia leve), vancomicina (alergia grave).

Streptococcus pneumoniae

- Primeira escolha: Penicilina (se sensível).
- Em resistência intermediária ou alta:
 - Ceftriaxona ou cefotaxima;
 - Levofloxacino ou moxifloxacino (em casos respiratórios);
 - Vancomicina (em infecções graves, como meningite).
- Vacinação e vigilância epidemiológica são fundamentais para controle de cepas resistentes.

Streptococcus do grupo viridans e grupo bovis

- Frequentemente associados a endocardite subaguda.
- Terapia padrão: Penicilina G ou ceftriaxona ± gentamicina (para efeito sinérgico).
- Alternativas: Vancomicina (em alergia ou resistência).

A antibioticoterapia eficaz contra *Staphylococcus sp.* e *Streptococcus sp.* requer um diagnóstico microbiológico preciso (hemocultura, swab, antibiograma); conhecimento do perfil de resistência local; ajuste de dose e duração conforme o sítio da infecção; e uso racional de antibióticos para evitar seleção de cepas resistentes.

ETIOLOGIA

Os gêneros *Streptococcus* e *Staphylococcus* compreendem grupos de cocos gram-positivos de grande relevância clínica, amplamente associados a infecções humanas de variada gravidade. Os *Streptococcus* são caracterizados por serem catalase-negativos e geralmente organizados em cadeias ou pares, colonizando principalmente a orofaringe, o trato gastrointestinal e o trato geniturinário. Sua etiologia está intima-

mente relacionada a fatores de virulência específicos, tais como a proteína M, que confere ao *Streptococcus pyogenes* capacidade marcante de adesão e evasão da fagocitose (TORTORA *et al.*, 2017). Etiologicamente, *S. pyogenes* é responsável por faringite, impetigo, erisipela, celulite, fascíte necrosante, febre reumática e glomerulonefrite pós-estreptocócica. *Streptococcus agalactiae*, por sua vez, constitui importante agente de sepse e meningite neonatal, além de infecções urinárias e puerpérias em adultos. Já *Streptococcus pneumoniae* se destaca como um dos principais agentes de pneumonia adquirida na comunidade, otite média, sinusite e meningite bacteriana (STEVENS, 1995).

Os *Staphylococcus*, por outro lado, diferenciam-se por serem catalase-positivos, geralmente dispostos em aglomerados celulares, comumente colonizando a pele e mucosas humanas. A etiologia das infecções estafilocócicas está fortemente associada à presença de fatores de virulência como a coagulase, característica marcante de *Staphylococcus aureus*, que contribui para a formação de fibrina e proteção bacteriana; a proteína A, que interfere na opsonização; e diversas toxinas, incluindo enterotoxinas, toxina esfoliativa e TSST-1. O *S. aureus* é responsável por uma ampla gama de doenças, que variam de infecções cutâneas superficiais, como foliculite e furunculose, até pneumonias, endocardites, osteomielite, artrite séptica, síndrome do choque tóxico e intoxicação alimentar por toxina pré-formada. A emergência de cepas resistentes à meticilina (MRSA) representa ainda importante desafio terapêutico. *Staphylococcus epidermidis* destaca-se como patógeno oportunista associado a infecções relacionadas a dispositivos médicos, especialmente pela formação de biofilmes em cateteres, próteses e válvulas cardíacas. Já *Staphylococcus saprophyti-*

cus é reconhecido como agente etiológico frequente de infecções urinárias em mulheres jovens (LOWY, 1998).

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura acerca das infecções causadas por *Staphylococcus* (com ênfase em *S. aureus* e nas cepas resistentes à meticilina – MRSA) e *Streptococcus* (*S. pyogenes* – grupo A, *S. agalactiae* – grupo B e *S. pneumoniae*). A revisão contemplou aspectos de patogenicidade e evasão imune (como MRSA, coagulase, leucocidina de Panton-Valentine, proteína M, estreptolisinas e cápsula polissacarídica), manifestações clínicas e carga de doença, métodos diagnósticos, formação de biofilme e estratégias terapêuticas.

As buscas foram realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, complementadas por verificação manual em periódicos de referência citados nas publicações-chave (*Clinical Microbiology Reviews*, *The Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Nature Reviews Microbiology*, *mBio*). O período de abrangência foi de 1998 a 2022, e os idiomas incluídos foram inglês e português. Utilizaram-se descritores MeSH/DeCS, combinados por operadores booleanos (AND/OR), abrangendo, entre outros, os seguintes termos:

- *Staphylococcus aureus*, MRSA, “virulence factors”, “immune evasion”, “Panton-Valentine leukocidin”, “biofilm”, “bacteremia”, “mortality”;

- *Streptococcus pyogenes*, “M protein”, “streptolysin”, “toxic shock syndrome”, “scarlet fever”;

- *Streptococcus agalactiae*, “group B streptococcus”, “neonatal sepsis”, “pregnancy”;

- *Streptococcus pneumoniae*, “pneumonia”, “otitis media”, “sinusitis”, “meningitis”, “burden of disease”.

Critérios de inclusão contemplaram revisões narrativas e sistemáticas, metanálises, estudos de carga de doença e artigos de atualização com foco humano. Excluíram-se estudos exclusivamente experimentais, materiais sem revisão por pares, duplicatas e textos sem acesso integral. A seleção ocorreu por triagem de títulos e resumos, seguida de leitura completa dos estudos elegíveis. As informações extraídas incluíram tipo de estudo, população, fatores de virulência, manifestações clínicas, diagnóstico, terapêutica e resistência antimicrobiana (com destaque para MRSA). A síntese foi temática, organizada em microbiologia e virulência, manifestações clínicas por sítio, diagnóstico e tratamento, priorizando revisões sistemáticas e metanálises. Por se tratar de literatura pública, não houve necessidade de aprovação ética.

RESULTADOS

Foram analisados 147 artigos, dos quais 38 revisões sistemáticas, 24 metanálises, 57 revisões narrativas e 28 estudos de carga de doença ou síntese clínica. A produção científica concentrou-se entre 2010 e 2022, com predominância de publicações provenientes da América do Norte, Europa Ocidental e Ásia. A maior parte dos estudos abordou *Staphylococcus aureus* (particularmente o MRSA) e *Streptococcus pneumoniae*, refletindo a importância global desses patógenos na morbimortalidade humana.

Os artigos revisados evidenciaram contínua evolução nos mecanismos de resistência antimicrobiana, notadamente a disseminação do gene *mecA* em *S. aureus* e mutações de PBPs em *S. pneumoniae*, o que reforça a relevância epidemiológica dessas espécies como modelos

para o estudo da resistência em bactérias gram-positivas (UTI *et al.*, 2009).

As infecções por *S. aureus* variaram de formas superficiais (foliculites, abscessos cutâneos) a invasivas, como bacteremia, endocardite e pneumonia necrosante, frequentemente associadas a cepas produtoras de PVL. A bacteremia por MRSA apresentou mortalidade global entre 20-40%, com pior prognóstico em pacientes imunocomprometidos ou com dispositivos intravasculares (POURNAJAF *et al.*, 2014).

Em *S. pyogenes*, predominam faringoamigdalites, erisipelas e celulites, mas quadros invasivos, como fascíte necrosante e síndrome do choque tóxico estreptocócico, foram relatados em até 3% dos casos hospitalares. *S. agalactiae* manteve-se como importante causa de sepse e meningite neonatal, especialmente em países com acesso limitado à profilaxia intraparto. No caso de *S. pneumoniae*, os estudos de carga global apontam incidência significativa de pneumonia adquirida na comunidade, otite média e meningite bacteriana, com mortalidade superior a 10% em infecções invasivas. A vacinação conjugada (PCV10/13) resultou em declínio expressivo das cepas vacinais, embora tenha ocorrido substituição sorotípica em alguns contextos regionais.

O diagnóstico das infecções por *Staphylococcus* e *Streptococcus* envolve uma combinação de avaliação clínica, exames microbiológicos e, progressivamente, métodos moleculares e automatizados que permitem maior rapidez e precisão. A literatura revisada demonstra que a integração entre diagnóstico microbiológico rápido e decisão terapêutica precoce tem impacto direto na sobrevida e na racionalização do uso de antibióticos. Estudos multicêntricos mostram que o emprego de painéis moleculares em hemoculturas positivas reduz o tempo médio para ajuste de antibioticoterapia direcionada em 1,5 a 2 dias, diminuindo mortalidade e custos

hospitalares. Esses avanços consolidam a tendência de um diagnóstico cada vez mais sintômico, automatizado e integrado ao prontuário eletrônico, constituindo pilar essencial do *antimicrobial stewardship* moderno.

A terapêutica das infecções por *Staphylococcus* e *Streptococcus* mostrou evolução significativa, guiada por vigilância de resistência e novas opções antibióticas. Para *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA), as penicilinas resistentes à penicilinase (oxacilina, nafcilina) e cefalosporinas de 1ª geração permanecem de escolha. Em MRSA, destacam-se vancomicina e daptomicina, com linezolida e ceftarolina como alternativas eficazes em casos de resistência ou intolerância. Entre os estreptococos, a penicilina segue como agente de primeira linha, especialmente contra *S. pyogenes* e *S. agalactiae*. A resistência emergente de *S. pneumoniae* levou ao uso ampliado de ceftriaxona, levofloxacino e moxifloxacino, especialmente em infecções respiratórias e meningites. Os estudos também apontaram o impacto do uso racional de antibióticos e da profilaxia vacinal, reforçando a importância de políticas de *antimicrobial stewardship* para conter o avanço da resistência (MOHSEN *et al.*, 2022).

A literatura mostra que *Staphylococcus* e *Streptococcus* possuem múltiplos mecanismos de adaptação e de virulência que favorecem a colonização e aumentam a capacidade patogênica. No *Staphylococcus aureus*, destacam-se as proteínas de adesão, enzimas como coagulase e hialuronidase, e toxinas como a PVL, enterotoxinas e TSST-1, responsáveis por favorecer a evasão imune e destruição tecidual (LOWY, 1998; TONG *et al.*, 2015). Nos *estreptococos*, a cápsula polissacarídica e a proteína M facilitam a infecção, enquanto as exotoxinas e estreptolisinas são responsáveis pelo aumento da gravidade do quadro clínico (BERES *et al.*, 2016).

Quando vemos os métodos diagnósticos, os fenotípicos convencionais, como a coloração de Gram, as provas de catalase e coagulase, e a avaliação dos padrões de hemólise em ágar sangue, ainda seguem sendo os métodos mais amplamente empregados em laboratórios clínicos, principalmente por serem acessíveis e de baixo custo. Os avanços tecnológicos e biomoleculares têm, entretanto, nos ofertado novas possibilidades de diagnóstico molecular e proteômico. Apesar dos elevados custos de implementação, são muito superiores em termos de sensibilidade, especificidade e tempo de resultados. A reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real para detecção do gene *mecA*, marcador de resistência à meticilina em *Staphylococcus aureus*, e a espectrometria de massa por MALDI-TOF MS, possibilitam a identificação rápida e acurada de espécies e de potenciais mecanismos de resistência, permitindo melhora no tempo de resposta a infecções graves (WALKER *et al.*, 2014). Em infecções estreptocócicas invasivas, a incorporação de testes rápidos de detecção de antígenos e de painéis sindrômicos multiplex tem contribuído significativamente para o diagnóstico precoce e o direcionamento terapêutico adequado, evitando complicações futuras.

No tocante às manifestações clínicas, o *S. aureus* é um dos principais agentes em infecções de pele e partes moles, osteomielite, artrite séptica, pneumonia, endocardite infecciosa e bacteremia hospitalar, com mortalidade que pode ultrapassar 20% nos casos de sepse por cepas resistentes à meticilina (TONG *et al.*, 2015). *S. pyogenes* do grupo A causa desde faringite e impetigo até erisipela e fasciíte necrosante, além de complicações imunomediadas, como febre reumática e glomerulonefrite pós-estreptocócica. *S. agalactiae* do grupo B permanece como a principal causa de sepse e meningite neonatal, geralmente associada à colonização materna, enquanto *S. pneumoniae* destaca-

se em pneumonia adquirida na comunidade, otite média, sinusite e meningite bacteriana, sobretudo em crianças e idosos. Apesar das vacinas conjugadas, o pneumococo ainda é o responsável por milhares de mortes anuais ao redor do mundo (CUNNINGHAM, 2000; O'BRIEN *et al.*, 2009).

A literatura recente cada vez mais tem dado atenção para a resistência antimicrobiana e muitos consideram esse o principal desafio terapêutico contemporâneo no manejo das infecções. Infecções causadas por *S. aureus* MRSA requerem uso de antimicrobianos de amplo espectro, como vancomicina ou linezolida, sendo os β -lactâmicos reservados apenas para cepas sensíveis. O registro de cepas resistentes é amplamente variável, com registros que variam de 25% a 60%, dependendo da região e do perfil epidemiológico (TONG *et al.*, 2015). Entre os *estreptococos*, embora a resistência à penicilina permaneça incomum, observa-se elevação progressiva nas taxas de resistência a β -lactâmicos e fluoroquinolonas em *S. pneumoniae* (WALKER *et al.*, 2014; O'BRIEN *et al.*, 2009).

A análise da literatura evidencia que *S. aureus* e *S. pneumoniae* continuam entre os principais patógenos humanos em morbimortalidade global. Seus mecanismos de virulência, associados à capacidade de evasão imune, formação de biofilme e resistência antimicrobiana, conferem complexidade clínica e terapêutica às infecções. As estratégias de controle requerem abordagem multidimensional: vigilância epidemiológica, uso criterioso de antibióticos, adesão à profilaxia vacinal e desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos.

DISCUSSÃO

As infecções por *estafilococos* e *estreptococos* configuram um conjunto de entidades clínicas de elevada relevância epidemiológica, ca-

racterizadas por virulência significativa, adaptabilidade genética notável e crescente complexidade terapêutica decorrente da resistência antimicrobiana. Tais agentes permanecem entre as principais causas de infecções comunitárias e nosocomiais em escala global, concorrendo substancialmente para a morbimortalidade e demandando atualização permanente das estratégias diagnósticas e de manejo (CHOKSHI *et al.*, 2019).

No âmbito do gênero *Staphylococcus*, destaca-se *Staphylococcus aureus* como patógeno de particular preocupação, em virtude da emergência contínua de variantes resistentes, notadamente as cepas resistentes à meticilina (MRSA). A plasticidade genômica observada nesse agente sustenta a disseminação de clones comunitários de elevada virulência, especialmente aqueles relacionados ao clone USA300, predominante em infecções comunitárias por CA-MRSA em diversas regiões. Tais clones são frequentemente portadores da leucocidina de Panton-Valentine (PVL), associada a quadros invasivos e fulminantes, como pneumonia necrosante e infecções cutâneas extensas (LI *et al.*, 2023). A capacidade de formação de biofilmes constitui desafio clínico adicional, particularmente em infecções associadas a dispositivos intravasculares, dificultando a erradicação bacteriana e contribuindo para bacteremias persistentes. Diante desse cenário, alternativas terapêuticas como linezolida, daptomicina e ceftazolidina apresentam papel crescente em casos refratários à vancomicina, conforme demonstrado em análises comparativas recentes (LIU *et al.*, 2024).

Entre os estreptococos, *Streptococcus pyogenes* mantém-se como agente de elevado potencial invasivo, sustentado por determinantes de virulência como a proteína M e toxinas pirogênicas, responsáveis pela variabilidade fenotípica e severidade dos quadros clínicos. Embora

a penicilina permaneça eficaz, evidencia-se expansão preocupante da resistência a macrolídeos em diversas regiões, frequentemente associada a mecanismos de *efflux* (*mefA*) e metilação ribossomal (*erm*), com impacto direto no manejo de infecções invasivas e na escolha de terapias alternativas (STEER *et al.*, 2020). *Streptococcus pneumoniae*, por sua vez, apresenta dinâmica epidemiológica profundamente influenciada pela introdução de vacinas conjugadas, fenômeno que culminou em substituição sorotípica pós-PCV, com emergência de sorotipos não vacinais e aumento relativo da resistência a β -lactâmicos e macrolídeos. Essa evolução impõe desafios adicionais à terapêutica empírica de pneumonias e meningites (BALSELLS *et al.*, 2019; CILLÓNIZ *et al.*, 2021). Ademais, *Streptococcus agalactiae* permanece como agente de destaque em sepse e meningite neonatal, sobretudo em cenários marcados por limitações na cobertura da profilaxia intraparto (RUSSEL *et al.*, 2021).

Simultaneamente, os avanços tecnológicos recentes, como a consolidação do MALDI-TOF e a expansão dos testes moleculares rápidos, transformaram de maneira significativa o panorama diagnóstico, ao permitir identificação precisa em períodos substancialmente reduzidos, com repercussões diretas no prognóstico e na racionalização do uso antimicrobiano (O'CONNOR *et al.*, 2021). A incorporação sistemática desses recursos, aliada a programas robustos de *stewardship*, configura pilar fundamental para mitigação da resistência bacteriana e aprimoramento dos desfechos clínicos.

Em síntese, as infecções por *Staphylococcus* e *Streptococcus* evidenciam interação complexa entre virulência microbiana, plasticidade genética e pressões seletivas decorrentes do uso antimicrobiano. Esse conjunto de fatores reforça a necessidade de estratégias integradas de

vigilância epidemiológica, abordagem terapêutica racional e expansão de medidas preventivas, incluindo adesão a esquemas vacinais, como pilares para o enfrentamento efetivo desses patógenos no cenário contemporâneo.

CONCLUSÃO

As infecções causadas por espécies dos gêneros *Staphylococcus* e *Streptococcus* evidenciam um cenário clínico em constante transformação, no qual a convergência entre pressão seletiva antimicrobiana, dinâmica evolutiva bacteriana e mudanças epidemiológicas globais redefine continuamente os desafios assistenciais. Mais do que a descrição de mecanismos de virulência ou padrões de resistência como uma ameaça global crescente, já amplamente consolidados na literatura, a compreensão contemporânea desses patógenos requer análise integrada de seus impactos sistêmicos, das limitações estruturais nos serviços de saúde e das lacunas ainda persistentes na vigilância laboratorial.

Nesse contexto, destaca-se a urgência de fortalecer modelos sustentados em vigilância microbiológica ativa, avaliações epidemiológicas de base populacional e integração interinstitucional. A heterogeneidade geográfica da resistência, aliada às diferenças no acesso a métodos diagnósticos avançados, demonstra que o enfrentamento dessas infecções extrapola a esfera estritamente clínica e depende de estratégias coordenadas em saúde pública. Diante disso, é fundamental ressaltar a importância do rastreamento de *Streptococcus* do grupo B (GBS) na

prevenção de infecções neonatais graves, e ainda incentivar a vacinação pneumocócica no que tange o controle das infecções causadas por pneumococos. Da mesma forma, políticas de *stewardship* antimicrobiano devem transcender protocolos hospitalares e abarcar redes ambulatoriais, atenção primária e educação comunitária, garantindo abordagem contínua e sustentável.

Sob a perspectiva científica, persistem lacunas substanciais que exigem investimento em pesquisa translacional, incluindo o desenvolvimento de imunoterapias adjuvantes, terapias-alvo para biofilmes e formulações vacinais mais abrangentes. A incorporação de tecnologias emergentes, como sequenciamento genômico em tempo real e algoritmos baseados em inteligência artificial, tende a ampliar a capacidade de detecção precoce de surtos, caracterização de clones hipervirulentos e previsão de tendências de resistência, aproximando o diagnóstico de um modelo mais prognóstico e estratégico.

Assim, o enfrentamento das infecções por *Staphylococcus* e *Streptococcus* requer integração entre vigilância laboratorial ativa, uso racional de antimicrobianos e expansão das medidas vacinais, pilares essenciais para conter a resistência e reduzir o impacto desses patógenos na saúde global. O avanço nesse campo dependerá da capacidade de transformar conhecimento microbiológico em ações coordenadas, capazes de mitigar a resistência e reduzir o impacto dessas infecções no contexto global da saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAI, A.D. *et al.* Staphylococcus aureus bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 28, p. 1076, 2022. doi: 10.1016/j.cmi.2022.03.015.
- BALSELLS, E. *et al.* Global burden of pneumococcal disease after the introduction of conjugate vaccines: updated systematic review. *The Lancet Global Health*, v. 7, e356, 2019.
- BERES, S.B. *et al.* Transcriptome remodeling contributes to epidemic disease caused by the human pathogen *Streptococcus pyogenes*. *mBio*, v. 7, e00403, 2016. doi: 10.1128/mBio.00403-16.
- CHOKSHI, A. *et al.* Global contributors to antibiotic resistance. *Journal of Global Infectious Diseases*, v. 11, p. 36, 2019. doi: 10.4103/jgid.jgid_110_18.
- CILLÓNIZ, C. *et al.* Epidemiology and treatment of community-acquired pneumonia. *European Respiratory Review*, v. 30, p. 210, 2021.
- CUNNINGHAM, M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 13, p. 470, 2000. doi: 10.1128/CMR.13.3.470.
- EDMOND, K.M. *et al.* Group B streptococcal disease in infants: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, v. 379, p. 547, 2012. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61651-6.
- FOSTER, T.J. Immune evasion by staphylococci. *Nature Reviews Microbiology*, v. 3, p. 948, 2005. doi: 10.1038/nrmi-cro1289.
- GERGOVA, R. *et al.* A review of the impact of streptococcal infections and antimicrobial resistance on human health. *Antibiotics*, v. 13, p. 360, 2024. doi: 10.3390/antibiotics13040360.
- LI, M. *et al.* Prevalence and molecular characteristics of community-associated MRSA. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 29, p. 350, 2023. doi: 10.1016/j.jiph.2023.03.014.
- LIU, F. *et al.* Comparative efficacy of antibiotics for MRSA infections: network meta-analysis. *Antibiotics*, v. 13, p. 1123, 2024.
- LIU, F. *et al.* Antibacterial activity of recently approved antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, v. 21, p. 37, 2022. doi: 10.1186/s12941-022-00529-z.
- LOWY, F.D. Staphylococcus aureus infections. *The New England Journal of Medicine*, v. 339, p. 520, 1998. doi: 10.1056/NEJM199808203390806.
- MOHSEN, *et al.* Evaluation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) diagnostic test: a systematic review evaluating antibiotic disc, chromogenic media, and polymerase chain reaction methods. 2022.
- NANDHINI, P. *et al.* Recent developments in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) treatment: a review. *Antibiotics*, v. 11, p. 606, 2022. doi: 10.3390/antibiotics11050606.
- O'BRIEN, K.L. *et al.* Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*, v. 374, p. 893, 2009. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.
- O'CONNOR, L. *et al.* MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 34, e00012, 2021.
- POURNAJAF, A. *et al.* PCR-based identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and their antibiotic resistance profiles. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 4, S293, 2014. DOI: 10.12980/APJTB.4.2014C423.
- RUSSELL, N. *et al.* Maternal colonization and neonatal disease caused by group B *Streptococcus*. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 21, p. 569, 2021. doi: 10.1093/cid/cix658.
- STEER, A.C. *et al.* Global antimicrobial resistance in *Streptococcus pyogenes*. *Microbial Drug Resistance*, v. 26, 2020.
- STEVENS, D.L. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Clinical Infectious Diseases*, v. 21, p. 206, 1995. doi: 10.3201/eid0103.950301.
- TONG, S.Y.C. *et al.* Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 28, p. 603, 2015. doi: 10.1128/CMR.00134-14.
- TORTORA, G.J. *et al.* Microbiologia. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- WALKER, M.J. *et al.* Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group A *Streptococcus*. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 27, p. 264, 2014. doi: 10.1128/CMR.00101-13.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

Capítulo 4

SÍFILIS E ALERGIA À PENICILINA: REVISÃO NARRATIVA SOBRE CONDUTAS TERAPÊUTICAS E CONTROVÉRSIAS ATUAIS

BENICIO VARGAS DA ROSA¹
ANA BEATRIZ BORBA¹
CAROLINA BRESOLIN COSTELLA PINHEIRO¹
CECÍLIA HALMENSCHLAGER¹
EMANUELE PERON¹
NATÁLIA CRISTINA CESÁRIO¹
SARAH RAYZA CORRÊA¹
PHELIPE DOS SANTOS SOUZA²

1. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Itajaí.

2. Docente – Departamento de Clínica Médica da Universidade do Vale do Itajaí.

Palavras-chave:

Sífilis; Alergia à Penicilina; Hipersensibilidade.

DOI

10.59290/3655252001

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível, sendo o *Treponema pallidum* a bactéria causadora da doença. O ser humano é seu único hospedeiro e a transmissão ocorre principalmente por contato sexual ou de forma vertical para o feto durante a gestação. Na maioria das pessoas, a infecção é assintomática e pode progredir em quatro estágios (primária, secundária, latente e terciária), podendo durar de anos a décadas se não for adequadamente tratada (BRASIL, 2022; TUDOR *et al.*, 2024).

Um dos principais picos de sífilis ocorreu em 1947, pouco antes da difusão da penicilina como tratamento. Apesar disso, a doença apresenta um crescimento exponencial atualmente. Em 2019, mais de 50 milhões de casos foram registrados no mundo, representando um aumento de 60% entre 1990 e 2019 (TUDOR *et al.*, 2024). Já no Brasil, em 2023, foram registrados 242.826 casos de sífilis adquirida. As taxas de infecção obtiveram um pequeno declínio nos anos da pandemia de Covid-19, possivelmente pela dificuldade no acesso da população aos serviços de saúde e consequentemente dificuldade diagnóstica. Apesar disso, houve um novo crescimento nos últimos anos, com incremento de 26,0% entre 2021 e 2022, e de 11,0% entre 2022 e 2023. Santa Catarina foi o estado com maior prevalência quando comparado com o número total de habitantes (BRASIL, 2024).

Desse modo, diversos fatores têm sido relacionados ao aumento da infecção em nível mundial, destacando-se o uso de drogas injetáveis, a prática de relações sexuais com múltiplos parceiros e outros comportamentos de risco, sobretudo entre homens que fazem sexo com homens, além das desigualdades no acesso aos serviços públicos de saúde (ZHENG *et al.*, 2024).

O diagnóstico é feito com base nos dados clínicos e laboratoriais, além do histórico de infecções passadas e possíveis exposições recentes. Como não existem manifestações clínicas patognomônicas, testes laboratoriais são necessários para o diagnóstico definitivo. O conjunto de todas essas informações permite a avaliação adequada de cada caso e posteriormente o tratamento indicado (BRASIL, 2022).

A medicação de primeira linha para o tratamento da sífilis é a benzilpenicilina benzatina, que varia sua dose conforme o estágio da infecção. Em casos em que esse medicamento não pode ser utilizado, como em alergias ou indisponibilidade, doxiciclina, ceftriaxona ou azitromicina são alternativas (BRASIL, 2022; WHO, 2016). Porém, em gestantes, a penicilina deve ser utilizada mesmo em pacientes com alergia, realizando a dessensibilização ao medicamento antes do tratamento. Gestantes que não fazem o tratamento com essa medicação são consideradas inadequadamente tratadas, precisando fazer o seguimento do recém-nascido posteriormente (CONITEC, 2015).

Ainda, é importante ressaltar que menos de 9% dos indivíduos que se dizem alérgicos à penicilina são de fato confirmados com essa condição. Isso se deve ao fato de que muitos pacientes acreditam que tiveram um episódio alérgico quando, na verdade, apresentaram uma infecção viral secundária, uma reação de Jarishck-Herxheimer ou uma leve intolerância ao medicamento.

Desse modo, esta revisão busca revisar criticamente as alternativas terapêuticas para o tratamento da sífilis em pacientes com alergia à penicilina, tendo em vista a importância do tratamento adequado para evitar ainda mais a propagação da doença.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa desenvolvida a partir do objetivo proposto, com busca de artigos e diretrizes nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, *Cochrane Library* e *Web of Science*. Foram utilizados os descritores “*syphilis*”, “*penicillin allergy*”, “*drug hypersensitivity*” e “*desensitization*”, além da consulta a diretrizes nacionais e internacionais. Após a seleção dos estudos, a discussão foi organizada em tópicos abordando características da doença, diagnóstico, tratamento e aspectos relacionados à alergia à penicilina. Os critérios de inclusão contemplaram artigos publicados entre 2010 e 2025 que atendessem aos descritores definidos. Foram excluídos os trabalhos publicados fora do período estabelecido, que não correspondiam aos termos de busca ou que apenas tangenciavam o tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fundamentos da sífilis

A sífilis é uma infecção bacteriana curável e exclusiva do ser humano, causada pelo agente etiológico *Treponema pallidum*, o qual pode evoluir para diferentes estágios de gravidade quando não tratado. A principal forma de transmissão da doença ocorre através de relação sexual, contudo, a infecção também pode ser transmitida para o feto de forma vertical, durante a gestação de mulheres com o diagnóstico não tratadas ou tratadas de forma inadequada. Sabe-se, ainda, que a taxa de transmissão vertical de sífilis para o feto é de até 80% intraútero, podendo cursar com manifestações severas como abortamento, prematuridade, natimortalidade ou manifestações congênitas no recém-nascido (BRASIL, 2022).

A doença progride em estágios, sendo eles primário, secundário, latente e terciário, e, apesar de a maioria dos infectados serem assinto-

máticos, sem o tratamento farmacológico adequado, o quadro pode evoluir com formas graves de acometimento sistêmico, afetando principalmente os sistemas nervoso e cardiovascular.

Cabe ainda ressaltar que o período de maior transmissão ocorre nos estágios iniciais devido à grande quantidade de treponemas nas lesões características (KALIL *et al.*, 2024).

Estágios da doença

O primeiro estágio da doença consiste na sífilis primária, que possui período de incubação de 10 a 90 dias desde a exposição à infecção. O quadro clínico se manifesta através de uma úlcera, geralmente única e indolor, com borda bem definida e regular, de base endurecida e fundo limpo, conhecida como “cancro duro”, que pode ainda ser acompanhada de linfadenopatia regional. A lesão fica localizada no local de inoculação da bactéria, genital ou não genital, e, sendo rica em treponemas, torna-se altamente infecciosa. A duração média desta fase costuma ser de 3 a 8 semanas, podendo apresentar resolução espontânea do quadro mesmo sem o tratamento indicado, com manifestações secundárias semanas após o desaparecimento das lesões (BRASIL, 2022; KALIL *et al.*, 2024).

O segundo estágio, denominado sífilis secundária, costuma ocorrer entre seis semanas a seis meses após a resolução do cancro, e dificilmente ocorre concomitante com o estágio primário. O quadro clínico inicia-se com erupção macular eritematosa leve principalmente em tronco e raiz de membros, que pode ser acompanhada de placas em mucosas. Com a evolução do quadro, as lesões tornam-se papulosas e eritemato-acastanhadas, podendo atingir toda a pele e, comumente, com acometimento plantar e palmar. É possível, ainda, identificar condilomas planos nas dobras mucosas, os quais con-

fundem-se com as lesões de HPV. Sintomas sistêmicos inespecíficos costumam acompanhar o quadro como febre baixa, mal-estar, cefaleia e adinamia. Dentro de algumas semanas, o quadro clínico pode apresentar resolução espontânea ainda que não tenha sido submetido a tratamento adequado. Existe ainda o estágio latente, caracterizado pela ausência de sintomas de doença, e que pode ser dividido em precoce, dentro de 12 meses de infecção, e tardio, após 12 meses desde a infecção. Uma vez que ocorre o desequilíbrio entre a replicação do agente e o estado imunológico do paciente, o quadro pode evoluir com manifestações tardias da infecção como a sífilis terciária (BRASIL, 2022; KALIL *et al.*, 2024).

Após o período de latência, cerca de 15 a 25% dos casos não tratados podem evoluir para o estágio terciário. Devido à carga persistente do agente etiológico, este período é caracterizado por destruição tecidual, possuindo três formas de apresentação: neurosífilis, quando o treponema penetra a barreira hematoencefálica; sífilis cardiovascular, a qual envolve o arco aórtico; e sífilis benigna tardia, com presença de granulomas, gomas e placas psoriasiformes (BRASIL, 2022; KALIL *et al.*, 2024).

Existe ainda a sífilis congênita, a qual ocorre quando a transmissão acontece de forma vertical, de mãe para feto durante a gestação via transplacentária. A transmissão pode ocorrer em qualquer fase da gestação e em qualquer estágio da doença, com consequências como abortamento, prematuridade, complicações agudas e outras sequelas fetais. A maioria dos recém-nascidos irão se apresentar assintomáticos ao nascimento, com o restante manifestando sintomas cerca de 3 a 14 semanas após, podendo ainda ser classificada como precoce, quando se manifesta nos dois primeiros anos de vida, e tardia, quando manifestada após os dois anos de vida.

A sífilis congênita precoce apresenta como quadro clínico principalmente lesões cutaneomucosas e hepatoesplenomegalia, enquanto a tardia apresenta manifestações irreversíveis como fronte olímpica, tibia em sabre, surdez e retardo mental. Cabe ainda ressaltar, que pode acontecer a transmissão direta ao recém-nascido durante o trabalho de parto, se existirem lesões genitais na gestante (SILVA *et al.*, 2017).

Tratamento da sífilis

O tratamento para sífilis é feito, principalmente, com penicilina G benzatina, sendo o esquema de tratamento dependente do estágio em que se encontra a infecção, a gestação, ou se há uma possível alergia ou se o paciente tem neurosífilis, sífilis ótica ou sífilis ocular. Caso o paciente apresente alergia à penicilina, deve-se utilizar a doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia por 14 dias, na sífilis inicial, e por 28 dias no estágio avançado (SHAH & SKINNER, 2021).

Nos casos de primária, secundária e latente precoce, administra-se 2,4 milhões de unidades de penicilina G benzatina por via intramuscular, enquanto na latente tardia a dose segue a mesma, contudo deve ser administrada uma vez por semana durante 3 semanas consecutivas.

A sífilis terciária deve ser tratada com penicilina G cristalina aquosa intravenosa por 10 a 14 dias (SHAH & SKINNER, 2021). Sabe-se que a sífilis é curável em todos os estágios, porém, nos estágios iniciais, primário, secundário e latente inicial, 90% e 100% dos indivíduos tratados evoluem com cura total da infecção. Passado esse período, são necessárias mais doses da medicação para a cura total (MYHRE & SIFRIS, 2024).

Atualmente, a penicilina G é o antibiótico de escolha para o tratamento da sífilis principalmente devido à sua capacidade de atingir partes do corpo, como medula espinhal e o cérebro,

que outras penicilinas não conseguem. Ela é administrada por via intramuscular (com exceção à sífilis congênita, que também possui esquema intravenoso), sendo absorvida lentamente após a injeção, com pico de concentração plasmática 48 horas após, e tempo de ação de até quatro semanas (LI *et al.*, 2024).

Alergia à penicilina: mito ou verdade?

A benzilpenicilina benzatina é o tratamento preconizado para a sífilis, comprovadamente eficaz e amplamente disponível desde 1940, sendo a única opção considerada segura para alguns grupos de pacientes, como as gestantes. Apesar de a penicilina ser considerada padrão-ouro no tratamento de sífilis, com alta eficácia e relativo baixo custo, há desafios em seu uso atual, contribuindo para o ressurgimento da sífilis mundialmente, com destaque às populações de alto risco. Dentre esses desafios, evidencia-se a alergia ao antibiótico, rejeição por parte do paciente e limitações quanto ao acesso à droga em locais de maior vulnerabilidade (JASWAL *et al.*, 2025).

No que se refere à alergia, a ocorrência, em sua maioria, é benigna, sendo as mais graves consideradas raras, vistas em 10 a 40 por 100 mil tratamentos, como comentado no Relatório de Recomendação da Ceftriaxona para Tratamento da Sífilis em Gestantes com Alergia Confirmada à Penicilina, elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (Conitec), em 2015. Quanto a essas reações, a possibilidade de reação anafilática à administração de benzilpenicilina benzatina é de 0,002%, segundo o relatório de recomendações (CONITEC, 2015; BRASIL, 2022).

A partir desses dados, denota-se que a alergia pode ser superestimada na prática, considerando o elevado número de casos suspeitos de alergia à penicilina encaminhados para dessensibilização,

que devem ser identificados corretamente por anamnese criteriosa para adequada identificação do quadro. Nesse cenário, poucos pacientes (<9%) que comunicaram ter uma reação alérgica à penicilina a confirmaram com testes específicos, sendo erroneamente classificado como uma reação alérgica quando o quadro foi esclarecido como uma infecção viral secundária, uma reação de Jarishck-Herxheimer ou uma intolerância leve ao antibiótico (TUDOR *et al.*, 2022). É importante ressaltar que dor e reação local, *rash* maculopapular, náusea, prurido, mal-estar, cefaleia, histórico de evento suspeito ou familiar, quando encontrados isoladamente, não configuram alergia à penicilina (BRASIL, 2022).

Estudos epidemiológicos observaram que a alergia a penicilinas, historicamente, foi reportada pela população em cerca de 10% dos casos, e aproximadamente 1,3% relataram história prévia de alergia a cefalosporinas (ZHOU *et al.*, 2016). A penicilina é a medicação causadora de mais reações alérgicas referida pelos pacientes, sendo aproximadamente 12,8% desses hospitalizados. Porém, em avaliações mais precisas, apenas 10% desses pacientes obtiveram testes cutâneos positivos para as penicilinas ou cefalosporinas, com menos de 5% desses sendo comprovadamente alérgicos (FELIX *et al.*, 2021).

Tipos de reações

As reações aos beta-lactâmicos configuram a causa mais frequente de reações a fármacos mediadas por mecanismo imunológico específico. Além disso, são classificadas em imediatas (1 até 6 horas após a administração do fármaco, em sua maioria IgE-mediadas) e não imediatas (após 1 hora de administração) (FELIX *et al.*, 2021). Mesmo em casos com confirmação de alergia à penicilina, observou-se que 80% desses pacientes tendem a perder a sensibilização

nos 10 anos seguintes à reação (TUDOR *et al.*, 2024).

As reações imediatas

As reações imediatas possuem como mecanismo imunológico as reações do Tipo I (IgE mediadas), com apresentação de células T CD4 *naive*, que, após diferenciação celular e liberação de interleucinas (4, 13), induzem a produção de anticorpos IgE específicos para penicilina pelas células B, além de produção de anticorpos que se ligam na superfície de mastócitos e basófilos. Desse modo, quando ocorre reexposição à penicilina, há degradação mastocitária e liberação de mediadores inflamatórios, levando a manifestações clínicas variadas.

A alergia à penicilina IgE-mediada se manifesta comumente com urticária, com ou sem presença de angioedema, exantema pruriginoso e anafilaxia (BRASIL, 2022). A urticária surge como pápulas eritematosas pruriginosas, fugazes, disseminadas pela pele, sendo acompanhada ou não por angioedema, visto principalmente em face (pálpebras, lábios e orelhas) e em genitália, com dor e calor referidos em conjunto.

A anafilaxia, quando presente, pode se manifestar com sintomas observados em múltiplos sistemas, como prurido localizado com evolução para generalizado, urticária, dispneia, hipotensão, taquicardia e perda da consciência (FELIX *et al.*, 2021).

Reações não imediatas

As reações tardias, ou mediadas por células T (reação tipo IV), podem ocorrer durante o primeiro uso da medicação ou após múltiplas exposições. Nesse processo, uma célula apresentadora de antígeno inicia o processo, e, após reconhecimento das células T CD4⁺ ou CD8⁺, leva à ativação das células T e à liberação de citocinas e quimiocinas. Caracterizadas pela

ocorrência após 1 hora da administração da medicação, as reações não imediatas são frequentemente observadas como erupções maculopapulares ou morbiliformes predominantes em região de tronco e extremidades proximais. Vista em 2% dos pacientes hospitalizados, tem evolução benigna, com surgimentos após 2 a 9 dias da administração do fármaco.

Nesse íterim, a PEGA é um exemplo de uma farmacodermia que se manifesta dentro de 24 a 72 horas após exposição ao medicamento e aminopenicilinas no geral, apresentando febre, leucocitose neutrofílica e exantema generalizado com pústulas não foliculares, presentes em tronco e regiões intertriginosas, e com letalidade de até 4%. A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET), diferentemente, formam erupções bolhosas e dolorosas após 4 a 28 dias da administração da droga, caracterizadas por exantema macular eritematoso ou purpúrico que evoluem para lesões bolhosas, com acometimento de mucosas (labial, genital e conjuntiva ocular). Além de febre, há extenso envolvimento de pele afetada, 30% na NET, com sobreposição dos quadros quando o acometimento é entre 10 e 30%. A letalidade é maior na NET, acima de 30%, enquanto a SSJ tem como taxa de letalidade 10% dos casos

Outras reações de hipersensibilidade de aparecimento tardio são a nefrite intersticial, a lesão hepática induzida por drogas, as citopenias e a doença do soro-símile, essa de duração autolimitada, com tempo médio de 1 a 2 semanas (FELIX *et al.*, 2021). Em outro cenário, existe a reação de Jarisch-Herxheimer, uma resposta imunomediada e autolimitada que pode ser observada em alguns pacientes após a primeira dose de penicilina, em especial na sífilis primária ou secundária. Esse tipo de reação ocorre entre 2 a 24 horas após o tratamento realizado com antibioticoterapia, manifestando-se com febre

alta, mialgia, cefaleia, artralgia e exacerbação das erupções cutâneas que regredem espontaneamente de 12 a 24 horas (TUDOR *et al.*, 2024).

Em gestantes, o quadro deve ter atenção especial, visto que complicações obstétricas podem ser decorrentes da reação, como sofrimento fetal e prematuridade, recomendando-se monitoramento fetal no período. Porém, ainda com o estabelecimento da reação, o tratamento da sífilis não deve ser adiado, com maior risco de abortamento e morte fetal em comparação à ocorrência da reação de Jarisch-Herxheimer (BRASIL, 2022).

Teste de alergias disponíveis

A indicação dos testes varia de acordo com a clínica e história apresentadas pelo paciente. Em casos nos quais as manifestações são compatíveis com o mecanismo das reações tipo I, ou IgE mediadas, com início de sintomas típicos (como urticária, exantema pruriginoso, angioedema, broncoespasmo e hipotensão iniciados após minutos ou horas após a administração do fármaco), é indicada a realização de teste cutâneo ou o teste de provocação (TP) para confirmação da alergia. Entretanto, em casos de alergias muito severas, como na manifestação de SSJ, NET, PEGA, citopenias imunes, hepatites, doença do soro-símile, anafilaxia ou anemia hemolítica, a provocação e/ou dessensibilização estão formalmente contraindicadas, com avaliação do alergista para seguimento (FELIX *et al.*, 2021; TUDOR *et al.*, 2024).

Testes cutâneos são indicados para confirmação da alergia IgE-mediada, considerando os impactos deletérios de sua rotulação inadequada. Nesses casos, os testes cutâneos de leitura imediata são recomendados, como por punção ou intradérmico, visto que são rápidos, seguros e de baixo custo. Também podem ser utilizados para investigação *in vivo* (o teste de provocação, após teste cutâneo negativo) e *in vitro*

(triptase, dosagem de IgE específica, teste de ativação basofílica) (FELIX *et al.*, 2021). Já nos casos de reações não imediatas, são indicados, *in vivo*, os testes cutâneos de leitura tardia (intradérmico ou de contato) ou TP, e, *in vitro*, o teste de transformação linfocítica e o ELISPOT (*enzyme-linked immunosorbent spot*).

Nos pacientes que tiveram reações severas como SSJ, PEGA ou NET, o teste de contato é o mais seguro e recomendado (FELIX *et al.*, 2021). Para os indivíduos com testes positivos, é recomendada a dessensibilização realizada por especialista, principalmente em casos de gestantes ou pessoas portadoras de neurosífilis, condições que não possuem boas recomendações a medicações alternativas (TUDOR *et al.*, 2024).

Diagnósticos diferenciais

A alergia à penicilina, quando não diagnosticada corretamente, retém uma rotulação que se traduz em desinformação, com grande impacto na saúde da população e, em especial, na saúde de pacientes que tem a penicilina como o tratamento mais seguro para seu quadro, como gestantes e portadores de neurosífilis. Nesse contexto, a anamnese direcionada é um dos meios principais para diferenciação entre casos reais e não comprovados de alergia ao fármaco. Perguntas direcionadas, investigação acerca das manifestações clínicas e tempo de ocorrência dos sintomas e testes confirmatórios são necessários para a diferenciação de pacientes que precisam de maiores investigações dos que podem ser submetidos à administração da droga novamente, de maneira segura.

Assim, também devem ser considerados os diagnósticos diferenciais, como síndrome de Behçet, cancroide, dermatite de contato ou atópica, eritema multiforme, herpes genital, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, lin-

foma, mononucleose, pitíriase rósea, Febre maculosa das montanhas rochosas, uveíte e exantema viral são melhor evidenciadas a partir da clínica individual de cada paciente (TUDOR *et al.*, 2024).

Manejo terapêuticos em pacientes com alergia

O manejo para a sífilis em pacientes com alergia à penicilina é de grande relevância clínica uma vez que a penicilina G ainda permanece como tratamento de primeira escolha para qualquer estágio da doença. Em indivíduos não gestantes, algumas alternativas à penicilina podem ser consideradas mesmo com limitações, sendo a doxíciclina uma das principais opções, normalmente com dose de 100 miligramas por via oral duas vezes ao dia por 14 dias em casos de infecção recente, ou por 28 dias em casos latentes, tardios ou de duração indeterminada. Entretanto, apesar de sua eficácia satisfatória é necessário realizar seguimento clínico e sorológico para confirmar a resposta terapêutica (WORKOWSKI *et al.*, 2021).

Por outro lado, a tetraciclina em dosagem de 500 mg via oral, por quatro vezes ao dia, pode ser utilizada em casos em que não se pode utilizar a doxíciclina, seguindo, então, o mesmo tempo de tratamento. Porém, em ambas as terapias a resposta terapêutica ainda é limitada, tornando importante o monitoramento do paciente após o tratamento (WORKOWSKI *et al.*, 2021). Uma alternativa que pode ser considerada é a ceftriaxona, podendo ser usada na dosagem de 1 a 2 gramas em via intramuscular ou intravenosa pelo tempo de 10 a 14 dias. Entretanto, por mais que esteja comprovada a sua eficácia no tratamento para sífilis por meio de estudos, especialmente quando se trata de neurosífilis ou em casos de sífilis precoce, não há consenso de que exista uma efetividade equiva-

lente à penicilina, necessitando de uma indicação individualizada para cada paciente. Um ponto positivo do seu uso seria a baixa taxa de reatividade cruzada entre as cefalosporinas de terceira geração e penicilinas, reduzindo o risco em pacientes com alergia (WORKOWSKI *et al.*, 2021).

Em contrapartida, existe o uso da azitromicina em dosagem única de 2 gramas por via oral, que se mostrou promissor em estágios iniciais da sífilis, porém, a emergência de resistência macrolídea disseminada, com mutações no gene do RNA ribossômico 23S compromete sua eficácia, tornando o uso controverso e não recomendado do ponto de vista das diretrizes internacionais (WHO, 2016). Durante o período gestacional, o tratamento se torna ainda mais complexo, já que nenhuma alternativa testada demonstrou eficácia adequada para prevenir a transmissão vertical semelhante à penicilina. Além disso, tanto a doxíciclina quanto a tetraciclina são contraindicados por risco de toxicidade óssea e dentária fetal. A azitromicina não demonstrou segurança por conta da taxa elevada de resistência bacteriana, e mesmo que a ceftriaxona tenha sido utilizada em alguns cenários, não há evidências que assegurem que sua eficácia seja equivalente à penicilina na proteção do feto.

Desta maneira, em gestantes, a primeira recomendação para tratamento continua sendo a penicilina G como único tratamento eficaz e seguro tanto para a mãe quanto para o feto, devendo ser utilizada mesmo em pacientes com alergia mediante protocolos de dessensibilização (WORKOWSKI *et al.*, 2021). Ademais, recomenda-se que os intervalos entre as doses de penicilina benzatina não ultrapassem 9 dias, por risco de falha terapêutica, com necessidade de reiniciar o tratamento caso o intervalo seja excedido (BRASIL, 2022).

No contexto de dessensibilização, trata-se de um procedimento indicado formalmente em gestantes e em casos de neurosífilis, otossífilis e sífilis ocular quando não existirem alternativas mais eficazes. Tal processo deve ser realizado em ambiente hospitalar, mediante monitorização contínua e suporte avançado por risco elevado de anafilaxia, entre outros efeitos adversos. Os protocolos incluem a dessensibilização oral utilizando a penicilina V, ou intravenoso com a penicilina G, seguindo esquemas de doses fracionadas, escalonando entre doses e intervalos de 15 a 60 minutos até que se atinja a terapia completa (CASTELLS *et al.*, 2009). Em protocolos clássicos, utiliza-se de 12 a 16 etapas, iniciando com microdoses e dobrando progressivamente até alcançar a dose desejada.

Neste sentido, estudos demonstram altas taxas de sucesso, confirmando a viabilidade e segurança do procedimento em gestantes quando conduzida por uma equipe bem capacitada (DALLÉ *et al.*, 2017). Por fim, embora alternativas antibióticas possam ser aplicadas em pacientes não gestantes com alergia à penicilina, é fundamental reconhecer que o uso da penicilina continua sendo insubstituível na prevenção de sífilis congênita. Nesses casos, a dessensibilização representa a estratégia mais segura e eficaz quando feita de forma correta em ambiente monitorizado.

Sífilis na gestação com alergia confirmada

Com relação ao diagnóstico de sífilis em pacientes passando pelo período gestacional e que apresentem alergia confirmada à penicilina, deve-se efetuar o encaminhamento para um serviço terciário para que seja possível a realização da dessensibilização e posterior tratamento com penicilina em ambiente hospitalar (UNICAMP, 2020). As situações em que há contraindicação

absoluta à dessensibilização são histórico de reações não mediadas por IgE, pacientes com asma não controlada ou doenças cardiovasculares graves, bem como o uso de betabloqueador, por mascarar uma possível reação anafilática (FICA *et al.*, 2020; CDC, 2021).

Como alternativa, a gestante poderá realizar o tratamento em ambiente ambulatorial com ceftriaxona 1 g, intravenosa ou intramuscular, uma dose ao dia por 8 a 10 dias, bem como eritromicina 500 mg via oral, quatro vezes ao dia por 14 dias, ou ainda azitromicina 2 g via oral, em dose única. No entanto, nesses quadros, é imprescindível que se notifique e trate a criança para sífilis congênita, uma vez que o tratamento da sífilis materna com qualquer outra medicação que não a própria penicilina é avaliada como tratamento inadequado para o feto, já que que não ultrapassa a barreira hematoencefálica (UNICAMP, 2020).

Sífilis congênita

No contexto da sífilis congênita, deve-se ressaltar que o tratamento deve abranger todos os casos de sífilis confirmada ou provável. Ou seja, incluir os recém-nascidos com teste não treponêmico positivo e com achados clínicos e laboratoriais ou radiológicos, bem como aqueles sem sintomas, porém com tratamento materno não documentado, incompleto, realizado nas quatro semanas antecedentes ao parto, ou ainda, nos casos em que foi utilizada outra medicação que não a penicilina. Além disso, o neonato deve também ser tratado quando as titulações maternas não caíram após o período gestacional (GUINSBURG & SANTOS, 2010).

Desse modo, nos recém-nascidos de mães com sífilis inadequadamente tratada, deve-se realizar VDRL de sangue periférico, raio-x de ossos longos, hemograma e punção lombar. Em caso de VDRL positivo, em qualquer titulação,

alterações clínicas, radiológicas ou hematológicas, porém sem acometimento neurológico, utiliza-se a penicilina cristalina via endovenosa por 10 dias, na dose de 50.000 unidades por quilo por dose a cada 12 horas na primeira semana de vida e a cada 8 horas após a primeira semana ou com penicilina procaína 50.000 unidades por quilo por dose a cada 24 horas, intramuscular por 10 dias.

Em casos de alteração liquórica ou em situações nas quais não é possível colher o LCR, emprega-se a penicilina cristalina via endovenosa por 10 dias, na dose de 50.000 unidades por quilo por dose a cada 12 horas na primeira semana de vida e a cada 8 horas após a primeira semana, não utilizando-se penicilina procaína frente à possibilidade de neurosífilis. Se VDRL negativo, sem quaisquer outras alterações clínicas, radiológicas, hematológicas ou liquóricas, aplica-se penicilina benzatina, na dose única de 50.000 unidades por quilo por via intramuscular (GUINSBURG & SANTOS, 2010).

Alergia em imunossuprimidos

Ademais, para indivíduos imunossuprimidos com o diagnóstico de sífilis e alergia confirmada à penicilina, o recomendado é que seja realizada a dessensibilização como primeira opção, no entanto, nas situações em que isso não é possível ou em que não se tenha acesso imediato, alternativas podem ser consideradas, desde que seja feito acompanhamento clínico rigoroso, com realização de sorologias periódicas. Dentre as alternativas, pode-se administrar doxiciclina 100 mg via oral, de 12 em 12 horas, por 28 dias, para casos de sífilis tardia ou latente. Além disso, a utilização da mesma medicação, mas por um período de 14 dias, pode ser usada em casos de sífilis recente. Do mesmo modo, a ceftriaxona 1 g, intravenosa ou intramuscular, durante 10 a 14 dias, também é uma

possibilidade nestas situações (GUINSBURG & SANTOS, 2010).

Limitações e perspectivas

O uso da penicilina benzatina sustenta-se como único fármaco com eficácia comprovada para o tratamento de sífilis em gestantes e, embora as diretrizes vigentes descrevam outras opções terapêuticas, os demais fármacos carecem de evidências e desfechos clínicos e laboratoriais concretos em termos de eficácia. Diante da incerteza terapêutica destes outros medicamentos, a conduta padrão de avaliar a alergia à penicilina, por exemplo com teste cutâneo, o encaminhamento para o processo de dessensibilização e o acompanhamento clínico e laboratorial como seguimento são reafirmados e recomendados pelos protocolos e diretrizes atuais (WHO, 2024).

Em termos de análise e evidências científicas, há poucos estudos publicados acerca do processo de dessensibilização para pacientes com sífilis, sobretudo gestantes, com menores níveis de evidência e amostras pequenas. Uma das poucas pesquisas brasileiras encontradas analisou um total de 3.600 partos de gestantes diagnosticadas com sífilis entre 2011 e 2015, destas cerca de 10 gestantes com histórico presumido de alergia à β -lactâmicos, sendo a urticária a reação mais relatada. As gestantes foram submetidas à dessensibilização oral em sala de emergência obstétrica. Todas as participantes toleraram a dessensibilização sem reações adversas ou complicações, demonstrando não só viabilidade e segurança do procedimento, mas também otimização do tempo e recursos para um tratamento adequado da sífilis gestacional, apesar da pequena amostra analisada (DALLÉ *et al.*, 2017).

Por fim, além da carência de maiores estudos e dados nesta população quanto a outras al-

ternativas terapêuticas, a falta de esclarecimento diagnóstico do quadro alérgico também é uma limitação, por interromper o tratamento e gerar encaminhamentos desnecessários para os procedimentos de dessensibilização, visto que o Brasil ainda possui poucos centros especializados nesse processo. Em relação às perspectivas futuras, há necessidade de uma avaliação adequada dos supostos casos de alergia à penicilina, em vista da má coleta de informações durante o pré-natal atrasa o tratamento, e de maior disponibilidade para realização de teste de alergia em pacientes com quadros alérgicos mais bem esclarecidos (DUARTE *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

Portanto, a sífilis é uma infecção presente mundialmente, com crescimento exponencial nos últimos anos. Tendo em vista suas possíveis consequências, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, além do reforço nos métodos preventivos, são necessários para evitar um crescimento ainda maior da doença no Brasil.

O tratamento com penicilina G mostrou-se o método mais eficaz no controle da sífilis. Os esquemas variam conforme a apresentação clínica e o estágio da infecção. Algumas alternativas existem para pessoas alérgicas à penicilina, como uso de doxiciclina ou ceftriaxona, apesar de poucos indivíduos serem realmente alérgicos à medicação. Tendo em vista que não há consenso entre os outros fármacos serem tão eficientes quanto a penicilina, alguns testes podem

ser realizados para comprovação da alergia em alguns casos, como em gestantes ou pessoas com neurosífilis. No caso das gestantes, a penicilina é o tratamento de escolha. Nas pacientes alérgicas, a dessensibilização deve ser realizada, já que o tratamento com outras medicações não se mostrou adequado em impedir a transmissão vertical.

Desse modo, gestantes tratadas de outras maneiras serão consideradas inadequadamente tratadas, e o recém-nascido terá que fazer seguimento após o nascimento. Algumas reações erroneamente consideradas como alérgicas por alguns pacientes ou até profissionais de saúde na verdade são outras manifestações, como infecções secundárias ou uma intolerância leve ao medicamento, o que não impede que a pessoa volte a usar a medicação.

Dessa forma, a coleta adequada dos dados clínicos e exame físico do paciente deve ser estimulada, assim como a leitura dos manuais fornecidos pelo Ministério da Saúde para o tratamento adequado da sífilis. Por fim, medidas públicas de prevenção de transmissão de ISTs são extremamente necessárias e devem ser reforçadas para ajudar no controle da doença. Além disso, a ampliação da disponibilidade de testes, locais e profissionais adequados para realização da dessensibilização são medidas que iriam auxiliar no tratamento mais adequado e individualizado para a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: ceftriaxona para tratamento da sífilis em gestantes com alergia confirmada à penicilina. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2015.
- 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. Boletim epidemiológico: sífilis 2024. Brasília: Ministério da Saúde 2024.
- CASTELLS, M. *et al.* Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, v. 29, p. 585, 2009. doi: 10.1016/j.iac.2009.04.012.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Sexually transmitted infections treatment guidelines 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*, v. 70, 2021.
- COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC. Penicilina benzatina para prevenção da sífilis congênita durante a gravidez: relatório de recomendação. Brasília, jan. 2015.
- DALLÉ, J. *et al.* Oral desensitization to penicillin for the treatment of pregnant women with syphilis: a successful program. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 40, p. 43, 2017. doi: 10.1055/s-0037-1606274.
- DUARTE, G. *et al.* Syphilis and pregnancy. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 46, 2024. doi: 10.61622/rbgo/2024FPS09.
- FELIX, M.M. *et al.* Alergia a penicilina e antibióticos beta-lactâmicos. *Einstein*, v. 19, 2021.
- FREITAS, F.L.S. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis adquirida. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, 2021.
- FICA, A. *et al.* Penicillin desensitization in allergic pregnant women with syphilis: report of two cases. *Revista Médica de Chile*, v. 148, p. 344, 2020.
- GUINSBURG, R. & SANTOS, A.M.N. Critérios diagnósticos e tratamento da sífilis congênita. São Paulo: Departamento de Neonatologia da Sociedade Brasileira de Pediatria, 2010.
- MYHRE, J. & SIFRIS, D. Is syphilis curable?: learn about treatment options and prevention. *VeryWell Health*, 28 aug. 2024. Disponível em: <https://www.verywellhealth.com/is-syphilis-curable-8684932>. Acesso em: 23 ago. 2025.
- JAISWAL, A.K. *et al.* The critical role of Ppenicillin in syphilis treatment and emerging resistance challenges. *Diseases*, v. 13, 2025. doi: 10.3390/diseases13020041.
- KALIL, G.K.M.O.G. *et al.* Sífilis: patogenia, prevalência e tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, 2024.
- LI, Y. *et al.* Pharmacokinetics and safety of intramuscular injectable benzathine penicillin G in Japanese healthy participants. *Journal of Clinical Pharmacology*, v. 64, p. 1259, 2024. doi: 10.1002/jcph.2454.
- SHAH, S. & SKINNER, J. Syphilis diagnosis and treatment: state of the art. *European Medical Journal Dermatology*, v. 9, p. 54, 2021. doi: 10.33590/emj/20-00221.
- TALHARI, C. *et al.* Acquired syphilis: update on clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 100, p. 407, 2025. doi: 10.1016/j.abd.2024.11.002.
- TUDOR, M.E. *et al.* Syphilis. *Statpearls*, aug. 2024.
- UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP. Protocolo de conduta frente à presença de sífilis na gravidez. Campinas: CAISM/Unicamp, 2020.
- WORKOWSKI, K.A. *et al.* Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports*, v. 70, 2021. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. WHO Guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Geneva: World Health Organization, 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization, 2021.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Updated recommendations for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, and *Treponema pallidum* (syphilis) and new recommendations on syphilis testing and partner services. Geneva: World Health Organization, 2024.
- ZHENG, Y. *et al.* Syphilis epidemic among men who have sex with men: a global systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and associated factors. *Journal of Global Health*, v. 14, 2024. doi: 10.7189/jogh.14.04004.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

Capítulo 5

LEISHMANIOSE: ASPECTOS PARASITOLÓGICOS E DESAFIOS NO CONTROLE DA DOENÇA

CLARA EMERICH MACHADO VELOSO¹
LAVÍNIA VITÓRIA FERREIRA LIMA²
RAPHAELA DUTRA VILLAS FORTUCE³
LARA EMERICH MACHADO VELOSO⁴
RAFAEL LUIZ DA SILVA NEVES⁵

1. Discente - Medicina do Centro Universitário UNIFACiG.
2. Discente - Medicina do Centro Universitário UNIFACiG.
3. Discente - Medicina do Centro Universitário UNIFACiG.
4. Médica - Cirurgia Geral pelo Hospital Márcio Cunha.
5. Docente - Medicina do Centro Universitário UNIFACiG.

Palavras-chave:

Diagnóstico; Leishmaniose Visceral; Parasitologia.

DOI

10.59290/0246382514

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, é uma doença infecciosa sistêmica causada por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidos ao homem pela picada de fêmeas infectadas de flebotomíneos dos gêneros *Lutzomyia* (no Novo Mundo) e *Phlebotomus* (no Velho Mundo). A enfermidade é considerada uma das doenças tropicais negligenciadas mais letais, estando presente em mais de 80 países distribuídos em cinco continentes (WHO, 2023). Estima-se que ocorram anualmente entre 50.000 e 90.000 novos casos, com mais de 90% concentrados em Brasil, Etiópia, Índia, Sudão do Sul e Somália, refletindo sua forte associação com condições socioeconômicas precárias e exclusão sanitária (WHO, 2023; ALVAR *et al.*, 2012).

As primeiras referências à possível existência de leishmaniose visceral na América do Sul são de Carlos Chagas que, percorrendo o vale do Rio Amazonas e seus principais afluentes, entre 1911 e 1912, suspeitou da ocorrência da doença nesta região por encontrar pacientes com esplenomegalia sem causa justificada. No ano seguinte, a LV teve sua primeira descrição em seres humanos nas Américas, quando Migone identificou o parasita durante a realização da autópsia de um indivíduo proveniente do município de Boa Esperança, atual Estado do Mato Grosso do Sul. Alguns anos depois, a doença foi identificada também na Argentina, por Mazza, que, em 1926, relatou os primeiros casos autóctones da doença em humanos na província de Salta. No entanto, somente em 1934, com os estudos de Penna, é que se confirmou que a doença, até então considerada inexistente do ponto de vista epidêmico, era autóctone e de alta ocorrência nas Américas. Já no ano de 1936, enquanto um novo foco epidêmico surgia na província de Chaco, na Argentina, Evandro

Chagas realizou, por meio de punção esplênica, o primeiro diagnóstico *in vivo* da doença, classificando a *Leishmania chagasi* como uma nova espécie do gênero *Leishmania* (CHAGAS *et al.*, 1937; CUNHA & CHAGAS, 1937).

A LV apresenta ampla distribuição geográfica no território brasileiro, com maior prevalência nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, especialmente em áreas urbanizadas com saneamento deficiente e presença de cães infectados, principais reservatórios domésticos (BRASIL, 2022). Entre 2012 e 2022, foram registrados mais de 30 mil casos confirmados no país, com letalidade média de 7%, segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2022). Esses números reforçam o caráter persistente da doença como problema de saúde pública e a necessidade de estratégias integradas de controle.

Instituições de pesquisa brasileiras, especialmente a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), têm desempenhado papel essencial de vigilância, diagnóstico e desenvolvimento de tecnologias inovadoras para o controle da LV. A Fiocruz, por meio do Instituto René Rachou (Fiocruz Minas), coordena estudos sobre resistência parasitária, diagnóstico molecular (qPCR) e ensaios vacinais experimentais, em parceria com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde (FIOCRUZ, 2023).

Mesmo com as constantes descobertas e com os amplos avanços alcançados, a LV continua sendo uma doença fortemente associada à pobreza, à degradação ambiental e à urbanização desordenada. Esses fatores contribuem para a perpetuação do ciclo da doença, envolvendo o homem, o cão e o vetor de forma contínua.

A OMS ressalta que o controle efetivo depende de uma abordagem intersetorial baseada no conceito “*One Health*”, que se refere a uma abordagem integrada e colaborativa que contemple vigilância humana, veterinária e ambiental (WHO, 2023; BRASIL, 2022; FIOCRUZ,

2023). Nesse contexto, é necessária a união de órgãos de alta relevância, como OMS, Organização Mundial da Saúde Animal (WOAH) e Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), criando uma saúde única que busca promover o bem-estar de todos os seres vivos.

Desta forma, o presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão literária sobre a leishmaniose visceral, abordando seus aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e métodos terapêuticos, com ênfase na relevância da doença no contexto da saúde pública brasileira e nos desafios para o diagnóstico precoce e tratamento eficaz.

MÉTODO

O presente trabalho foi desenvolvido como uma revisão narrativa da literatura, com abordagem descritiva e integrativa, buscando reunir e compreender as principais informações científicas disponíveis sobre a leishmaniose visceral.

A escolha dessa metodologia justifica-se pela necessidade de sintetizar o conhecimento existente sobre a doença, valorizando a amplitude das descobertas recentes e o olhar crítico sobre os desafios atuais no diagnóstico, tratamento e controle.

A pesquisa foi realizada entre agosto e outubro de 2025, a partir da consulta a bases de dados reconhecidas pela comunidade científica, como PubMed/MEDLINE, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), os repositórios da OMS e da Fiocruz. Essas fontes foram selecionadas por concentrarem publicações de alta relevância na área da parasitologia médica e das doenças infecciosas tropicais, especialmente no contexto latino-americano e brasileiro.

Os descritores utilizados seguiram os vocabulários controlados DeCS e MeSH, combinando termos como “Leishmaniose visceral”, “Parasitologia”, “Imunopatogênese”, “Saúde pública”, “Diagnóstico molecular” e “*One Health*”.

A busca incluiu artigos originais, revisões, manuais técnicos e relatórios institucionais, publicados entre 2005 e 2025, nos idiomas português e inglês. Também foram incluídos trabalhos que abordavam direta ou indiretamente aspectos biológicos, clínicos, terapêuticos e de vigilância da LV. Por outro lado, os critérios de exclusão englobam artigos duplicados, relatos de caso, editoriais e documentos sem fundamentação científica.

A seleção dos materiais seguiu um processo progressivo: primeiro, foi realizada a leitura dos títulos e resumos; em seguida, os textos completos foram analisados de forma criteriosa, priorizando aqueles que apresentavam relevância clínica, epidemiológica e científica.

Por fim, as informações foram organizadas de maneira integrada e interpretativa, respeitando o caráter narrativo e reflexivo da revisão. A análise buscou não apenas descrever os achados, mas também contextualizá-los no cenário da saúde pública brasileira, destacando o papel de instituições como a Fiocruz e a OMS na pesquisa, vigilância e desenvolvimento de estratégias de enfrentamento da leishmaniose visceral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos parasitológicos

A leishmaniose é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania*, pertencentes à família Trypanosomatidae. Esses parasitos necessitam de dois hospedeiros distintos para completar seu ciclo de vida, tendo um vetor e um hospedeiro vertebrado. A forma amastigota predomina em humanos, de forma

intracelular obrigatória nos macrófagos, enquanto no vetor flebotômico ocorre a forma promastigota, caracterizada pela presença de flagelo livre, essencial para a motilidade e infectividade do parasito (NEVES *et al.*, 2016; WHO, 2023).

O vetor da leishmaniose é representado por insetos flebotômicos do gênero *Lutzomyia* nas Américas e *Phlebotomus* no Velho Mundo. Esses insetos têm hábitos crepusculares e noturnos, com predileção por ambientes úmidos e sombreados (REY, 2010; BRASIL, 2022).

Durante o repasto sanguíneo, a fêmea infectada inocula promastigotas metacíclicas na pele do hospedeiro. Esses parasitos são fagocitados por macrófagos, transformando-se em amastigotas, que se multiplicam dentro dos fagolisossomos, levando à lise celular e disseminação hematogênica para órgãos do sistema mononuclear fagocitário, especialmente fígado, baço e medula óssea (CUNHA & CHAGAS, 2020; FIOCRUZ, 2023).

As manifestações clínicas da leishmaniose variam conforme a espécie envolvida e a resposta imunológica do hospedeiro. A leishmaniose cutânea caracteriza-se por lesões ulceradas de bordas elevadas, geralmente em áreas expostas. A forma mucocutânea, associada principalmente a *Leishmania braziliensis*, pode comprometer mucosas nasais, orais e faríngeas, levando a destruições teciduais graves. Já a leishmaniose visceral, causada sobretudo por *Leishmania infantum* (no Brasil) e *Leishmania donovani* (na Ásia e África), apresenta-se com febre prolongada, hepatoesplenomegalia e pancitopenia, sendo potencialmente letal se não tratada (BRASIL, 2022; WHO, 2023; REY, 2010).

Desta forma, além de biologicamente complexo, o ciclo é altamente influenciado por fatores ambientais e socioeconômicos, como invasão de áreas silvestres e crescimento urbano

desordenado, que aproximam os vetores de populações humanas e animais domésticos, especialmente cães, que são os principais reservatórios da infecção no Brasil (BRASIL, 2022).

Imunopatogênese

A resposta imunológica na leishmaniose visceral representa uma verdadeira disputa entre o sistema de defesa do hospedeiro e a capacidade do parasita de sobreviver dentro das células. Desde o momento da infecção, o organismo humano aciona mecanismos de imunidade inata (a linha de defesa inicial), com o objetivo de reconhecer e eliminar o invasor. Nesse processo, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas identificam o protozoário por meio de receptores conhecidos como *toll-like* (TLR2, TLR4 e TLR9), ativando a liberação de substâncias como interleucina-12 (IL-12) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fundamentais para o início da resposta inflamatória (NEVES *et al.*, 2016).

No entanto, a *Leishmania* desenvolveu estratégias de evasão extremamente eficazes. Após ser fagocitada pelos macrófagos, ela se transforma na forma amastigota, que consegue sobreviver dentro dessas células, justamente aquelas que deveriam destruí-la. O parasita utiliza o interior do macrófago como abrigo, bloqueando a produção de radicais tóxicos e modificando o ambiente intracelular para evitar sua destruição (CUNHA & CHAGAS, 2020).

Com a evolução da infecção, entra em ação a resposta imune adaptativa, caracterizada pela ativação dos linfócitos T auxiliares. A intensidade e o tipo de resposta desencadeada vão determinar a clínica da doença: a) quando predomina a resposta Th1, mediada por interferon-gama (IFN- γ) e IL-2, ocorre a ativação eficiente dos macrófagos, que passam a eliminar o parasita por meio do óxido nítrico (NO). Nesses casos, o organismo tende a controlar a infecção;

b) quando há predomínio da resposta Th2, associada à produção de IL-4, IL-10 e TGF- β , há inibição da função microbicida e favorecimento da multiplicação do parasita, o que leva à forma visceral mais grave da doença (SUNDAR & CHAKRAVARTY, 2018).

Pesquisas recentes da Fiocruz têm contribuído para esclarecer esse equilíbrio delicado entre defesa e vulnerabilidade. Estudos do Instituto René Rachou identificaram biomarcadores imunológicos relacionados à evolução clínica da LV, como o aumento dos níveis de IL-10 e a diminuição da produção de IFN- γ , além de alterações nas células T regulatórias (FIOCRUZ, 2023). Esses achados ajudam a compreender por que algumas pessoas desenvolvem formas graves da doença, enquanto outras permanecem assintomáticas ou controlam espontaneamente a infecção.

Sendo assim, a imunopatogênese da LV reflete uma luta entre a capacidade do sistema imune de reagir de forma equilibrada e a habilidade do parasita em se esconder dentro das células de defesa. Quando há falha nesse equilíbrio, o resultado é uma infecção disseminada, com inflamação crônica, comprometimento de órgãos vitais e severa imunossupressão. Nesse contexto, esses elementos justificam a gravidade da LV e a importância de estudos mais aprofundados sobre as bases imunológicas.

Manifestações clínicas

A LV humana apresenta uma evolução lenta e pode variar de formas assintomáticas a quadros graves ou até mesmo fatais. Os sintomas clássicos incluem febre prolongada, hepatoesplenomegalia, anemia, perda de peso e fraqueza generalizada. Já nos estágios avançados, observa-se pancitopenia, resultado da invasão da medula óssea, e hipergamaglobulinemia policlonal, que contribui para alterações imunológicas sistêmicas (BRASIL, 2022).

A coinfecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um agravante exponencial, aumentando a letalidade e dificultando o diagnóstico, pois a resposta sorológica pode ser negativa em imunodeprimidos. É importante destacar que sem o tratamento, a LV pode evoluir para óbito em até 90% dos casos, especialmente em populações vulneráveis, porcentagem essa, relativamente alta, que merece atenção (WHO, 2023).

As manifestações clínicas variam conforme o estado imunológico do paciente, a virulência da cepa e a carga parasitária. Estudos conduzidos pela Fiocruz destacam que a gravidade clínica está diretamente associada à resposta imune desregulada e à persistência de parasitas em órgãos linforreticulares (FIOCRUZ, 2023).

O diagnóstico da leishmaniose pode ser realizado por diferentes métodos, que incluem técnicas parasitológicas, imunológicas e moleculares. Os métodos parasitológicos são considerados padrão-ouro pela demonstração direta do parasito em amostras biológicas, como esfregaços de lesões cutâneas ou aspirados de medula óssea, mas apresentam sensibilidade variável, especialmente nas formas viscerais. Os testes imunológicos, como imunofluorescência indireta e ELISA, são úteis para o diagnóstico sorológico, porém podem apresentar reações cruzadas com outras doenças infecciosas. Já as técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), demonstram maior sensibilidade e especificidade, além de permitirem a identificação da espécie envolvida, o que tem impacto no manejo clínico (CUNHA & CHAGAS, 2020; BRASIL, 2022; WHO, 2023).

O tratamento da leishmaniose baseia-se principalmente no uso de fármacos leishmanicidas, com destaque para os antimoniais pentavalentes (como o estibogluconato de sódio e o antimoniato de meglumina), que permanecem

como primeira linha em muitos países. Entretanto, a toxicidade desses compostos e a necessidade de administração parenteral limitam sua aplicação. A anfotericina B, em suas formulações convencional e lipossomal, constitui alternativa eficaz, principalmente nos casos graves da forma visceral, embora seu uso seja restringido pelo custo elevado e efeitos adversos renais. Outro medicamento disponível é a miltefosina, o único agente oral aprovado contra leishmaniose visceral, que apresenta eficácia significativa, mas está associado a efeitos colaterais gastrointestinais e contraindicação em gestantes devido ao potencial teratogênico (NEVES *et al.*, 2016; BRASIL, 2022).

Um desafio crescente no manejo da leishmaniose é a resistência medicamentosa. Diversos estudos têm evidenciado a diminuição da eficácia dos antimoniais, especialmente em regiões endêmicas, associada ao uso inadequado, à automedicação e à pressão seletiva exercida pelo tratamento irregular. A resistência também tem sido relatada para a miltefosina, o que ameaça sua aplicabilidade a longo prazo. Essas limitações reforçam a necessidade de monitoramento contínuo da resistência parasitária, do desenvolvimento de novos fármacos e da implementação de terapias combinadas como alternativas mais eficazes e seguras (CUNHA & CHAGAS, 2020; WHO, 2023).

Diagnóstico

Para realizar o diagnóstico da LV, são combinados métodos parasitológicos, sorológicos e moleculares, cada um com suas vantagens e limitações, conforme pode-se observar:

A) Método parasitológico direto: consiste na observação do parasito em amostras de medula óssea, baço ou linfonodos, sendo considerado o padrão-ouro, porém, é invasivo e de difícil execução em áreas com poucos recursos (CUNHA & CHAGAS, 2020).

B) Testes sorológicos: como a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e o ELISA, são amplamente utilizados pela rede pública de saúde e apresentam boa sensibilidade, embora possam gerar resultados falso-positivos em áreas com outras doenças endêmicas, pois são indiretos, detectando a presença de anticorpos produzidos pelo corpo contra um parasito, que pode ter antígenos de outros microrganismos.

C) Mononucleares: a Fiocruz (2023) tem liderado estudos com técnicas moleculares de alta precisão, como o PCR convencional e o qPCR, capazes de identificar o DNA da *Leishmania infantum* em amostras de sangue e tecidos com sensibilidade superior a 95%. Esses métodos permitem monitorar a resposta terapêutica e detectar resistência medicamentosa, tornando-se ferramentas promissoras para vigilância epidemiológica e diagnóstico precoce.

Tratamento

O tratamento da LV tem como principal objetivo eliminar o parasita e restaurar a função imunológica do paciente, reduzindo a mortalidade e prevenindo recidivas. Durante muitos anos, o uso dos antimoniais pentavalentes, como o antimoniato de meglumina e o estibogluconato de sódio, representou o pilar terapêutico da doença. Esses fármacos continuam sendo amplamente utilizados em áreas endêmicas devido ao seu baixo custo e disponibilidade, mas sua toxicidade e a necessidade de uso prolongado por via parenteral limitam a adesão e aumentam o risco de efeitos adversos, como distúrbios cardíacos, hepáticos e renais (BRASIL, 2022).

Nos casos mais graves, como, por exemplo, em pacientes imunossuprimidos, gestantes, idosos ou com coinfeção por HIV, o medicamento de escolha é a anfotericina B lipossomal, recomendada pela OMS, devido à maior eficácia e

menor toxicidade renal. Sua formulação lipídica melhora a penetração tecidual e permite um tratamento mais curto, embora o alto custo ainda seja um desafio para os sistemas públicos de saúde (WHO, 2023).

Mais uma alternativa de tratamento é a miltefosina, que por ser administrada por via oral, facilita a adesão, especialmente em regiões com acesso limitado a serviços de saúde. No entanto, seu uso requer cautela: além de apresentar efeitos gastrointestinais e teratogenicidade, já foram descritos casos de resistência parasitária em diferentes países, o que alerta para a necessidade de vigilância farmacológica contínua (SUNDAR & CHAKRAVARTY, 2018).

Nos últimos anos, instituições como a Fiocruz têm desempenhado papel essencial na pesquisa de novos compostos leishmanicidas, testando nanotecnologias, formulações lipossomais inovadoras e fármacos imunomoduladores que buscam aumentar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos adversos (FIOCRUZ, 2023).

Assim, o tratamento da LV exige mais do que o uso correto de medicamentos: requer uma abordagem integral e disciplinada, que inclua diagnóstico precoce, monitoramento laboratorial, suporte clínico e acompanhamento multiprofissional. O sucesso terapêutico depende tanto da escolha racional do fármaco quanto da adesão do paciente, do acesso ao tratamento e da forte união entre pesquisa, política pública e prática médica.

Estratégias de controle e prevenção

O controle e a prevenção da LV exigem uma abordagem ampla e integrada, que vá além da esfera clínica e inclua ações de vigilância epidemiológica, manejo ambiental e educação em saúde.

Por se tratar de uma zoonose de transmissão vetorial, o enfrentamento da LV requer atuação conjunta entre diferentes setores, que envolvem

saúde humana, saúde animal e meio ambiente, dentro do conceito de “*One Health*” (Saúde Única), que reconhece a interdependência entre os seres humanos, os animais e os ecossistemas (WHO, 2023).

No Brasil, as estratégias de controle seguem as diretrizes do Ministério da Saúde (2022), que incluem diagnóstico precoce, tratamento adequado dos casos humanos, controle do vetor e identificação e manejo dos cães infectados, considerados os principais reservatórios domésticos.

A borrifação intradomiciliar com inseticidas, embora eficaz em curto prazo, apresenta limitações devido à resistência vetorial e à dificuldade de manutenção contínua em áreas urbanas e rurais. Além disso, o manejo ambiental, que inclui limpeza de quintais, remoção de matéria orgânica e melhoria do saneamento básico, é fundamental para reduzir os criadouros do flebotômio. Percebe-se que essas ações simples, quando aliadas à conscientização comunitária, têm impacto direto na diminuição da transmissão.

As instituições de pesquisa brasileiras, em especial a Fiocruz, têm papel de destaque na inovação científica voltada ao controle da LV. Devem ser destacados como ponto forte de sua atuação os ensaios clínicos com vacinas recombinantes e testes moleculares rápidos para o diagnóstico em campo, além de atuar em programas de vigilância entomológica e genômica de vetores (FIOCRUZ, 2023). Essas iniciativas aproximam a ciência da realidade das comunidades afetadas, permitindo a implementação de políticas públicas mais eficazes e adaptadas a diferentes contextos socioambientais.

Em conjunto, deve-se destacar a OMS, que incentiva o fortalecimento das redes de vigilância, o treinamento de profissionais de saúde e o uso racional de recursos, com foco na sustentabilidade das ações de controle (WHO, 2023).

Outro ponto forte diz respeito à educação em saúde, sendo uma das ferramentas mais poderosas para reduzir o impacto da LV, promovendo o reconhecimento precoce dos sintomas e incentivando a procura por atendimento médico. Da mesma forma, a participação ativa das comunidades e o engajamento intersetorial fortalecem o combate à doença de forma contínua e solidária.

Compreender a LV sob essa perspectiva ampliada permite formar médicos mais críticos, conscientes e preparados para atuar não apenas no cuidado individual, mas também na promoção da saúde coletiva e na construção de sociedades mais resilientes frente às doenças negligenciadas.

Desafios no controle e perspectivas futuras

Em 2023, o Brasil registrou aproximadamente 13 mil casos de leishmaniose tegumentar, com maior incidência concentrada nos estados da Região Norte, como Pará e Amazonas. A forma visceral da doença apresentou uma média de 2 mil casos anuais, mantendo-se estabilizada, mas com surtos localizados, sobretudo nas regiões Norte e Nordeste (BRASIL, 2025)

O controle da leishmaniose enfrenta importantes desafios relacionados a fatores sociais e ambientais que favorecem sua manutenção e expansão. A urbanização desordenada, a presença de cães infectados próximos a domicílios, as más condições de saneamento básico e o acúmulo de matéria orgânica criam ambientes propícios para a proliferação do vetor flebotomíneo. Além disso, as desigualdades socioeconômicas dificultam o acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento adequado, perpetuando a cadeia de transmissão, principalmente em regiões endêmicas da América Latina, Ásia e África (BRASIL, 2022; WHO, 2023).

No campo da imunoprofilaxia, as vacinas contra leishmaniose têm sido alvo de intenso estudo, mas ainda não há uma formulação disponível para uso humano com eficácia comprovada. Pesquisas atuais investigam vacinas baseadas em antígenos recombinantes, DNA plasmidial e formulações com adjuvantes que estimulam a resposta Th1, considerada protetora contra a infecção. Apesar dos avanços, a variabilidade antigênica entre espécies de *Leishmania* e a complexa interação parasito-hospedeiro dificultam o desenvolvimento de uma vacina universal e duradoura (NEVES *et al.*, 2016; SUNDAR & CHAKRAVARTY, 2018).

As estratégias de controle da leishmaniose exigem uma abordagem integrada. O manejo do vetor inclui medidas como borrifação intradomiciliar de inseticidas e manejo ambiental para reduzir criadouros. Em relação aos reservatórios, destaca-se a importância do diagnóstico e tratamento adequados de cães infectados, bem como campanhas de vacinação canina em áreas endêmicas. Na prevenção humana, são fundamentais a educação em saúde, o uso de barreiras físicas, como mosquiteiros impregnados com inseticida, e a implementação de políticas públicas intersetoriais. O sucesso no controle da leishmaniose depende, portanto, da combinação de medidas ambientais, veterinárias e médicas, em um esforço de saúde única (*One Health*) (BRASIL, 2022; WHO, 2023; CUNHA & CHAGAS, 2020).

CONCLUSÃO

A LV continua sendo um dos maiores desafios de saúde pública no Brasil e no mundo, especialmente em regiões onde a vulnerabilidade social e a degradação ambiental favorecem a disseminação da doença.

Ao longo deste estudo, observou-se que compreender a LV exige mais do que identificar o parasita e suas formas evolutivas: é preciso reconhecer a complexidade de sua interação com o sistema imunológico humano, o impacto das condições socioeconômicas e a necessidade de uma atuação em saúde que una conhecimento técnico e sensibilidade social.

A análise dos mecanismos imunológicos e clínicos demonstrou que o equilíbrio entre resposta inflamatória e evasão parasitária é determinante para a evolução da doença. O diagnóstico, embora tenha avançado com técnicas moleculares e sorológicas, ainda enfrenta limitações em áreas com poucos recursos. Da mesma forma, o tratamento, baseado em antimoniais, anfotericina B e miltefosina, representa uma conquista terapêutica importante, mas prejudicada pela toxicidade, resistência medicamentosa e dificuldades de acesso. Esses fatores reforçam a urgência de políticas públicas que garantam equidade e continuidade no cuidado.

Instituições como a Fiocruz, a OMS e o Ministério da Saúde têm desempenhado papel essencial no desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas, terapêuticas e preventivas, consolidando o Brasil como referência científica na luta contra as leishmanioses. O fortalecimento de programas baseados no conceito de “*One Health*” (Saúde Única) é um passo decisivo para compreender a LV de forma integrada, articulando saúde humana, animal e ambiental em um mesmo eixo de ação. Essa visão amplia o papel do médico, que também deve ser um agente de transformação social e ambiental.

Assim, o enfrentamento da LV não se limita ao combate ao vetor ou ao uso de medicamentos e sim em um compromisso ético e científico de profissionais da saúde e demais setores em promover uma prática médica crítica, empática e baseada em evidências. Reconhecer a LV como uma doença que reflete desigualdades sociais e que tem caráter multisetorial é um passo fundamental para o efetivo combate à doença e a criação de uma saúde verdadeiramente integral e justa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVAR, J. *et al.* Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLOS ONE, v. 7, e35671, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0035671.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- CHAGAS, E.C. & CUNHA, R. V. Leishmaniose: aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos. Revista de Patologia Tropical, v. 49, 2020.
- CHAGAS, E. *et al.* Aspectos parasitológicos e imunológicos da leishmaniose visceral no Brasil. Revista Brasileira de Medicina Tropical, v. 53, 2020.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ. Leishmanioses: vigilância e controle. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2023.
- INSTITUTO RENÉ RACHOU. Pesquisas em leishmaniose visceral: diagnóstico molecular e resistência parasitária. Belo Horizonte: Fiocruz Minas, 2023.
- NEVES, D.P. *et al.* Parasitologia humana. 13. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2016.
- REY, L. Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nas Américas e na África. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.
- SUNDAR, S. & CHAKRAVARTY, J. An update on pharmacotherapy for leishmaniasis. Expert Opinion on Pharmacotherapy, London, v. 19, p. 157, 2018. doi: 10.1080/14656566.2018.1417381.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Leishmaniasis: epidemiology and control. Geneva: World Health Organization, 2023.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

Capítulo 6

PREVENÇÃO E CONTROLE DA TUBERCULOSE PULMONAR

CRISTINA FERREIRA LEÃO¹
PEDRO AUGUSTO BARBOSA SILVA²
STEPHANIE DE PAULA GALVÃO MADRUGA³
LEONARDO RODRIGUES DA SILVA⁴
BETHÂNIA RODRIGUES MACHADO⁵
UENDERSON ALIVAD OLIVEIRA DA SILVA⁶
LETICIA FELIX GRASSI⁷
ANDRESSA DE SOUSA SIQUEIRA⁸
CAROLINNE RIBEIRO ANZAI⁹
DÉCIO FLORES DA CUNHA NETO⁹
JHONATA SILVA DA SILVA¹⁰

1. Discente – Medicina no Centro Universitário Vértice – Univértix.
2. Egresso – Medicina na Universidade Federal de Jataí - UFJ.
3. Discente – Medicina no Centro Universitário Facisa.
4. Discente – Medicina no Centro Universitário São Lucas.
5. Discente – Biomedicina na ULBRA-TO.
6. Egresso – Enfermagem na Universidade Federal do Amazonas – UFAM.
7. Discente – Medicina na Unifamec.
8. Discente – Medicina na UECE.
9. Discente – Medicina no Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos – IMEPAC.
10. Discente – Farmácia na Universidade Federal do Pará – UFPA.

Palavras-chave:

Tuberculose Pulmonar; Terapia; Prevenção e Controle.

DOI

10.59290/2531612002

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa que é acarretada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. O órgão mais acometido é o pulmão. No entanto, em uma parcela em torno de 15% dos casos, há acometimento de outros órgãos, como intestino, laringe, pleura, meninge, dentre outros. Quando há acometimento fora do pulmão, o nome que se dá é tuberculose extrapulmonar. No mundo, ocorreu por volta de 10,6 milhões de casos no ano de 2022, com 1,3 milhões de óbitos (RIO DE JANEIRO, 2023).

A tuberculose pulmonar é importante no contexto público da saúde por haver a possibilidade de transmissão de pessoa para pessoa pelas gotículas presentes na secreção pulmonar que podem ficar suspensas no ar, além de ser uma condição que é de certo modo frequente na população (RIO DE JANEIRO, 2023).

Uma particularidade da doença é que indivíduos que são infectados pelo patógeno podem demorar até anos para manifestar a doença, não se esperando um adoecimento agudo de um indivíduo infectado (RIO DE JANEIRO, 2023).

Algumas das manifestações clínicas que podem estar presentes são tosse prolongada (período superior a 3 semanas), febre baixa, normalmente, no fim da tarde, perda apetite, peso, astenia, suor noturno (RIO DE JANEIRO, 2023).

O diagnóstico da condição se faz por exames de escarros, podendo ser eles: baciloscopia (BAAR), cultura e teste rápido molecular (RIO DE JANEIRO, 2023).

O objetivo do trabalho é analisar as medidas que auxiliam no controle e prevenção da tuberculose pulmonar.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de estudos publicados nos últimos 3 anos, do período

de 2022 a 2025. O site utilizado para a pesquisa foi a Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando a coleção LILACS Plus, além das bases de dados da Medline, LILACS e da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados foram: "Tuberculose Pulmonar" "terapia" "prevenção & controle". Foram encontrados 19 artigos, sendo eles analisados conforme os critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão foram artigos em inglês do período de 2022 a 2025, que foram disponibilizados na íntegra e que tinham relação com a proposta estudada. Estudos observacionais, artigos de revisão e ensaios clínicos foram incluídos. Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos sem relação com a proposta estudada, relatos de caso, artigos duplicados e que foram disponibilizados na forma de resumo.

Após a seleção, restaram nove artigos. Os artigos foram submetidos a uma análise minuciosa para coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma das medidas que auxiliam na prevenção da doença para indivíduos sem ter a infecção é o próprio tratamento de modo rápido do doente, a fim de interromper a cadeia de transmissão. O tratamento permite a redução, já nos estágios iniciais, da eliminação de bacilos, chegando próximo a zero após 15 dias de tratamento (RIO DE JANEIRO, 2023).

Ambientes mais iluminados e com boa ventilação dificultam a transmissão do patógeno ao impedir que permaneçam suspensos no ar (RIO DE JANEIRO, 2023).

O tratamento da doença gira em torno do uso de quatro fármacos inicialmente nos primeiros dois meses, sendo eles: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Após isso, o tratamento é realizado com dois fármacos por

mais 4 meses, sendo eles a rifampicina e a isoniazida (RIO DE JANEIRO, 2023).

A terapia preventiva também pode ser utilizada nos pacientes que apresentam contato domiciliar com pacientes com tuberculose. As diretrizes atuais apontam essa recomendação de prevenção para todos os pacientes que apresentem esse contato e tenham resultados positivos para a doença, seja por ensaio de liberação de interferon-gama ou teste cutâneo de tuberculina. Um ponto importante é descartar a tuberculose ativa, pois, quando ativa, é importante iniciar a terapêutica adequada. O rastreio pode ser realizado através de algumas ferramentas como as manifestações clínicas (tosse, sudorese noturna, febre e perda de peso), radiografia de tórax e o teste molecular (TAN *et al.*, 2025).

A prevenção para novas infecções se faz importante, uma vez que evita a progressão para a doença ativa, além de diminuir a carga da doença e melhorar o prognóstico dos pacientes, reduzindo a mortalidade pela doença, o que configura uma estratégia fundamental para erradicar a circulação do patógeno e reduzir os casos dessa doença. A terapia preventiva pode ser realizada com o uso do fármaco isoniazida que é considerado simples e eficaz, sendo administrado o uso de 6 a 9 meses. O tratamento é considerado completo quando é realizado em 180 doses do fármaco em um período de até 9 meses. As crianças e adolescentes submetidos à terapêutica preventiva apresentaram um bom prognóstico, com taxa baixa de mortalidade, principalmente, nos primeiros 2 anos após finalizar a terapêutica, e uma boa adesão, além da tolerabilidade (BENOIT VÁSQUEZ *et al.*, 2022; TAHAN *et al.*, 2023).

Há, em algumas regiões do país, um desempenho insatisfatório no controle da doença. A ampliação da cobertura da atenção primária à saúde nos locais onde se constata baixa adesão ao tratamento e abandono da terapêutica é uma

medida que pode auxiliar no aumento das chances de aderir ao tratamento. Outro método é a ampliação da investigação dos casos de indivíduos com contato com a doença, além do estabelecimento de uma terapia diretamente observada, com acompanhamento desses pacientes, a fim de permitir um suporte e reduzir as chances de falha da terapia (PINTO *et al.*, 2022).

A vacina com a BCG ao nascimento é uma forma de prevenção para as formas graves da tuberculose, garantindo certa proteção nas formas pulmonares, meníngeas e disseminadas, principalmente, na infância contra esse patógeno (SANTOS *et al.*, 2024).

No ambiente hospitalar, em casos graves que necessitam de internação, o isolamento do paciente bacilífero é importante para diminuir as chances de infecção de terceiros no âmbito hospitalar, além do manejo adequado das reações adversas e da própria terapia farmacológica para o caso. Outras medidas que podem auxiliar na prevenção é o uso de equipamentos de proteção pessoal, como o uso de máscara N95, tanto para as pessoas que apresentam contato com o paciente doente quanto por parte do próprio paciente (SILVA *et al.*, 2024; ROCHA, 2023).

CONCLUSÃO

Nessa perspectiva, observa-se que há medidas que auxiliam na prevenção e controle da doença. As medidas vão desde identificação e tratamento de modo precoce dos indivíduos que apresentam a doença, com intuito de reduzir a carga bacilar, até a prevenção por meio de tratamento farmacológico dos indivíduos contactantes com esses doentes. Outras medidas que auxiliam na prevenção são uso de máscara, isolamento dos doentes em ambiente hospitalar e manter ambiente arejado e com exposição à luz

solar. A vacina BCG é uma ferramenta importante na redução do risco de formas graves da tuberculose. O estudo apresentou uma limitação

da quantidade de estudos analisados, mas observou-se através da análise que essas medidas têm papel significativo para prevenção e controle da tuberculose pulmonar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENOIT VÁSQUEZ, G.I. *et al.* Barriers and facilitators for isoniazid preventive therapy (IPT) administration in children under 5 years of age in the Dominican Republic. *BMC Infectious Diseases*, v. 22, 2022. doi: 10.1186/s12879-022-07333-2.
- MORAES, L.N.R. *et al.* Fatores associados aos desfechos desfavoráveis de tratamento da tuberculose em idosos no Brasil: uma análise multinomial. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 27, 2024. doi: 10.1590/1981-22562024027.230244.pt.
- PINTO, P.F.P.S. *et al.* Performance evaluation of tuberculosis control in Brazilian municipalities. *Revista de Saúde Pública*, v. 56, 2022. doi: 10.11606/s1518-8787.2022056004020.
- RIO DE JANEIRO (Estado). Secretaria de Saúde. Guia para controle de tuberculose em instituições de acolhimento para população em situação de rua. Rio de Janeiro: Secretaria de Estado de Saúde. 2023.
- ROCHA, E.F. *et al.* Control of pulmonary tuberculosis among the nursing personnel in hospital institutions. *Revista Cubana de Enfermería*, v. 39, 2023.
- SANTOS, P.C.P. *et al.* Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in adult Brazilian health-care workers: a nested clinical trial. *Lancet Infectious Diseases*, v. 24, p. 594, 2024. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00818-6.
- SILVA, B.R. *et al.* O panorama da tuberculose em um hospital terciário: perfil clínico-epidemiológico e aspectos da adesão a pontos estratégicos de um protocolo assistencial. *Clinical and Biomedical Research*, v. 43, p. 439, 2024. doi: 10.22491/2357-9730.134022
- TAHAN, T.T. *et al.* Tuberculosis preventive treatment in children and adolescents: an observational study of secondary data. *Jornal de Pediatria*, v. 99, 2023. doi: 10.1016/j.jped.2023.02.002.
- TAN, Q. *et al.* Integrating early tuberculosis states into contact management in Peru. *JAMA Network Open*, v. 8, 2025. doi: 10.1001/jamanetworkopen.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

Capítulo 7

ESTAFILOCOCOS E ESTREPTOCOCOS: DA COLONIZAÇÃO À DOENÇA

RICARDO OLIVEIRA SILVA¹
MILENY MARQUES RODRIGUES²
JEROCILIO MACIEL DE OLIVEIRA JÚNIOR³

1. Discente - Medicina da Universidade Tiradentes - Campus Estância.
2. Discente - Medicina da Universidade Tiradentes - Campus Estância.
3. Docente - Mestre em Ciências da saúde e Coordenador do curso de Medicina da Universidade Tiradentes - Campus Estância.

Palavras-chave:

Staphylococcus; Streptococcus; Resistência Antimicrobiana.

DOI

10.59290/1271015312

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

Os gêneros de bactérias *Staphylococcus* e *Streptococcus* são classificados como bactérias gram-positivas, com formato de cocos (grãos), os quais podem se estabelecer e multiplicar nos mais diversos ambientes, com ou sem a presença de oxigênio. Sua estrutura capacita a sobrevivência em ambientes secos, tais quais lençóis hospitalares, ou que estão presentes no próprio domicílio (MURRAY *et al.*, 2021).

Essas bactérias existem fisiologicamente na pele humana, além de região da boca, faringe e trato gastrointestinal, possuindo inclusive funções comensais e, de certa forma, até protetoras contra colonização por microrganismos exógenos. Porém, em situações que envolvam quebra de barreira cutânea, imunossupressão induzida por drogas ou doenças, esses seres possuem a capacidade de se voltar contra o próprio indivíduo e se tornar patogênicas, causando graves infecções (BECKER *et al.*, 2024).

As duas bactérias supracitadas possuem importância no que diz respeito à representatividade das infecções no âmbito global e do território brasileiro. A colonização por *S. aureus*, por exemplo, é estimada em cerca de 30% da população humana e pode ser responsável por infecções de corrente sanguínea (ICS), endocardite bacteriana, pele e partes moles, entre outras (TONG *et al.*, 2015). Não tão distante, bactérias da linhagem estreptocócica, como *S. pyogenes* e *S. pneumoniae*, estão entre as grandes causadoras de doenças por agentes etiológicos bacterianos em humanos, sendo responsáveis por faringoamigdalite, piodermite, escarlatina, pneumonia e meningite. É importante salientar que a introdução da vacinação pneumocócica conjugada em diversos países possibilitou diminuição em subtipos cobertos pela imunização,

gerando, no entanto, um aumento correlacionado aos não cobertos (BROUWER *et al.*, 2023; NARCISO *et al.*, 2025).

Perceptivelmente, os grupos bacterianos *Staphylococcus* e *Streptococcus*, juntamente aos seus subtipos, têm importância clínica e um impacto na saúde individual e coletiva. O quadro se agrava ainda mais quando se torna claro que um dos principais fatores relacionados ao aumento da preocupação com esses agentes é a resistência bacteriana presente no cenário atual, chegando a quase 5 milhões de mortes associadas a essa condição, com 1,27 milhões atribuídas propriamente a esse fato. Dentre os seis principais patógenos, estão os *S. aureus* e *S. pneumoniae* (MURRAY *et al.*, 2022). No mundo, de acordo com o *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System Report 2023*, publicado pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2023), existe maior presença de estafilococos *Aureus* Resistente à Meticilina (MRSA) seja de origem comunitária (CA-MRSA) ou hospitalar (HA-MRSA), em detrimento de estreptococos resistentes a algum tipo de antibioticoterapia, o que também é refletido, devido a uma cobertura vacinal disponível para alguns subtipos.

O objetivo desta revisão é entender sobre a importância microbiológica das infecções pelos gêneros bacterianos *Staphylococcus* e *Streptococcus*, bem como sua epidemiologia, fatores de virulência e manifestações clínicas nos indivíduos.

METODOLOGIA

O presente capítulo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, elaborado a partir da busca de artigos científicos indexados nas bases PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Os termos de busca principais, foram: *Staphylococ-*

cus aureus resistance and pathogenesis, Streptococcus pathogenesis, MRSA Brazil Epidemiology, pneumococcal vaccine. Foram incluídos estudos e revisões bibliográficas dos últimos 5 anos (2019-2024), em sua maior parte, com algumas referências de embasamento teórico científico mais antigas, por serem vitais para o entendimento e continuidade do estudo, além de livros-textos como *Microbiologia Médica* (MURRAY *et al.*, 2021) e *Dermatologia Essencial* (BOLOGNA *et al.*, 2021). A seleção priorizou publicações em inglês, português e espanhol, que abordassem aspectos clínico, epidemiológico e de importância médica dos gêneros de bactérias *Staphylococcus* e *Streptococcus*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos microbiológicos e epidemiológicos

As bactérias possuem aspectos que, muitas vezes, permitem sua diferenciação microscópica. De acordo com Murray *et al.* (2021), o grupo do gênero *Staphylococcus* está disposto de forma semelhante a cachos de uvas, e possui grande capacidade de sobrevivência ambiental, muito por conta de seus fatores de virulência através de toxinas e enzimas, as quais acabam gerando uma evasão imune contra o corpo do hospedeiro. Conforme descrito na mesma obra, dentre as espécies de *Staphylococcus*, o destaque especial vai para o *S. Aureus*, frequente nas infecções bacterianas humanas, produzindo proteínas de superfície celular como a proteína A. Também é necessário citar outros subtipos conhecidos como coagulase-negativos, como *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* e *S. lugdunensis*, cuja taxa de infecção é bem inferior em relação ao subtipo *aureus*.

Em 1961 no Reino Unido, foi identificada a primeira cepa de MRSA (JEVONS, 1961). Desde então, tem sido amplamente documentado e é considerado endêmico em grande parte dos

hospitais mundiais, deixando claro que a predominância de sua forma resistente à antibioticoterapia já transpassa gerações e extensões mundiais (NANDHINI *et al.*, 2022). Em uma revisão de literatura realizada no Brasil, a prevalência de MRSA variou de acordo com as regiões estudadas, mostrando disparidade entre Sudeste, Norte e Nordeste do país, por exemplo, porém, possuindo uma média registrada de cerca de 25%, e sendo identificadas 16 linhagens diferentes (GODOI, 2023). No ano de 2024, de acordo com o *Painel de Monitoramento da Resistência Bacteriana* do Ministério da Saúde (BRASIL, 2024), a resistência do agente etiológico *Staphylococcus aureus* em UTI adulta por infecções primárias de corrente sanguínea no Brasil chegou a marca de 53% das amostras coletadas; quando observadas por estafilococos coagulase negativos, os números chegaram até a 74%, consolidando os microrganismos como dois dos três com maior índice de resistência antimicrobiana. Esses dados reforçam a relevância clínica do gênero *Staphylococcus*, sobretudo pela sua resistência crescente em ambientes hospitalares.

De forma semelhante, outro gênero de bactérias que é de extrema importância na prática médica é o dos *Streptococcus*, que possui conformação flexível com características de cocos em cadeia. Segundo Murray *et al.* (2021), as divisões nos subgrupos são de certo modo mais complexas, podendo caracterizá-los nas β -hemolíticas (hemólise completa em ágar), tendo como representantes principais o *S.pyogenes*, que possui fatores de virulência conhecidos, tal qual proteína M, proteína F e enzimas hidrolíticas: estreptoquinase, estreptolisina S e O. Este agente etiológico liga-se intimamente à faringoamigdalite, febre reumática e glomerulonefrite aguda, também caracterizada pela presença de pus. Salienta-se que sua maior prevalência se dá

em crianças, principalmente em países socioeconomicamente não são tão prósperos e com altos índices de baixa nutrição, além de densidade populacional muito acima do usual e péssimas condições de saúde pública, comuns aos séculos passados, tal como observado na industrialização (BARNETT *et al.*, 2021). A maior incidência também é relatada em populações marginalizadas pela sociedade de países desenvolvidos, como aquelas em situação de rua ou usuários de drogas (VALENCIANO *et al.*, 2021). As infecções, apesar de predileção em menor idade, podem ocorrer em qualquer momento da vida, mas as exposições recorrentes e baixa imunidade à tornam mais comuns nessa faixa (EFSTRATIOU & LAMAGNI, 2022).

Outra espécie correlacionada é o *S. agalactiae*. Sua colonização está correlacionada diretamente com o trato vaginal, intestinal, uretral, sendo de vital perigo para o ser humano a colonização nas gestantes que a transpassam pelo canal de parto para o recém-nascido. Além disso, está relacionado diretamente com infecções como sepse neonatal, meningites ou quadros de pneumonias. Possuem mecanismo de virulência conhecido para cada local em que se encontra, como adesinas e pigmento hemolítico na vagina, proteínas alfa C em colo uterino e vesículas de membranas, que permitem o escape de respostas da defesa hospedeira (LIU & LIU, 2022).

Por conseguinte, o grupo *viridans*, α -hemolíticas (hemólise parcial no ágar sangue), tem representação maior através da bactéria *S. pneumoniae*, agente extremamente comum, responsável em sua maioria por infecções como otite média, meningite bacteriana, sinusites e pneumonia. Ao contrário das bactérias supracitadas, possui vacinas aprovadas e utilizadas que englobam diversos subtipos do microrganismo (LIU *et al.*, 2023; CDC, 2019). A virulência do pneumococo está relacionada à pneumolisina

(PLY), proteína de superfície pneumocócica (PspA), proteína de adesão e virulência pneumocócica (PavB) e entre outros (SUBRAMANIAN *et al.*, 2019).

É bem verdade que diferentemente de outros gram-positivos como *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus*, o grupo estreptocócico apresenta um índice de resistência antimicrobiana bem menor que seus pares, porém, isso em nenhum momento refere que ela não existe. Rodríguez *et al.* (2024) afirmam que na América Latina as taxas de bactérias super-resistentes vêm emergindo nos últimos anos em crescente, mesmo após aderência da vacinação pneumocócica pelos países do continente, sendo que os subtipos mais frequentemente associados à resistência foram o 14 para as penicilinas e o 19A para cefalosporinas de terceira geração. Em contrapartida, Knupp-Pereira *et al.* (2024) mostraram variações nos períodos pós e pré-introdução das vacinas conjugadas, refletindo algumas mudanças nas respostas terapêuticas, onde perceberam que os agentes etiológicos bacterianos se mostraram mais suscetíveis à ceftriaxona, penicilinas e ao sulfametoxazol-trimetoprima (sendo contrária à estatística global), embora antibióticos como a clindamicina e a tetraciclina ainda apresentam índices mais elevados de resistência entre os isolados, após a introdução da vacina no programa nacional de imunização. Apesar disso, é primordial salientar que uma maior frequência de resistência já pode ser observada, ainda que, no momento, não seja um problema comparável ao que se vê no combate ao MRSA no Brasil e no mundo.

Patogênese e principais doenças

As bactérias dos gêneros *Staphylococcus* e *Streptococcus* possuem diversos meios de adaptação e invasão tecidual que as fazem aumentar seu grau de patogenicidade frente ao

hospedeiro. Tais microrganismos possuem fatores de virulência que favorecem a adesão, evasão do sistema imune além de destruição tecidual no ambiente propício. Conforme exposto por Murray *et al.* (2021), *Staphylococcus aureus* tem mecanismos que colaboram para seu sucesso patogênico, dentre eles, proteínas que ajudam a adesão bacteriana nos tecidos (proteína A), proteção contra peróxidos por células de defesa (catalase), formação de coágulos através de conversão do fibrinogênio, destruição de lipídios e núcleos (coagulase, lipase e nuclease), degradação do ácido hialurônico que contribui

com sua disseminação (hialuronidase), e conseguem lesar neutrófilos e macrófagos, hemácias, matar células (citotoxinas alfa, beta...). Um agente etiológico tão multifacetado pode ser causa base de diversas doenças piogênicas, tais quais infecções de pele e partes moles (IPPMS). Nelas se englobam impetigo, furúnculo, foliculite e quadros com comprometimento sistêmico mais provável, como pneumonias, endocardites, ICS, artrite séptica e osteomielite (TOUAI-TIA *et al.*, 2025). O **Quadro 7.1** resume as principais manifestações clínicas, populações acometidas com frequência e fatores de virulência correlatos.

Quadro 7.1 Doenças causadas por *Staphylococcus*

Doença	Características clínicas principais	População mais acometida / Observações clínicas
Foliculite	Inflamação superficial do folículo piloso com pápulas ou pústulas; prurido leve ou dor	Adultos e adolescentes; áreas de atrito, umidade ou trauma local
Furunculose	Infecção profunda do folículo piloso formando nódulo doloroso e purulento	Adolescentes e adultos com fatores predisponentes (diabetes, má higiene, imunossupressão)
Impetigo (bolhoso e não bolhoso)	Lesões vesicopustulosas superficiais que evoluem para crostas melicéricas; forma bolhosa por ação de toxinas	Principalmente crianças; áreas expostas da face e membros
Síndrome da pele escaldada estafilocócica	Eritema difuso, descamação e epidermólise; doença sistêmica toxigênica	Lactentes e crianças pequenas; adultos imunocomprometidos
Pneumonia (incluindo necrosante)	Infecção pulmonar aguda; pode evoluir para necrose e empiema; tosse, febre e dispneia	Hospitalizados, imunodeprimidos ou pós-infecção por influenza
Endocardite	Infecção das válvulas cardíacas com febre, sopro e risco de embolias; curso agressivo	Usuários de drogas intravenosas, portadores de próteses valvares e cateteres
Infecção de corrente sanguínea (sepsis)	Presença de <i>S. aureus</i> no sangue; febre, hipotensão e risco de choque séptico	Pacientes hospitalizados, imunossuprimidos, portadores de dispositivos invasivos
Artrite séptica	Infecção aguda das articulações; dor, calor e limitação de movimento	Crianças e adultos com trauma, prótese articular ou infecção hematogênica
Osteomielite	Infecção óssea aguda ou crônica; dor e inflamação local, podendo causar necrose	Crianças (forma hematogênica) e adultos (pós-trauma ou pós-cirurgia)

Doença	Características clínicas principais	População mais acometida / Observações clínicas
Síndrome do choque tóxico	Febre alta, hipotensão, exantema difuso e falência multissistêmica; mediada por superantígenos	Mulheres em idade fértil (uso de tampões) e casos pós-cirúrgicos
Intoxicação alimentar estafilocócica	Vômitos intensos, náuseas e cólicas poucas horas após ingestão de alimentos contaminados	Qualquer faixa etária; surtos alimentares

Segundo Murray *et al.* (2021), o *Streptococcus pyogenes*, β -hemolítico especificamente do grupo A, possui proteínas capazes de bloquear a fagocitose gerada pelo sistema complemento (proteína M e peptidase C5a). A adesão e facilitação da invasão do germe (proteína F) é crucial para sua patogenicidade se tornar completa contra o hospedeiro. Conseguem fazer a lise de hemácias, leucócitos e plaquetas (estreptolisina S e O) e realizam a quebra de fibrina e coágulos (estreptoquinase). Dentre as patologias mais proeminentemente encontradas em associação a esse agente, há a faringite, principalmente em infantojuvenis em idade escolar, variando em cerca de 30% dos casos. Outras doenças como amigdalite, piodermite, escarlatina, celulite, erisipela fasciite necrosante e síndrome estreptocócica do choque tóxico podem ser ocasionadas por este grupo. Ainda assim, vale ressaltar que febre reumática e glomerulonefrite aguda são complicações de infecções prévias pelo microrganismo, depois de latência clínica (PARAJULEE *et al.*, 2024; AVIRE *et al.*, 2021).

Outro β -hemolítico, o *Streptococcus agalactiae*, do grupo B, também possui características associadas à sua patogenicidade, dentre elas, proteção contra fagocitose e da ativação do complemento (cápsula polissacarídea), facilitação da adesão bacteriana no trato gastrointestinal e invasão ao sistema nervoso central (adesina hipervirulenta) (CAMARGO *et al.*, 2024). Essa bactéria engloba doenças que acometem neonatos, tal qual sepse precoce (até 72 horas)

e tardia (>72 horas), meningite neonatal, pneumonia, entre outras (VIEIRA MALAQUIAS *et al.*, 2022).

Por último, a bactéria *Streptococcus pneumoniae* tem mecanismos de virulência bastante interessantes. O mais importante deles confere a esse agente a capacidade de inibir fagocitose das células de defesa hospedeiras (cápsula polissacarídeo) (CHULDE QUINGA, 2024), além da adesão às células hospedeiras e interrupção da opsonização do pneumococo (adesina de superfície pneumocócica A -PsaA e fosforilcolina respectivamente). Impede a inativação bacteriana no muco (protease de IgA) e destruição de células epiteliais e de fagocitose (pneumolisina). As patologias mais correlatas com esse grupo específico são pneumonias, meningites, otites médias e sinusites, além de sepse fulminante em casos específicos, tal qual de pacientes asplênicos (**Quadro 7.2**) (MARQUART, 2021; MURRAY *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Portanto, o cenário das infecções pelos gêneros bacterianos *Staphylococcus* e *Streptococcus* é uma representação real da linha tênue entre colonização e doença, e evidencia o entendimento do processo de saúde-doença. Condições correlatas à imunossupressão, feridas com mucosa exposta ou ambientes hospitalares são vitais na consolidação do patógeno em seu hospedeiro.

Conforme discutido, o risco da infecção nas mais diversas faixas etárias é agravado por condições individuais e coletivas, desde problemas na saúde do indivíduo em específico até condições socioeconômicas desiguais a qual o Estado tem participação crucial. Fatores como higienização pessoal e hospitalar, racionalidade do uso de antimicrobianos e educação em saúde pública são importantes para a diminuição do número de indivíduos acometidos, tal qual evitar maior gravidade dos casos entre a população.

É importante salientar fatores como uso criterioso de antibioticoterapia, vigilância microbiológica, políticas de saúde pública que envolvam o controle das infecções no âmbito hospitalar e ambulatorial, principalmente em relação aos locais com baixo acesso à saúde. Além

disso, as melhoras nos índices socioeconômicos gerais são de grande valia para a contribuição de um melhor resultado contra a referida dificuldade.

Destaca-se, por último, que investimento e apoio a pesquisas científicas, práticas clínicas e prevenção primária, secundária e terciária são ímpares caminhos para o fortalecimento da rede mundial. Apesar disso, é necessário que mais estudos, artigos e vivências clínicas possam ser compartilhadas, visto que o tema das infecções bacterianas tem ganhado muita importância no mundo atual, pela grande resistência atribuída a elas com o passar do tempo. A redução da eficácia terapêutica reforça a urgência de novas estratégias integradas de controle e tratamento.

Quadro 7.2 Doenças causadas por *Streptococcus*

Espécie / Doença	Características clínicas principais	População mais acometida / Observações clínicas
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Grupo A)		
Faringite estreptocócica	Inflamação aguda da orofaringe com dor, febre e exsudato amigdaliano	Crianças e adolescentes; transmissão por gotículas respiratórias
Amigdalite estreptocócica	Inflamação purulenta das amígdalas, podendo evoluir para abscesso periamigdaliano	Crianças e jovens adultos; comum em meses frios
Escarlatina	Faringite associada a exantema eritematoso difuso e língua em framboesa	Crianças de 5 a 15 anos; surtos escolares
Celulite	Infecção do subcutâneo com eritema e dor; margens mal definidas	Adultos e idosos; após ferimentos cutâneos
Erisipela	Infecção cutânea superficial com bordas nítidas e febre	Idosos, diabéticos, linfedema; predomina em membros inferiores
Fasciíte necrosante	Infecção invasiva e destrutiva dos tecidos moles; necrose e toxemia	Adultos com comorbidades; emergência médica
Glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica	Complicação imunológica tardia com hematúria, edema e hipertensão	Crianças: 1–3 semanas após faringite ou impetigo
Febre reumática	Resposta autoimune pós-faringite com cardite e artrite migratória	Crianças e adolescentes; recorrência após reinfeção não tratada

Espécie / Doença	Características clínicas principais	População mais acometida / Observações clínicas
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Grupo B)		
Sepse neonatal precoce	Infecção sistêmica nas primeiras 72 horas de vida com taquipneia e hipotermia	Recém-nascidos; transmissão vertical no parto
Sepse neonatal tardia	Infecção após a 1ª semana de vida; febre e meningite associada	Neonatos hospitalizados ou com contato prolongado
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pneumococo)		
Pneumonia pneumocócica	Febre alta, tosse produtiva e consolidação lobar	Crianças, idosos e imunodeprimidos
Meningite pneumocócica	Febre, rigidez de nuca e alteração do nível de consciência	Lactentes, idosos e pacientes com comorbidades
Otite média aguda	Dor de ouvido, febre e irritabilidade	Crianças pequenas; após infecção viral respiratória
Sinusite bacteriana	Congestão nasal, dor facial e secreção purulenta persistente	Crianças e adultos; pós-resfriado ou alergia nasal

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARNETT, T.C. *et al.* The rise and fall of group A streptococcal diseases. *Lancet Microbe*, v. 2, e9, 2021. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30223-4.
- BECKER, K. *et al.* Pathogenesis of *Staphylococcus aureus*: a review on molecular mechanisms of virulence. *Microbiology Spectrum*, v. 12, 2024.
- BOLOGNA, J.L. *et al.* *Dermatology essentials*. 2. ed. Philadelphia: Elsevier, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Painel de monitoramento da resistência bacteriana no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2024.
- BROUWER, M.C. *et al.* Global epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in the vaccine era: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, v. 23, p. 488, 2023.
- CARMAGO, B. *et al.* Infecções neonatais em decorrência da colonização em gestantes por *Streptococcus agalactiae*. *Revista Brasileira de Ciências Médicas*, v. 1, 2024.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta: CDC, 2019.
- CHULDE QUINGA, A.P. Revisión bibliográfica narrativa: inmunogenicidad y patogenia de polisacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* en grupos de interés durante el periodo 2008–2022 [trabajo de conclusión de curso]. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador, 2024.
- EFSTRATIOU, A. *et al.* Epidemiologia de *Streptococcus pyogenes*. In: FERRETTI, J.J. *et al.*, editors. *Streptococcus pyogenes: biologia básica às manifestações clínicas*. 2. ed. Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center, 2022.
- GODOI, B.K.L. *et al.* Prevalência, distribuição geográfica e diversidade genômica de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA) no Brasil 2012–2022. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2023.
- JEVONS, M.P. “Celbenin”-resistant *Staphylococci*. *British Medical Journal*, v. 1, 1961. doi: 10.1136/bmj.1.5219.124-a.
- KNUPP-PEREIRA, P.A. *et al.* Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* before and after pneumococcal conjugate vaccines in Brazil: a systematic review. *Antibiotics*, v. 13, 2024. doi: 10.3390/antibiotics13010066.
- LIU, L. *et al.* Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*: an updated review. *Microbiology Research*, v. 266, 2023. doi: 10.1016/j.micres.2022.127221.
- LIU, W. & LIU, H. The pathogenesis and virulence factors of group B *Streptococcus*. *Microbial Pathogenesis*, v. 172, 2022.
- MARQUAT, M.E. Pathogenicity and virulence of *Streptococcus pneumoniae*: cutting to the chase on proteases. *Virulence*, v. 12, p. 766, 2021. doi: 10.1080/21505594.2021.1889812.
- MURRAY, C.J.L. *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, v. 399, p. 629, 2022. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- MURRAY, P.R. *et al.* *Medical microbiology*. 9. ed. Edinburgh: Elsevier, 2021.
- NANDHINI, P. *et al.* Recent developments in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) treatment: a review. *Antibiotics*, v. 11, 2022. doi: 10.3390/antibiotics11050606.
- NARCISO, A.R. *et al.* *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, pathogenesis and control. *Nature Reviews Microbiology*, v. 23, p. 256, 2025. doi: 10.1038/s41579-024-01116-z.
- PARAJULEE, P. *et al.* State transitions across the Strep A disease spectrum: scoping review and evidence gaps. *BMC Infectious Diseases*, v. 24, 2024. doi: 10.1186/s12879-023-08888-4.
- RODRÍGUEZ, M.L. *et al.* Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* from invasive pneumococcal diseases in Latin American countries: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, v. 12, 2024. doi: 10.3389/fpubh.2024.1337276.
- SUBRAMANIAN, K. *et al.* Pneumococcal virulence factors and host–pathogen interactions. *Virulence*, v. 10, 2019.
- TONG, S.Y.C. *et al.* *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 28, p. 603, 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2023. Geneva: WHO; 2023.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

Capítulo 8

***CANDIDA AURIS*: VIGILÂNCIA, PREVENÇÃO E MANEJO TERAPÊUTICO FRENTE À RESISTÊNCIA EMERGENTE**

ANA CRISTINA PIRES¹
CAMILLE BURDA DE LIMA¹
FERNANDO JOSÉ VICENZI²
RAFAEL SARAIVA DE ANDRADE RODRIGUES³

1. Discente - Farmácia - Centro Universitário Santa Cruz de Curitiba UniSantaCruz (USC).
2. Farmacêutico Bioquímico, Mestre em Biotecnologia Aplicada à Saúde da Criança e do Adolescente e Docente - Centro Universitário Santa Cruz de Curitiba UniSantaCruz (USC).
3. Farmacêutico, Doutor em Ciências da Saúde e Docente – Centro Universitário Santa Cruz de Curitiba UniSantaCruz (USC) e Faculdades Pequeno Príncipe (FPP).

Palavras-chave:
Candida auris; Prevenção; Terapia.

DOI

10.59290/5020619424

EDITORIA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Candida auris (*C. auris*) é um fungo oportunista do filo Ascomycota, notório por sua multirresistência antifúngica e alta capacidade de disseminação hospitalar, configurando uma ameaça emergente à saúde pública. Descrita pela primeira vez em 2009, no Japão, a partir de uma amostra de secreção do canal auditivo de uma paciente de 70 anos (origem que inspirou o epíteto *auris*, do latim “ouvido”), a espécie apresenta características distintas das demais *Candida*, sobretudo pela associação a surtos persistentes em unidades de terapia intensiva (UTI). Evidências retrospectivas sugerem que já havia sido isolada anteriormente, em 1996, na Coreia do Sul, mas incorretamente identificada (SATOHI *et al.*, 2009). Seu surgimento tem sido atribuído ao uso intensivo de antifúngicos, o que teria favorecido a seleção e a disseminação de cepas resistentes (SANTOS *et al.*, 2023).

Atualmente, *C. auris* já foi identificada em mais de 40 países, sendo associada a surtos de alta letalidade (DU *et al.*, 2020). No Brasil, o primeiro caso foi notificado em 2020, com novos surtos registrados em diferentes estados desde então, levando a ações coordenadas de vigilância e controle (BRASIL, 2025). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) reforça a obrigatoriedade da notificação de casos e adoção de medidas preventivas e serviços de saúde (BRASIL, 2022).

Sua patogenicidade está relacionada à adesão a células hospedeiras, secreção de enzimas hidrolíticas e formação de biofilmes altamente resistentes (SAMORA, 2019; CHAVES *et al.*, 2021). A resistência envolve múltiplos mecanismos, incluindo mutações nos genes ERG11, FKS1 e TAC1b e ação de bombas de efluxo (DU *et al.*, 2020; SANYAOLU *et al.*, 2022). A identificação laboratorial ainda é um desafio,

pois métodos fenotípicos podem confundir a espécie com outras leveduras. Técnicas avançadas, como MALDI-TOF MS e PCR, têm se mostrado eficazes para a identificação rápida e precisa (KATHURIA *et al.*, 2015; BRASIL, 2022; CDC, 2024).

Nesse cenário desafiador, a atuação da equipe multiprofissional de saúde se torna essencial. O farmacêutico hospitalar desempenha um papel estratégico no enfrentamento das infecções por *C. auris*, ao analisar perfis de sensibilidade, selecionar antifúngicos de forma racional e atuar em protocolos de vigilância e farmacovigilância (OMS, 2019; BRASIL, 2020; PEREZ & CLÍMACO, 2023; CFF, 2024). Este estudo tem como objetivo analisar as evidências científicas sobre a emergência de *C. auris*, com foco em sua epidemiologia, resistência, diagnóstico e manejo terapêutico.

MATERIAS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo foi identificar, analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre *C. auris*, com ênfase em seu impacto epidemiológico, estratégias de vigilância, prevenção e manejo terapêutico frente à resistência antifúngica emergente. Essa metodologia permite incluir estudos experimentais e não experimentais, proporcionando visão abrangente e aprofundada do fenômeno investigado.

A questão norteadora foi “Quais são as evidências científicas disponíveis sobre o impacto, vigilância, prevenção e manejo terapêutico de *C. auris* diante da resistência emergente?”. Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas e narrativas, diretrizes clínicas e documentos técnicos em português e inglês, publicados entre 2010 e 2025, abordando aspectos de

epidemiologia, vigilância e resistência antifúngica. Foram excluídos editoriais, cartas, resumos de congresso e duplicações.

As buscas foram realizadas nas bases PubMed, SciELO, LILACS, Scopus, OMS e Ministério da Saúde do Brasil, utilizando descritores controlados (MeSH e DeCS) e termos livres (“*Candida auris*”, “*Candidiasis*”, “*Antifungal Agents*”, “*Drug Resistance*”, “*Fungal*”, “*Surveillance*”, “*Outbreaks*”, “*Epidemiology*”)

combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Os estudos selecionados passaram por triagem de títulos, avaliação metodológica e leitura integral. As informações foram agrupadas em categorias temáticas: epidemiologia, resistência antifúngica, estratégias de vigilância e manejo terapêutico. A análise foi conduzida de forma crítica e descritiva, buscando integrar achados, identificar padrões e lacunas e indicar direcionamentos futuros.

RESULTADOS

Objetivo	Materiais e métodos	Resultados	Discussão	Autores e ano
Relatar o primeiro surto europeu de <i>C. auris</i> e medidas de controle	Estudo observacional em hospital de Londres (2015-2016)	50 casos em 16 meses; 44% infecção provável/comprovada; 18% candidemia	Reforça isolamento de contato, desinfecção específica e triagem ativa	SCHELENZ <i>et al.</i> (2016)
Revisar emergências de resistência e desafios clínicos	Revisão narrativa	Mecanismos de resistência e falhas terapêuticas iniciais	Indica urgência em novos antifúngicos e vigilância rigorosa	SEKYERE (2018)
Caracterizar surto multicêntrico hospitalar na Colômbia	Análise epidemiológica multicêntrica	54 casos inicialmente atribuídos a outras espécies; confirmação molecular foi decisiva	Destaca limitações de métodos fenotípicos e importância de PCR/MALDI-TOF	ARMSTRONG <i>et al.</i> (2019)
Avaliar <i>C. auris</i> como patógeno multirresistente	Monografia de revisão (Universidade de Lisboa)	Descreve surtos, resistência e falhas de identificação	Evidencia necessidade de vigilância e padronização laboratorial	SAMORA (2019)
Compilar biologia, epidemiologia, resistência e virulência	Revisão abrangente (PLOS Pathogens)	Identificação de cinco clados genéticos; mutações em ERG11 e FKS1	Sugere vigilância molecular integrada e novos estudos terapêuticos	DU <i>et al.</i> (2020)
Relatar resistência a três classes antifúngicas (NY)	Série de casos nos EUA	Isolados resistentes a equinocandinas, azóis e polienos	Mostra a gravidade da pan-resistência e necessidade de controle rigoroso	OSTROWSKY <i>et al.</i> (2020)
Relatar <i>cluster</i> neonatal na Colômbia	Série de casos em UTI neonatal	Alta mortalidade; fatores de risco como CVC, NPT e antibióticos prévios	Reforça vigilância neonatal e controle de dispositivos	ALVARADO-SOCARRÁS <i>et al.</i> (2021)
Avaliar infecções em crianças e neonatos	Revisão sistemática	214 casos; 33% neonatos; múltiplos fatores de risco	Sugere protocolos pediátricos específicos	MOIN <i>et al.</i> (2021)
Descrever surto brasileiro associado a termômetros digitais	Estudo de surto hospitalar durante Covid-19	Transmissão via fômites; isolados multissensíveis	Mostra papel de equipamentos compartilhados na disseminação	ALMEIDA JUNIOR <i>et al.</i> (2021)
Avaliar epidemiologia, diagnóstico e condutas	Revisão	Aumento global de casos; variabilidade de resistência	Enfatiza necessidade de infraestrutura diagnóstica e vigilância	AHMAD & ALFOUZAN (2021)

Discutir potencial pandêmico e impacto em saúde pública	Revisão integrativa	Síntese de surtos e falhas diagnósticas globais	Propõe padronização diagnóstica e vigilância no Brasil	CHAVES <i>et al.</i> (2021)
Oferecer visão geral clínica e epidemiológica	Revisão internacional	Resistência frequente a azóis; desafios persistem no diagnóstico	Recomenda fortalecimento do controle de infecções e uso racional de antifúngicos	SANYAOLU <i>et al.</i> (2022)
Atualizar patogênese, virulência e terapias	Revisão narrativa (2009-2022)	Resistência multifatorial e terapias emergentes	Indica MALDI-TOF, PCR e equinocandinas como primeira linha	WATKINS <i>et al.</i> (2022)
Descrever estratégias de manejo clínico	Revisão integrativa brasileira	Evidências de falha com azólicos e sucesso com equinocandinas	Reforça treinamento multiprofissional e protocolos atualizados	SANTOS <i>et al.</i> (2023)

DISCUSSÃO

Candida auris: aspectos gerais

Candida auris (Figura 8.1) é uma levedura que se reproduz por brotamento, apresentando blastoconídeos isolados, em pares ou agrupados. Em condições de cultivo variadas, exibe fenótipos morfológicos ovóides, elipsoidais ou alongados, com dimensões entre 2,5 e 5,0 µm (Figura 8.2). Embora a coloração e morfologia das colônias possam sugerir sua presença, esses parâmetros não são suficientes para uma identificação definitiva, sendo necessários métodos moleculares e espectrométricos para confirmação (CDC, 2024).

Figura 8.1 Placa de cultivo *C. auris*



Fonte: ALSGlobal.

A transmissão de *C. auris* em ambientes hospitalares ocorre, sobretudo, por falhas na hi-

gienização das mãos e no manejo de dispositivos contaminados. O fungo tem sido isolado de múltiplas superfícies, desde áreas de alto contato, como grades de cama, mesas e equipamentos médicos, até superfícies mais distantes, como pisos e janelas, demonstrando sua capacidade de persistir por longos períodos em materiais inertes. Essa resistência ambiental, somada à tolerância a desinfetantes de uso rotineiro, dificulta o controle da disseminação hospitalar (CDC, 2024).

Figura 8.2 Aspecto morfológico *C. auris*



Fonte: BBC.

O controle ambiental eficaz requer a seleção criteriosa de agentes desinfetantes. Estudos demonstram que o hipoclorito de sódio e o peróxido de hidrogênio são os compostos mais eficazes na eliminação de *C. auris*, enquanto o álcool a 70%, o ácido acético e a luz ultravioleta

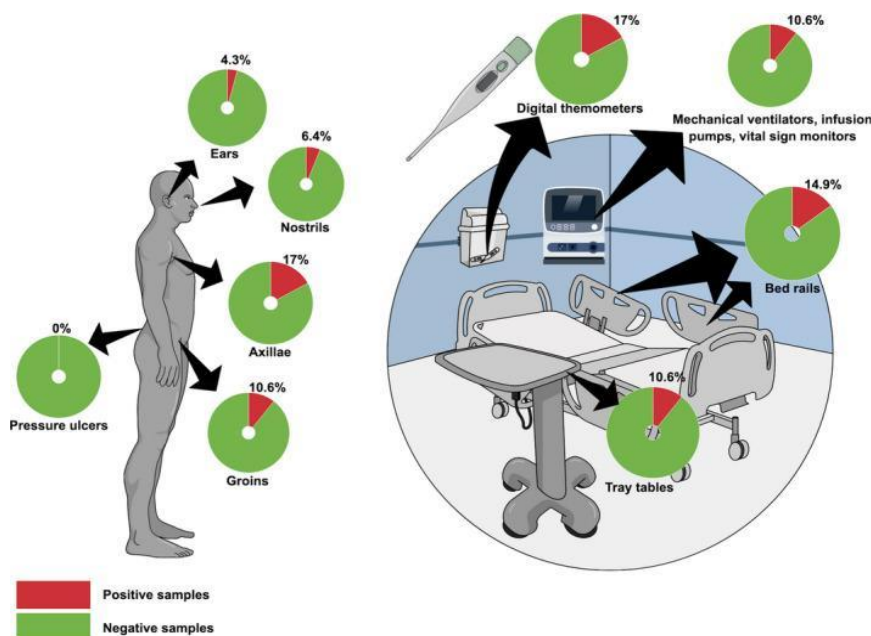
(UV) exibem apenas eficácia moderada. Em contrapartida, desinfetantes à base de quaternário de amônio apresentam baixa efetividade, reforçando a importância da padronização dos protocolos de limpeza e desinfecção com serviços de saúde (BRASIL, 2022).

Fisiopatologia de *C. auris*

A infecção por *C. auris* representa um desafio crescente nos serviços de saúde, devido à sua elevada virulência, resistência a múltiplos antifúngicos e capacidade de persistência ambiental (**Figura 8.3**). Sua patogenicidade está relacionada à resposta imune do hospedeiro, ca-

pacidade de adesão às células hospedeiras, à secreção de enzimas extracelulares, como fosfolipases e proteinases, e à formação de biofilmes em dispositivos médicos e superfícies inanimadas, o que favorece a infecção persistente e invasiva (MACHADO *et al.*, 2021). A transmissão ocorre principalmente pelo contato com superfícies, equipamentos ou pele de indivíduos colonizados. A habilidade do fungo em sobreviver por longos períodos, mesmo após processos de desinfecção, aliada à formação de biofilmes e à tolerância ao calor, explica sua ampla disseminação nosocomial (CHAVES *et al.*, 2021).

Figura 8.3 Resultados de culturas de triagem de *C. auris* entre pacientes em diferentes superfícies inanimadas



Fonte: ALMEIDA JUNIOR *et al.*, 2021.

Entre os principais fatores de risco, destacam-se a ventilação mecânica, nutrição parenteral total, uso prolongado de cateteres venosos centrais, exposição prévia a antibacterianos de amplo espectro e internações em UTIs. Pacientes imunocomprometidos, submetidos a transplantes ou portadores de doenças crônicas, apresentam maior suscetibilidade (OSTROW-

SKY *et al.*, 2020; MACHADO *et al.*, 2021; SANYAOLU *et al.*, 2022).

Clinicamente, a candidíase invasiva causada por *C. auris* se manifesta de forma semelhante a outras infecções fúngicas, com febre persistente não responsiva a antibacterianos. O fungo pode ser isolado de sangue, urina, feridas e dispositivos invasivos, exigindo medidas ri-

gorosas de controle mesmo em casos de colonização (EYRE *et al.*, 2018; CDC, 2024). A resistência simultânea de *C. auris* às principais classes de antifúngicos, azóis, equinocandinas e polienos eleva a mortalidade associada da candidemia, estimada entre 30% e 72% (SANTOS *et al.*, 2023). Assim, a vigilância epidemiológica contínua e o uso racional de antifúngicos são essenciais para reduzir a morbimortalidade associada à infecção (SAMORA, 2019).

Epidemiologia e índices de mortalidade

Desde sua descrição em 2009, *C. auris* se consolidou como um patógeno de ameaça global à saúde pública, reconhecido pela rápida disseminação e resistência a múltiplas classes de antifúngicos. Em 2015, foi documentado o maior surto até então, em Londres, envolvendo 22 casos de infecções de corrente sanguínea, feridas cirúrgicas e do trato urinário, além da colonização de outros 28. No ano seguinte, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) emitiram alerta internacional sobre a gravidade das infecções por *C. auris*, destacando sua associação a elevadas taxas de mortalidade (DU *et al.*, 2020).

Em virtude desse cenário alarmante, o CDC classificou *C. auris* como “ameaça urgente”, e a OMS incluiu a espécie no grupo de prioridade crítica na Lista de Patógenos Fúngicos Prioritários (LPFP), publicada em 2022, que orienta políticas globais de vigilância e pesquisa (OMS, 2022; MISHRA *et al.*, 2023). No Brasil, o primeiro caso confirmado foi relatado em 2020, em um hospital privado de Salvador, na Bahia; seguido por surtos em 2021 e 2022, com destaque para os episódios em hospitais de Recife, em Pernambuco, onde foram registrados os maiores números de casos até o momento. Entre 2023 e 2025, notificações também foram registradas em São Paulo, Rio de Janeiro, Mi-

nas Gerais e Bahia, totalizando 114 casos confirmados no país. Esses eventos ressaltam a necessidade de vigilância ativa e protocolos rigorosos de controle de infecção nos serviços de saúde (BRASIL, 2025).

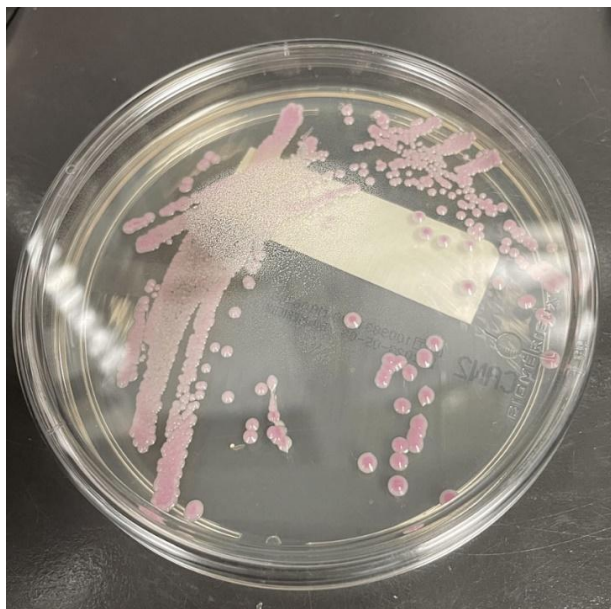
As taxas de mortalidade associadas a *C. auris* variam amplamente (de 30% a 60%), refletindo diferenças nos perfis clínicos e nas condições dos pacientes (ALVARADO-SOCARRAS *et al.*, 2021). Embora a infecção possa acometer: (i) todas as faixas etárias, há maior vulnerabilidade em neonatos; (ii) pacientes com imunossupressão; (iii) uso de cateteres venosos centrais e ventilação mecânica; ou (iv) exposição prolongada a antibacterianos de amplo espectro. Consequentemente, 12 das 16 séries de casos em crianças envolveram UTI neonatal, e 70 dos 214 pacientes (33%) eram neonatos ou crianças nascidas prematuramente. Outros fatores de risco bem estabelecidos para a candidemia em pediatria também foram observados. Entre 135 pacientes com dados disponíveis sobre comorbidades, 94 (70%) apresentavam cateter venoso central, 82 (61%) estavam em nutrição parenteral total, 54 (40%) haviam sido expostos a antibióticos de amplo espectro, 29 (22%) tinham histórico de procedimento cirúrgico recente e 31 (23%) apresentavam deficiência imunológica congênita ou adquirida (OSTROWSKY *et al.*, 2020). Casos pediátricos são frequentemente descritos em UTIs neonatal, reforçando o caráter oportunista e a gravidade da infecção (MOIN *et al.*, 2021).

Identificação de *C. auris*

A identificação de *C. auris* ainda representa um desafio para os laboratórios de microbiologia clínica, sobretudo aqueles que ainda empregam métodos convencionais baseados em tipagem bioquímica. Antes de seu reconhecimento formal em 2009, a espécie era frequentemente confundida com *C. haemulonii* ou até mesmo

com *Saccharomyces cerevisiae*, devido à similaridade fenotípica e à limitação dos sistemas automatizados disponíveis à época (KATHURIA *et al.*, 2015). Para triagem inicial, meios cromogênicos, como o CHROMagar Candida, permitem o isolamento seletivo de espécies do gênero, embora as colônias de *C. auris* apresentem variação de coloração, geralmente branca ou rosada (**Figura 8.4**), e não sejam distintas o suficiente para uma identificação definitiva. A capacidade de crescimento em temperaturas elevadas (40-42°C) pode auxiliar na suspeita laboratorial, mas requer confirmação por métodos moleculares ou espectrométricos (CDC, 2024).

Figura 8.4 Cultura em CHROMagar Candida



Fonte: GRIFFITH *et al.*, 2024.

Mesmo após o estabelecimento taxonômico, diagnósticos incorretos permanecem recorrentes, especialmente em contextos com infraestrutura laboratorial restrita. A dependência de métodos fenotípicos, incapazes de discriminar espécies geneticamente próximas, contribui para erros terapêuticos e contribui para a disseminação de cepas multirresistentes (KATHURIA *et al.*, 2015; CHAN *et al.*, 2022). Um exemplo

emblemático ocorreu em Cartagena, na Colômbia, em 2016, quando um surto inicialmente atribuído a três espécies distintas foi posteriormente confirmado como *C. auris* apenas após análises moleculares (ARMSTRONG *et al.*, 2019).

Diante disso, a incorporação de técnicas diagnósticas sensíveis e específicas é indispensável nos protocolos laboratoriais. Atualmente, os métodos baseados em biologia molecular são considerados o padrão-ouro para diagnóstico preciso. O sequenciamento das regiões D1-D2 do rDNA 28S e da região ITS diferencia *C. auris* de outras leveduras patogênicas. Além disso, testes sindrômicos como o GenMark ePlex BCID-FP e o BioFire FilmArray BCID2, ambos aprovados pela FDA, permitem identificação direta do fungo em hemoculturas positivas, oferecendo diagnóstico rápido e acurado em ambientes clínicos (CDC, 2024). A ANVISA recomenda o encaminhamento de amostras suspeitas aos laboratórios de referência nacionais, incluindo os Laboratórios Centrais (LACEN) de Saúde Pública na Bahia, Paraná, São Paulo, Minas Gerais; (ii) o Laboratório Nacional de Referência em Micoses Sistêmicas (LNRMS); (iii) o Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI); (iv) a Laboratório da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Rio de Janeiro; e (v) o Laboratório Especial de Micologia da Escola Paulista de Medicina (LEMI-UNIFESP) (AHMAD, 2021; BRASIL, 2022).

Resistência antimicrobiana e tratamento de *C. auris*

A resistência antimicrobiana (RAM) constitui um dos maiores desafios da saúde pública contemporânea, resultando da capacidade de microrganismos resistirem aos efeitos de agentes antes eficazes. No caso dos fungos, esse fenômeno tem sido agravado pelo uso indiscriminado de antifúngicos em contextos clínicos e

agrícolas, favorecendo a seleção de cepas multirresistentes (OMS, 2023). A emergência de *C. auris* está inserida nesse cenário global, destacando-se por sua resistência simultânea a múltiplas classes de antifúngicos, inclusive fármacos considerados de última linha. Estimativas apontam que cerca de 40% dos isolados são resistentes a duas ou mais classes, e aproximadamente 4% são pan-resistentes, evidenciando um quadro de preocupação clínica crescente (SANTOS *et al.*, 2023; PEREZ & CLÍMACO, 2023).

Atualmente, existem quatro classes principais de antifúngicos disponíveis para uso clínico, como os polienos, azólicos, equinocandinas e antimetabólitos.

As equinocandinas permanecem como terapia de primeira linha contra *C. auris*, devido à sua alta taxa de efetividade, enquanto a anfotericina B é reservada para casos refratários. Entre os azólicos, o fluconazol apresenta resistência quase universal, ao passo que o posaconazol demonstra maior atividade *in vitro*. Novas moléculas, como ibrexafungerp, rezafungin e manogepix, vêm apresentando resultados promissores, oferecendo alternativas terapêuticas frente a cepas multirresistentes (SANTOS *et al.*, 2023; CDC, 2024). O **Quadro 8.1** resume os principais antifúngicos utilizados contra *C. auris*, seus mecanismos de ação e aspectos relacionados à resistência.

Quadro 8.1 Antifúngicos utilizados contra *Candida auris* e seus mecanismos de ação

Classes	Medicamentos	Mecanismos de ação	Observações sobre resistência
Equinocandinas	Micafungina Anidulafungina Caspofungina	Inibe a síntese do β -(1,3) - D-glicano, essencial para a parede celular fúngica.	Mutações no gene FKS1 podem conferir resistência; ainda assim, é a primeira linha de uso. Apresenta 95% de efetividade. Efetividade de cerca de 84%; ajuste necessário em casos de distúrbio renal.
Poliênicos	Anfotericina B	Liga-se ao ergosterol da membrana, formando poros e promovendo lise celular.	Mutações na via de síntese de ergosterol reduzem a ligação da droga.
Azólicos	Fluconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol Isavuconazol Posaconazol Isavuconazol	Inibe a enzima Citocromo P450-14-alfa-Demetilase (via do ergosterol), afetando a membrana fúngica igual ao fluconazol.	Alta taxa de resistência por bombas de efluxo e alterações na via do ergosterol. Resistência variável; possível recuperação da atividade com sulfametoxazol. Resistência de até 37%; sinergismo com sulfametoxazol em algumas cepas. Maior suscetibilidade entre os azólicos testados. Menor suscetibilidade relatada entre os azólicos.
Tópico	Nistatina (1,5%) + carboximetilcelulose sódica (6%)	Aumenta a adesão e permanência do antifúngico em lesões cutâneas.	Usada em combinação com tratamento sistêmico em casos de acometimento cutâneo.
Outros (em estudo)	Artemeter + Fluconazol Ibrexafungerp, Rezafungin e Manogepix	Artemeter inibe bomba de efluxo; aumenta ação intracelular do fluconazol. Diversos mecanismos (inibição da parede celular, ergosterol, ou bomba de efluxo).	Resultados promissores em modelos experimentais. Drogas em estudo clínico; novas promessas terapêuticas contra cepas multirresistentes.

Fonte: Adaptado de SANTOS *et al.*, 2023.

A contenção da disseminação de *C. auris* depende de vigilância contínua, diagnóstico precoce e notificação imediata à Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). O fun-

go pode permanecer por longos períodos em superfícies e resistir a desinfetantes convencionais, exigindo protocolos rígidos de limpeza e isolamento de pacientes (SCHELENZ *et al.*,

2016; BRASIL, 2022). No contexto hospitalar, o farmacêutico tem papel central nas estratégias de controle e tratamento, atuando na seleção racional de antifúngicos, no monitoramento de perfis de sensibilidade e na farmacovigilância de terapias antifúngicas. Sua atuação junto à CCIH é fundamental para prevenir surtos, reduzir falhas terapêuticas e promover o uso racional de antimicrobianos (BRASIL, 2006; OMS, 2019).

CONCLUSÃO

Candida auris tem se consolidado como um patógeno emergente de elevada relevância clínica e sanitária, configurando-se como um importante alerta epidemiológico em âmbito global e nacional. Suas características biológicas e clínicas, incluindo a capacidade de formar biofilmes, a resistência a múltiplas classes de antifúngicos e a persistência em ambientes hospitalares, conferem-lhe um perfil de alto risco, es-

pecialmente em pacientes imunocomprometidos ou submetidos a longos períodos de internação. As dificuldades diagnósticas, os múltiplos fatores de risco, os desafios terapêuticos e os complexos mecanismos moleculares de resistência tornam o manejo das infecções por *C. auris* particularmente desafiador.

Nesse contexto, o farmacêutico hospitalar desempenha papel estratégico na promoção do uso racional de antifúngicos, na interpretação de perfis microbiológicos, na elaboração de protocolos clínicos e na integração de equipes multiprofissionais voltadas ao controle de infecções. Diante desse cenário, ressalta-se a necessidade de constante atualização técnica e científica dos profissionais de saúde, em especial dos farmacêuticos, como medida essencial para o fortalecimento da vigilância epidemiológica, a adoção de condutas terapêuticas eficazes e a promoção de um cuidado seguro, baseado em evidências e centrado no paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD, S. & ALFOUZAN, W. Candida auris: epidemiology, diagnosis, pathogenesis, antifungal susceptibility, and infection control measures to combat the spread of infections in healthcare facilities. *Microorganisms*, v. 9, p. 807, 2021. doi: 10.3390/microorganisms9040807.
- ALMEIDA JUNIOR, J.N. *et al.* Axillary digital thermometers uplifted a multidrug-susceptible Candida auris outbreak among COVID-19 patients in Brazil. *Mycoses*, v. 64, p. 1062, 2021. doi: 10.1111/myc.13320.
- ALVARADO-SOCARRAS, J.L. *et al.* A cluster of neonatal infections caused by Candida auris at a large referral center in Colombia. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, v. 10, p. 549, 2021. doi:10.1093/jpids/piaa152.
- ARMSTRONG, P.A. *et al.* Hospital-associated multicenter outbreak of emerging fungus Candida auris, Colombia, 2016. *Emerging Infectious Diseases*, v. 25, p. 1339, 2019. doi: 10.3201/eid2507.180491.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alerta de Risco GVIMS/GGTES/Anvisa nº 01/2022: Medidas de prevenção e controle da disseminação de Candida auris em serviços de saúde. Brasília: Anvisa, 2022.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Candida auris: emergência de saúde pública no Brasil. Webinar: Medidas de prevenção e controle de infecções por Candida auris. Apresentação WE-12-22.2ª parte. Brasília: Anvisa, 2022.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alerta de Risco GVIMS/GGTES/DIRE3/Anvisa nº 01/2025: Candida auris – identificação, notificação e medidas de prevenção e controle para os serviços de saúde. Brasília: Anvisa, 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Assistência farmacêutica na gestão municipal do SUS. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Identification of Candida auris. CDC, 27 jun. 2024.
- CHAN, W. *et al.* Induction of amphotericin B resistance in susceptible Candida auris by extracellular vesicles. *Emerging Microbes & Infections*, v. 11, p. 1900, 2022. doi: 10.1080/22221751.2022.2098058.
- CHAVES, Á.G. *et al.* Candida auris: iminência de uma nova pandemia? *Revista Científica Multidisciplinar*, v. 2, e24287, 2021. doi: 10.47820/recima21.v2i4.287.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA - CFF. Farmacêuticos podem atuar em mais de 140 especialidades. Conselho Federal de Farmácia, 18 nov. 2024.
- DU, H. *et al.* Candida auris: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathogens*, v. 16, e1008921, 2020. doi: 10.1371/journal.ppat.1008921.
- EYRE, D.W. *et al.* A Candida auris outbreak and its control in an intensive care setting. *The New England Journal of Medicine*, v. 379, p. 1322, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1714373.
- KATHURIA, S. *et al.* Multidrug-resistant Candida auris misidentified as Candida haemulonii: characterization by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 53, p. 1823, 2015. doi: 10.1128/jcm.00367-15.
- MACHADO, S.G. *et al.* Candida auris: fungo emergente que ameaça a saúde global. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, p. 9673, 2021. doi: 10.34117/bjdv7n1-656.
- MISHRA, S. *et al.* Candida auris: an emerging antimicrobial-resistant organism with the highest level of concern. *The Lancet Microbe*, v. 4, e482, 2023. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00114-3 External Link.
- MOIN, A. *et al.* Candida auris infections among children and neonates: a systematic review. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 40, 2021.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Relatório sobre a resistência antifúngica. Genebra: OMS, 2019.
- OSTROWSKY, B. *et al.* Candida auris isolates resistant to three classes of antifungal medications – New York, 2019. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 69, p. 6, 2020. doi: 10.15585/mmwr.mm6901a2.
- PEREZ, C.B.C. & CLÍMACO, E.C. Candida auris: revisão de literatura de um novo patógeno globalmente emergente. *Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação*, v. 4, 2023. doi: 10.56344/2675-4827.v4n2a2023.9.
- SAMORA, M.A.O. A emergência de Candida auris como agente patogénico multirresistente responsável por surtos de infeção nosocomial [monografia]. Lisboa: Universidade de Lisboa, 2019.
- SANTOS, L.S. *et al.* Manejo clínico da infecção por Candida auris: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Natural Sciences*, v. 5, 2023. doi: 10.31415/bjns.v5i1.172.

SANYAOLU, A. *et al.* Candida auris: uma visão geral da infecção fúngica emergente resistente a medicamentos. *Infection & Chemotherapy*, v. 54, p. 236, 2022. doi: 10.3947/ic.2022.0008.

SATOH, K. *et al.* Candida auris sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiology and Immunology*, v. 53, p. 41, 2009. doi: 10.1111/j.1348-0421.2008.00083.

SCHELENZ, S. *et al.* Primeiro surto hospitalar da Candida auris, uma doença emergente global, em um hospital europeu. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, v. 5, p. 35, 2016. doi: 10.1186/s13756-016-0132-5.

SEKYERE, J.O. Emerging multidrug-resistant Candida auris: clinical challenges and public health threat. *Microbiology Open*, v. 7, e578, 2018. doi: 10.1002/mbo3.578.

WATKINS, R.R. *et al.* Update on the pathogenesis, virulence, and treatment of Candida auris. *Pathogens and Immunity*, v. 7, p. 46, 2022. doi: 10.20411/pai.v7i2.535.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

Capítulo 9

NANOTECNOLOGIA CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE B: ESTRATÉGIAS EMERGENTES DE ENTREGA ANTIGÊNICA PREVENTIVA E TERAPIAS RELACIONADAS



ANTONIO BERNARDO LEITE ROCHA¹
LUCAS MONTEIRO DOS SANTOS¹
JOÃO PEDRO NOVAES KHAZRIK¹
DANIEL COSTA E SILVA¹
DANILO BARBOSA CAMPOS¹
HUAN PABLO SOUSA ALENCAR¹
YGOR FIALHO TORRES¹
THAYS ARAÚJO MENDES¹
ELIZER LUCIANO DA SILVA SOARES¹
GEOVANNA PONTES SILVA¹
MATHEUS RODRIGUES VOGEL¹
HEIDE BAIDA²

1. Discente – Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho.

2. Docente – Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho.

Palavras-chave:

Hepatite B; Nanotecnologia; Terapias Direcionadas.

DOI

10.59290/0011325424

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A hepatite B crônica (HBC) permanece como um dos maiores desafios da hepatologia contemporânea, afetando cerca de 250 milhões de pessoas em todo o mundo e figurando entre as principais causas de cirrose e carcinoma hepatocelular. Apesar dos avanços obtidos com antivirais de alta potência e com o uso de vacinas recombinantes, a erradicação completa do vírus da hepatite B (HBV) ainda é rara. Essa limitação decorre da persistência do DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) no núcleo dos hepatócitos, o qual atua como reservatório estável para a replicação contínua mesmo sob abordagem farmacológica. Assim, a meta terapêutica atual tem se voltado para alcançar a cura funcional, definida pela perda sustentada do antígeno de superfície (HBsAg) e a restauração duradoura da imunidade antiviral (OKADA *et al.*, 2024; WU *et al.*, 2025).

Considerando esse cenário, a compreensão aprofundada dos mecanismos de evasão imunológica promovidos pelo patógeno, como a exaustão de linfócitos T e a tolerância mediada por moléculas inibitórias (PD-1, LAG-3, TIM-3), tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias voltadas à restauração da resposta imune, especialmente do padrão Th1. Nesse cenário, a nanotecnologia desponta como uma ferramenta fundamental na interface entre imunologia, biologia molecular e terapêutica de precisão (QIAL *et al.*, 2021; LAMRAYAH *et al.*, 2023; HU *et al.*, 2024). Entende-se por nanotecnologia o campo científico e tecnológico relacionado à manipulação de materiais em escala nanométrica (entre 1 e 100 nanômetros). Nessa dimensão, partículas podem ser projetadas para apresentar características altamente específicas, sendo utilizadas na atualidade para diversos fins, como carreadores de fármacos, materiais imunogênicos ou sistemas de edição gênica.

Em linhas gerais, o conjunto de artigos aponta cinco eixos principais: (1) nanovacinas contendo antígenos do HBV, (2) vacinas de mRNA em nanopartículas lipídicas, (3) siRNA encapsulados, (4) plataformas de edição gênica e (5) sistemas que reprogramam a resposta imune em interface com a hepatocarcinogênese.

No conjunto, esses avanços evidenciam um novo paradigma terapêutico. Essas plataformas representam, portanto, um caminho viável para a integração de estratégias antivirais, vacinais e imunoterapêuticas. Assim, ao unir biocompatibilidade, especificidade de entrega e estabilidade molecular, a nanotecnologia estabelece as bases de uma nova era, em que a cura definitiva da doença, antes apenas teórica, se aproxima cada vez mais de uma realidade clínica tangível (WEI *et al.*, 2021; OKADA *et al.*, 2024; HU *et al.*, 2024).

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi compilar e analisar os estudos mais recentes em nanotecnologia aplicada à prevenção e tratamento da hepatite B crônica. Considerando a consistência dos resultados e o potencial translacional dos achados disponíveis, faz-se necessário o aprofundamento da investigação científica nesse campo, justificando a presente revisão, que se propõe a sintetizar e discutir os principais avanços descritos na literatura, oferecendo uma visão atualizada das inovações que podem redefinir as estratégias terapêuticas frente à doença.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática, de caráter exploratório e criterioso, fundamentada a partir de uma busca minuciosa nas principais bases de dados em saúde (PubMed, Scopus, ScienceDirect e Web of Science). Estabelecemos nossa indagação de pesquisa com base no modelo PICO, considerando como população-

alvo os portadores de hepatite B crônica, tendo como intervenção os sistemas nanotecnológicos de entrega direcionada e, como comparação, as terapias convencionais utilizadas contra o HBV no Brasil. Por fim, consideramos os seguintes desfechos: aumento da resposta imunológica, clearance de HBsAg, redução de cccDNA e a eficácia terapêutica.

A pesquisa foi norteada pelos descritores controlados (MeSH/DeCS) “*Hepatitis B Virus*”, “*Nanotechnology*”, “*Nanoparticles*”, “*Drug Delivery Systems*” e “*Vaccines*”. Esses descritores foram submetidos a uma busca avançada associada aos operadores booleanos AND, OR e NOT, com a seguinte disposição: *Hepatitis B Virus* OR *Hepatitis B* OR *Hepatitis B, Chronic* AND (*Nanotechnology* OR *Nanoparticles* OR *Drug Delivery Systems* OR *Vaccines* OR *Immunization*). Foram aplicados filtros para artigos publicados entre 2020 e 2025, sem restrição linguística. Os critérios de inclusão contemplaram ensaios clínicos randomizados, estudos pré-clínicos *in vivo* e *in vitro* que investigaram a eficácia da aplicação de nanotecnologia nas vacinas e nas terapêuticas direcionadas ao tratamento da hepatite B. Foram excluídas revisões narrativas, cartas ao editor, textos completos indisponíveis ou com foco temático divergente.

Ao todo, foram selecionados 32 trabalhos que passaram pela triagem de dois revisores independentes, sendo submetidos a três etapas de avaliação cega: leitura de títulos, resumos e textos completos. Como resultado, foram incluídos 17 estudos. Todas as discordâncias entre os avaliadores foram discutidas e resolvidas por consenso, garantindo a integridade do processo e a confiabilidade da revisão, com o objetivo de prevenir vieses. Após a triagem, os dados foram extraídos de forma padronizada, abrangendo as

características metodológicas dos estudos, população, tipo de intervenção, modelos experimentais, além dos desfechos.

A síntese dos achados foi conduzida por meio de uma análise qualitativa que visou encontrar padrões, lacunas, pontos de convergência e discordância dos estudos, em suma, devido à heterogeneidade dos dados uma metanálise tornou-se inviável.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora o Brasil disponha de uma vacina eficaz e de terapias antivirais ofertadas pelo SUS, a hepatite B mantém prevalência estimada de 0,52% da população, com risco relevante de complicações hepáticas. Nesse contexto, o *guia* brasileiro organiza a linha de cuidado em torno de três pilares principais: prevenção (vacinação e profilaxias), diagnóstico e estadiamento, e tratamento com antivirais orais de alta barreira genética (entecavir, tenofovir DF e tenofovir alafenamida) e, em situações específicas, alfapecinterferona. O objetivo do tratamento é suprimir de forma sustentada a replicação viral, reduzir a inflamação e a progressão da fibrose, diminuir o risco de cirrose e CHC e, quando possível, alcançar a cura funcional (BRASIL, 2023).

Apesar da elevada eficiência dos análogos de nucleotídeos na supressão do HBV-DNA, a obtenção da negatificação do antígeno de superfície continua rara, exigindo, em grande parte dos casos, tratamento indefinido, com implicações de custo ao SUS, adesão a longo prazo e monitoramento de segurança renal e óssea, especialmente com tenofovir. Assim, há um descompasso entre o que as terapias convencionais conseguem oferecer e a meta de eliminar a hepatite B como problema de saúde pública até

2030. É nesse “espaço terapêutico” que os estudos com nanotecnologia, analisados nesta revisão, se inserem (BRASIL, 2023).

Vacinas antigênicas em nanopartículas e o lugar delas frente à vacinação convencional

Diversas plataformas nanotecnológicas têm demonstrado eficácia promissora tanto em abordagens terapêuticas quanto profiláticas. As nanovacinas terapêuticas baseadas em lipossomas, polímeros biodegradáveis ou nanopartículas híbridas (HPLNPs) demonstraram elevada imunogenicidade. Elas foram capazes de induzir respostas humorais e celulares intensas, promover a quebra da tolerância imunológica e estimular a produção de anticorpos neutralizantes anti-HBs e anti-HBe. A combinação entre antígenos virais e adjuvantes nanotecnológicos, como CpG, TLR ou agonistas STING, evidenciou capacidade de reverter a exaustão das células T e restaurar a produção de citocinas antivirais, como IFN-gama (QIAO *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2025; LAMRAYAH *et al.*, 2023; HU *et al.*, 2024; LIU *et al.*, 2023; CHEN *et al.*, 2025).

O PCDT brasileiro tem na vacinação universal, incluindo dose ao nascimento, esquema em três doses e estratégias de resgate em adultos vulneráveis, um dos principais instrumentos de prevenção. Entretanto, mesmo com vacinas recombinantes de HBsAg amplamente disponíveis, permanecem pacientes não responsivos, pessoas nunca alcançadas pelos programas de imunização e, sobretudo, um grande contingente de indivíduos que já vivem com infecção crônica e não se beneficiam das vacinas atuais (BRASIL, 2023).

As nanovacinas avaliadas nos estudos pré-clínicos e no ensaio clínico randomizado dialogam diretamente com essas lacunas. Qiao *et al.*

(2021) desenvolveram uma nanovacina baseada em quitosana/heparina carregando HBsAg, HBeAg e CpG, capaz de ser drenada eficientemente para linfonodos, ser captada por células dendríticas e quebrar a tolerância em modelos murinos crônicos, com eliminação de HBsAg em cerca de 90% dos animais e soroconversão de anti-HBs em 80%, além de memória de longa duração. Já Lamrayah *et al.* (2023) utilizaram nanopartículas de ácido polilático contendo o peptídeo dPreS1 e um agonista TLR1/2, gerando resposta humoral neutralizante duradoura por pelo menos um ano em camundongos.

Na fronteira entre pesquisa e prática clínica, Wei *et al.* (2022) testaram uma nanovacina lipossomal terapêutica em 360 pacientes com hepatite B crônica. A formulação de 900 µg atingiu taxa de soroconversão de HBeAg quase duas vezes maior que o placebo (38,8% vs 20,2%), com efeito duradouro e ausência de recidiva após o fim do regime. Esses resultados contrastam com o PCDT, em que a soroconversão de HBeAg com entecavir ou tenofovir é desejada, mas muitas vezes tardia ou incompleta, e a perda de HBsAg é rara mesmo após anos de terapia (BRASIL, 2023).

Para a realidade brasileira, nanovacinas terapêuticas poderiam, em tese, encurtar ou mesmo finalizar o tratamento em subgrupos selecionados, reduzindo a necessidade de uso vitalício de análogos de nucleotídeos e, por consequência, o custo acumulado para o SUS e a exposição prolongada a potenciais efeitos adversos. Entretanto, trata-se de tecnologias ainda em fase inicial, com apenas um ensaio clínico publicado, sem dados de custo-efetividade e sem avaliação em populações típicas do SUS (comorbidades, coinfeções, desigualdades regionais) (WEI *et al.*, 2022).

Vacinas de RNA mensageiro encapsulado em nanopartículas lipídicas: entre prevenção e imunoterapia

Paralelamente, os sistemas baseados em RNA mensageiro encapsulado em nanopartículas lipídicas (mRNA-LNP) revolucionaram o conceito de imunização e tratamento antiviral. Ensaio pré-clínicos demonstraram que vacinas de mRNA-LNP codificando antígenos do HBV ou moléculas imunomoduladoras, como interleucina-21 (IL-21), podem induzir depuração viral, soroconversão anti-HBs e restauração de respostas celulares polifuncionais, tanto em modelos de infecção aguda quanto crônica (ZHANG *et al.*, 2025; CHEN *et al.*, 2023; DE POOTER *et al.*, 2024).

Essas vacinas representam uma plataforma já validada em larga escala pela pandemia de Covid-19, mas ainda experimental para hepatite B. Na triagem desta revisão, o estudo de Imeres *et al.* (2025) mostra que vacinas mRNA-LNP contra HBsAg induzem resposta humoral e celular robusta em modelos preventivos, superando vacinas convencionais, e, em modelos crônicos, reduzem marcadores virais e melhoraram o controle imunológico.

Do ponto de vista do PCDT, essas vacinas poderiam atuar em dois níveis. No plano preventivo, podem oferecer alternativa futura para grupos que respondem mal à vacina recombinante tradicional (como imunossuprimidos ou pessoas com DRC), contemplados no protocolo com esquemas vacinais diferenciados e reforços frequentes. No plano terapêutico, abrem uma perspectiva que hoje simplesmente não existe na diretriz nacional: a de uma “imunoterapia ativa” com potencial de induzir cura funcional ou, pelo menos, permitir a suspensão planejada dos análogos de nucleotídeos em maior proporção de pacientes (BRASIL, 2023).

A experiência recente do Brasil com mRNA para Covid-19 mostra que o país consegue incorporar vacinas de alta complexidade tecnológica, mas também evidencia desafios de custo, cadeia de frio e dependência de importação. A adoção de vacinas mRNA-LNP contra HBV no SUS, se um dia forem aprovadas, exigirá análise cuidadosa de custo-efetividade frente à vacina recombinante de baixo custo já disponível e aos antivirais orais consolidados (BRASIL, 2023).

O siRNA e o silenciamento gênico: complementaridade com terapias de primeira linha

De forma semelhante, o encapsulamento de siRNA em lipídios ionizáveis, incluindo os lipídios emergentes como o FS01, tem proporcionado supressão prolongada da expressão viral, elevada eficiência de entrega aos hepatócitos e excelente perfil de segurança, superando formulações lipídicas convencionais (OKADA *et al.*, 2024; WU *et al.*, 2025; GUO *et al.*, 2025).

O tratamento preconizado hoje no país não possui atuação direta sobre o cccDNA e apresenta recuperação parcial da resposta imune específica anti-HBV. Os estudos com siRNA encapsulados em nanopartículas lipídicas, como o trabalho de Okada *et al.* (2024), propõem um mecanismo complementar: reduzir a expressão do cofator DOCK11, essencial para manutenção do cccDNA, resultando em queda significativa dessa forma episomal do vírus em modelos murinos, com melhor perfil de segurança do que outras abordagens de silenciamento.

Embora ainda distantes da prática clínica, esses dados sugerem que, no futuro, regimes combinados poderiam associar análogos de nucleotídeos disponíveis e padronizados no SUS a ciclos finitos de siRNA em LNP para redução mais intensa e rápida de antígeno e cccDNA. Em termos práticos, isso poderia permitir: ma-

ior taxa de perda de HBsAg, possibilidade de suspender o antiviral oral em maior número de pacientes, e redução do risco de reativação em contextos altamente relevantes para o PCDT, como uso de terapia imunossupressora e transplantes (BRASIL, 2023).

Edição gênica entregue por nanopartículas: além da supressão, mirar o reservatório

As inovações mais recentes incluem o uso de tecnologias de edição gênica como CRISPR/Cas e TALENs, encapsuladas em nanopartículas lipídicas sintetizadas por microfluídica. Essas plataformas demonstraram capacidade de inativar o cccDNA e suprimir a replicação do HBV em células humanas e modelos murinos, sem induzir citotoxicidade relevante (SMITH *et al.*, 2025; SUZUKI *et al.*, 2021).

Em um cenário brasileiro, essa estratégia poderia redefinir o conceito de "tratamento definitivo" para subgrupos de maior risco, como pacientes cirróticos jovens, candidatos a transplante hepático ou indivíduos com alto risco de reativação por imunossupressores potentes. Contudo, os desafios regulatórios, éticos e logísticos são substanciais: necessidade de elevada precisão para evitar edições *off-target*, custo muito superior às terapias atuais do SUS e infraestrutura laboratorial avançada para produção e controle de qualidade dessas plataformas.

Nanotecnologia como moduladora do microambiente imune e tumoral

Alguns artigos extrapolam o controle viral estrito e focam na modulação do microambiente hepático e tumoral. O estudo de Hu *et al.* (2024) mostra que uma nanovacina linfonodo-alvo com agonista STING (PP-SG) é capaz de reverter características de exaustão de células T em murinos crônicos, com regulação negativa de PD-1, LAG-3 e TIM-3 e aumento da produção

de IFN, promovendo eliminação do HBV e proteção duradoura contra reinfeção. Já Zhang *et al.* (2025) utilizaram nanopartículas miméticas da matriz extracelular para entregar inibidores de SIRT1 a macrófagos M2, reduzindo sinais pró-tumorais e a hepatocarcinogênese em modelo de hepatite B crônica. Além disso, nanocomplexos de fosfato de cálcio conjugados a anticorpos anti-F4/80 reforçam o potencial de terapias direcionadas ao fígado, otimizando o transporte de agonistas de TLR3 e outros agentes antivirais às células de Kupffer e ao endotélio sinusoidal hepático (DU *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2025).

Esses achados dialogam com preocupações centrais do PCDT, que enfatiza o rastreamento de CHC em pacientes com cirrose e a importância de monitorização contínua mesmo após controle virológico. Na prática brasileira, em que o diagnóstico de CHC ainda é frequentemente tardio e o acesso a terapias oncológicas avançadas é desigual, intervenções que reduzam a inflamação crônica, a fibrose e a polarização M2 podem ter impacto relevante em desfechos de longo prazo, ainda que, no momento, isso seja uma perspectiva teórica derivada de modelos animais.

Considerações finais

Em síntese, quando colocamos lado a lado as diretrizes brasileiras atuais e as estratégias nanotecnológicas revisadas, observa-se um contraste marcante: de um lado, terapias de alta eficácia virológica, mas predominantemente supressoras, com horizonte de uso crônico e foco em evitar complicações; de outro, plataformas experimentais que visam reeducar o sistema imune, atacar reservatórios virais e remodelar o microambiente hepático, com a ambição de alcançar cura funcional em proporções muito superiores às obtidas hoje. Para o contexto do

SUS, a mensagem central não é substituir as recomendações do PCDT, mas reconhecer que as tecnologias analisadas apontam caminhos complementares. A curto prazo, o *guideline* brasileiro seguirá fundamentado em análogos de nucleotídeos, interferon em situações selecionadas e forte aposta em vacinação e prevenção. A médio e longo prazo, nanovacinas terapêuticas, vacinas mRNA-LNP, siRNA encapsulados e plataformas de edição gênica poderão ser incorporadas, se demonstrarem segurança, eficácia e custo-efetividade em populações semelhantes à brasileira. Assim, a nanotecnologia contra o HBV não deve ser vista como alternativa distante e desconectada da realidade nacional, mas como um conjunto de ferramentas em desenvolvimento que, no futuro, pode ser integrado de forma racional à linha de cuidado do Ministério da Saúde, especialmente para aqueles pacientes tratados corretamente segundo o PCDT, mas que permanecem em risco de progressão, reativação ou hepatocarcinoma (BRASIL, 2023).

CONCLUSÃO

A análise integrada das evidências apresentadas demonstra que a nanotecnologia representa um avanço inovador no enfrentamento da

hepatite B crônica, oferecendo soluções que superam limitações estruturais das terapias hoje adotadas nas diretrizes nacionais. As plataformas nanotecnológicas emergem como ferramentas capazes de atuar em múltiplos níveis da patogênese do HBV, combinando supressão viral, modulação imunológica e, de forma inédita, intervenções direcionadas ao reservatório genômico do vírus.

Essas inovações mostram grande potencial no tratamento dessa condição. Elas ajudam a restaurar a imunidade, reduzem a carga viral, interferem no cccDNA e podem levar a terapias com potencial curativo. Além disso, nanopartículas modulam inflamação e processos tumorais, trazendo benefícios importantes para prevenir complicações hepáticas.

Em síntese, o conjunto das estratégias discutidas neste capítulo aponta para uma transformação gradual, porém profunda, no manejo da hepatite B crônica. Com validação clínica adequada, essas estratégias têm potencial real de transformar a eliminação funcional do vírus, hoje um objetivo desafiador, em um resultado concreto e alcançável na prática médica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Ministério da Saúde Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de hepatite B e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- CHEN, L. *et al.* A galactose-engineered dual-responsive nanocarrier for ASO/CRISPR-Cas9 delivery to inhibit HBV replication. *Advanced Healthcare Materials*, 2025. doi: 10.1002/adhm.202502835.
- DE POOTER, D. *et al.* mRNA therapeutic vaccine for hepatitis B demonstrates immunogenicity and efficacy in the AAV-HBV mouse model. *Vaccines*, v. 12, p. 237, 2024. doi: 10.3390/vaccines12030237.
- DU, Y. *et al.* Delivery of toll-like receptor 3 ligand poly(I:C) to the liver by calcium phosphate nanoparticles conjugated with an F4/80 antibody exerts an anti-hepatitis B virus effect in a mouse model. *Acta Biomaterialia*, v. 133, p. 297, 2021. doi: 10.1016/j.actbio.2021.01.045.
- GUO, K. *et al.* A novel ionizable lipid with comprehensive improvements in transfection potency, immune profile and safety of lipid nanoparticle. *Journal of Controlled Release*, v. 386, p. 114126, 2025. doi: 10.1016/j.jconrel.2025.114126.
- HU, Y. *et al.* Lymph node-targeted STING agonist nanovaccine against chronic HBV infection. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 81, p. 372, 2024. doi: 10.1007/s00018-024-05404-y.
- IMERES, M.J. *et al.* mRNA-LNP vaccines against hepatitis B virus induce protective immune responses in preventive and chronic mouse challenge models. *Molecular Therapy*, v. 33, p. 4156, 2025. doi: 10.1016/j.ymthe.2025.06.027.
- LAMRAYAH, M. *et al.* Induction of a strong and long-lasting neutralizing immune response by dPreS1-TLR2 agonist nanovaccine against hepatitis B virus. *Antiviral Research*, v. 209, p. 105483, 2023. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105483.
- LIU, X. *et al.* Potentiating humoral and cellular immunity using a novel hybrid polymer-lipid nanoparticle adjuvant for HBsAg-VLP vaccine. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 21, p. 441, 2023. doi: 10.1186/s12951-023-02116-6.
- OKADA, H. *et al.* Lipid nanoparticle-encapsulated DOCK11-siRNA efficiently reduces hepatitis B virus cccDNA level in infected mice. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*, v. 32, p. 101289, 2024. doi: 10.1016/j.omtm.2024.101289.
- QIAO, D. *et al.* Engineered therapeutic nanovaccine against chronic hepatitis B virus infection. *Biomaterials*, v. 269, p. 120674, 2021. doi: 10.1016/j.biomaterials.
- SHEN, Z. *et al.* Lipid nanoparticle-mediated delivery of IL-21-encoding mRNA induces viral clearance in mouse models of hepatitis B virus persistence. *Journal of Medical Virology*, v. 95, e29062, 2023. doi: 10.1002/jmv.29062.
- SMITH, T. *et al.* Lipid nanoparticle-encapsulated TALEN-encoding mRNA inactivates hepatitis B virus replication in cultured cells and transgenic mice. *Viruses*, v. 17, p. 1090, 2025. doi: 10.3390/v17081090.
- SUZUKI, Y. *et al.* Lipid nanoparticles loaded with ribonucleoprotein-oligonucleotide complexes synthesized using a microfluidic device exhibit robust genome editing and hepatitis B virus inhibition. *Journal of Controlled Release*, v. 330, p. 61, 2021. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.12.013.
- WEI, L. *et al.* Efficacy and safety of a nanoparticle therapeutic vaccine in patients with chronic hepatitis B: a randomized clinical trial. *Hepatology*, v. 75, p. 182, 2022. doi: 10.1002/hep.32109.
- WU, H. *et al.* Self-assembling protein nanoparticle platform for multivalent antigen delivery in vaccine development. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 676, p. 125597, 2025. doi: 10.1016/j.ijpharm.2025.125597.
- ZHANG, H. *et al.* Nanoparticle-mediated SIRT1 inhibition suppresses M2 macrophage polarization and hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 23, p. 385, 2025. doi: 10.1186/s12951-025-03447-2.
- ZHANG, J. & WU, Y.Z. Progress of therapeutic vaccinations for chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, v. 29, p. 631, 2021. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20210710-00332.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

Capítulo 10

HIV E AIDS: MECANISMOS IMUNOLÓGICOS E PATOGÊNESE

ANELISE PILAR FERREIRA¹
CLARISSA MARTINS LEAL SCHREKKER¹
JULIA CERIOLI PAGANIN¹
KALEB MORAIS INÁCIO DOS SANTOS¹
KATLYN RACHO SCHMIDT¹
JOÃO VITOR BENVEGNUM EFEL¹
MURILO MARTINI²
CEZAR VINÍCIUS WURDIG RICHE²

1. Discente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil.
2. Docente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

Palavras-chave:
HIV; AIDS; Patogênese.

DOI

10.59290/2221891027

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) representa um dos modelos mais estudados de infecção persistente em humanos, caracterizando-se por um curso de doença que varia desde infecção assintomática até imunodeficiência grave, conhecida como síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Sua patogênese envolve uma complexa interação entre o vírus, células do sistema imune e fatores do hospedeiro, dinâmica que culmina na depleção progressiva de linfócitos CD4⁺ T e no comprometimento funcional do sistema imunológico.

Os mecanismos imunológicos do HIV englobam tanto as respostas que tentam controlar a infecção, como a imunidade inata e adaptativa, quanto os processos que contribuem para o dano imunológico e a progressão da doença. Dentre estes, destacam-se infecção direta de células suscetíveis, ativação e morte celular (tanto das células infectadas quanto de células não infectadas por efeito indireto), evasão imunológica viral, disfunção imunológica (incluindo deterioração de respostas B e T) e inflamação crônica. Além disso, a barreira mucosal comprometida, a translocação microbiana e o papel das citocinas pró-inflamatórias têm sido reconhecidos como fatores decisivos na progressão do HIV para AIDS.

Este capítulo aborda, em primeiro lugar, os alvos celulares do HIV, incluindo CD4⁺ T, macrófagos e células dendríticas, bem como os receptores e corretores que mediam a entrada viral. Em seguida, explora os mecanismos de depleção de células CD4⁺ (diretos e indiretos), a disfunção imunológica associada e o papel da ativação imune persistente e inflamação na patogênese. Finalmente, serão discutidos os determinantes clínicos e moleculares que influenciam a variabilidade de progressão da doença.

O objetivo do estudo é analisar a interação do HIV com o sistema imunológico humano, levando à destruição dos linfócitos T CD4⁺ e ao desenvolvimento da AIDS, ressaltando os principais mecanismos imunológicos e a importância do diagnóstico precoce para o manejo adequado da doença.

MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, cujo objetivo é analisar e sintetizar os mecanismos imunológicos e patogênicos do HIV e da AIDS. A coleta de dados foi realizada nas bases de dados *Google Scholar*, *Web of Science*, Ministério da Saúde (Governo Federal do Brasil), EBSCO e Periódicos da CAPES, sendo selecionada pela sua relevância para a temática. Os comandos booleanos utilizados foram “Patogenia” AND “HIV” OR “AIDS” e seus equivalentes em inglês. Desta busca, foram encontrados 22.820 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, revisão sistemática e meta-análise, 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 522 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados e posteriormente selecionados 30 artigos para redação deste trabalho. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, etiologia, fatores imunológicos e infecciosos, patogenia, quadro clínico, exames diagnósticos e tratamento.

EPIDEMIOLOGIA

Em 2024, o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) estimou que 40,8 milhões de pessoas viviam com HIV em 2024, maior número já registrado desde o início da epidemia em 1980. Paralelamente, 1,3 milhão de pessoas que adquiriram HIV foram registradas em âmbito global, representando 40% de redução anual de novos casos desde 2010 (UNAIDS, 2024). No Brasil, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação de 2024 (SINAN), foram notificados 46.495 casos de HIV no país em 2023, com uma média anual de 36 mil novos casos nos últimos seis anos. Ademais, a mortalidade por AIDS caiu 54% no mundo desde 2010 e 32,9% no Brasil na última década (UNAIDS, 2024).

A distribuição epidemiológica do HIV é desigual e heterogênea entre populações (SILVA *et al.*, 2017). Inicialmente, o principal grupo de risco incluía homens que faziam sexo com homens, pessoas que exerciam o trabalho sexual, pessoas que usavam drogas injetáveis, pessoas trans e de gênero diverso e pessoas privadas de liberdade (OPAS, 2025). Contudo, no transcorrer das décadas, nota-se uma alteração progressiva no padrão de incidência, passando a abranger diferentes segmentos sociais. Sendo assim, em 2020, o sexo feminino representou metade das novas infecções globalmente e 63% na África Subsaariana (OPAS, 2025). No Brasil, a razão de casos entre homens e mulheres passou de 14:10 em 2007 para 27:10 em 2023, indicando maior crescimento da epidemia entre homens (BRASIL, 2024).

No que tange a grupos etários, no Brasil, a maior concentração é entre 25 a 39 anos. Observou-se, porém, crescimento de casos na faixa etária de 60 anos, com aumento de 33,9% em relação a 2015. Ademais, entre mulheres com

50 anos ou mais, o percentual elevou-se cerca de 10% na última década (BRASIL, 2024).

Analisando a distribuição racial, até 2015, a maior proporção de casos no Brasil foi entre a população branca. Contudo, nos anos subsequentes, observou-se um aumento significativo nas notificações em indivíduos negros (pretos e, em maior medida, pardos). Assim, em 2023, a população negra representou 63,2% dos casos.

No Brasil, em 2023, a transmissão sexual foi predominante em todas as regiões, correspondendo a 78,3%, entre homens e a 84,3% entre mulheres. Entre os homens, destacou-se a exposição de homens que fazem sexo com homens, enquanto no sexo feminino, a principal exposição foi a prática heterossexual (BRASIL, 2024). Por fim, a transmissão associada ao uso de drogas injetáveis manteve-se baixa, representando cerca de 2,0% em 2023.

ETIOLOGIA

A etiologia da infecção pelo HIV deve ser compreendida como uma construção que possui múltiplas escalas e fatores, que descreve os fatores necessários e suficientes para que o patógeno emergja, estabeleça-se e consiga iniciar a infecção em um hospedeiro humano. Nesta seção, priorizamos a análise dos fundamentos biológicos e das condições que tornam o vírus competente e o indivíduo suscetível, que engloba os determinantes virais, os mecanismos biológicos de infecção e replicação, as respostas imunitárias do hospedeiro e os determinantes sociais, comportamentais e estruturais que modulam a exposição e a vulnerabilidade (OPAS, 2025). Mais do que a simples identificação do agente etiológico, a etiologia do HIV envolve a análise das interações entre propriedades intrínsecas do vírus, tropismo celular, plasticidade genética e capacidade de geração de quasipes-

cies, mecanismo de transcriptase reversa e integração no genoma do hospedeiro, mecanismos moleculares e celulares de entrada e disseminação (CDC, 2014) e fatores do hospedeiro e do contexto social que modulam o risco de aquisição e de transmissão.

Origem e evolução biológica do HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) integra a família Retroviridae, subfamília Orthoretrovirinae, e pertence ao gênero Lentivirus, cujos patógenos caracterizam-se por infecções crônicas de progressão lenta e por elevada plasticidade genética (BUTTÒ *et al.*, 2010). Duas espécies principais infectam humanos: HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é o responsável pela vasta maioria dos casos globais e apresenta maior transmissibilidade e potencial patogênico (OMS, 2021). É filogeneticamente organizado em quatro grupos (M, N, O e P) sendo o Grupo M (Major) o mais disseminado mundialmente e subdividido em diversos subtipos (A a K e formas recombinantes circulantes) (OMS, 2021). O HIV-2, em contraste, permanece mais restrito à África Ocidental e exibe menor eficiência de transmissão e evolução mais lenta (UNAIDS, 2025).

Ambas as espécies surgiram a partir de eventos independentes de transmissão zoonótica envolvendo vírus da imunodeficiência simia (SIV) circulantes em primatas não humanos na África (UNAIDS, 2025). Evidências filogenéticas robustas indicam que o HIV-1 originou-se do SIVcpz, encontrado em chimpanzés *Pan troglodytes troglodytes*, enquanto o HIV-2 deriva do SIVsmm, isolado de mangabeys fuliginosos (*Cercocebus atys*), que habitam regiões como Senegal, Guiné e países adjacentes (WHO, 2021). Esses eventos zoonóticos provavelmente ocorreram múltiplas vezes, favorecidos por condições ecológicas e comportamentais específicas.

A interação entre humanos e animais, especialmente no contexto da caça, manipulação de carcaças ou consumo de carne de animais silvestres, é considerada o contexto mais plausível para a exposição inicial ao SIV e subsequente adaptação viral ao hospedeiro humano (UNAIDS, 2025). A capacidade de certos SIVs de superar barreiras interespecíficas, estabelecer infecção produtiva e adquirir mutações permissivas constitui um elemento etiológico central, visto que demonstra que o HIV evolui por meio de um processo contínuo e dinâmico, no qual recombinação, mutação e seleção atuam de forma integrada para permitir a transição de um vírus símio para um patógeno humano altamente adaptado (OPAS, 2025).

Mecanismos biológicos de entrada e disseminação

O estabelecimento da infecção depende de mecanismos moleculares e celulares precisos que determinam a capacidade do vírus de atravessar barreiras epiteliais, alcançar células permissivas e estabelecer um foco inicial de replicação (BARTON *et al.*, 2023). A porta de entrada do HIV é frequentemente a mucosa (anal, vaginal ou oral), onde o vírus encontra as células-alvo. A infecção inicial é facilitada por microlesões na mucosa, decorrentes de atividade sexual, inflamação preexistente ou infecções sexualmente transmissíveis, que expõe o tecido linfóide submucoso, aumentando substancialmente a vulnerabilidade (BRASIL, 2018).

Após o contato com a mucosa, o HIV utiliza mecanismos de tropismo viral, onde utiliza a glicoproteína de envelope (gp120) para interagir com o receptor primário CD4, assim induz uma mudança conformacional que expõe domínios que interagem com um dos correceptores, primariamente CCR5 (cepas R5) ou CXCR4 (cepas X4) e desencadeia a fusão mediada pela gp41, permitindo a entrada do capsídeo viral no

citoplasma da célula hospedeira (GUARNER, 2017). A presença de inflamação ou infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) prévias aumenta a concentração de células-alvo (linfócitos T CD4⁺ ativados e células dendríticas) na mucosa, elevando drasticamente o risco de infecção (SMITH *et al.*, 2024). A carga viral do indivíduo-fonte é um determinante etiológico crucial; a transmissão é significativamente mais provável durante a fase aguda da infecção, quando a replicação viral é intensa e a carga viral atinge picos elevados (FIEBIG *et al.*, 2003).

Um aspecto determinante da etiologia viral é o papel das células dendríticas, que capturam partículas virais via receptores como DC-SIGN e podem transportar o vírus intacto para os linfonodos regionais, promovendo a disseminação trans-infecciosa para linfócitos T CD4⁺. Esse processo ocorre mesmo na ausência de infecção produtiva dessas células, caracterizando uma etapa crítica de amplificação local da carga viral (BARTON *et al.*, 2023).

Embora distintos contextos de exposição possam variar quanto ao risco relativo, os três principais mecanismos de transmissão são a transmissão sexual, a transmissão sanguínea (parenteral) e a transmissão vertical (materno-infantil) (CDC, 2014; OMS, 2021). A via sexual permanece como o modo de transmissão predominante no Brasil e no mundo, sendo responsável por 78,3% dos casos em homens e 84,3% em mulheres em 2024, segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2024). A transmissão sanguínea sofreu declínio significativo, devido a medidas de políticas públicas eficazes, como a prevenção e triagem rigorosa de sangue e hemoderivados em todo sistema de saúde. Entretanto, ainda representa uma via de infecção relevante, principalmente pelo compartilhamento de agulhas e seringas entre usuários de drogas injetáveis; nesse contexto, a ausência de barreiras mucosas e o contato direto

com sangue contendo altas concentrações de partículas virais criam a porta ideal para o agente infeccioso (CDC, 2014).

A transmissão vertical, da mãe para o filho durante a gestação, parto ou amamentação, é também uma preocupação de saúde pública, sendo o rastreamento pré-natal e o tratamento adequado da gestante infectada medidas cruciais para a sua prevenção (OMS, 2021). Adicionalmente, acidentes ocupacionais com exposição a material biológico, como perfurocortantes em ambientes de saúde, também representam um risco, exigindo protocolos de biossegurança e profilaxia pós-exposição bem definidos (CDC, 2014).

Determinantes do hospedeiro: variabilidade individual e resposta imune

A suscetibilidade individual ao HIV não é uniforme e pode ser modulada por uma complexa interação entre fatores genéticos e imunológicos do hospedeiro, explicando porque em algumas pessoas o vírus desenvolve rapidamente, enquanto outras permanecem como "controladores de elite" por décadas. O exemplo mais estudado é o polimorfismo CCR5-Δ32, uma deleção de 32 pares de bases do gene que codifica o correceptor de quimiocina CCR5. Indivíduos homozigotos para essa mutação são praticamente resistentes à infecção por cepas R5 do HIV-1, enquanto heterozigotos apresentam progressão mais lenta da doença (GONZALO-GIL *et al.*, 2017).

Além do CCR5-Δ32, outros fatores genéticos relacionados a moléculas do sistema imune, incluindo as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (HLA). O HLA-B5701 e HLA-B27 estão associados a uma lenta progressão, enquanto HLA-B*35 está ligado a uma progressão rápida. Polimorfismos em genes de

citocinas e quimiocinas também alteram a resposta inflamatória e a migração celular, modulando o microambiente viral (SILVA, 2022).

Determinantes sociocomportamentais, estruturais e de gênero

A aquisição do HIV é um processo multifatorial, cuja compreensão exige a análise da vulnerabilidade à infecção, que ultrapassa a simples exposição individual ao vírus (OPAS, 2025). A etiologia da epidemia de HIV/AIDS não se resume apenas a riscos comportamentais isolados, como sexo desprotegido ou compartilhamento de material injetável. Esses comportamentos são, frequentemente, manifestações de vulnerabilidades que limitam significativamente a capacidade dos indivíduos de acessar e adotar práticas preventivas de forma consistente (UNAIDS, 2025).⁷

Populações de maior prevalência incluem homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas trans, trabalhadores do sexo e usuários de drogas injetáveis. Isso reflete barreiras sistêmicas, incluindo estigma, discriminação e acesso precário a serviços de prevenção, como a profilaxia pré e pós-exposição, e de tratamento (ARANTES *et al.*, 2023; CROXFORD *et al.*, 2022).

A vulnerabilidade estrutural configura-se como um determinante poderoso. A intersecção entre pobreza, baixa escolaridade e acesso limitado a serviços de saúde cria um ambiente propício à propagação do HIV (UNAIDS, 2025). Indivíduos em situação de vulnerabilidade socioeconômica têm menor acesso à informação e a ferramentas de prevenção, além de possuírem menor poder de negociação em relações sexuais, aumentando sua exposição a riscos (OPAS, 2025).

A epidemiologia do HIV no Brasil revela o efeito do racismo estrutural. A crescente e no-

tável proporção de novos casos entre a população negra (pretos e pardos), em comparação com a população branca, não é um fenômeno biológico, mas o resultado direto da distribuição desigual de recursos, oportunidades e qualidade de vida. A intersecção do estigma racial com o estigma do HIV cria um ciclo vicioso de exclusão que impede a busca por ajuda, a adesão ao tratamento e a revelação do status sorológico, comprometendo as estratégias de prevenção secundária (SILVA *et al.*, 2017).

O gênero constitui outro fator estrutural de relevância crítica na etiologia da infecção pelo HIV. As normas sociais de gênero e as relações de poder assimétricas, particularmente em uniões heterossexuais, limitam severamente a autonomia das mulheres para negociar o uso de preservativos (UNAIDS, 2025). A violência de gênero, em suas múltiplas formas (física, psicológica e sexual), reduz drasticamente a capacidade da mulher de tomar decisões autônomas sobre sua saúde sexual e reprodutiva, elevando, consequentemente, sua vulnerabilidade à infecção (UNAIDS, 2025).

Em muitos casos, a infecção em mulheres é adquirida em relacionamentos estáveis e monogâmicos, nos quais a confiança no parceiro ou a coerção implícita/explicita torna o uso do preservativo inviável ou perigoso. Fatores biológicos, como a maior área de exposição da mucosa vaginal e a maior concentração de células-alvo (linfócitos T CD4⁺) no trato genital feminino, interagem com esses fatores sociais. Essa sinergia entre vulnerabilidade biológica e estrutural explica a dinâmica da epidemia, na qual mulheres e meninas representam globalmente cerca da metade das novas infecções (OMS, 2021).

FATORES IMUNOLÓGICOS E INFECIOSOS

A infecção pelo vírus da imunodeficiência

humana (HIV) desencadeia um conjunto integrado e progressivo de alterações imunológicas e infecciosas que sustentam sua patogênese e determinam, em grande medida, a evolução clínica para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Trata-se de um processo multifatorial, no qual mecanismos virais, imunológicos e microbiológicos interagem de modo contínuo, resultando em inflamação persistente, disfunção imune cumulativa e manutenção de reservatórios virais. A compreensão detalhada desses fatores é essencial para elucidar a fisiopatologia da doença, bem como para orientar estratégias terapêuticas e imunomoduladoras avançadas.

Nas fases iniciais da infecção, ocorre intensa replicação viral acompanhada de uma destruição rápida e profunda dos linfócitos T CD4⁺ no tecido linfoide associado ao intestino (GALT), região responsável por grande parte da imunidade da mucosa. A perda de populações especializadas de linfócitos, como Th17 e Th22, acarreta prejuízo significativo da integridade epitelial, comprometendo a função de barreira intestinal (ZHOU *et al.*, 2021). Esse dano mucosal tem repercussões sistêmicas relevantes: ao facilitar a translocação de componentes microbianos para a circulação periférica, promove uma ativação imune sustentada que persiste mesmo após a instituição da terapia antirretroviral (TARV).

A translocação microbiana, caracterizada pela migração de lipopolissacarídeos, fragmentos de parede bacteriana e outros padrões moleculares associados a patógenos, constitui um dos principais determinantes da inflamação crônica na infecção pelo HIV. Esses produtos ativam células do sistema imune inato, estimulando a liberação de mediadores pró-inflamatórios que ampliam a ativação de linfócitos T e alteram o microambiente imunológico sistêmico. Evidências recentes apontam que a magnitude

da translocação microbiana se relaciona diretamente a desfechos clínicos adversos, incluindo maior risco cardiovascular, declínio neurocognitivo e progressão imunológica desfavorável (BARTON *et al.*, 2023).

Associada a esses eventos, observa-se marcante disbiose intestinal. A infecção altera a composição e a funcionalidade do microbioma, reduzindo a abundância de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, essenciais para a homeostase epitelial, e aumentando espécies pró-inflamatórias capazes de intensificar a ativação imune. Tais alterações têm sido documentadas tanto em indivíduos sem tratamento quanto naqueles com supressão viral sustentada, sugerindo um processo parcialmente independente da replicação viral plasmática (GÁSPAR *et al.*, 2024). A disbiose, somada ao dano epitelial e à replicação viral residual no intestino, contribui para a manutenção de reservatórios virais, cuja erradicação permanece um dos maiores desafios para estratégias de cura.

Do ponto de vista imunológico, a infecção pelo HIV caracteriza-se por ativação crônica e sistêmica, fenômeno persistente mesmo diante de viremia indetectável sob TARV. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- α e IFN- α , e marcadores de ativação e exaustão, como PD-1 e TIGIT, são frequentemente observados (SMITH *et al.*, 2024). Essa ativação contínua compromete a função efetora de linfócitos T, promove apoptose acelerada e reduz a capacidade de resposta imunológica, contribuindo para o aparecimento de comorbidades não definidoras de AIDS. A exaustão imunológica resultante configura-se como um dos principais entraves à recuperação plena do sistema imune, mesmo após anos de supressão viral.

Outro aspecto crítico são as coinfeções, especialmente tuberculose, citomegalovírus e he-

patites virais, que amplificam o estado inflamatório por meio da ativação de inflamassomas, em particular NLRP3 e AIM2. A ativação desses complexos multiproteicos resulta na liberação de IL-1 β e IL-18, citocinas centrais na intensificação da resposta inflamatória e na deterioração progressiva da função imune (FERREIRA *et al.*, 2024). Além de agravar a inflamação sistêmica, coinfeções podem aumentar a ativação metabólica celular, expandir reservatórios virais e prejudicar a reconstituição imunológica, mesmo em indivíduos com adesão adequada à TARV.

A interação entre esses fatores contribui para o fenômeno dos chamados “não respondedores imunológicos”, grupo composto por indivíduos que, apesar de apresentarem supressão virológica sustentada, não alcançam níveis adequados de recuperação de linfócitos T CD4⁺. Estima-se que 15% a 30% dos pacientes sob TARV se enquadrem nessa condição, a qual decorre de fatores como dano irreversível ao GALT, inflamação persistente, perfil microbiológico desfavorável e predisposições genéticas que modulam a resposta imune (SILVA, 2022). Esses indivíduos apresentam risco aumentado de eventos adversos e progressão clínica independente da carga viral plasmática.

Assim, os fatores imunológicos e infecciosos que caracterizam a infecção pelo HIV compõem um circuito patogênico autossustentado: a destruição precoce das células CD4⁺ no intestino gera disfunção da barreira epitelial; esta promove translocação microbiana e disbiose; ambas intensificam a ativação imune crônica, que contribui para a exaustão imunológica e a manutenção de reservatórios virais; estes, por sua vez, perpetuam o estado inflamatório e agravam a vulnerabilidade a coinfeções. Tal conjunto de processos evidencia a complexidade da patogênese do HIV e reforça a necessi-

dade de abordagens terapêuticas que ultrapassem o controle virológico, incorporando estratégias voltadas à modulação imune, restauração da integridade intestinal e manejo da inflamação sistêmica.

PATOGENIA

O percurso patogênico da infecção pelo HIV, caracteristicamente crônica, passa por três etapas principais e sequenciais: fase inicial ou primária, fase assintomática ou de latência clínica e fase sintomática (SIDA).

Fase inicial ou primária (infecção aguda)

A infecção começa com a adesão do vírus à superfície da célula-alvo. Para que o HIV infecte uma célula, esta deve possuir os receptores CD4 e um dos correceptores de quimiocinas, geralmente CCR5 ou CXCR4, na sua membrana. A glicoproteína viral gp120 liga-se ao receptor CD4, o que induz alterações conformacionais que facilitam a ligação ao correceptor, permitindo a entrada viral. A fusão do envelope viral com a membrana celular, mediada pela glicoproteína gp41, resulta na criação de um poro que conecta o interior do vírus ao citoplasma (FERREIRA *et al.*, 2010).

Após a entrada, o genoma viral de RNA é retrotranscrito em DNA pró-viral de fita dupla pela transcriptase reversa (TR) viral. O DNA pró-viral é então transportado para o núcleo e integrado no genoma do hospedeiro pela integrase (IN).

Geralmente, após a transmissão pela via sexual, o HIV replica-se localmente na mucosa vaginal ou retal. Inicialmente, na fase prodrômica, o RNA viral não é detectável no plasma, mas a situação muda cerca de 10 a 12 dias após a infecção com o início da viremia. O vírus e/ou as células infectadas migram para os nódulos linfáticos, onde se concentram os linfócitos T

CD4+ ativados, que são um dos principais alvos de infecção. Isso permite a replicação e disseminação do vírus para outros tecidos linfáticos, com particular predileção pelo GALT (LORETO & AZEVEDO-PEREIRA, 2014).

A infecção primária, ou síndrome viral aguda, é o período entre a infecção inicial e o desenvolvimento da resposta imunológica, durando de duas a três semanas. Nesta fase, ocorre intensa replicação viral, atingindo valores altos de viremia e diminuição acentuada dos linfócitos T CD4+. A fase aguda é acompanhada por uma depleção maciça dos linfócitos CD4+ de memória, especialmente no GALT. O pico da viremia ocorre por volta dos 21-28 dias de infecção, concomitantemente com o pico da diminuição do número de células T CD4+.

Fase assintomática ou de latência clínica

Após a primoinfecção, segue-se uma fase assintomática, na qual há recuperação clínica e redução da replicação viral em consequência do desenvolvimento da resposta imune. A resposta celular, especialmente a atividade dos linfócitos T CD8+ citotóxicos, é crucial no início do controle da replicação viral. O aparecimento dos anticorpos ocorre tipicamente de 3 a 5 semanas após a infecção. A viremia diminui significativamente, atingindo um valor basal chamado "viral setpoint", que é um forte preditor da velocidade de progressão para SIDA. Apesar do aumento do número de linfócitos T CD4+ circulantes, os níveis que existiam antes da infecção não são atingidos. O número de células T CD4+ no GALT permanece severamente reduzido. A perda de células T CD4+ de memória no GALT é, na maior parte, irreversível, resultando na falha das defesas do hospedeiro e eventual progressão para SIDA. A duração média da latência clínica pode variar de 8 a 12 anos no caso de infecção por HIV-1 (LORETO & AZEVEDO-PEREIRA, 2014).

Apesar de ser clinicamente assintomática, a fase crônica da infecção não é uma latência virológica nem imunológica. O HIV continua a replicar-se nos vários compartimentos do organismo, induzindo um estado de inflamação sistêmica crônica. Essa inflamação e ativação imune persistente causam uma perda lenta e progressiva de linfócitos T CD4+. A elevada frequência mutacional do genoma viral e a persistência do vírus nos compartimentos linfáticos como reservatórios contribuem para a incapacidade do sistema imunitário em erradicar a infecção.

O dano causado pelo HIV à mucosa intestinal durante a infecção aguda leva à perda da integridade epitelial e à translocação microbiana, que é uma causa de ativação imune sistêmica crônica. Os produtos microbianos translocados estimulam células imunes inatas, sustentando o estado inflamatório. Essa ativação contínua do sistema imunitário, que deveria ser vantajosa, acaba por levar à exaustão imunitária (DEEKS *et al.*, 2013).

Progressão para a SIDA (fase sintomática)

A progressão da doença envolve a destruição do tecido linfático em decorrência da replicação viral contínua e da ativação crônica das células do sistema imunitário. Na fase sintomática, ocorre intensa replicação viral e diminuição progressiva da resposta imunológica. A exaustão total do sistema imunitário ocorre quando os linfócitos T CD4+ caem para valores inferiores a 200 células por microlitro, levando à imunodeficiência acentuada (ALEXANDRE *et al.*, 2023).

Com o agravamento progressivo da imunodeficiência, o organismo perde a capacidade de produzir uma resposta imune eficaz, possibilitando o aparecimento de infecções oportunistas e/ou neoplasias. A AIDS é definida por essa

baixa contagem de T CD4+ ou pela presença de uma doença definidora de AIDS. Os principais alvos atingidos pelo vírus incluem o aparelho respiratório, o sistema nervoso, o aparelho digestivo, o sistema hemolinfopoiético, a pele e as mucosas. Os efeitos patogênicos do HIV são persistentes, levando ao desenvolvimento de infecções oportunistas de gravidade crescente e potencialmente letal. A patogênese da SIDA é impulsionada pela depleção de células T CD4+ e pela ativação imune sistêmica crônica, que é comparada aos processos de envelhecimento (LORETO & AZEVEDO-PEREIRA, 2014).

QUADRO CLÍNICO

Nas últimas décadas houve enorme progresso no diagnóstico, no manejo e na terapia antirretroviral (TARV), mas persistem desafios clínicos importantes, especialmente nos casos de apresentação tardia ou doença avançada. Na infecção aguda, que ocorre logo após a exposição ao HIV, quando o vírus se replica rapidamente, mas anticorpos específicos ainda não estão presentes, os sintomas são inespecíficos. A fase latente se manifesta após a infecção aguda, e nela há persistência de replicação viral e queda gradual da contagem de CD4, mas o paciente pode permanecer assintomático ou com sintomas leves por anos. De acordo com a OMS, a doença avançada pelo HIV é definida pela contagem de CD4 <200 células/mm³ ou estágio clínico III ou IV da OMS. Crianças menores de 5 anos são consideradas como tendo HIV avançado independentemente da contagem de CD4, dada sua alta vulnerabilidade. Já o Ministério da Saúde do Brasil utiliza valor de CD4 <350 para definição dos casos de AIDS em adultos. A apresentação tardia ocorre quando os pacientes procuram assistência médica já com marcadores

imunológicos ou clínicos que indicam comprometimento significativo (CROXFORD *et al.* 2022).

Após a fase aguda, caso o paciente não receba tratamento, ocorre queda contínua de CD4 e aumento da vulnerabilidade a infecções oportunistas e condições associadas. Pessoas com apresentação tardia têm razão CD4/CD8 mais baixa. A contagem de CD4 é um dos principais marcadores prognósticos: quanto menor, maior risco de doença grave, mortalidade e complicações. A OMS ainda recomenda testagem de CD4 para identificar HIV avançado, embora o início da TARV deva ser universal, independente dos valores de CD4 (TANG *et al.*, 2023).

Manifestações clínicas do HIV/AIDS

Variam conforme o estágio da doença e o grau de imunossupressão. A evolução natural pode ser dividida em três grandes fases: infecção aguda, fase crônica e doença avançada (AIDS).

Fase aguda

Nos primeiros dias a semanas após a infecção, muitos indivíduos desenvolvem sintomas semelhantes aos de uma síndrome gripal: febre, dor de garganta, linfadenopatia (gânglios aumentados), erupções cutâneas (*rash*), mal-estar, mialgias e fadiga. Entretanto, como esses sintomas são inespecíficos, muitos pacientes não percebem sua gravidade ou os atribuem a uma virose comum (OMS, 2023). Pode também haver o aparecimento de lesões orais, como aftas, manchas ou feridas bucais. Raramente, condições de maior gravidade como neurites imunes e meningites podem ocorrer.

Fase crônica

Após a fase aguda, o paciente entra em uma fase crônica, clinicamente latente, que pode du-

rar anos. Apesar de muitos permanecerem assintomáticos, ocorre uma imunossupressão progressiva e silenciosa. Quando presentes, os sintomas mais comuns incluem perda de peso gradual, febre de origem indefinida, sudorese noturna, fadiga persistente, diarreia crônica e tosse prolongada. Manifestações dermatológicas também são frequentes, como prurido, erupções cutâneas, alterações de pele, onicomicoses e candidíase oral (OMS, 2023).

Doença avançada (AIDS)

Quando o sistema imunológico se encontra gravemente comprometido (CD4 abaixo de 200 células/mm³), surgem manifestações clínicas características da AIDS. As infecções oportunistas são predominantes, como tuberculose, meningite criptocócica, pneumocistose (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia), infecções fúngicas invasivas, infecção por citomegalovírus e infecções bacterianas recorrentes (OPAS, 2023).

Podem ocorrer os cânceres definidores de AIDS, como sarcoma de Kaposi, linfomas e carcinoma invasivo do colo do útero, além de distúrbios gastrointestinais persistentes (diarreia grave, vômitos e má absorção), perda de peso significativa (emagrecimento e caquexia) e aumento de risco cardiovascular (OMS, 2023).

Prevalência recente da apresentação tardia (doença avançada)

Estudos recentes indicam que a apresentação tardia ainda é um desafio global. Um levantamento realizado em Wuhan, em 2023, revelou que cerca de 68% dos indivíduos recém-diagnosticados apresentavam CD4 abaixo de 350 células/ μ l ou evento definidor de AIDS, e 35% já tinham doença avançada (TANG *et al.*, 2023). No Brasil, estudos recentes também indicam uma elevada proporção de diagnósticos

tardios. Muitos pacientes já se apresentam com contagens de CD4 inferiores a 200 no momento do diagnóstico, o que acarreta maior risco de complicações e morte (ARANTES *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

A análise dos fundamentos imunológicos e da patogênese do HIV evidencia que a infecção configura um processo sistêmico, multifatorial e autorregulado. Desde os eventos iniciais de transmissão até a instalação da imunodeficiência avançada, o vírus explora vulnerabilidades biológicas e contextuais do hospedeiro, sustentando sua persistência por meio de replicação contínua, formação de reservatórios celulares e manutenção de um estado de ativação imune crônica. A destruição precoce de linfócitos no tecido linfoide associado ao intestino, a ruptura da barreira mucosa e a translocação microbiana compõem o eixo central que impulsiona a progressão da doença.

A imunodepressão induzida pelo HIV não se restringe à perda quantitativa de células imunes, mas envolve ampla desorganização das respostas inata e adaptativa, caracterizada por exaustão linfocitária, disfunção mieloide e alterações persistentes no microbioma. Coinfecções, fatores genéticos e variáveis ambientais intensificam esse processo, contribuindo para a heterogeneidade clínica observada e para fenótipos de evolução complexa, como o dos indivíduos com recuperação imunológica inadequada, mesmo sob supressão viral.

Embora a terapia antirretroviral represente intervenção fundamental e tenha transformado o curso clínico da infecção, sua eficácia não se estende plenamente à reversão das alterações imunológicas estabelecidas. Persistem inflamação residual, disfunção mucosal e reservatórios virais estáveis, o que destaca a necessidade de

abordagens complementares voltadas à modulação imunometabólica, restauração tecidual e mitigação da ativação crônica.

Ademais, a compreensão abrangente da infecção exige integrar dimensões biomédicas e determinantes sociais, uma vez que desigualdades estruturais modulam risco, acesso ao diagnóstico e continuidade terapêutica. Dessa forma, estratégias de saúde pública focadas em diagnóstico precoce, início oportuno da terapia e redução de iniquidades são essenciais para modificar o curso da doença em nível populacional.

Conclui-se, portanto, que o desafio contemporâneo no manejo da infecção pelo HIV transcende a simples supressão viral, demandando intervenções que considerem o complexo ecossistema imunológico e social que sustenta a enfermidade. O avanço científico contínuo e o compromisso com a equidade em saúde permanecem determinantes para o desenvolvimento de estratégias capazes de aperfeiçoar o manejo clínico e reduzir de forma sustentada o impacto imunológico e epidemiológico da infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDRE, J.A. *et al.* Infecções oportunistas decorrentes de diagnóstico tardio de HIV: relato de caso. *Research, Society and Development*, v. 12, e11112541465, 2023. doi: 10.33448/rsd-v12i5.41465.
- ARANTES, L.M. *et al.* Factors associated with late diagnosis of human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) in a university hospital in Brazil: challenges to achieving the 2030 target. *Viruses*, v. 15, p. 2097, 2023. doi: 10.3390/v15102097.
- BARTON, K. *et al.* HIV-1–host interaction in gut-associated lymphoid tissue (GALT): effects on local immunity and systemic inflammation. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 123456, 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: HIV e Aids 2024. Brasília, dez. 2024.
- BUTTÒ, S. *et al.* Laboratory diagnostics for HIV infection. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, v. 46, p. 24, 2010.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. Atlanta, 27 jun. 2014.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Ways HIV can be transmitted. Atlanta, 25 nov. 2024.
- CROXFORD, S. *et al.* Late diagnosis of HIV: an updated consensus definition. *HIV Medicine*, v. 23, p. 1202, 2022. doi: 10.1111/hiv.13425.
- DEEKS, S.G. *et al.* Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*, v. 39, 2013. doi: 10.1016/j.immuni.2013.10.001.
- FERREIRA, L.M. *et al.* Ativação dos inflamassomas NLRP3 e AIM2 na coinfeção TB-HIV: implicações imunológicas. *Anais do II Geneticon*, 2024.
- FERREIRA, R.C.S. *et al.* HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. *Química Nova*, v. 33, 2010. doi: 10.1590/S0100-40422010000800023.
- FIEBIG, E.W. *et al.* Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*, v. 17, p. 1871, 2003. doi: 10.1097/00002030-200309050-00005.
- GÁSPÁR, Z. *et al.* Gut microbiome alteration in HIV/AIDS and the role of antiretroviral therapy: a scoping review. *Microorganisms*, v. 12, p. 2221, 2024. doi: 10.3390/microorganisms12112221.
- GONZALO-GIL, E. *et al.* Mechanisms of virologic control and clinical characteristics of HIV+ elite/viremic controllers. *Yale Journal of Biology and Medicine*, v. 90, p. 245, 2017.
- GUARNER, J. Human immunodeficiency virus: diagnostic approach. *Seminars in Diagnostic Pathology*, v. 34, p. 318, 2017. di: 10.1053/j.semmp.2017.04.008.
- LORETO, S. *et al.* A infecção por HIV: importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, v. 2, 2014.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Genebra: OMS, 2021.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Diretrizes unificadas sobre informação estratégica centrada nas pessoas relativa à infecção pelo HIV: fortalecimento dos dados sistemáticos para melhorar o impacto. Washington: OPAS, 2025.
- OWEN, S.M. Testing for acute HIV infection: implications for treatment as prevention. *Current Opinion in HIV & AIDS*, v. 7, p. 125, 2012. doi: 10.1097/COH.0b013e3283506613.
- PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS - UNAIDS. AIDS, crise e o poder de transformar: relatório global da AIDS 2025. Genebra: UNAIDS, 2025.
- ROSENBERG, N.E. *et al.* How can we better identify early HIV infections? *Current Opinion in HIV & AIDS*, v. 10, p. 61, 2015. doi: 10.1097/COH.0000000000000121.
- SILVA, C.M. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes com HIV em um centro de referência no sul do Brasil: características de dez anos. *Journal of Epidemiology and Infection Control*, v. 7, 2017. doi: 10.17058/reci.v7i4.9150.
- SILVA, W.H.V.C. Fatores imunológicos e genéticos envolvidos na reconstituição de linfócitos T CD4⁺ em pacientes HIV-positivo em terapia antirretroviral [tese]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2022.

SMITH, A.L. *et al.* Deciphering HIV-associated inflammation: mechanisms and clinical implications. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 19, p. 301, 2024.

TANG, L. *et al.* Late HIV/AIDS diagnosis among people living with HIV in Wuhan in 2023. *Frontiers in Microbiology*, v. 21, 2023. doi: 10.3389/fmicb.2025.1594847.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Supporting re-engagement in HIV treatment services: policy brief. Geneva: WHO, 2024.

ZHOU, J. *et al.* Irreversible depletion of intestinal CD4⁺ T cells is associated with T cell activation during chronic HIV infection. *JCI Insight*, v. 6, e146162, 2021.

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

Índice Remissivo

AIDS, 83
Alergia à Penicilina, 28

Candida auris, 64
Cuidados de Enfermagem, 11

Diagnóstico, 40

Gangrena de Fournier, 11
Gram-positivos, 17

Hepatite B, 75
Hipersensibilidade, 28
HIV, 83

Infecções Oportunistas, 1

Leishmaniose Visceral, 40

Mucormicose, 1

Nanotecnologia, 75

Parasitologia, 40
Patogênese, 83
Prevenção, 64
Prevenção e Controle, 50

Resistência Antimicrobiana, 55

SARS-CoV-2, 1
Sífilis, 28
Staphylococcus, 17, 55
Streptococcus, 17, 55

Terapia, 50, 64
Terapias Direcionadas, 75
Tratamento de Feridas e Lesões, 11
Tuberculose Pulmonar, 50

