

EDIÇÃO I

# IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

**Organizadores**

Guilherme Barroso L. de Freitas  
Camilla Castro de Almeida

**EP** EDITORA  
**PASTEUR**

# Imunologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias

**Edição I**

**Organizadores**

Guilherme Barroso L. de Freitas  
Camilla Castro de Almeida



2024

**Editor Chefe:**

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

**Corpo Editorial:**

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira

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

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Aline de Oliveira Brandão

(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)

Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

MSc. Bárbara Mendes Paz

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Daniel Brustolin Ludwig

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Durinézio José de Almeida

(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Ándrea

(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal

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

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado (Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz

(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira

(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli

(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

(Editora Pasteur, PR, Brasil)

F866 FREITAS, GUILHERME BARROSO LANGONI DE

Imunologia e Doenças Infecciosas e Parasitárias.

FREITAS, G.B.L. de; ALMEIDA, C.C. de. - Irati: Pasteur,  
2024.

1 livro digital; 164 p.; ed. I; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-161-4

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-161-4>

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

CDD 610

CDU 61

### 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. Bioquímica e Farmacologia*  
*Universidade Federal do Piauí (UFPI)*  
*Diretor Científico do Grupo Pasteur*

## Sumário

|                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CAPÍTULO 1 - CASOS NOTIFICADOS DE TUBERCULOSE PULMONAR E O DESFECHO DO TRATAMENTO DIRETAMENTE OBSERVADO NO PERÍODO DE 2019 A 2020 NO MUNICÍPIO DE BELÉM-PA..... | 1  |
| CAPÍTULO 2 - ASPECTOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DA HANSENÍASE .....                                                                                           | 8  |
| CAPÍTULO 3 - PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CARACTERÍSTICAS DOS CASOS DE DENGUE NO ESTADO DE MATO GROSSO DURANTE OS ANOS DE 2013 A 2023.....                         | 17 |
| CAPÍTULO 4 - CONHECIMENTO DOS ENFERMEIROS SOBRE SEPSE EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA .....                                                                    | 25 |
| CAPÍTULO 5 - LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E QUALIDADE DE VIDA .....                                                                       | 38 |
| CAPÍTULO 6 - ESPOROTRICOSE CONJUNTIVAL FELINA: RELATO DE CASO.....                                                                                              | 46 |
| CAPÍTULO 7 - INTERAÇÃO IMUNOLÓGICA NA COINFECÇÃO TUBERCULOSE-HIV: IMPLICAÇÕES PARA O MANEJO CLÍNICO .....                                                       | 54 |
| CAPÍTULO 8 - MICOBACTERIOSE ATÍPICA DISSEMINADA ASSOCIADA À SIDA: UM RELATO DE CASO .....                                                                       | 59 |
| CAPÍTULO 9 - CRISPR CAS9 E SUA MANIPULAÇÃO PARA O TRATAMENTO DO HIV: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....                                                            | 66 |
| CAPÍTULO 10 - DOENÇAS AUTOIMUNES: PRINCIPAIS DOENÇAS E SUA RELEVÂNCIA NA ATUALIDADE .....                                                                       | 75 |
| CAPÍTULO 11 - PREVALÊNCIA DO ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR ASSOCIADA À RECIDIVA .....                                                          | 90 |
| CAPÍTULO 12 - PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA COINFECÇÃO DE HIV E TUBERCULOSE NO ESTADO DO PARÁ NOS ÚLTIMOS 5 ANOS .....                                               | 98 |

## Sumário

|                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CAPÍTULO 13 - INFECÇÃO POR <i>PNEUMOCYSTIS JIROVECHII</i> EM PACIENTES COM HIV: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....                          | 107 |
| CAPÍTULO 14 - PADRÕES EPIDEMIOLÓGICOS DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NO PARÁ: UMA ANÁLISE QUANTITATIVA (2019 A 2022).....                   | 117 |
| CAPÍTULO 15 - RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO COVID-19: FISIOPATOLOGIA, DESAFIOS E MANEJO CLÍNICO EM IDOSOS .....                               | 127 |
| CAPÍTULO 16 - AUMENTO DOS CASOS DE LEPTOSPIROSE FRENTE ÀS ENCHENTES NO RIO GRANDE DO SUL: DESAFIOS E CONDUTAS DOS ÓRGÃOS DE SAÚDE ..... | 134 |
| CAPÍTULO 17 - IMPACTO MULTISSISTÊMICO DA FEBRE REUMÁTICA: DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO.....                                          | 145 |
| CAPÍTULO 18 - ASPERGILOSE EM PACIENTES COM TUBERCULOSE: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO .....                                   | 154 |

## Capítulo 1

# CASOS NOTIFICADOS DE TUBERCULOSE PULMONAR E O DESFECHO DO TRATAMENTO DIRETAMENTE OBSERVADO NO PERÍODO DE 2019 A 2020 NO MUNICÍPIO DE BELÉM-PA

LUCAS DE SOUSA MIRANDA<sup>1</sup>  
GEOVANNA DOS PASSOS CARDOSO<sup>1</sup>  
BÁRBARA CAMPOS MARTINS<sup>1</sup>  
PRISCILA DO NASCIMENTO FERNANDES QUEIROZ<sup>1</sup>  
LORENA MOREIRA FERREIRA DE FREITAS<sup>1</sup>  
MARISTELA BEATRIZ GONÇALVES CORTEZIA<sup>1</sup>  
TAYNÁ ESTEFFANE SILVA ALMEIDA<sup>2</sup>  
JOSÉ OVIDIO COSTA ASSUNÇÃO<sup>3</sup>  
IASMIN MARIA SILVA<sup>1</sup>  
CASSIA VALENA AZEVEDO MARTINS TRINDADE<sup>1</sup>  
BRUNA RAFAELA DA SILVA SOUSA<sup>4</sup>

1. Discente - Enfermagem da Universidade da Amazônia.

2. Enfermeira – Universidade do Estado do Pará.

3. Enfermeiro – Universidade da Amazônia

4. Discente – Doutorado em Neurociência e Biologia Celular pela Universidade Federal do Pará.

*Palavras-chave*

*Tuberculose; Tratamento Diretamente Observado; Incidência.*

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa bacteriana causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que ataca principalmente os pulmões, mas também pode afetar outros órgãos do corpo humano (ALVES *et al.*, 2022).

Esta patologia é um desafio para a saúde pública global, pois é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Por exemplo, segundo o Relatório Global de Tuberculose da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2021, cerca de 10,6 milhões de pessoas adoeceram no mundo por tuberculose, e a taxa de incidência por 100 mil habitantes aumentou 3,9% no período de 2020 a 2021. Houve estimativa de 1,4 milhões de mortes de pessoas soronegativas para o HIV em 2021 (OMS, 2022).

No Brasil, conforme dados do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, houve 68.271 notificações de casos novos de tuberculose no período de 2021 e em 2022 cerca de 78 mil pessoas adoeceram por tuberculose e teve um coeficiente de incidência de 36,3 por 100 mil habitantes (BRASIL, 2022). Segundo a Secretaria de Saúde Pública do Pará (SESPA), no estado paraense, em 2021, foram registrados 4.133 casos novos e taxa de 46,9 do coeficiente de incidência (PARÁ, 2022).

Ademais, a tuberculose pulmonar pode ser desenvolvida na sua forma latente, onde a pessoa não manifesta sinais e sintomas da doença/ no entanto, na forma ativa, o indivíduo pode ter perda de apetite, sudorese noturna, fraqueza, perda de peso, febre ao final do dia e a tosse persistente, podendo ser produtiva ou não, tendo esta como um dos principais sintomas da

tuberculose pulmonar (BARBOSA & FERRER, 2019).

Diante disso, de acordo com o *Manual de Controle da Tuberculose no Brasil*, o teste bacteriológico positivo confirma a forma ativa da doença, destacando-se a baciloscopia direta do escarro como o padrão-ouro para o diagnóstico da TB, a qual consegue detectar de 60 a 80% dos casos de TB-pulmonar em adultos (BRASIL, 2019).

Outrossim, há outras formas de testes para detectar o *Mycobacterium tuberculosis* que auxiliam no diagnóstico precoce, destacando-se o teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB), o qual serve para identificar casos novos e a resistência de cepas a Rifampicina, cultura para micobactéria e radiografia do tórax (BRASIL, 2019).

Segundo o Ministério da Saúde, a tuberculose é 100% curável. Em casos novos, porém, isso depende se não há uma resistência bacteriana ao medicamento e a forma como o paciente adere ao tratamento diretamente observado (TDO), o que ocorre durante 6 meses, sendo os dois primeiros meses de forma intensiva, utilizado as medicações: Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol. Os quatros meses restantes são de manutenção, na qual o paciente irá fazer o uso da Rifampicina e a Isoniazida (RABAH *et al.*, 2017).

O presente estudo tem por objetivo analisar a incidência dos casos novos de tuberculose pulmonar da população residente de Belém-PA e o desfecho do TDO no que diz respeito ao número de óbitos, cura e abandono, utilizando dados secundários do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATA-SUS).

## MÉTODO

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo de dados secundários entre os anos de 2019 e 2022, com ênfase na incidência da tuberculose pulmonar e o desfecho do TDO em pessoas que residem no município de Belém-Pa. Ademais, para buscar os dados, foi utilizada a plataforma Departamento de Informática do Sistema único de Saúde (DATA-SUS) pelo seguimento TabNet, onde foi selecionado o eixo Epidemiológicas e Morbidade, Casos de Tuberculose – Desde 2001 (SINAN). Nos filtros disponíveis, foram selecionados: município de residência (Belém); tipo de entrada (casos novos); forma (pulmonar); TDO realizado (sim, não e Ign/branco); situação encerrada (abandono, cura e óbito). Após o levantamento, os dados foram tabulados no *software* Excel versão 2016 para fazer a descrição dos dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A **Tabela 1.1** evidencia a incidência da TB-pulmonar no município de Belém, onde em 2019, foram registrados 1.250 novos casos em uma população de 1.492.745 habitantes, resultando em uma taxa de incidência de 84 casos por 100.000 habitantes (0,084%). Em 2020, houve uma diminuição no número de casos novos para 1.178, com uma população de 1.499.641 habitantes, resultando em uma taxa de incidência de 79 casos por 100.000 habitantes (0,079%).

Em 2021, o número de novos casos aumentou para 1.264, com uma população de 1.506.420 habitantes, mantendo a taxa de incidência em 84 casos por 100.000 habitantes (0,084%). Em 2022, o número de novos casos aumentou para 1.300, enquanto a população diminuiu para 1.303.382 habitantes, elevando a

taxa de incidência para 100 casos por 100.000 habitantes (0,100%).

A taxa de incidência da tuberculose pulmonar em Belém entre os anos analisados diminuiu consideravelmente no primeiro ano da pandemia do Covid-19. Em 2019, constatou-se uma incidência de 0,084%; em 2020 diminuiu para 0,070%, aumentando nos anos seguintes. Isto pode estar atrelado diretamente ao efeito da pandemia do Covid-19, por exemplo. De acordo com o *Relatório Global da Tuberculose* de 2022 da OMS, diagnósticos, registros de pessoas não tratadas e casos notificados para a tuberculose diminuíram no primeiro ano de pandemia em relação ao ano anterior e houve uma crescente no ano de 2021 em nível global. Essa instabilidade pode aumentar o número de transmissão do *Mycobacterium tuberculosis*, gerando um aumento gradativo nos números de casos de tuberculose pós-pandemia (OMS, 2022).

De acordo com o boletim epidemiológico da Secretaria de Saúde Pública, o Pará teve uma queda na taxa de incidência de tuberculose de 6,6% em 2020 em relação ao ano anterior. Além disso, o mesmo estudo mostrou que a taxa de incidência do estado, em 2021, diminuiu 2,3% em relação a 2020, o que vai de encontro com os achados deste estudo para casos de tuberculose pulmonar em Belém, em que os casos notificados de 2021 na capital paraense foram superiores ao de 2020 (PARÁ, 2022), corroborando o relatório da OMS (2022).

Outrossim, a queda das taxas de incidência em Belém no ano de 2020 pode estar atrelada a limitação das pessoas no que diz respeito ao acesso a assistência em saúde para o diagnóstico do bacilo de Koch em conjunto com a limitação dos profissionais de saúde em fazer a busca-ativas de casos suspeitas, contribuindo para o aumento das subnotificações da tuberculose no estado (PARÁ, 2022).

**Tabela 1.1** Estatística descritiva das taxas de incidências bruta e suavizada da TB Pulmonar, por 100 mil habitantes no município de Belém no período de 2019 a 2022

|             | Casos novos | Habitantes | Incidência/100 mil | Incidência % |
|-------------|-------------|------------|--------------------|--------------|
| <b>2019</b> | 1.250       | 1.492.745  | 84                 | 0,084%       |
| <b>2020</b> | 1.178       | 1.499.641  | 79                 | 0,079%       |
| <b>2021</b> | 1.264       | 1.506.420  | 84                 | 0,084%       |
| <b>2022</b> | 1.300       | 1.303.382  | 100                | 0,100%       |

Por conseguinte, a **Tabela 1.2** mostra a realização do TDO entre os casos novos, na qual em 2019 cerca de 329 (26%) casos realizaram o TDO, 650 casos (52%) não tiveram o TDO realizado e 271 casos (22%) foram ignorados ou deixados em branco. Em 2020, 261 casos (22%) tiveram o TDO realizado, 702 casos (60%) não tiveram o TDO realizado e 215 casos (18%) foram ignorados ou deixados em branco. Em 2021, 185 casos (15%) tiveram o TDO realizado, 824 casos (65%) não tiveram o TDO realizado e 255 casos (20%) foram ignorados ou deixados em branco, com um total de 1.264 casos notificados. Em 2022, 282 casos (22%) tiveram o TDO realizado, 797 casos (61%) não tiveram o TDO realizado e 221 casos (17%) foram ignorados ou deixados em branco.

O estudo de Silva (2022) aponta a existência de um grupo vulnerável à tuberculose. Esse grupo, que possui maior probabilidade de incidência e menor adesão ao tratamento, é composto por pessoas privadas de liberdade (PPL), profissionais de saúde, indivíduos com o vírus do HIV/AIDS, pessoas desnutridas ou com comorbidades como a diabetes mellitus, contatos de TB drogarresistente, moradores de rua, usuário de drogas ilícitas, etilistas, tabagistas e indígenas. “A distribuição da tuberculose no Brasil está diretamente associada às condições socioeconômicas dos municípios” (MOREIRA *et al.*, 2020). Dentre as limitações do SINAN temos a baixa completude da descrição dos campos de preenchimento essencial da Ficha de Notificação/Investigação e do Boletim de Acom-

panhamento, aliada a não atualização das variáveis associadas a exames laboratoriais que estão em andamento. Como resultado dessa baixa completude, nos deparamos com dados incompletos, o que faz as informações não serem confiáveis. As análises feitas a partir desses dados não possuem a confiabilidade necessária. Em vista disso, é necessária a monitoração para a realização da alimentação correta e completa desses dados (DAMÁSIO *et al.*, 2021).

Diante da falha deste registro de informações durante o preenchimento da ficha de notificação, de acordo com Angelotti *et al.* (2013), os profissionais não levam em consideração a importância deste preenchimento durante a notificação e encaram apenas como um processo burocrático, outrossim, a falta do conhecimento tecnológico contribui para esse agravamento, visto que muitos profissionais não conseguem desenvolver habilidades necessárias para manejar recursos de informática, sobretudo fazer registros de programas específicos, comprometendo a qualidade da análise epidemiológica.

O nível de escolaridade do paciente influencia diretamente na dinâmica do tratamento, pois afeta a capacidade de compreensão dele sobre a doença, sobretudo a importância da realização do tratamento com uma duração adequada. Esse fator contribui para a baixa adesão à terapia e a execução do TDO. Devido à baixa escolaridade, há necessidade de educação em saúde e diferentes estratégias para garantir o acesso a informações necessárias para concluir o tratamento com sucesso (BONFIM *et al.*, 2021; SILVA & ROSS, 2020).

**Tabela 1.2** Realização do TDO entre os casos novos de tuberculose notificados no município de Belém-PA durante o período de 2019 a 2022

| Ano de notificação dos casos novos | TDO realizado (%) | TDO não realizado (%) | Ign/Branco (%) | Total (%)   |
|------------------------------------|-------------------|-----------------------|----------------|-------------|
| 2019                               | 329 (26%)         | 650 (52%)             | 271 (22%)      | 1250 (100%) |
| 2020                               | 261 (22%)         | 702 (60%)             | 215 (18%)      | 1178 (100%) |
| 2021                               | 185 (15%)         | 824 (65%)             | 255 (20%)      | 1264 (100%) |
| 2022                               | 282 (22%)         | 797 (61%)             | 221 (17%)      | 1300 (100%) |

**Fonte:** Dados coletados no DataSUS.

A **Tabela 1.3** apresenta os desfechos do TDO para TB pulmonar nos anos de 2019 a 2022, mostrando a categoria de cura, que em 2019 foi de 264 casos (80%), em 2020 foi de 209 casos (80%), em 2021 foi de 132 casos (71%) e em 2022 foi de 214 casos (76%). Quanto ao abandono, em 2019 foi de 32 casos (10%), em 2020 foi de 29 (11%), em 2021 foi de 26 (14%) e em 2022 foi de 35 (12%). Em relação aos óbitos, em 2019 foi de seis casos (2%), em 2020 foi de um caso (0,4%), em 2021 foi de três casos (2%) e em 2022 não houve casos (0%).

No que diz respeito à situação de cura dos pacientes que realizaram o TDO em 2019, 2020, 2021 e 2022 foram 80%, 80%, 71% e 76%, respectivamente. Ademais, foram obtidos valores relevantes a respeito do abandono do tratamento, apresentando um percentual acima de 10% em todos os anos analisados. Isso mostrou que os indicadores de metas da cura e abandono

sobre pacientes que aderem ao tratamento não foram alcançados. A Organização Mundial da Saúde preconiza 90% para cura e 5% para abandono (BRASIL, 2017).

O sucesso da cura está diretamente relacionado a fatores sociais, como infraestrutura, acesso ao serviço de saúde, conhecimento, educação em saúde e cuidado com o paciente, levando em consideração as questões culturais e adesão aos medicamentos (GUIX-COMELAS *et al.*, 2017).

Um estudo ecológico analisou a taxa de abandono do TDO no Brasil nos anos de 2012 a 2018. Constatou-se que, no período avaliado, a média de abandono foi de 10,4% no contexto tupiniquim, mostrando que o Brasil sempre teve dificuldades para se manter dentro dos parâmetros deste indicador, refletindo numa deficiência do sistema de saúde pública em relação ao tratamento diretamente observado da tuberculose (SOEIRO *et al.*, 2022).

**Tabela 1.3** Desfecho do TDO entre os casos novos de TB-pulmonar na população residente no município de Belém-PA entre os períodos de 2019 a 2022

| Desfecho do TDO | n 2019 | (%) | n 2020 | n (%) | n 2021 | n (%) | n 2022 | n (%) |
|-----------------|--------|-----|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| <b>Cura</b>     | 264    | 80% | 209    | 80%   | 132    | 71%   | 214    | 76%   |
| <b>Abandono</b> | 32     | 10% | 29     | 11%   | 26     | 14%   | 35     | 12%   |
| <b>Óbito</b>    | 6      | 2%  | 1      | 0,4%  | 3      | 2%    | -      | 0%    |

**Fonte:** Dados coletados no DataSUS.

## CONCLUSÃO

Infere-se que houve um número significativo de novos casos de tuberculose em Belém do Pará nos anos de 2019 a 2022. Entretanto, barreiras, como a causada pela pandemia da Covid-19 e o direcionamento das instituições ao cuidado dos acometidos pela síndrome respiratória, dificultam a busca ativa e realização efetiva do TDO, o que, consequentemente, reflete nos números de incidência e nos desfechos. Na

pesquisa, observou-se baixos níveis de adesão dos clientes ao tratamento na capital paraense.

Nesse sentido, é necessário fomentar estratégias, principalmente na Atenção Básica de Saúde, que melhorem o acesso e o comprometimento do cliente com o processo terapêutico até a cura, intensificando as ações de prevenção e controle da TB no território, buscando menores incidências e melhores índices de cura e contribuindo para menor disseminação da doença milenar que ainda permanece entre as comunidades na atualidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, A.C.F.P.B. *et al.* Imunologia da tuberculose: uma revisão narrativa da literatura. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, p. 239, 2022. doi: 10.5935/2526-5393.20220024.
- ANGELOTTI, L.C.Z. *et al.* Qualidade de dados de notificação e acompanhamento dos casos de tuberculose em Minas Gerais. *Revista de Enfermagem e Atenção à Saúde*, v. 2, 2013.
- BARBOZA, V.J. & FERRER, S.R. Perfil epidemiológico do abandono do tratamento da tuberculose na região Nordeste do Brasil, de 2015 a 2017. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 43, p. 653, 2019.
- BONFIM, R.O. *et al.* Profile of tuberculosis cases assisted by directly observed treatment in an Amazonian municipality . *Research, Society and Development*, v. 10, e352101220471, 2021. doi: 10.33448/rsd-v10i12.20471.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial Tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- DAMÁSIO, G.M.X. *et al.* Completude do sistema de informação de agravos de notificação em tuberculose: um estudo ecológico do período de 2010 a 2019 no Distrito Federal. Programa de Iniciação Científica-PIC/UniCEUB-Relatórios de Pesquisa, 2021.
- GUIX-COMELLAS, E.M. *et al.* Educational measure for promoting adherence to treatment for tuberculosis. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, v. 237, p. 705, 2017. doi: 10.1016/j.sbspro.2017.02.047.
- MOREIRA, A.S.R. *et al.* Social determinants of health and catastrophic costs associated with the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 46, e20200015, 2020. doi: 10.36416/1806-3756/e20200015.
- PARÁ. Secretaria de Estado de Saúde Pública. II Boletim epidemiológico da tuberculose. Belém: SESPA, 2022.
- RABAHI, M.F. *et al.* Tratamento da tuberculose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, p. 472, 2017. doi: 10.1590/S1806-37562016000000388.
- SANTOS, M.A. *et al.* Fatores associados a óbito e abandono de tratamento dos casos novos de tuberculose em Sergipe, Brasil. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 43, p. 319, 2019. doi: 10.22278/2318-2660.2019.v43.n2.a3022.
- SILVA, A.N.C. & ROSS, J.R. Tratamento diretamente observado na tuberculose: imergindo em publicações científicas. *Journal of Management & Primary Health Care*, v. 12, 2020. doi: 10.14295/jmphc.v12.303.
- SILVA, V.S. Incidência de tuberculose pulmonar ativa diagnosticada através do método de cultura a partir de amostras respiratórias de pacientes atendidos em um laboratório público do interior da Bahia. *Saúde.com*, v. 18, 2022. doi: 10.22481/rsc.v18i4.11267.
- SOEIRO, V.M.S. *et al.* Abandono do tratamento da tuberculose no Brasil, 2012-2018: tendência e distribuição espaço-temporal. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 27, p. 825, 2022. doi: 10.1590/1413-81232022273.45132020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection: module 3. Geneve: World Health Organization, 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. WHO's global tuberculosis report 2022. *The Lancet Microbe*, 2022. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00359-7.

## Capítulo 2

# ASPECTOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DA HANSENÍASE

ELIELSON FELIX GONÇALVES<sup>1</sup>  
LUCAS BRONZEADO CAVALCANTI COUTINHO<sup>1</sup>  
ANA CLARA FERNANDES DIÓGENES<sup>1</sup>  
MAGNO BRANDÃO ALVES<sup>1</sup>  
HERTHALLA MORDAANNA DE MEDEIROS<sup>1</sup>  
ALINE COSTA DA NÓBREGA<sup>1</sup>  
REBECA MEDEIROS DE OLIVEIRA<sup>1</sup>  
MARIA FERNANDA BAÍA VELOSO<sup>1</sup>  
ARMANDO COSTA NETO<sup>2</sup>  
SOPHIA MACIEL SANTIAGO<sup>2</sup>  
MARIANA DE MELO COSTA<sup>2</sup>  
CARLOS ALBERTO GURGEL DE FARIA<sup>2</sup>  
KASSIO MELO DE SOUSA<sup>2</sup>  
NATHALIA NAPOLI MENDES<sup>2</sup>  
GUSTAVO NAPOLI MENDES<sup>2</sup>

1. Discente de Medicina – Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE).

2. Discente de Medicina – Universidade Potiguar (UNP).

*Palavras-chave*

*Dermatologia; Infectologia; Hanseníase.*

10.59290/978-65-6029-161-4.2

**EP** EDITORA  
**PASTEUR**

## INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença granulomatosa infectocontagiosa crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae* (bacilo de Hansen), um bacilo álcool-ácido resistente e gram-positivo de crescimento lento, parasita intracelular obrigatório que infecta principalmente a pele e os nervos periféricos, mas também pode afetar os olhos e órgãos internos, se instalando nos macrófagos e nas células de Schwann (BRASIL, 2023). Trata-se de uma das enfermidades mais antigas conhecidas, mencionada até mesmo em textos bíblicos, que permanece como uma endemia e um problema persistente de saúde pública no Brasil e em várias partes do mundo (JESUS *et al.*, 2023).

Apesar de já ter sido identificado em animais selvagens como o tatu, macaco e chimpanzé, o ser humano continua sendo considerado o principal reservatório (JESUS *et al.*, 2023). A principal via de transmissão da hanseníase é a respiratória, ocorrendo por meio de gotículas liberadas ao falar, tossir ou espirrar. A infecção se dá por contato próximo e prolongado entre uma pessoa suscetível e alguém com a doença não tratada, frequentemente um familiar próximo, como avós, pais ou irmãos, que desconhece sua condição (BRASIL, 2017). No entanto, estima-se que 90% da população possui resistência natural ao *Mycobacterium leprae*, enquanto apenas 10% são suscetíveis à infecção (PARAÍBA, 2024). Cabe ressaltar ainda que a presença de casos entre parentes consanguíneos e as condições socioeconômicas desfavoráveis, como baixo nível de escolaridade, acesso precário à moradia, alimentação e cuidados de saúde, influenciam no desenvolvimento da doença (BRASIL, 2023; SANTOS *et al.*, 2008).

No cenário epidemiológico de 2022, foram registrados 174.087 novos casos de hanseníase globalmente, com uma taxa de detecção de 21,8

casos por milhão de habitantes. O Brasil reportou mais de 10 mil novos casos de hanseníase, ocupando o segundo lugar no ranking mundial, perdendo apenas para a Índia, e sendo classificado pela OMS como um país prioritário no combate à doença (BRASIL, 2024a). Para enfrentar esse desafio, o país adotou a “Estratégia Nacional para Enfrentamento à Hanseníase 2024-2030”, elaborada de forma participativa com gestores, acadêmicos, pessoas acometidas, movimentos sociais, centros de referência e especialistas, alinhada à “Estratégia Global 2021-2030 da OMS: rumo a zero hanseníase”, visando o diagnóstico precoce e tratamento imediato, capacitação de profissionais de saúde, sensibilização e educação pública, monitoramento e vigilância epidemiológica, e reabilitação e prevenção de incapacidades para melhorar a qualidade de vida dos pacientes (BRASIL, 2024b).

A hanseníase causa sérias repercussões na vida dos indivíduos, afetando suas capacidades físicas, emocionais e socioeconômicas. Pacientes com incapacidades como mão em garra, pé caído, lagofalmo, madarose superciliar, desabamento da pirâmide nasal, queda do lóbulo da orelha e atrofia cutânea da face enfrentam dificuldades nas atividades diárias e na geração de renda, o que impacta negativamente sua qualidade de vida. Além disso, o estigma e a discriminação associados à doença resultam em exclusão social, levando muitos a ocultar sua condição e a se privar de interações sociais e familiares (BRASIL, 2017).

O objetivo do presente estudo é sistematizar as informações a respeito dos aspectos diagnósticos e terapêuticos da hanseníase, a fim de identificar os avanços e desafios associados a essa doença a partir de evidências científicas atualizadas. A partir do estudo, busca-se melhorar a prática médica em cenários de dermatolo-

gia e infectologia, oferecendo uma base consultiva que promova o diagnóstico precoce, tratamento eficaz e melhore o prognóstico dos pacientes afetados pela hanseníase.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, fundamentada em uma busca ativa por artigos científicos disponíveis nas plataformas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Para alcançar o objetivo proposto, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde em inglês e português (DeCS): "Dermatologia", "Infectologia" e "Hanseníase", cruzados entre si com uso do operador booleano AND e OR. Além disso, foram consultadas as diretrizes brasileiras mais atualizadas para garantir que o estudo estivesse alinhado com as práticas e recomendações nacionais vigentes.

Inicialmente, foi proposta a seguinte pergunta de pesquisa: "Quais são os avanços e desafios nos aspectos diagnósticos e terapêuticos da hanseníase?". Utilizando a estratégia PICO, onde P (Paciente) representa pessoas diagnosticadas com hanseníase, I (Intervenção) representa os métodos diagnósticos e terapêuticos, C (Comparação) não foi empregada, e O (*Outcomes* - Desfechos) refere-se à eficácia dos diagnósticos e tratamentos, bem como a qualidade de vida dos pacientes.

Os critérios de inclusão utilizados foram: publicações nos idiomas português, inglês e espanhol; estudos que abordassem os aspectos diagnósticos e terapêuticos da hanseníase; disponibilidade dos textos completos; sem limites temporais. Por outro lado, os critérios de exclusão foram: trabalhos duplicados nas plataformas e inadequação do texto ao tema proposto.

A seleção dos estudos foi realizada utilizando uma estratégia de pesquisa avançada, garantindo a sistematização dos dados relativos aos aspectos diagnósticos e terapêuticos da hanseníase. As informações coletadas foram então divididas em categorias que permitiram uma exploração mais organizada e aprofundada do conteúdo, facilitando a compreensão dos avanços e desafios no diagnóstico e tratamento da hanseníase.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Diagnóstico: quadro clínico e classificação

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil (2023), um caso de hanseníase é identificado mediante a observação de um ou mais dos sinais cardinais: alteração na sensibilidade térmica, dolorosa ou tátil em lesões ou áreas específicas da pele; espessamento de nervos periféricos com consequentes mudanças sensoriais, motoras ou autonômicas; e detecção do bacilo *M. leprae* através de baciloscopia de esfregaço intradérmico ou análise histológica de biópsia cutânea.

Nesse sentido, a anamnese e o exame físico detalhado são as ferramentas mais importantes para o diagnóstico precoce da doença. O quadro clínico geral da hanseníase inclui manchas cutâneas que podem ser hipocrômicas, acastanhadas ou eritematosas, com perda de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil; formigamento, parestesia e câibras nos membros superiores e inferiores que podem evoluir para anestesia; pápulas, tubérculos e nódulos geralmente assintomáticos; alopecia, especialmente nas sobrancelhas (madarose); pele infiltrada com redução ou ausência de sudorese na área afetada. Além disso, podem ser observados: neuralgia, choques e espessamento dos nervos periféricos; diminuição da sensibilidade e força nos músculos inervados

pelos nervos acometidos, principalmente nos membros superiores e inferiores; edema das mãos e pés com cianose e xerose; febre, artralgia e nódulos dolorosos de início súbito; manchas dormentes com dor nos nervos ulnar, fibular comum e tibial posterior; obstrução nasal e úlceras; além de xerose ocular e sensação de corpo estranho nos olhos (BRASIL, 2017).

A classificação da hanseníase, inicialmente proposta por Madri em 1953, distingue dois polos estáveis e opostos: hanseníase tuberculoide, com resposta imunológica positiva, e hanseníase virchowiana ou lepromatosa, com resposta imunológica negativa. Além disso, identifica dois polos instáveis: hanseníase indeterminada e hanseníase dimorfa ou *borderline*. Em 1966, Ridley e Jopling introduziram uma classificação mais detalhada, baseada em características clínicas, bacteriológicas, histológicas e imunológicas, descrevendo as seguintes formas: tuberculoide, casos *borderline* ou dimorfos subdivididos em dimorfo-tuberculoide, dimorfo-dimorfo e dimorfo-virchowiano, além de virchowiano-subpolar e virchowiano. No entanto, essa classificação revelou-se complexa e de difícil aplicação na prática clínica (ARAÚJO, 2003; BRASIL, 2023).

Para facilitar a elaboração e aplicação de linhas de tratamento padronizadas, a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020) adotou uma classificação operacional baseada na baciloscopia, dividindo a hanseníase em duas categorias: paucibacilar e multibacilar. Indivíduos paucibacilares apresentam baciloscopia negativa, com até cinco lesões cutâneas e/ou acometimento de um único tronco nervoso, enquanto os multibacilares apresentam mais de cinco lesões, acometimento de múltiplos troncos nervosos e/ou baciloscopia positiva. Atualmente, esta classificação é preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil para a definição imediata do tratamento (BRASIL, 2023).

### **Diagnóstico: exame físico**

A avaliação neurológica simplificada (ANS) é um procedimento obrigatório que visa monitorar comprometimentos na função neural em pacientes acometidos pela hanseníase, incluindo alterações autonômicas, sensibilidade reduzida e diminuição da força muscular. Primeiramente, o exame envolve a inspeção da pele para detectar manchas ou lesões. Em seguida, a palpação de nervos específicos (ulnar, mediano, radial, fibular e tibial posterior) é realizada para identificar espessamentos ou nódulos. Além disso, são feitos testes de força muscular solicitando movimentos contra resistência, bem como testes de sensibilidade utilizando o kit de estesiometria para avaliar a percepção de toque. Por fim, a acuidade visual é verificada com tabelas de Snellen para identificar possíveis alterações visuais associadas à hanseníase (BRASIL, 2017; LEHMAN *et al.*, 2009).

A ANS também inclui o registro detalhado da história e das queixas do paciente, como sintomas em nariz, olhos, mãos e pés, além de informações sobre ocupação e atividades diárias. Por exemplo, dificuldades em sentir a temperatura da água ao lavar as mãos podem indicar perda de sensibilidade. Esse procedimento deve ser acessível nos três níveis de atenção do SUS e ser conduzido por profissionais de saúde capacitados. Ademais, a avaliação é realizada a cada três meses e na alta do paciente, podendo ter intervalos menores em casos de queixas ou episódios reacionais (BRASIL, 2017; LEHMAN *et al.*, 2009).

### **Diagnóstico: outros exames**

A baciloscopia direta é um exame complementar que avalia a carga bacilar, detectando a presença de BAAR em raspados intradérmicos e biópsias de pele. Este exame é indicado quando há dúvidas na classificação para tratamento, no diagnóstico diferencial com outras

doenças dermatológicas e em casos suspeitos de recidiva. Embora tenha alta especificidade quando realizada corretamente, a baciloscopia possui baixa sensibilidade para casos paucibacilares. Ela é eficaz na identificação de pacientes multibacilares, que têm maior risco de transmissão, recidiva e complicações. No entanto, o sucesso do exame depende da habilidade do operador, podendo haver resultados negativos em pacientes MB devido a falhas na coleta, coloração ou leitura, ou pela ausência do bacilo nos locais de coleta. A quantidade de tecido, a espessura do esfregaço e a profundidade do corte também podem influenciar o resultado, destacando a necessidade de profissionais capacitados e materiais adequados para a realização do procedimento, especialmente porque o acesso ao exame ainda é limitado (BELACHEW & NAAFS, 2019).

O exame histopatológico é indicado quando a avaliação clínica e laboratorial não fornece um diagnóstico definitivo, sendo essencial para diferenciar a hanseníase de outras doenças granulomatosas com envolvimento neural. Realiza-se uma biópsia de pele das bordas das lesões mais ativas e recentes, abrangendo toda a espessura da derme e parte do tecido subcutâneo. As amostras são coradas com Hematoxilina-Eosina e Fite Faraco ou Wade, permitindo a visualização de bacilos. Nos casos de hanseníase tuberculoide, observamos granulomas sem a presença de bacilos, enquanto na forma virchowiana encontramos infiltração inflamatória com células repletas de bacilos e preservação inicial dos nervos dérmicos. A especificidade do exame varia entre 70 e 72%, enquanto a sensibilidade varia entre 49 e 70%. Embora não seja obrigatório segundo a OMS, o exame histopatológico é uma ferramenta valiosa para o diagnóstico, classificação da hanseníase e monitoramento da resposta ao tratamento (BELACHEW & NAAFS, 2019; BRASIL, 2017).

Desde a década de 1980, diversos testes sorológicos foram desenvolvidos para a detecção de anticorpos anti-PGL-1, um antígeno específico do *Mycobacterium leprae*. Entre os testes disponíveis, o ML FLOW destaca-se por sua rapidez e facilidade de uso, detectando anticorpos IgM contra o antígeno PGL-1 em amostras de soro ou sangue total. Utilizando uma técnica imunocromatográfica, o teste é simples e pode ser realizado por profissionais de saúde sem a necessidade de equipamentos laboratoriais. A presença de anticorpos anti-PGL-1 pode indicar infecção subclínica ou doença ativa, sendo útil no monitoramento da eficácia da terapia, na identificação de contactantes em risco e na classificação de pacientes para tratamento. Contudo, o teste apresenta limitações, como a variabilidade de resultados em áreas endêmicas e não endêmicas e baixa sensibilidade em pacientes paucibacilares (FABRI *et al.*, 2016).

A técnica de reação em cadeia polimerase (PCR) permite a detecção do DNA do *Mycobacterium leprae* em amostras clínicas, sendo particularmente útil em situações onde outros métodos diagnósticos falham, como em casos paucibacilares, contactantes domiciliares e infecções subclínicas. Funciona ao amplificar seletivamente segmentos específicos do DNA do bacilo, tornando-os detectáveis mesmo em pequenas quantidades. Além disso, a qPCR, uma versão aprimorada da PCR convencional, aumenta a sensibilidade e especificidade, possibilitando a quantificação precisa do DNA do *Mycobacterium leprae*, especialmente na detecção de sequências genéticas como o elemento repetitivo RLEP. Contudo, a alta sensibilidade da PCR pode resultar em falsos positivos devido a sequências homólogas presentes em outras espécies de *Mycobacterium* (BELACHEW & NAAFS, 2019; MARTINEZ *et al.*, 2014).

A ultrassonografia de nervos periféricos é uma técnica útil na avaliação de nervos afetados

pela hanseníase, permitindo identificar espessamento, edema, micro abscessos e alterações na arquitetura fascicular. Essa técnica é especialmente adequada para examinar nervos profundos não palpáveis clinicamente e oferece medições precisas com menor variabilidade entre observadores, essencial para monitorar mudanças morfológicas durante o tratamento. Nervos comumente avaliados incluem o ulnar, mediano e radial na extremidade superior, além do cutâneo radial superficial, cutâneo ulnar dorsal e antebraquial medial. A ultrassonografia possui maior sensibilidade que o exame clínico para detectar espessamento neural e assimetrias, captando pequenas alterações que podem ser negligenciadas clinicamente e melhorando a definição do caso e o planejamento terapêutico. Além disso, a técnica pode identificar micro-abscessos, indicando infecção ativa, e fornecer dados relevantes para ajustar o tratamento e evitar complicações, complementando o exame físico tradicional no diagnóstico e acompanhamento da hanseníase (GILMORE *et al.*, 2023).

O eletroneuromiograma é usado para corroborar achados neurológicos em pacientes com hanseníase, fornecendo avaliações funcionais dos nervos ulnar, mediano e radial nas extremidades superiores, além dos nervos tibial posterior, fibular comum e sural nas extremidades inferiores. Primeiramente, este exame avalia parâmetros como latência motora distal, latência de pico sensorial, amplitude do potencial de ação muscular composto e do nervo sensorial, bem como as velocidades de condução sensorial e motora (BRASIL, 2023). Esses parâmetros auxiliam na distinção entre neuropatias axonais e desmielinizantes, documentando a perda da função neurológica periférica. Por exemplo, uma latência motora distal aumentada pode indicar uma desmielinização, enquanto uma amplitude reduzida do potencial de ação pode sugerir uma neuropatia axonal. Além

disso, o eletroneuromiograma não deve ser usado para rastreamento, sendo mais adequado para documentar casos tardios de hanseníase que apresentam anormalidades na condução nervosa. Dessa forma, ao identificar essas anormalidades, o exame pode fornecer informações valiosas para o planejamento do tratamento e o monitoramento da progressão da doença (KUMAR *et al.*, 2016; WAGENAAR *et al.*, 2017).

O diagnóstico realizado precocemente é a principal estratégia para possibilitar o tratamento oportuno e interromper a transmissão do *M. leprae*, evitando lesões neurais e danos permanentes, e contribuindo para prevenção de eventuais incapacidades físicas e potencial exclusão social (BRASIL, 2021; BRASIL, 2024).

### Tratamento

Antes da era dos antibióticos, o tratamento da hanseníase com óleo de chaulmoogra era amplamente empregado com algum grau de sucesso. Foi apenas em 1943 que surgiu o primeiro tratamento médico eficaz para a hanseníase, a terapia com sulfonas (EBENEZER & SCOLLARD, 2021). No entanto, a eficácia limitada e o perfil de efeitos colaterais da sulfona levaram à necessidade de desenvolver tratamentos mais eficazes e seguros (MAYMONE *et al.*, 2020). Alguns anos depois, a dapsona foi introduzida como uma terapia oral de longo prazo mais eficaz para a hanseníase. Com o tempo, a resistência a esse antibiótico foi identificada, levando à descoberta de novos medicamentos e à recomendação de esquemas terapêuticos combinados pela OMS (BELACHEW & NAAFS, 2019).

Atualmente, o esquema terapêutico padrão para a hanseníase envolve o uso de três medicamentos principais: rifampicina, dapsona e clofazimina. A poliquimioterapia (PQT) é fundamental para evitar a resistência à dapsona, reduzir rapidamente a infecciosidade e diminuir a

taxa de recidiva da doença (MAYMONE *et al.*, 2020). Esse tratamento leva à cura em até 98% dos casos tratados e apresenta uma baixa taxa de recidiva, estimada internacionalmente em torno de 1% dos casos tratados em um período de cinco a dez anos (LOCKWOOD, 2019).

Até recentemente, o tratamento com PQT para hanseníase consistia em dois esquemas distintos: rifampicina, clofazimina e dapsona para casos multibacilares, e rifampicina e dapsona para casos paucibacilares. No entanto, desde 2018, a OMS recomenda a utilização dos

três medicamentos em todos os casos de hanseníase, independentemente da classificação. Esse protocolo mantém seis doses mensais para casos paucibacilares e doze doses mensais para casos multibacilares. No Brasil, essa abordagem foi oficialmente adotada em 2021, sob a denominação PQT-U (BRASIL, 2023). Os esquemas terapêuticos atuais no Brasil para o tratamento da infecção por *M. leprae*, considerando a faixa etária, o peso corporal e a classificação operacional, estão descritos no **Quadro 2.1**.

**Quadro 2.1** Esquemas farmacológicos para tratamento da infecção pelo *M. leprae*, de acordo com a faixa etária, peso corporal e classificação operacional

| Faixa etária e peso                           | Apresentação                | Posologia                                                                                                                                                                                                                                        | Duração do tratamento         |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Pacientes com peso acima de 50 kg             | PQT-U Adulto                | <b>Dose mensal supervisionada:</b><br>- Rifampicina 600 mg<br>- Clofazimina 300 mg<br>- Dapsona 100 mg<br><b>Dose diária autoadministrada:</b><br>- Clofazimina 50 mg diariamente<br>- Dapsona 100 mg diariamente                                | 12 meses (MB)<br>6 meses (PB) |
| Crianças ou adultos com peso entre 30 e 50 kg | PQT-U Infantil              | <b>Dose mensal supervisionada:</b><br>- Rifampicina 450 mg<br>- Clofazimina 150 mg<br>- Dapsona 50 mg<br><b>Dose diária autoadministrada:</b><br>- Clofazimina 50 mg em dias alternados<br>- Dapsona 50 mg diariamente                           | 12 meses (MB)<br>6 meses (PB) |
| Crianças com peso abaixo de 30 kg             | Adaptação da PQT-U Infantil | <b>Dose mensal supervisionada:</b><br>- Rifampicina 10 mg/kg de peso<br>- Clofazimina 6 mg/kg de peso<br>- Dapsona 2 mg/kg de peso<br><b>Dose diária autoadministrada:</b><br>- Clofazimina 1 mg/kg de peso/dia<br>- Dapsona 2 mg/kg de peso/dia | 12 meses (MB)<br>6 meses (PB) |

Fonte: BRASIL, 2023.

Os efeitos colaterais mais frequentes das medicações incluem reações cutâneas, sintomas gastrointestinais e, ocasionalmente, complicações hepáticas. O tratamento deve ser supervisionado por profissionais de saúde para monitorar a adesão ao tratamento e gerenciar qualquer

efeito adverso que possa surgir. Além disso, a educação em saúde e o suporte psicossocial são importantes para garantir o sucesso do tratamento e a reabilitação dos pacientes (EBENEZER & SCOLLARD, 2021; MAYMONE *et al.*, 2020).

## CONCLUSÃO

O manejo da hanseníase requer uma abordagem integrada que envolve diagnóstico precoce, tratamento eficaz e monitoramento contínuo. Para alcançar esses objetivos, a PQT com rifampicina, dapsona e clofazimina, recomendada pela OMS e adotada no Brasil como PQT-U, é fundamental para a cura da doença, apresentando baixas taxas de recidiva. Os métodos diagnósticos abrangem desde a ANS, que monitora a função neural por meio da inspeção da pele e testes de sensibilidade e força muscular, até exames laboratoriais como baciloscopia, histopatologia, PCR e ultrassonografia de nervos periféricos. Quando combinados, esses métodos fornecem um diagnóstico preciso e permitem a correta classificação da doença, essencial para determinar o tratamento adequado.

Além disso, o tratamento eficaz com PQT deve ser acompanhado por monitoramento rigoroso e gestão de efeitos colaterais, garantindo tanto a adesão dos pacientes quanto a eficácia do tratamento. Paralelamente, a educação em

saúde e o suporte psicossocial são elementos importantes para promover a reabilitação e a inclusão social dos pacientes.

O presente estudo indica que futuras políticas de saúde devem incluir protocolos específicos para o manejo da hanseníase, abordando não apenas o diagnóstico e o tratamento durante o curso da doença, mas também o cuidado preventivo e o acompanhamento pós-tratamento. A implementação dessas medidas pode reduzir o risco de complicações, prevenir incapacidades físicas e promover a inclusão social dos pacientes. Sugere-se também que novos estudos investiguem intervenções terapêuticas e preventivas alternativas. Algumas possibilidades de pesquisa incluem o desenvolvimento de novos medicamentos para hanseníase resistentes aos tratamentos atuais, a eficácia de terapias imunomoduladoras, estudos comparativos entre diferentes abordagens de manejo reacional e a avaliação do impacto de programas de educação em saúde e suporte psicossocial na adesão ao tratamento e na reabilitação dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, M.G. Hanseníase no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, p. 373, 2003. doi: 10.1590/S0037-86822003000300010.
- BELACHEW, W.A. & NAAFS, B. Posicionamento: hanseníase: diagnóstico, tratamento e seguimento. *Jornal da Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia*, v. 33, p. 1205, 2019. doi: 10.1111/jdv.15569.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Hanseníase. *Boletim Epidemiológico*, Brasília, 22 jan. 2024a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br>. Acesso em: 13 jul. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Estratégia nacional para enfrentamento à hanseníase 2024-2030. Brasília: Ministério da Saúde, 2024b.
- EBENEZER, G.J. & SCOLLARD, D.M. Treatment and evaluation advances in leprosy neuropathy. *Neurotherapeutics*, v. 18, p. 2337, 2021. doi: 10.1007/s13311-021-01153-z.
- FABRI, A.C.O.C. *et al.* Integrative literature review of the reported uses of serological tests in leprosy management. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 49, p. 158, 2016. doi: 10.1590/0037-8682-0226-2015.
- GILMORE, A. *et al.* Hanseníase (leprosy): uma atualização e revisão. *Missouri Medicine*, v. 120, p. 39, 2023.
- JESUS, I.L.R. *et al.* Hanseníase e vulnerabilidade: uma revisão de escopo. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 28, p. 143, 2023. doi: 10.1590/1413-81232023281.09722022.
- KUMAR, N. *et al.* Comprehensive electrophysiology in leprous neuropathy: is there a clinico-electrophysiological dissociation? *Clinical Neurophysiology*, v. 127, p. 2747, 2016. doi: 10.1016/j.clinph.2016.05.002.
- LEHMAN, L.F. *et al.* Avaliação neurológica simplificada. Belo Horizonte: ALM International, 2009.
- LOCKWOOD, D.N.J. Treatment of leprosy. In: SCOLLARD, D.F. & GILLIS, T.P., editors. *International textbook of leprosy*. Greenville: American Leprosy Missions, 2019.
- MARTINEZ, A.N. *et al.* Técnicas baseadas em PCR para diagnóstico de hanseníase: do laboratório à clínica. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, e2655, 2014. doi: 10.1371/journal.pntd.0002655.
- MAYMONE, M.B.C. *et al.* Hanseníase: tratamento e manejo de complicações. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 83, p. 17, 2020. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.138.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. *Lepra/hanseníase: gestão das reacções e prevenção das incapacidades*. Nova Delhi: OMS, 2020.
- PARAÍBA (Estado). Secretaria de Saúde. *Boletim epidemiológico da hanseníase 2024*. João Pessoa: Secretaria de Estado da Saúde, 2024.
- SANTOS, A.S. *et al.* Fatores de risco para transmissão da Hanseníase. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 61, p. 738, 2008. doi: 10.1590/S0034-71672008000700014.
- WAGENAAR, I. *et al.* Early detection of neuropathy in leprosy: a comparison of five tests for field settings. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 6, 2017. doi: 10.1186/s40249-017-0330-2

## Capítulo 3

# PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CARACTERÍSTICAS DOS CASOS DE DENGUE NO ESTADO DE MATO GROSSO DURANTE OS ANOS DE 2013 A 2023

AIKO TAKEDA MATOS<sup>1</sup>  
DANDARA VIRGINIA GUIA SEMEDO SALES<sup>1</sup>  
DIEGO RAFAEL DE SOUZA LEITE SEGURA<sup>1</sup>  
ENZO MOREIRA DE SOUZA<sup>1</sup>  
GABRIEL BALBO FERREIRA<sup>1</sup>  
GABRYELLA NICOLY CARVALHO SERRA<sup>1</sup>  
ISSA MOHAMED OMAIS<sup>1</sup>  
LEONARDO BELPHMAN CACCIOLARI<sup>1</sup>  
SÂMILA RINNA RÊGO LIRA<sup>1</sup>

1. Discente - Medicina da Universidade de Cuiabá.

*Palavras-chave*  
Dengue; Epidemiologia; Subnotificação.

## INTRODUÇÃO

No Brasil, os primeiros relatos de dengue datam do final do século XIX, em Curitiba (PR), e do início do século XX, em Niterói (RJ). No início do século XX, o mosquito já era um problema, mas não por conta da dengue; na época, a principal preocupação era a transmissão da febre amarela. Em 1955, o Brasil erradicou o *Aedes aegypti* como resultado de medidas para controle da febre amarela. No final da década de 1960, o relaxamento das medidas adotadas levou à reintrodução do vetor em território nacional. Hoje, o mosquito é encontrado em todos os estados brasileiros (FIOCRUZ, 2024).

Conforme dados do Ministério da Saúde, a primeira ocorrência documentada do vírus, tanto clínica quanto laboratorialmente, ocorreu em 1981-1982 em Boa Vista (RR), causada pelos vírus DENV-1 e DENV-4. Em 1986, ocorreram epidemias no Rio de Janeiro e em capitais do Nordeste. Desde então, a dengue persiste no Brasil de modo contínuo (FIOCRUZ, 2024).

A dengue é uma doença febril aguda, sistêmica, dinâmica, debilitante e autolimitada. A maioria dos infectados se recupera, porém, alguns podem evoluir para formas graves, com risco de óbito. A grande maioria das mortes por dengue é evitável e depende da qualidade da assistência e organização da rede de serviços de saúde (FIOCRUZ, 2024).

O vírus da dengue (DENV) é o agente causador desta doença, que é transmitida principalmente por mosquitos e é considerada a arbovirose urbana mais comum no mundo. É um flavivírus pertencente à família Flaviviridae. É possível mostrar quatro tipos diferentes de sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. As mosquitos fêmeas infectadas de gênero *Aedes* são responsáveis pela transmissão da dengue, sendo o principal tipo de mosquito causador do problema o *Aedes aegypti* (*A. aegypti*).

Além disso, esse mesmo tipo de mosquito também pode transmitir outras doenças como febre amarela, Chikungunya e do vírus Zika. Existem vários aspectos que influenciam o aumento desse mosquito, como o incremento da temperatura, a quantidade de precipitação e as alterações na umidade do ar que favorecem seu desenvolvimento, sobrevivência e reprodução (TEIXEIRA *et al.*, 2022; ANDRADE *et al.*, 2022).

De acordo com o estabelecido pela Portaria de Consolidação nº 4, emitida em 28 de setembro de 2017, a dengue é uma doença que deve ser notificada compulsoriamente. Isso significa que qualquer suspeita ou confirmação da doença precisa obrigatoriamente ser informada ao Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde (SMS). Para realizar o registro das notificações de dengue, é necessário acessar o Sinan Online e preencher a Ficha de Notificação/Investigação da dengue e chikungunya (BRASIL, 2017).

A incidência é maior no Brasil, seguido do Peru e da Bolívia. Com 2,3 milhões de notificações, sendo mais de um milhão confirmadas e 1,2 mil classificadas como dengue grave, o Brasil se destaca como o país mais afetado. Foram 769 mortes registradas no país (OMS, 2023).

A quantidade de casos no Brasil representa um aumento de 13% em comparação com o mesmo período do ano passado e de 73% em relação à média dos últimos cinco anos (OMS, 2023). A disseminação do vírus está relacionada a vários fatores, como o rápido desenvolvimento e a falta de planejamento das cidades, as condições precárias de vida e a insuficiência de vigilância e controle do vetor. Atualmente, a doença tem grande potencial epidêmico, avançando em todas as regiões do país (SOARES *et al.*, 2021).

A presente pesquisa se justifica pela necessidade de fornecer resultados atualizados por

meio desse estudo ao atual cenário social e econômico referente à saúde pública, já que a dengue é considerada uma doença de transmissão vetorial de maior crescimento no mundo. No Brasil, a doença passou a se manifestar de forma endêmica, intercalando-se com períodos de epidemias (TEIXEIRA *et al.*, 2022).

Em face do impacto da dengue na saúde e do aumento no número de casos, é importante que se conheça a realidade clínico-epidemiológica da doença para que ações de prevenção e controle sejam adotadas. Ante essa questão, o presente estudo teve por objetivo descrever o perfil clínico epidemiológico da dengue em Mato Grosso, entre os anos de 2013 e 2023.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte retrospectiva, utilizando dados coletados do Data Warehouse (DwWeb) – SES-MT (Repositório de dados dos Sistemas de Informação da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso): “Dengue”. Esse sistema tem como finalidade disponibilizar os bancos de dados epidemiológicos de Dengue.

A população de estudo foi constituída de 206.048 casos que foram diagnosticados com dengue, da Unidade Federativa (UF) do Mato

Grosso (MT), no período de 2013 a 2023. Foram definidos como critérios de exclusão: registros com dados incompletos para qualquer variável (sociodemográfica e/ou clínica).

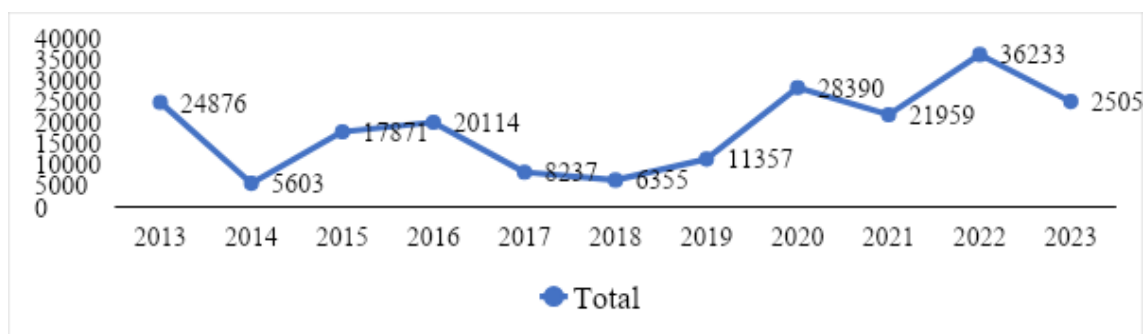
Dentre as variáveis sociodemográficas e clínicas, foram incluídas: sexo (masculino; feminino); faixa etária (15 a 19 anos, 20 a 24 anos, 25 a 29 anos, 30 a 34 anos, 35 a 39 anos, 40 a 44 anos, 45 a 49 anos, 50 a 54 anos, 55 a 59 anos, 60 a 64 anos); zona de moradia (periurbana, rural, urbana); raça (branca, indígena, parda, preta); mês de notificação (janeiro a dezembro); e UF (MT).

Este estudo respeitou totalmente os aspectos éticos em pesquisa, conforme Resolução 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), sendo dispensável a submissão do trabalho no Sistema CEP/CONEP, por motivo do perfil das informações serem públicas e de livre acesso.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

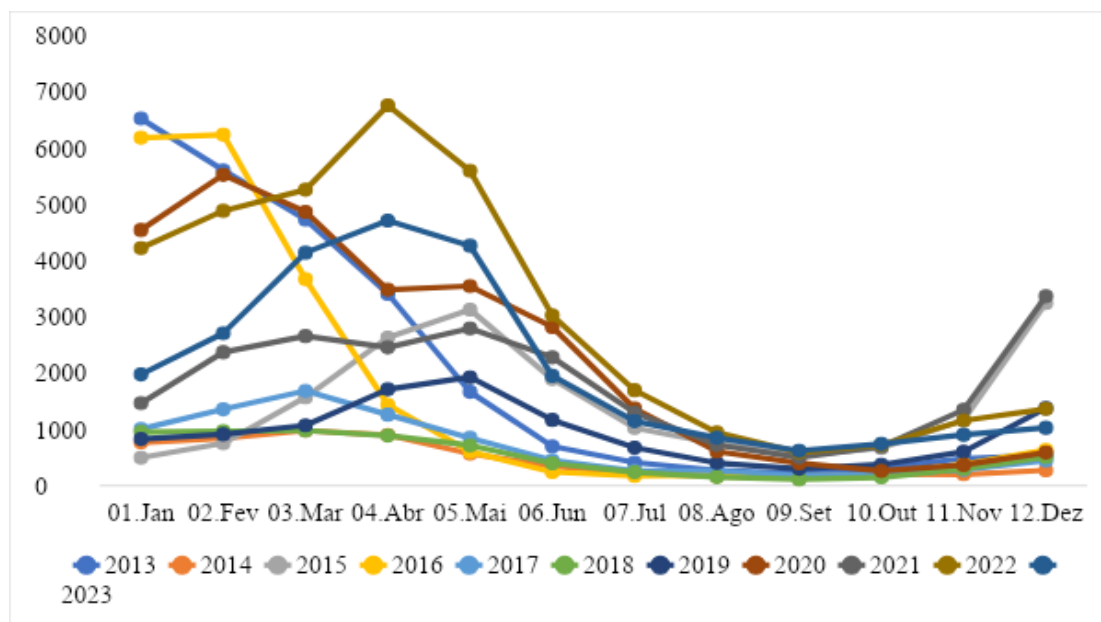
Foram registrados neste período de estudo, 206.048 casos de dengue no estado de Mato Grosso. O **Gráfico 3.1** apresenta o número de casos dos anos de 2013 a 2023, onde os anos que registraram os maiores números de casos foram 2020 (28.390) e 2022 (36.233) e os menores foram em 2014 (5.603) e 2017 (8.237).

**Gráfico 3.1** Casos no estado de Mato Grosso no período de 2013 a 2023



Fonte: DwWeb – SES-MT.

**Gráfico 3.2** Casos por sazonalidade no estado de Mato Grosso no período de 2013 a 2023



Fonte: DwWeb – SES-MT.

No período de novembro a abril é registrado maior número de casos quando comparado aos meses de maio a outubro, onde ocorre o decréscimo dos casos (**Gráfico 3.2**).

Em relação ao local de notificação, houve predomínio de casos na zona urbana (n = 187857; 91,17%) e rural (n = 17243; 8,37%), como é evidenciado na **Tabela 3.1**.

**Tabela 3.1** Distribuição do número (N) e proporção (%) de notificações segundo local de notificação no estado de Mato Grosso no período de 2013 a 2023

| Zona de residência | N      | %      |
|--------------------|--------|--------|
| Periurbana         | 948    | 0,46   |
| Rural              | 17243  | 8,37   |
| Urbana             | 187857 | 91,17  |
| Total              | 206048 | 100,00 |

Fonte: DwWeb – SES-MT.

Ao analisar a **Tabela 3.2** o (N) e a proporção (%), as pessoas que se autodeclararam pardas (n = 123007; 59,70%) e brancas (n = 70630; 34,28%) foram as mais afetadas.

Em relação à faixa etária, a mais acometida foi a de jovens adultos de 20 a 24 anos (n = 29041; 14,09%), seguida por adolescentes de 15 a 19 anos de idade (n = 27542; 13,37%). Analisando o sexo, mais da metade dos casos registrados foi o sexo feminino (n = 113505; 55,09%) e o restante o sexo masculino (n =

92501; 44,89%). Em 2019, observou-se uma queda no número de notificações de dengue, coincidindo com o período em que as ações de saúde do país foram intensificadas para combater a Covid-19. Isso sugere uma possível subnotificação durante um período em que normalmente se espera um aumento sazonal de casos de dengue no Brasil. Essa mudança abrupta nos dados epidemiológicos da dengue reforça a hipótese de subnotificação de casos no Mato Grosso (MASCARENHAS *et al.*, 2020).

**Tabela 3.2** Distribuição do número (N) e proporção (%) de notificações e características da população, segundo raça/cor, faixa etária e sexo no estado de Mato Grosso no período de 2013 a 2023

| <b>Raça/cor</b>     | <b>N</b> | <b>%</b> |
|---------------------|----------|----------|
| Branca              | 70630    | 34,28    |
| Indígena            | 873      | 0,42     |
| Parda               | 123007   | 59,70    |
| Preta               | 11538    | 5,60     |
| <b>Faixa etária</b> |          |          |
| 15 a 19 anos        | 27542    | 13,37    |
| 20 a 24 anos        | 29041    | 14,09    |
| 25 a 29 anos        | 27279    | 13,24    |
| 30 a 34 anos        | 25837    | 12,54    |
| 35 a 39 anos        | 23830    | 11,57    |
| 40 a 44 anos        | 20568    | 9,98     |
| 45 a 49 anos        | 17497    | 8,49     |
| 50 a 54 anos        | 14814    | 7,19     |
| 55 a 59 anos        | 11367    | 5,52     |
| 60 a 64 anos        | 8273     | 4,02     |
| <b>Sexo</b>         |          |          |
| Feminino            | 113505   | 55,09    |
| Masculino           | 92501    | 44,89    |
| Total               | 206048   | 100,00   |

**Fonte:** DwWeb – SES-MT.

Este resultado está de acordo com outros estudos que indicam que, no Mato Grosso, os casos de dengue aumentam durante os primeiros quatro meses de cada ano (período de alta pluviosidade) e diminuem entre junho e outubro (menor pluviosidade). Apesar da variação na dinâmica das chuvas nas diferentes regiões do país, a maior incidência da doença e os níveis de infestação de vetores coincidem com os meses chuvosos ou períodos próximos (MEIRA *et al.*, 2021).

A frequência crescente de chuvas, observada de novembro a abril, resulta em acúmulo de água em vários recipientes, principalmente naqueles descartados irregularmente nas ruas, aumentando a oferta de criadouros naturais ou artificiais para mosquitos fêmeas depositarem seus ovos. Por outro lado, os meses de seca prolongada (maio a outubro) levam a população a armazenar água em barris e outros tipos de depósitos que servem como locais de proliferação de vetores (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Os dados deste estudo reforçam que a pluviosidade melhora a previsão de surtos de dengue. Esses dados poderiam ser facilmente incorporados em um sistema de monitoramento precoce de surtos de dengue com três meses de antecedência (MEIRA *et al.*, 2021).

A erradicação da dengue em regiões tropicais úmidas é extremamente difícil por meio dos métodos tradicionais de controle de mosquitos. Isso torna urgente a necessidade de explorar as vulnerabilidades naturais dos vetores da dengue, como habitat e limitações climáticas, além de novas técnicas de controle bacteriano transgênico e simbiótico. Isso nos ajudará a desenvolver estratégias futuras de controle e eliminação da dengue. Este estudo confirma a variável climática (pluviosidade) como preditora da dengue em uma região tropical (MEIRA *et al.*, 2021).

Os resultados apresentados indicam um panorama preocupante, pois o conjunto das variáveis meteorológicas, questões sociais e a facilidade de adaptação do mosquito ao ambiente

corroboram para a disseminação do *Aedes aegypti*, favorecendo a prevalência de casos de dengue (SOARES *et al.*, 2021).

As taxas mais altas no último período (2020 a 2023) foram mais urbanizadas, com taxas de incidência altas o suficiente para transmissão sustentada ao longo do ano. Isso aponta para os efeitos de médio e longo prazo do aquecimento global e seus possíveis efeitos sobre os climas regionais (BARCELLOS *et al.*, 2024).

O aquecimento global é um aspecto importante para a transmissão de patógenos. O aumento da temperatura global afeta os vetores, reduzindo o tempo de desenvolvimento das larvas, aumentando rapidamente a população destes mosquitos. Além disso, reduz o período de incubação extrínseca, fazendo com que o tempo para o vírus alcançar a glândula salivar do mosquito seja menor, tornando-o adequado para a transmissão da infecção (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Os resultados apresentaram elevada incidência média de casos durante os anos de 2020 e 2022. Esse achado pode ser decorrente da ineficiência das ações de vigilância e de controle utilizadas para prevenir a doença. Isso está relacionado às ações e à prevenção das infecções causadas pelos vírus da dengue serem um desafio no país em virtude de envolverem questões sociais e ambientais, como a agressão ao meio ambiente, os investimentos em saneamento ambiental e a necessidade de participação de governos e da sociedade. Assim, adoção de estratégias e de programas de controle que visassem a tais questões seria um avanço na política de prevenção e de controle da doença (SILVA *et al.*, 2022).

Através do processo acelerado de urbanização, áreas foram desmatadas e situações de acúmulo de água foram criadas, propiciando a proliferação de vetores. O *Aedes aegypti* tem sua

trajetória associada ao hábitat humano, caracterizando-o com um comportamento sinantrópico e antropofílico, que acompanha o homem e seu deslocamento. Isso explicaria a concentração do número de casos na área urbana demonstrada na pesquisa (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Quanto à faixa etária, observa-se a predominância em indivíduos com idades entre 15 e 24 anos. Tal resultado corrobora as demais pesquisas utilizadas como referência. Esse achado, possivelmente, é devido às pessoas nessa faixa corresponderem à população economicamente ativa, que trabalha ou estuda durante o dia, dessa forma, ficando mais exposta ao vetor, o que conduz a maiores índices de transmissão da dengue (SILVA *et al.*, 2022).

Com relação à variável raça, apresentou-se o predomínio da raça parda. Achados na literatura mostram que a dengue não tem relação com a raça do indivíduo. Essa tendência crescente denotada no estudo possivelmente está associada ao fato de pessoas com essas raças migrarem para regiões endêmicas, ficando expostas à infecção (SILVA *et al.*, 2022).

Em última análise, há mais casos de dengue entre mulheres, padrão encontrado em outras cidades brasileiras. Isso provavelmente ocorre porque as mulheres passam mais tempo em casa e nos arredores, onde é comum haver focos do mosquito da dengue. Além disso, é notável que os homens procuram menos os serviços de saúde, o que promove a subnotificação neste grupo. O cenário é preocupante e indica a necessidade de campanhas mais eficazes para conscientização e controle (SILVA *et al.*, 2022).

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Primeiramente, a utilização de dados secundários do Data Warehouse (DwWeb) da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso (SES-MT) pode ocasionar variações na qualidade e completude dos

registros. É possível que erros de codificação, casos de subnotificação e inconsistências possam influenciar a precisão dos nossos resultados. Em adição, o caráter retrospectivo de nossa análise não permite o controle completo sobre variáveis que não foram registradas no banco de dados, afetando, assim, a validade interna do estudo. Nossa análise também é delimitada pelas informações disponíveis, o que restringe a investigação de variáveis potencialmente relevantes que não foram coletadas e registradas. A aplicabilidade dos nossos resultados pode ser limitada, uma vez que os dados refletem a realidade específica de Mato Grosso e podem não ser representativos de outras regiões. Por fim, é importante lembrar que mudanças nas definições de caso e critérios de notificação de dengue ao longo do tempo podem introduzir variabilidade nos dados, afetando a consistência das comparações longitudinais.

Além disso, é fundamental fortalecer o Sistema Único de Saúde (SUS) e direcionar recursos para organizar os serviços de saúde, de forma a reduzir as iniquidades de acesso e oferecer a toda a população um atendimento de qualidade tanto na atenção primária à saúde,

onde são atendidos os casos leves da doença, como na assistência hospitalar direcionada aos casos de maior complexidade (MASCARENHAS *et al.*, 2020).

## CONCLUSÃO

Foi constatado durante a pesquisa que a zona de maior incidência foi a urbana. O maior registro de casos foi nos anos de 2020 e 2022. Durante a análise dos dados coletados, os meses de novembro a abril concentraram os maiores números de casos, enquanto houve decadência desses registros nos meses subsequentes.

Quase metade dos casos foram do sexo feminino e a maioria da raça parda e branca. A faixa etária que mais registrou casos foi a de jovens adultos e adolescentes.

Conclui-se que é indispensável uma atenção mais aprofundada e detalhada para adoção de estratégias e de programas de controle que visem a política de prevenção, controle e erradicação da doença no estado. Vale salientar a importância de futuras pesquisas a respeito do tema, visando investigar o real impacto dos casos de dengue durante esse período pandêmico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, L.S. *et al.* Sanitation, arboviruses, and environmental determinants of disease: impacts on urban health. *Ciência & Saúde Coletiva*. v. 25, p. 3864, 2020. doi: 10.1590/1413-812320202510.30712018.
- ANDRADE, E.S. *et al.* Uma análise epidemiológica da dengue no Brasil de 2010-2021: um estudo ecológico da doença na última década. *Research, Society and Development*. v. 11, p. 3, 2022. doi: 10.33448/rsd-v11i14.35963.
- BARCELLOS, C. *et al.* Climate change, thermal anomalies, and the recent progression of dengue in Brazil. *Scientific Reports*. v. 14, p. 8, 2024. doi: 10.1038/s41598-024-56044-y.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/z/zika-virus/publicacoes/portaria-de-consolidacao-no-4-de-28-de-setembro-de-2017.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2024.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ. Dengue. Fiocruz, 2024. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/doenca/dengue>. Acesso em: 22 abr. 2024.
- MASCARENHAS, M.D.M. *et al.* Ocorrência simultânea de COVID-19 e dengue: o que os dados revelam? *Cadernos de Saúde Pública*. v. 36, p. 2, 2020. doi: 10.1590/0102-311X00126520.
- MEIRA, M.C.R. *et al.* Influência do clima na ocorrência de dengue em um município brasileiro de tríplice fronteira. *Cogitare Enfermagem*. v. 26, p. 7, 2021. doi: 10.5380/ce.v26i0.76974.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. Brasil é o país mais afetado em novo surto de dengue nas Américas. Organização Mundial de Saúde Organização Mundial de Saúde, 2023. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2023/07/1817882>. Acesso em: 1 abr. 2024.
- SILVA, T.R. *et al.* Tendência temporal e distribuição espacial da dengue no Brasil. *Cogitare Enfermagem*. v. 27, p. 6, 2022. doi: 10.5380/ce.v27i0.84000.
- SOARES, P.V. *et al.* A Influência das variáveis meteorológicas na ocorrência de casos de dengue em Fortaleza, Ceará. *Revista Brasileira de Meteorologia*, v. 36, p. 761, 2021. doi: 10.1590/0102-7786360044.
- TEIXEIRA, L.C. *et al.* Perfil clínico-epidemiológico da dengue no município de Anápolis-Goiás entre os anos de 2016 e 2020. *Cogitare Enfermagem*, v. 27, p. 3, 2022. doi: 10.5380/ce.v27i0.83371.

## Capítulo 4

# CONHECIMENTO DOS ENFERMEIROS SOBRE SEPSE EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

ALINE ALVES MESQUITA<sup>1</sup>  
SAULO BARRETO CUNHA DOS SANTOS<sup>1</sup>  
AMANDA DA SILVA TOMÁS<sup>2</sup>  
EVELINE MACHADO DE AGUIAR BARBOSA<sup>1</sup>  
FRANCISCA MARIA RANIELLE ALBUQUERQUE BÊCO<sup>2</sup>  
ANA SIBELE ALMEIDA SILVA CARLOS<sup>3</sup>  
JEFERSON DE LIMA COSTA<sup>2</sup>  
MARIANA DE MENEZES PRADO PINTO<sup>1</sup>  
ELISÂNGELA DE JESUS MACÊDO ARAÚJO<sup>2</sup>  
LUIZ CLÁUDIO RIBEIRO PEREIRA<sup>2</sup>  
MICHELE CARNEIRO VASCONCELOS<sup>1</sup>  
FABIARA LIMA PARENTE<sup>1</sup>  
JOAQUIM ISMAEL DE SOUSA TEIXEIRA<sup>1</sup>  
FRANCISCO ROBSON CARNEIRO FILHO<sup>1</sup>

1. Bacharelado em Enfermagem pela Universidade Estadual Vale do Acaraú.

2. Bacharelado em Enfermagem pelo Centro Universitário Inta.

3. Bacharelado em Enfermagem pelo Centro Universitário Unifametro.

*Palavras-chave*

*Unidade de Terapia Intensiva; Sepsis; Enfermagem.*

## INTRODUÇÃO

A sepse é um conjunto de reações inflamatórias, neurais, hormonais e metabólicas, conhecidas como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), resultante de uma complexa interação entre o microrganismo infectante e a resposta imune, pró-inflamatória e pró-coagulante do hospedeiro (SANTOS *et al.*, 2016).

Neste sentido, vem adquirindo crescente importância devido ao aumento de sua incidência, seja pela melhoria no atendimento de emergência, fazendo com que mais pacientes graves sobrevivam ao insulto inicial, aumento da população idosa e do número de pacientes imunossuprimidos, criando assim uma população suscetível para o desenvolvimento de infecções graves. Além disso, o crescimento da resistência bacteriana também contribui para esse aumento. Embora os números reais não sejam conhecidos e devem estar subestimados, uma estimativa projeta cerca de 17 milhões de casos anualmente em todo o mundo (ILAS, 2015).

Sepse, sepse grave ou choque séptico representam a evolução temporal da mesma síndrome com espectros distintos de gravidade associados a taxas crescentes de mortalidade. O risco de óbito aumenta em 8,7 vezes para os pacientes identificados após 48 horas de disfunção orgânica. Portanto, o tempo é crucial no prognóstico da sepse, pois a velocidade e a adequação da terapêutica administrada nas primeiras horas após a sua instalação influenciam a evolução da síndrome e seus resultados (LINO & WESTPHAL, 2015).

A sepse tem sido vista como um problema de saúde mundial, afetando milhões de pessoas com índices elevados de morbidade e de mortalidade. Supera o índice de mortalidade de doenças clássicas, como acidente vascular isquê-

mico e infarto agudo do miocárdio, sendo responsável por mais óbitos do que câncer de intestino e de mama combinados. É responsável por 25% da ocupação de leitos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no país e é a principal causa de morte neste serviço (SANTOS *et al.*, 2016).

Segundo dados do Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS, 2015), no cenário brasileiro, dados epidemiológicos sobre as características dos pacientes com sepse nas UTIs evidenciaram importante incidência da doença e aumento progressivo da mortalidade segundo os seus estágios evolutivos, com taxas de 33,9% em pacientes críticos com sepse; 46,9% naqueles com sepse grave e 52,2% nos portadores de choque séptico.

Posteriormente, um estudo multicêntrico envolvendo diferentes regiões brasileiras buscou compreender melhor a epidemiologia da sepse e evidenciou uma taxa de incidência de 16,7% com mortalidade global de 46,6%. Quando discriminada em sepse, sepse grave e choque séptico, esses subgrupos apresentaram taxas de mortalidade de 16,7%, 34,4% e 65,3%, respectivamente (RAMALHO NETO *et al.*, 2015).

As UTIs são unidades destinadas ao atendimento de pacientes graves ou de riscos que necessitam de atendimentos médicos e de enfermagem ininterruptos, recursos humanos especializados, equipamentos específicos e com acesso a tecnologias para diagnósticos terapêuticos (PERÃO *et al.*, 2017).

O cuidado intensivo dispensado a pacientes com sepse torna-se mais eficaz quando desenvolvido em unidades específicas, que propiciam recursos e facilidades para a sua progressiva recuperação. Dessa forma, o enfermeiro deve estar preparado para a qualquer momento, sobressair frente às alterações hemodinâmicas impor-

tantes, as quais requerem conhecimento específico e grande habilidade para tomar decisões e implementá-las em tempo hábil. Desta forma, pode-se inferir que o enfermeiro desempenha importante papel no âmbito da Unidade de Terapia Intensiva (VARGAS & BRAGA, 2014).

O enfermeiro, independente do diagnóstico ou do contexto clínico deve estar apto a cuidar de todos os doentes e, ao cuidar de pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva, unidade hospitalar destinada ao atendimento de pacientes graves e recuperáveis, com sua equipe defronta-se, constantemente, com o binômio vida/morte. Devido às características tecnológicas e científicas deste local, faz-se necessária a priorização de procedimentos técnicos de alta complexidade, fundamental para manter a vida do ser humano (CAMELO, 2013).

Pode-se dizer que o conhecimento necessário para um enfermeiro de UTI vai desde administração e efeito das drogas até o funcionamento e a adequação de aparelhos, atividades estas que integram as atividades rotineiras de um enfermeiro desta unidade e deve ser por ele dominado. Além disso, compete ao enfermeiro da UTI a coordenação da equipe de enfermagem, sendo que isto não significa distribuir tarefas, mas ter conhecimento de si mesmo e das individualidades de cada um dos componentes da equipe. Frente a estes apontamentos, é possível dizer que o enfermeiro desempenha funções cruciais dentro da unidade de terapia intensiva, no que se refere à coordenação e organização da equipe de enfermagem (VARGAS & BRAGA, 2014).

Os enfermeiros da UTI devem, ainda, aliar à fundamentação teórica a capacidade de liderança, o trabalho, o discernimento, a iniciativa, a habilidade de ensino, a maturidade e a estabilidade emocional. Frente às características específicas da UTI, o trabalho em equipe torna-se

crucial. O enfermeiro deve manter tranquilidade, agilidade e raciocínio rápido, de forma a adaptar-se, de imediato, a cada situação que se apresente à sua frente (SILVA *et al.*, 2012).

Diante deste cenário, o Processo de Enfermagem (PE), considerado a base de sustentação da Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE), é constituído por fases ou etapas que envolvem a identificação de problemas de saúde do cliente, o delineamento do diagnóstico de enfermagem, a instituição de um plano de cuidados, a implantação das ações planejadas e a avaliação (ALFARO- LÉFEVRE, 2012).

Portanto, o PE torna-se fundamental na identificação dos sinais e sintomas da sepse, tema deste estudo, onde a anamnese e exame físico tornam-se peça-chave para o diagnóstico precoce junto à equipe multidisciplinar e direciona, com objetividade, as intervenções de enfermagem (FERREIRA & NASCIMENTO, 2014).

Diante do contexto, surgiu a seguinte questão norteadora: qual o conhecimento dos enfermeiros sobre a sepse encontrados na literatura científica?

O estudo se justifica devido à observação durante as vivências práticas de terapia intensiva de um elevado número de pacientes acometidos por sepse. Dessa forma, despertou a curiosidade de compreender o que a literatura traz sobre o conhecimento da equipe de enfermagem atuante em UTI sobre sepse.

A relevância desta pesquisa se institui pela busca de compreender se o conhecimento da equipe de enfermagem sobre sepse pode evidenciar deficiências, preenchendo lacunas no conhecimento, trazendo benefícios aos pacientes internados e ajudando-os na identificação precoce da doença, melhorando, assim, o prognóstico dos pacientes acometidos por esse agravo.

O seguinte artigo tem como objetivo investigar o conhecimento sobre sepse da equipe de enfermagem de Unidades de Terapia Intensiva, a partir da literatura científica.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, modelo que é utilizado como metodologia desde 1980, e seu objetivo é reunir e sintetizar os resultados referentes a pesquisas de um tema ou questionamento que foi delimitado, de modo ordenado e sistemático, favorecendo novos conhecimentos e aprofundamento a respeito do tema buscado e contribuindo para a inclusão das evidências na prática clínica. As revisões integrativas reúnem uma ampla categoria de revisões e pesquisas que podem abranger estudos empíricos ou de literatura teórica, e também de ambas, a depender do objetivo a que o estudo proponha (GUIMARÃES *et al.*, 2012).

Segundo Botelho *et al.* (2011), a terminologia “integrativa” é originada da integração de conceitos, ideias ou opiniões advindas das pesquisas utilizadas na metodologia. É nesse ponto que é evidenciado o potencial para construir a ciência. Uma revisão integrativa bem qualificada apresenta o estado da arte sobre uma temática, de forma a contribuir para o desenvolvimento de teorias.

De acordo com a proposta apresentada por Botelho *et al.* (2011), o método de revisão integrativa deve ser desenvolvido seguindo etapas bem definidas: identificação do tema e seleção da questão norteadora; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; categorização dos estudos selecionados; análise e interpretação dos resultados e apresentação da síntese da revisão.

Na etapa de identificação do tema e seleção da questão norteadora, a construção deve estar

relacionada diretamente a um raciocínio teórico, incluindo definições já apreendidas pelo pesquisador. O contexto deve ser determinado de modo claro e específico, sendo que o objetivo inicial predispõe todo o processo a uma análise que se direciona completamente para conclusões de fácil identificação a serem aplicadas.

A definição da pergunta norteadora é a fase mais importante da revisão, pois determina os estudos incluídos, os meios adotados para a identificação e as informações coletadas de cada estudo. Logo, inclui a definição dos participantes, as intervenções a serem avaliadas e os resultados a serem mensurados, orientando a elaboração de forma clara e específica de um raciocínio teórico (SOUSA *et al.*, 2010).

Portanto, considerando as orientações previstas para esta etapa, o tema da pesquisa foi delimitado e, assim, estabeleceu-se a pergunta norteadora para uma melhor compreensão do presente estudo. A pergunta problema a ser discutida foi a seguinte: Qual o nível de conhecimento dos enfermeiros sobre sepse encontrados na literatura científica?

Essa questão incita, a partir da busca na literatura, revelar o trabalho do enfermeiro no âmbito da terapia intensiva na busca do reconhecimento da definição, detecção de sinais/sintomas e condutas.

O manejo de busca foi realizado por meio de cruzamentos dos descritores: “Conhecimentos”, “Sepse” e “Enfermagem”, disponíveis na página dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), utilizando o operador booleano “AND”, pois possibilita a ampliação da busca de publicações.

O cruzamento dos descritores foi realizado na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a qual permite uma busca simultânea nas principais bases de dados nacionais e internacionais e trata-se de uma rede dinâmica de fontes de in-

formações, cujo objetivo, é disponibilizar conhecimento e evidências em saúde a pesquisadores, estudantes, professores e a quem deseja obter informações.

Para esta investigação, as bases de dados que continham produções científicas foram às seguintes: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e a Base de Dados Bibliográficos Especializada na Área de Enfermagem do Brasil (BDENF) indexados na BVS.

Quanto à técnica de seleção de informações, foi realizado levantamento bibliográfico online na BVS. A pesquisa ocorreu no mês de outubro de 2022, com a finalidade de identificar estudos publicados no período de 2012 a 2022, nas bases de dados SciELO, LILACS e BDENF.

Para iniciar a busca, foram adotados critérios de inclusão para a seleção dos artigos, os quais foram: artigos de livre acesso, idioma em português e que apresentavam referências ao cuidado em saúde, conhecimentos de enfermagem sobre a sepse e conforme orientação prevista na pergunta norteadora. Os critérios de exclusão do estudo foram: artigos que apresentavam duplicidade em base de dados e textos sem elementos relevantes ao escopo do estudo.

Para a identificação das publicações, realizou-se leitura criteriosa dos títulos e resumos e palavras-chave de todas as publicações completas localizadas pela estratégia de busca e a seleção posteriormente foi confrontada com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Desta forma, seis publicações serviram de objeto de análise, passando-se novamente por uma leitura na íntegra e criteriosa.

A etapa de categorização dos resultados tem por objetivo sumarizar e documentar as informações dos estudos selecionados, através de instrumentos que organizam de modo coerente os estudos encontrados nas fases anteriores, a

fim de formar um banco de dados de fácil manejo sobre as amostras. Esta etapa determina a credibilidade de seus resultados e fortalece as conclusões do tema investigado (MENDES *et al.*, 2008).

A obtenção dos dados foi feita mediante aplicação de um instrumento de coleta adaptado do modelo proposto por Botelho *et al.* (2011). Para organização e extração das informações contidas nos estudos de maneira precisa, o qual serviu como orientação para apresentação dos artigos, foram coletadas as seguintes variáveis: título do artigo, ano de publicação, objetivo e metodologia de cada produção.

Durante a análise e interpretação dos resultados, é realizada uma avaliação crítica das produções que foram selecionadas e incluídas no estudo a partir da interpretação e síntese dos resultados, com o objetivo de comparar as informações científicas presentes em cada estudo, e, assim, identificar os fatores relevantes para a revisão integrativa e sugerir pautas para pesquisas futuras (MENDES *et al.*, 2008).

Para validação do estudo, o pesquisador deve deixar claro quais lacunas foram encontradas nos estudos e quais caminhos futuros outros pesquisadores podem adotar em suas pesquisas científicas (BOTELHO *et al.*, 2011).

A análise dos dados foi realizada a partir da leitura minuciosa dos resumos dos artigos selecionados através dos critérios de inclusão. Após a escolha, os artigos foram divididos por ano de publicação, sendo analisados e comparados entre si, avaliando as possíveis associações existentes sobre o tema em questão. Os estudos selecionados foram todos salvos em um arquivo da pesquisadora, o que foi de grande valia, pois facilitou o acesso no momento de leitura e coleta de dados.

Para facilitar a análise, os artigos foram codificados com a letra “E” seguidos de números ordinais de 1 a 6. Para determinar a sequência,

foi utilizada como base a ordem cronológica decrescente dos anos de publicação dos artigos.

As principais informações foram dispostas em quadros, deixando claras as informações pertinentes aos resultados dos artigos, confrontando os assuntos com a literatura pertinente ao tema.

A revisão deve possibilitar a replicação do estudo. Nesta última etapa, a elaboração de documento deve contemplar todas as fases percorridas pelo pesquisador, apresentando os principais resultados obtidos de forma criteriosa. Apresenta extrema importância, já que produz impacto devido ao acúmulo do conhecimento existente sobre a temática pesquisada (BOTELHO *et al.*, 2011).

Foram incluídas informações suficientes que permitiram ao leitor avaliar a pertinência dos procedimentos empregados na elaboração

da revisão, os aspectos relativos ao tópico abordado e o detalhamento dos estudos incluídos. Após leitura do material selecionado, as informações adquiridas foram disponibilizadas e categorizadas.

O estudo respeitou os autores das publicações analisadas, baseando-se na Lei nº 9.610 de 19 de fevereiro de 1998 (Lei de Direitos Autorais) vide Lei nº 12.853, de 2013 a qual altera, acrescenta e revoga alguns artigos para dispor sobre a gestão coletiva de direitos autorais, e dá outras providências. A Lei tem por objetivo proteger os autores, especialmente suas propriedades intelectuais de cunho literário, científico ou artístico, podendo ser analisadas por pesquisadores ou afins, visto que, uma vez encontradas em banco de dados on-line, podem ser apreciadas, portanto, não configura afronta aos direitos autorais (BRASIL, 1998; BRASIL, 2013).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Quadro 4.1** Artigos analisados pelo ano, título, métodos, autor e base de dados

| Nº | Ano  | Título                                                                                                        | Métodos                                                                     | Autor(es)                          |
|----|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 1  | 2018 | Segurança do paciente e detecção precoce de SEPSE: Webquest para enfermeiros                                  | Pesquisa aplicada de desenvolvimento tecnológico com abordagem quantitativa | Laurenti (2018)                    |
| 2  | 2018 | Sepse: importância da identificação precoce pela enfermagem                                                   | Exploratória descritiva com abordagem qualitativa                           | Silva & Souza (2018)               |
| 3  | 2017 | Conhecimento dos profissionais de enfermagem sobre sepre: estudo em um hospital universitário de Fortaleza-CE | Estudo transversal e exploratório                                           | Costa e Silva <i>et al.</i> (2017) |
| 4  | 2015 | Concepções de enfermeiros que atuam em unidade de terapia intensiva geral sobre sepre                         | Exploratória descritiva com abordagem qualitativa                           | Ramalho Neto <i>et al.</i> (2015)  |
| 5  | 2014 | Intervenções de enfermagem na sepre: saber e cuidar na sistematização assistencial                            | Exploratória descritiva com abordagem qualitativa                           | Ferreira & Nascimento (2014)       |
| 6  | 2013 | Conhecimento do profissional enfermeiro a respeito da sepre                                                   | Estudo descritivo, quanti-qualitativo com delineamento transversal          | Almeida <i>et al.</i> (2013)       |

Após a análise dos artigos e seleção das informações foi elaborado o **Quadro 4.1**, contendo informações necessárias para a caracterização das publicações. Por meio da construção do quadro-síntese foi montado o perfil das publicações selecionadas para a pesquisa no que

diz respeito a ano, título, metodologia, autor e banco de dados.

Após a construção do quadro-síntese, foi montado o perfil das publicações selecionadas para a pesquisa no que diz respeito a ano, tipo de pesquisa, abordagem e periódico. No que concerne ao ano, destaca-se que 2018 foi o ano

com o maior número de publicações e os anos de 2017, 2015, 2014 e 2013 tiveram uma publicação cada. Não foram encontradas publicações que respondessem às questões levantadas nos anos de 2012, 2016, 2019, 2020, 2021 e 2022.

A metodologia empregada mais utilizada foi a do tipo exploratório/descritivo em duas publicações, assim como a abordagem qualitativa foi encontrada nos mesmos artigos. A pesquisa descritiva busca descrever as características de determinadas populações ou fenômenos e uma de suas peculiaridades está na utilização de técnicas padronizadas de coleta de dados, tais como o questionário e a observação sistemática (GIL, 2010).

A pesquisa exploratória proporciona maior familiaridade com o problema (explicitá-lo).

Pode envolver levantamento bibliográfico e entrevistas com pessoas experientes no problema pesquisado. Geralmente, assume a forma de pesquisa bibliográfica e estudo de caso (GIL, 2010).

Marconi e Lakatos (2011) descrevem que o método qualitativo difere do quantitativo não só por não empregar instrumentos estatísticos, mas também pela forma de coleta e análise dos dados. A metodologia qualitativa preocupa-se em analisar e interpretar aspectos mais profundos, descrevendo a complexidade do comportamento humano. Constatou-se que o banco de dados com maior número de artigos foi a BDENF, com três publicações.

O **Quadro 4.2** resume informações como objetivos e resultados dos artigos para elaboração das demais categorias temáticas.

**Quadro 4.2** Artigos analisados pelos objetivos e resultados

| Nº | Objetivos                                                                                                                                                                           | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Desenvolver um ambiente digital de aprendizagem utilizando a metodologia WebQuest sobre sepse e realizar a avaliação de aparência e conteúdo com enfermeiros especialistas da área. | O estudo construiu estratégias para a educação continuada mediante o uso de metodologias ativas, visando proporcionar qualidade e segurança na assistência à saúde, principalmente no que tange ao tema da sepse.                                                                                         |
| 2  | Demonstrar a importância da enfermagem no diagnóstico e tratamento de sepse.                                                                                                        | Importante ressaltar que a educação em saúde por parte da enfermagem é uma das melhores formas de se estar cuidando dos mesmos. Dessa forma, o enfermeiro sempre saberá as novas e melhores medidas preventivas e de tratamento para estar formulando um plano de cuidados que abranja todos os aspectos. |
| 3  | Avaliar o conhecimento sobre sepse por profissionais de enfermagem do Hospital Universitário Walter Cantídio.                                                                       | Os resultados apresentaram lacunas no conhecimento sobre o conceito de sepse e os sinais relativos a essa condição, justificando a necessidade de treinamento para os profissionais entrevistados.                                                                                                        |
| 4  | Verificar o entendimento de seis enfermeiros de uma Unidade de Terapia Intensiva Geral em relação à sepse.                                                                          | Ressalta-se a importância do enfermeiro no reconhecimento precoce dos diferentes espectros clínicos relativos à sepse, subsidiando, dessa maneira, uma definição rápida de planos terapêuticos e estratégias adequadas de monitorização e cuidado dos pacientes graves.                                   |
| 5  | Dissertar sobre a sepse, apresentando seu conceito ampliado, direcionando as possíveis intervenções de enfermagem na quarta etapa do processo de enfermagem.                        | Ressalta-se a importância do enfermeiro no reconhecimento precoce dos diferentes espectros clínicos relativos à sepse, subsidiando, dessa maneira, uma definição rápida de planos terapêuticos e estratégias adequadas de monitorização e cuidado dos pacientes graves.                                   |
| 6  | Identificar o conhecimento dos enfermeiros de uma UTI acerca dos estágios da sepse, em um Hospital Público de grande porte no interior de Rondônia.                                 | O enfermeiro busca assistir a sepse de forma cada vez mais científica e fundamentada, sobretudo por meio de processos de sistematização, até mesmo por vigência legal.                                                                                                                                    |

A leitura dos artigos possibilitou a análise das informações. A partir desta análise, foi possível descrever o conhecimento dos enfermeiros sobre a sepse a partir dos seguintes tópicos: definição de sepse, conhecimento sobre os sinais e sintomas de sepse e condutas adotadas.

Conforme evidenciado nos resultados, os enfermeiros descrevem a sepse como uma síndrome complexa desenvolvida pelo ser humano em resposta à invasão de microrganismos patogênicos. Entretanto, diferentemente da concepção de infecção generalizada encontrada em dois dos depoimentos, ela é verdadeiramente causada por uma resposta inflamatória sistêmica sem controle efetivo do organismo de um indivíduo, desencadeada por infecção bacteriana, viral, fúngica ou parasitária, caracterizada por manifestações múltiplas e que pode determinar disfunção ou falência de um ou mais órgãos, ou mesmo a morte (ALMEIDA *et al.*, 2013; FERREIRA & NASCIMENTO, 2014).

O conceito de sepse, conforme o Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS), foi acertado por apenas 40,0% dos profissionais de enfermagem, caracterizando um desconhecimento sobre a temática sepse, já que tal conceito é de suma importância para que o profissional de enfermagem reconheça e tome conduta adequada na suspeita diagnóstica. A maioria dos estudos mostra que a rápida identificação da sepse, associada à terapêutica adequada e agressiva, pode trazer resultados favoráveis para o paciente (COSTA E SILVA *et al.*, 2017; SILVA & SOUZA, 2018).

Quanto aos valores de referência para detecção dos sinais de sepse, verificou-se um baixo percentual de acertos para definição de hipotensão, taquipneia, taquicardia, oligúria e rebaixamento do nível de consciência, entre todos os profissionais entrevistados. Conhecer a definição das referidas alterações dos sinais vitais associado ao quadro de sepse é fundamental para

o diagnóstico precoce do paciente. A falta de conhecimento sobre os sinais da sepse pode retardar o diagnóstico da mesma, causando prejuízos ao paciente (ALMEIDA *et al.*, 2013; LAURENTI, 2018).

Os trabalhos de Laurenti (2018) e Almeida *et al.* (2013) mensuraram o conhecimento de Enfermagem em reconhecer efetivamente manifestações clínicas de sepse nos pacientes graves, e sabidamente entender que a existência de possíveis focos de infecção, como úlceras por pressão, pode influenciar positivamente no desencadeamento da mesma, em decorrência de uma experiência pautada no cotidiano assistencial desses enfermeiros de modo principiante e tímido.

A pesquisa de Ramalho Neto *et al.* (2015) descreve que, quanto ao exame inicial, a maioria dos profissionais atentou para temperatura, frequência cardíaca e leucocitose. Um pouco mais da metade dos entrevistados identificam a frequência respiratória maior do que 20 movimentos por minuto na avaliação do paciente em sepse. Em relação à avaliação neurológica, os enfermeiros procuram identificar o rebaixamento do nível de consciência como alteração do sistema nervoso central, seguido de alteração do padrão respiratório e confusão mental.

Outra situação especial é ausência de sinais e sintomas de SIRS que pode ocorrer na sepse grave em pacientes idosos e imunossuprimidos, cenário reconhecido por apenas 25,0% dos profissionais envolvidos, caracterizando um alto percentual de desconhecimento que pode deixar passar despercebido e comprometer o prognóstico dos pacientes (SILVA & SOUZA, 2018).

Os sinais clínicos mais evidenciados pelos enfermeiros no estudo de Ramalho Neto *et al.* (2015): hipotensão e taquicardia, frequência cardíaca elevada e hipotensão e taquicardia. A partir dessas respostas, percebemos a preocupação dos enfermeiros diante da identificação de

sinais clínicos que dizem respeito às alterações cardiovasculares que interferem diretamente nas condutas clínicas do cuidar.

A disfunção cardiovascular é a manifestação mais grave do quadro séptico e está associada a taxas de mortalidade elevada. Sua manifestação mais precoce é a taquicardia, mas a mais grave é a hipotensão, causada pela vasodilatação com redução na resistência vascular sistêmica e pela perda de volemia efetiva, secundárias ao extravasamento capilar (SILVA & SOUZA, 2018).

Nesses casos, os mediadores inflamatórios, como citocinas e endotoxinas bacterianas, produzem vasodilatação profunda e aumentam a permeabilidade capilar. Isso resulta em resistência vascular sistêmica baixa o que culmina numa hipotensão considerável. Poucos profissionais descrevem o cuidado ao corpo que possivelmente não verbaliza e que apresenta essa fisiopatologia relacionada ao aumento da contratilidade cardíaca (taquicardia), requer do enfermeiro sensibilidade para interpretar possíveis movimentos corporais, gestos e expressões que sugerem desconforto torácico (FERREIRA & NASCIMENTO, 2014; ALMEIDA *et al.*, 2013).

Silva e Souza (2018) mostram que, a respeito da avaliação respiratória, um grande número de enfermeiros atentou para alteração do padrão respiratório, para aspecto e quantidade da secreção traqueal e também para frequência respiratória maior do que 20 respirações por minuto, para saturação de oxigênio menor do que 80%, bem como para presença de leucocitose/leucopenia. Apenas a minoria observou a relação da pressão parcial do oxigênio no sangue arterial (PaO<sub>2</sub>) e elevação da fração inspirada de oxigênio (FIO<sub>2</sub>) menor do que 250.

A competência e a habilidade para avaliação do padrão respiratório são essenciais aos enfermeiros que atuam em UTI, a fim de realizarem

a monitorização respiratória eficazmente, contribuindo, assim, para a melhor evolução clínica do paciente em sepse grave (LAURENTI, 2018).

A disfunção renal relacionada à sepse grave é caracterizada pela diminuição do débito urinário e pelo aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina, o que converge para as respostas dos entrevistados (COSTA E SILVA *et al.*, 2017).

As alterações renais apresentam-se geralmente com oligúria e uremia, o que pode evoluir para insuficiência renal. Esse quadro pode ser agravado com a persistência da hipotensão arterial, onde os enfermeiros da pesquisa de Ramalho Neto *et al.* (2015) percebem a oligúria como indicação da perda de função dos rins.

Ainda sobre avaliação da função renal, profissionais observaram os valores de ureia e verificaram os níveis de creatinina além de considerar o balanço hídrico positivo como indicador de falência renal e observam sinais clínicos, como letargia, torpor e coma, como indicadores de alteração da função renal. Neste estudo, observou-se que tal ação é garantida pela maioria dos enfermeiros, no entanto, outras observações igualmente importantes para a avaliação renal foram menos evidenciadas, como a avaliação dos níveis de ureia e creatinina. Isso se torna relevante uma vez que a confirmação da lesão renal na sepse se dá a partir dessas análises (FERREIRA & NASCIMENTO, 2014; LAURENTI, 2018).

No que se refere à avaliação neurológica, a disfunção cerebral na sepse é precoce, sendo muitas vezes a primeira disfunção orgânica a se manifestar. O cérebro é o órgão que possui maior consumo de O<sub>2</sub> por grama (G) de tecido e possui poucas defesas antioxidantes e essa característica o torna bastante suscetível durante a sepse (PRESCOTT *et al.*, 2016).

O aumento de marcadores específicos de injúria cerebral está associado diretamente à mortalidade e é um preditor independente de sobrevida na terapia intensiva. Na avaliação neurológica do paciente em sepse grave, o enfermeiro deve atentar-se às disfunções para que seja realizada uma intervenção adequada, destacando-se a observação do nível de consciência, o qual pode apresentar-se como estado confusional, agitação psicomotora e delirium (SILVA & SOUZA, 2018).

Evidenciou-se nos artigos encontrados uma preocupação com o metabolismo glicídico dos clientes nos referidos casos. Esse cuidado na manutenção destes parâmetros vem de encontro com as recomendações vigentes nas organizações mundiais de terapia intensiva e demonstra a atualização frente à temática pelos entrevistados (LAURENTI, 2018).

Diante disso, o estudo apontou que os principais cuidados realizados pelo enfermeiro a serem desenvolvidos nos casos de alteração glicídica na sepse grave incluem: rodízio das digitais na mensuração dos parâmetros glicídicos, administração de insulino-terapia por via intravenosa precisamente controlada, e possível utilização de protocolos de suporte nutricional junto à equipe multiprofissional em saúde que deve estar treinada (FERREIRA & NASCIMENTO, 2014).

Quanto à avaliação nutricional, apenas nove (36%) enfermeiros observaram que os níveis glicêmicos devem ser menores do que 150 mg/dL e 14 (56%) identificaram a necessidade de início precoce do suporte nutricional. A maioria dos sujeitos parece não conhecer o aporte calórico dos pacientes sépticos, pois de 12 a 28% consideraram o protocolo de suporte nutricional (LAURENTI, 2018).

Entretanto, parece que os enfermeiros, mesmo os que atuam há mais tempo em UTI,

pouco privilegiam a avaliação do suporte nutricional do paciente séptico, haja vista que este estudo apontou que poucos relacionam a observação de níveis de glicemia à condição nutricional e à necessidade de início precoce de suporte nutricional (RAMALHO NETO *et al.*, 2015).

No estudo de Costa e Silva *et al.* (2017), um percentual elevado de profissionais acertou a conduta inicial de chamar o médico ao identificar sinais e sintomas de sepse. Cabe ao médico confirmar a suspeita diagnóstica e solicitar exames laboratoriais, culturas de sítios pertinentes e prescrever o antibiótico adequado na primeira hora.

Silva e Souza (2018) falam da conduta inicial citada pelos enfermeiros, onde deve ser feita a coleta do lactato sérico para os pacientes que têm suspeita de sepse grave. A cultura deve ser coletada para que o agente causador seja identificado de forma objetiva. Depois da coleta, a antibioticoterapia venosa de largo espectro deve ser iniciada. Esta última foi a mais lembrada pela maioria, pois a demora na administração de antibióticos aumenta o risco de óbito.

Ferreira e Nascimento (2014) e Almeida *et al.* (2013) reafirmam as condutas iniciais citadas acima e descrevem ações adicionais após seis horas. Percebe-se que as atitudes dos enfermeiros se entrelaçam com os *bundles* da Campanha de Sobrevivência à Sepse, que preconiza nas primeiras três horas medir o nível de lactato, colher hemoculturas antes da administração de antibióticos, implementar antibioticoterapia precoce e de largo espectro e administrar fluidos cristaloides naqueles pacientes com hipotensão arterial ou lactato  $\geq 4$  mmol/L.

Após essa primeira fase e até a sexta hora, verifica-se a necessidade de outras intervenções de acordo com a evolução clínica dos pacientes sépticos, com uso de vasopressores para manter uma pressão arterial média  $\geq 65$  mmHg diante

de hipotensões refratárias à ressuscitação hídrica inicial; a mensuração de pressão venosa central e de saturação venosa central de oxigênio (FERREIRA & NASCIMENTO, 2014).

Quanto ao tempo recomendado pela literatura para administração de antimicrobiano no paciente com sepse, 78,8% destes profissionais acertaram, considerado então, bom resultado, já que os antibióticos administrados em até uma hora nos casos de sepse grave e choque séptico podem diminuir a mortalidade. Cada hora de atraso na administração da antibioticoterapia adequada nos casos de choque séptico representa aumento significativo da mortalidade (LAURENTI, 2018).

## CONCLUSÃO

Com base nas informações encontradas na literatura estudada, conclui-se que os profissionais de enfermagem demonstraram incipiência com relação à sepse, tanto sobre sua definição quanto sobre a detecção precoce das alterações sistêmicas causadas pela sepse grave no que diz respeito a alterações hemodinâmicas, neurológicas, respiratórias, renais e nutricionais dos pacientes internados em um setor de terapia intensiva adulta.

A conduta inicial descrita por enfermeiros na literatura *online* mostra um conhecimento adequado sobre as primeiras ações implementadas pelos profissionais frente a esses pacientes, entretanto, as ações a serem adotadas nas horas seguintes não são descritas de maneira plena, o que pode estar relacionado à falta de conhecimento.

Este estudo evidenciou que os enfermeiros parecem apresentar dificuldades em utilizar protocolos para assistência a pacientes em sepse, provavelmente devido a razões institucionais, como a falta de impressos específicos ou até mesmo a ausência dessa prática no setor.

Outro motivo que pode implicar na subutilização das recomendações para o atendimento do paciente séptico consiste na dificuldade de interpretação dos dados clínicos do paciente pelo enfermeiro, o que pode estar relacionado ou não com a falta de treinamento e o envolvimento das instituições nas ações do enfermeiro na sepse.

Um fato importante observado em todos os artigos diz respeito à necessidade de implementar protocolos nos serviços de UTI, bem como a descrição sobre a necessidade de treinamento da equipe para que os profissionais tenha total capacidade técnica científica e venham a desenvolver de forma assertiva e individualizada ações de enfermagem no cuidado ao paciente com sepse grave, pois o enfermeiro é o personagem central no cuidado a ser desenvolvido pela equipe, visto que planeja e coordena as ações de enfermagem apoiado no conhecimento técnico-científico.

O trabalho alcançou o objetivo proposto, pois foi possível descrever o conhecimento dos enfermeiros sobre o manejo da sepse, expondo as deficiências relatadas nos artigos, entretanto, como limitações desta pesquisa, constatamos que existem poucas publicações que abordam o nível de conhecimento sobre o tema, demonstrando a necessidade deste ser ampliado para um estudo de campo.

A enfermagem intensivista vem evoluindo e apresentando mudanças importantes ao longo dos anos. Destaca-se a importância do enfermeiro no reconhecimento preditores apresentados pelos pacientes relacionados ao desenvolvimento de sepse não só pelo diagnóstico, mas para que ele possa estabelecer metas a curto, médio e longo prazo no que diz respeito aos planos terapêuticos de enfermagem e das estratégias adequadas de monitorização frente a essa situação crítica tão complexa e de manifestações tão amplas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALFARO-LÉFEVRE, R. Aplicação do processo de enfermagem: um guia passo a passo. Porto Alegre: Artes Médicas, 2012.
- ALMEIDA, A.P.S.R. *et al.* Conhecimento do profissional enfermeiro a respeito da sepse. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 4, p. 5, 2013.
- BACKES, M.T.S. A sustentação da vida no ambiente complexo de cuidados em Unidade de Terapia Intensiva [tese]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2011.
- BOTELHO, L.L.R. *et al.* O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão & Sociedade*, v. 5, p. 121, 2011. doi: 10.21171/ges.v5i11.1220.
- BROOME, M.E. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: RODGERS, B. L.; KNAFL, K. A. editors. *Concept development in nursing: foundations, techniques and applications*. Philadelphia: W.B Saunders, 2000.
- CAMELO, S.H.H. Competência profissional do enfermeiro para atuar em Unidades de Terapia Intensiva: uma revisão integrativa. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 20, 2013. doi: 10.1590/S0104-11692012000100025.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA - CFM. Resolução - CFM Nº 2.156/2016. Estabelece os critérios de admissão e alta em unidade de terapia intensiva. *Diário Oficial da União*, 17 nov. 2016.
- CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM DE SÃO PAULO - COREN-SP. Sepse, um problema de saúde pública: a atuação e colaboração da Enfermagem na rápida identificação e tratamento da doença. 2. ed. São Paulo: COREN-SP, 2016.
- COSTA E SILVA, T.T.S. *et al.* Conhecimento dos profissionais de enfermagem sobre sepse: estudo em um hospital universitário de Fortaleza-CE. *Revista de Medicina da UFC*, v. 57, 2017. doi: 10.20513/2447-6595.2017v57n3p24-29.
- DUARTE, S.V. & FURTADO, M.S.V. Manual para elaboração de monografias e projetos de pesquisa. 5. ed. Montes Claros: Unimontes, 2009.
- FERNANDES, H.S. *et al.* Qualidade em terapia intensiva. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 8, p. 37, 2010.
- FERREIRA, R.G.S. & NASCIMENTO, J.L. Intervenções de enfermagem na sepse: saber e cuidar na sistematização assistencial. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, v. 6, 2014.
- GUEDES, H.M. *et al.* Classificação de risco: retrato de população atendida num serviço de urgência brasileiro. *Revista de Enfermagem Referência*, v. 4, p. 37, 2014.
- INSTITUTO LATINO AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE - ILAS. Sepse: um problema de saúde pública. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2015.
- LAURENTI, T.C. Segurança do paciente e detecção precoce de SEPSE: Webquest para enfermeiros [dissertação]. São Carlos: Universidade Federal de São Carlos, 2018.
- LELLIS, L.S. As ações de enfermagem frente à sepse, uma abordagem do paciente crítico: uma revisão da literatura. *Revista Científica FacMais*, v. 11, 2017.
- LIMA, F.A. *et al.* Sons and daughters with a parent hospitalized in an Intensive Care Unit. *Estudos de Psicologia*, v. 30, 2013. doi: 10.1590/S0103-166X2013000200006.
- LINO, A.S. & WESTPHAL, G.A. Rastreamento sistemático é a base do diagnóstico precoce da sepse grave e choque séptico. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 27, 2015. doi: 10.5935/0103-507X.20150018.
- LOPES, I.L. Estratégia de busca na recuperação da informação: revisão da literatura. *Ciência da Informação*, v. 31, p. 60, 2002. doi: 10.1590/S0100-19652002000200007.
- MAIA, C.S.F. & MONTEIRO, M.C. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. *Cadernos de Saúde Coletiva*, v. 24, p. 388, 2016. doi: 10.1590/1414-462X201600040091.
- MENDES, K.D.S. *et al.* Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto e Contexto Enfermagem*, v. 17, 2008. doi: 10.1590/S0104-07072008000400018.
- MINAYO, M.C.S. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. 12. ed. São Paulo: Hucitec, 2010.
- MOSER, D.C. *et al.* Sistematização da assistência de enfermagem: percepção dos enfermeiros. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*, v. 10, p. 998, 2018.
- MOURA, J.M. Diagnóstico de sepse em pacientes após internação em unidade de terapia intensiva. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 24, p. 55, 2017.

- NANGINO, G.O. *et al.* Impacto financeiro da infecções nosocomiais em uma unidade de terapia intensiva em hospital filantrópico de Minas Gerais. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 24, 2012. doi: 10.1590/S0103-507X2012000400011.
- PERÃO, O.F. *et al.* Segurança do paciente em unidade de terapia intensiva de acordo com a teoria de Wanda Horta. *Cogitare Enfermagem*, v. 22, e45657, 2017.
- PRESCOTT, H.C. *et al.* Late mortality after sepsis propensity matched cohort study. *BMJ*, v. 353, 2016. doi: 10.1136/bmj.i2375.
- RAMALHO NETO, J.M. Concepções de enfermeiros que atuam em unidade de terapia intensiva geral sobre sepse. *Cogitare Enfermagem*, v. 20, p. 711, 2015.
- RHODES, A. *et al.* The surviving sepsis campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Medicine*, v. 41, p. 1620, 2015. doi: 10.1007/s00134-015-3906-y.
- SALOMÉ, G.M. *et al.* O ser profissional de enfermagem em Unidade de Terapia Intensiva. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 21, 2008. doi: 10.1590/S0103-21002008000200010.
- SANTOS, A.M. *et al.* Sepse em adultos na unidade de terapia intensiva: características clínicas. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, v. 61, p. 3, 2016.
- SEYMOUR, C.W. *et al.* Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, v. 315, p. 762, 2016. doi:10.1001/jama.2016.0288.
- SILVA, A.P.R.M. & SOUZA, H.V. Sepse: importância da identificação precoce pela enfermagem. *Revista Pró-Univer SUS*, 2018.
- SILVA, C.B. *et al.* A importância do papel do profissional enfermeiro em unidade de terapia intensiva: revisão de literatura. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 20, 2012.
- SINGER, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, v. 315, p. 801, 2016. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- SOUSA, M.T. *et al.* Revisão Integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, v. 8, p. 102, 2010.
- VARGAS, D. & BRAGA, A.L. O enfermeiro de unidade de tratamento intensivo: refletindo sobre seu papel. *Enfermagem na unidade de terapia intensiva*. 6 ed. São Paulo: EDU, 2014.
- VENTURA, S.S.C. & PAULETTI, J. Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) em UTI pediátrica: uma revisão integrativa. *Revista Brasileira de Ciências Médicas e da Saúde*, v. 1, p. 35, 2011.
- WESTPHAL, G.A. *et al.* Estratégia de detecção precoce e redução de mortalidade na sepse grave. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 21, p. 113, 2009. doi: 10.1590/S0103-507X2009000200001.
- ZANETTI, T.G. *et al.* Stress and coping in families of patients in an intensive care unit. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online*, v. 5, p. 3608, 2013. doi: 10.9789/2175-5361.2013.v5i2.36083619.

## Capítulo 5

# LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E QUALIDADE DE VIDA

LAYZA LOPES DA SILVA<sup>1</sup>  
KAMILLY SANTOS CORADI<sup>1</sup>  
MARIA EDUARDA DORNELAS MENDES<sup>1</sup>  
HUGO FELIPE RODRIGUES DA SILVA<sup>2</sup>  
DAIANE LEITE DE ALMEIDA<sup>2</sup>  
MARCONE FRANCO DE MELO<sup>3</sup>  
AMANDA CRISTINA REIS SILVA<sup>4</sup>  
ACZA VICTORIA ALVES GIL<sup>4</sup>  
LUIZ FELIPE LIMA DO VALE<sup>5</sup>  
GEANE LIMA AGUIAR<sup>6</sup>

1. Discente – Medicina do Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos.
2. Discente – Medicina do Centro Universitário Cesmac – Fejal.
3. Discente – Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba.
4. Discente – Medicina do Centro Universitário São Lucas.
5. Discente – Medicina do Centro Universitário São Lucas Porto Velho.
6. Discente – Medicina da Universidade Unigranrio.

### *Palavras-chave*

*Lúpus Eritematoso Sistêmico; Qualidade de Vida; Diagnóstico.*

## INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é definido como uma doença inflamatória crônica de natureza autoimune, cursando com diferentes formas clínicas. Trata-se de uma patologia complexa que apresenta etiologia desconhecida, embora alguns autores considerem a teoria de etiologia multifatorial, abrangendo fundamentos como a predisposição genética, fatores hormonais e ambientais. Nesse contexto, indivíduos que apresentam suscetibilidade genética, ao obterem contato com determinados fatores ambientais, como exemplo a irradiação solar e infecção com microrganismos, passam a apresentar modificações no sistema imunológico, cursando com desequilíbrio na produção de anticorpos e reações ao próprio organismo, instalando o quadro inflamatório crônico (PONTE *et al.*, 2023).

Refere-se a uma das doenças autoimunes mais comuns da contemporaneidade, afetando principalmente mulheres que se encontram em idade reprodutiva, especialmente na faixa etária de 15 a 45 anos de idade, corroborando com o fator hormonal de sua etiologia multifatorial. Comparando a incidência entre os sexos, obtém-se a proporção de 13:1 entre mulheres e homens. Além disso, verifica-se maiores taxas de incidência entre as populações hispânicas, asiáticas e afro-americanas (SANTANA & SIQUEIRA, 2022). De acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2022), estima-se que ocorram cerca de 8,7 casos anuais a cada 100 mil habitantes no Brasil, e que uma a cada 1.700 pacientes do sexo feminino apresentam manifestações clínicas da doença no país.

O LES apresenta duas formas clínicas principais: cutânea e sistêmica. Evidentemente, a forma cutânea é revelada através de lesões eritematosas e maculopapulares, com localização comum em áreas corporais expostas à radiação

solar, como face, tórax superior e região cervical. Em contrapartida, a forma sistêmica apresenta uma variedade de sinais e sintomas, incluindo febre, emagrecimento, artralgia e fadiga. Ademais, diversas manifestações podem ser encontradas nessa forma clínica, incluindo manifestações hematológicas, obstétricas, neurológicas, gastrintestinais, renais e cardiopulmonares. A patologia apresenta início insidioso e evolução crônica, sendo caracterizada pela alternância entre períodos de exacerbação sintomática e remissão. Normalmente, pacientes do sexo feminino apresentam seus primeiros sintomas entre os 20 anos de idade, enquanto os homens, quando acometidos, apontam a doença dez anos mais tarde (MAGALHÃES *et al.*, 2021).

A partir da história clínica do paciente, inicia-se a suspeição diagnóstica. Entretanto, a abundância de manifestações clínicas possíveis, em sua maioria inespecíficas, dificultam o estabelecimento do diagnóstico precoce. Isto posto, a evolução da doença pode ser agravada devido à incerteza do diagnóstico e seu tratamento tardio. Como métodos complementares, exames laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico, incluindo testes bioquímicos, hematológicos e marcadores inflamatórios (NAZARÉ *et al.*, 2021). Em outra análise, a terapêutica deve ser individualizada entre cada paciente, ponderando suas queixas, acometimento de sistemas e gravidade de sintomas. A despeito dos sistemas orgânicos afetados, preconiza-se a utilização de fármacos antimaláricos para reduzir a atividade da doença, como a hidroxicloroquina. Outrossim, corticosteroides e imunossuppressores também podem ser utilizados, variando entre terapias únicas e combinadas, a depender de cada paciente (BORBA *et al.*, 2008).

Considerando a natureza crônica e imprevisível da patologia, englobando períodos de ati-

vidade e remissão, a qualidade de vida dos pacientes com LES é afetada de maneira significativa, repercutindo de forma negativa em suas relações cotidianas. Períodos de crise sintomática incluem fadiga extrema, artralgia e erupções cutâneas, que podem contribuir para o desenvolvimento de limitações físicas, dificuldades emocionais e sociais. Esses desafios não interferem apenas na capacidade de realização de atividades diárias e manter empregos, mas também afetam relações conjugais, familiares e sociais, ocasionando sentimentos de isolamento e frustração. Além disso, a necessidade de acompanhamento médico constante e tratamento contínuo podem produzir problemas financeiros e emocionais, exacerbando a complexidade da doença (SAMPAIO JÚNIOR *et al.*, 2020).

Com base nos dados apresentados, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca do lúpus eritematoso sistêmico, possibilitando descrever os principais desafios diagnósticos associados a patologia, e correlacionar o curso clínico da doença com repercussões na qualidade de vida dos pacientes acometidos.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura de natureza descritiva e qualitativa, desenvolvida entre os meses de julho e agosto de 2024. Para a busca bibliográfica, realizou-se pesquisas nos indexadores eletrônicos PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scopus, por meio das palavras-chave “lúpus eritematoso sistêmico”, “qualidade de vida”, “diagnóstico”, “desafios” e “sintomas”, intermediados pelos operadores booleanos “and” e “or”, de maneira isolada ou associada. Além disso, pesquisas nos portais

eletrônicos do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Reumatologia também foram realizadas.

Como critérios de inclusão do trabalho, incluí-se artigos gratuitos, referências disponibilizadas nos idiomas inglês, português ou espanhol, e trabalhos publicados nos últimos 20 anos. Em contrapartida, os critérios de exclusão abordam referências duplicadas e pagas, publicações com mais de 20 anos e estudos disponibilizados na forma de resumo. Logo, foram encontradas 473 referências na pesquisa inicial, em que após a disposição dos critérios de inclusão e exclusão, além da análise dos componentes textuais título, metodologia, resultados e discussão, foram incluídos 11 estudos na revisão bibliográfica. Ademais, o trabalho é isento de análise e aprovação por parte do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), pois seu desenvolvimento foi através de fontes bibliográficas de cunho acadêmico-científico de domínio público.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Fisiopatologia e autoimunidade

Define-se a autoimunidade como uma disfunção do sistema imunológico que promove ataques ao próprio corpo e, consequentemente, desenvolve processos inflamatórios a tecidos previamente saudáveis. Esse processo é mediado pela produção de autoanticorpos a partir de erros no reconhecimento do sistema imunológico. O desenvolvimento da autoimunidade é complexo e envolve diferentes mecanismos, os quais associam a predisposição genética e o contato com fatores ambientais, em que juntos contribuem para a ativação anormal do sistema. Logo, o mecanismo responsável pela ausência de resposta aos autoantígenos é a tolerância imunológica, fazendo com que o corpo não tenha habilidade em diferenciar antígenos próprios e externos (NAZARÉ *et al.*, 2021).

O LES causa alterações nas respostas do sistema imunológico humoral e celular que corroboram para a ocorrência da autoimunidade. Sendo assim, há formação de autoanticorpos e degradação de imunocomplexos. Os principais autoanticorpos envolvidos na fisiopatologia do LES são os anticorpos anti-fosfolípidos, anti-RO, anti-RNP, anticorpos anti-nucleares e anti-Sm, que são detectáveis anteriormente às primeiras manifestações clínicas da doença. No entanto, os respectivos autoanticorpos são responsáveis pela produção de lesões características da patologia, englobando artrites, anemia hemolítica, vasculites e glomerulonefrites; que são intercedidas pela liberação desregulada de células T e B, além de citocinas inflamatórias (RODRIGUES *et al.*, 2013).

### **Manifestações clínicas**

O LES é uma doença inflamatória que possui capacidade de afetar diferentes sistemas, provocando uma variedade de sintomas que variam de acordo com a fase evolutiva da doença. Manifestações sistêmicas são comuns, que incluem febre baixa, fadiga, perda de apetite e emagrecimento. Contudo, o sintoma relatado com maior frequência é a artralgia intermitente, que pode estar associada a poliartralgias agudas, afetando principalmente as articulações das mãos, pés, punhos e tornozelos. No entanto, as manifestações articulares do LES não apresentam caráter degenerativo, mas podem estar associadas a sintomas de artrite (SBR, 2022).

As manifestações da pele e mucosas são comuns e afetam cerca de 80% dos pacientes. Referem-se a lesões eritematosas que incluem eritema malar (denominado como asa de borboleta), que geralmente preserva as pregas nasolabiais; eritema marmorizado, eritema periungueal e púrpura palpável. Além disso, demais manifestações encontradas abrangem a alopecia focal ou generalizada e a paniculite (lesões

nodulares subcutâneas). O fenômeno de Raynaud é outro evento habitual no LES, sendo decorrente do vasoespasma de arteríolas das mãos e pés, provocando a coloração desses membros (SAMPAIO JÚNIOR *et al.*, 2020).

Entre as manifestações cardiopulmonares, encontra-se a embolia e hipertensão pulmonar, pleurisia recidivante, pericardite, miocardite e aterosclerose acelerada, sendo que a última, por sua vez, é considerada a principal causa de morte por propiciar o desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio (IAM). Analisando os distúrbios hematológicos provenientes do LES, anemia hemolítica autoimune e anemia por doença crônica podem ser desenvolvidas, além da trombocitopenia autoimune, a qual corrobora para a ocorrência de complicações obstétricas (MAGALHÃES *et al.*, 2021).

Por outro lado, a nefrite lúpica é uma importante causa de morbimortalidade do LES, apresentando lesão glomerular imunomediada e a capacidade de evoluir para doença renal terminal, consequente ao processo inflamatório grave. Em outra análise, os sintomas neurológicos apresentam relação intrínseca com os distúrbios hematológicos, sendo comprovados pela ocorrência de acidente vascular encefálico isquêmico e hemorragia subaracnóidea. Por fim, as manifestações gastrointestinais incluem dor abdominal, náuseas, vômitos e pseudo-obstrução intestinal, sendo derivados da diminuição da motilidade e vasculite intestinal (SAMPAIO JÚNIOR *et al.*, 2020).

### **Obstáculos no diagnóstico**

O estabelecimento do diagnóstico do LES é um processo complexo, devido a variedade de manifestações clínicas inespecíficas e de seu caráter multissistêmico. Como descrito anteriormente, a patologia pode afetar diversos órgãos e sistemas, como o sistema nervoso, arti-

culações, sistema hematológico, pele e rins, tornando o diagnóstico desafiador, visto que os sintomas podem ser associados a inúmeros diagnósticos diferenciais. Portanto, o diagnóstico é fundamentado na associação de achados clínicos e laboratoriais, incluindo a presença de anticorpos reumáticos específicos, como, por exemplo, o anti-DNA e o anti-SM, além da utilização de critérios diagnósticos (BRASIL, 2022).

Dessa forma, uma das principais complicações no diagnóstico da patologia é sua variedade clínica, em que os pacientes podem exibir uma multiplicidade de sintomas, que podem apresentar distintas classificações de gravidade, sendo leve em casos de fadiga e erupções cutâneas; e grave na presença de complicações como nefrite lúpica e eventos tromboembólicos. Esse leque de manifestações muitas vezes leva a diagnósticos tardios e/ou inconsistentes, especialmente em estágios iniciais da doença. Outrossim, a intermitência dos sintomas, que são intercalados entre períodos de remissão e de atividade da doença, dificultam o reconhecimento precoce do LES (NAZARÉ *et al.*, 2021).

Embora úteis, os exames complementares, como os testes laboratoriais, também apresentam limitações. Os autoanticorpos possuem baixa especificidade, visto que podem ser detectados em indivíduos saudáveis. Além disso, o diagnóstico falso-negativo também pode ser estabelecido através dos exames laboratoriais, pois alguns pacientes podem não ter autoanticorpos associados. Logo, a suspeição clínica minuciosa é indispensável para o estabelecimento do diagnóstico precoce (CARUSO *et al.*, 2024).

### **Métodos terapêuticos**

O tratamento do LES apresenta inúmeros objetivos, que englobam diminuir a atividade

da doença, propiciando o controle das manifestações clínicas e alterações laboratoriais; prevenir recidivas, precaver complicações decorrentes da evolução da doença, reduzir as doses cumulativas dos fármacos corticosteroides e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Na tentativa de alcançar as metas terapêuticas, torna-se necessária a associação de medidas farmacológicas e não farmacológicas. Nesse cenário, o exercício físico aeróbico é a principal prática da conduta não medicamentosa, sendo associado a orientações dietéticas (BRASIL, 2022).

Outrossim, medidas gerais são incluídas no protocolo terapêutico, em que essas envolvem a educação do paciente e familiares acerca da gravidade da doença e de seu processo evolutivo, apoio psicológico, proteção contra irradiação solar, cessação do tabagismo, suplementação de vitamina D e controle rigoroso dos fatores de risco cardiovasculares, como dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial. Preconiza-se também a avaliação ginecológica e oftalmológica anual, visando a detecção precoce de displasia cervical e de alterações oftalmológicas provenientes do uso de antimaláricos (BRASIL, 2022).

Analisando a conduta medicamentosa, constata-se que essa deve ser individualizada de acordo com as particularidades de cada paciente, considerando os sintomas mais prevalentes e o acometimento de órgãos ou sistemas. Dessa forma, caso haja lesões em múltiplos sistemas, o tratamento deve ser direcionado para o acometimento de maior gravidade. Em casos de respostas ineficientes ou ausentes, considera-se a associação de dois ou mais fármacos. De maneira geral, o uso de antimaláricos como o sulfato de hidroxicloroquina é empregado aos pacientes com LES, que apresenta o objetivo de reduzir a atividade da doença e evitar o uso de

corticosteroides. No entanto, seu uso prolongado pode estar associado a alguns efeitos adversos, como a toxicidade retiniana, leucopenia, trombocitopenia e alargamento do intervalo QT. Ademais, os glicocorticoides são fármacos utilizados amplamente no tratamento do LES, em que a dose terapêutica é variada de acordo com a gravidade do caso. Entretanto, referem-se a fármacos com demasiados efeitos colaterais, devendo ser utilizados com menores doses possíveis e reduzidos gradualmente sempre que necessário (BORBA *et al.*, 2008).

### Qualidade de vida

A qualidade de vida dos pacientes com LES é constantemente impactada devido à variedade da gravidade e frequência de seus sintomas, incluindo a imprevisibilidade dos períodos de atividade da patologia. Logo, as repercussões negativas decorrentes da doença se estendem ao bem-estar físico e emocional, visto que os pacientes são sensibilizados por incertezas e limitações diárias. Entre as manifestações mais debilitantes do LES, encontram-se fadiga e artralgia, que podem afetar a realização de atividades cotidianas e a qualidade do sono, interferindo nas tarefas de trabalho e socialização. Associadas à artralgia, redução de mobilidade e incapacidade são encontradas em alguns casos, impactando diretamente a independência e qualidade de vida (SANTOS *et al.*, 2017).

Ademais, as repercussões psicológicas em pacientes com LES são significativas, sendo frequentemente relatados sintomas como ansiedade, depressão, transtorno de pânico e isolamento social, decorrentes da imprevisibilidade da doença e de suas limitações impostas. Estigmas sociais também são observados, apresentando associações com as condições crônicas visíveis, como alterações dermatológicas, e com o diagnóstico invisível presente na maioria

dos casos. Portanto, exacerba-se o impacto psicológico da doença, afetando diretamente a autoestima e a autoimagem do paciente (SANTOS *et al.*, 2017).

Como outras vertentes que interferem na qualidade de vida dos pacientes com LES, foram observados efeitos colaterais dos medicamentos e a necessidade de acompanhamento médico constante, em que esses adicionam maiores desafios aos mesmos. Assim, a estimação da qualidade de vida dos portadores de LES é um elemento imprescindível para colaborar com a eficácia do tratamento, devido aos impactos negativos decorrentes do protocolo medicamentoso (SAMPAIO JÚNIOR *et al.*, 2020).

## CONCLUSÃO

O lúpus eritematoso sistêmico representa um desafio significativo tanto para o diagnóstico quanto para a gestão da qualidade de vida dos pacientes. Seu caráter crônico e multissistêmico, apresentando manifestações clínicas variadas e inespecíficas, dificultam o diagnóstico precoce e preciso. Além disso, as apresentações clínicas heterogêneas propiciam atrasos no tratamento adequado, repercutindo de forma negativa na qualidade de vida dos pacientes. Portanto, a identificação e a utilização de testes diagnósticos específicos, além da compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos subjacentes, são essenciais para aprimorar o manejo clínico do LES.

Como um componente da complexidade diagnóstica do LES, encontra-se a necessidade de profissionais de saúde capacitados e de uma abordagem interdisciplinar. Logo, a detecção precoce é fundamental para evitar o agravamento da doença e para melhorar os resultados obtidos no tratamento. No entanto, a diversidade de sintomas e a combinação com variados diagnósticos diferenciais são obstáculos para

essa tarefa. O desenvolvimento de novos critérios diagnósticos e a utilização de tecnologias avançadas podem ser caminhos promissores para superar essas barreiras.

No que diz respeito à qualidade de vida, portadores de LES comumente enfrentam limitações físicas, psicológicas e sociais decorrentes do curso da doença e dos efeitos adversos provenientes da terapia farmacológica. O manejo eficaz da patologia deve abranger o controle dos sintomas e abordagens multidisciplinares que ofereçam suporte ao bem-estar geral do paciente. Atendimento individualizado, programas de reabilitação, grupos de apoio e suporte psicológico são cruciais para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Como recomendação para futuras pesquisas, é recomendado que sejam relatados e identificados biomarcadores mais específicos e atuais para o LES, que podem auxiliar no diagnóstico precoce e na monitorização da atividade da doença. Outrossim, nota-se a relevância de estudos que explorem novas terapias que minimizem os efeitos adversos e melhorem a adesão ao tratamento farmacológico. Por fim, a realização de investigações sobre o impacto do LES na qualidade de vida e sua associação com estratégias que possibilitem sua atenuação devem ser ampliadas, apresentando o intuito de descrever uma abordagem centrada no paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BORBA, E.F. *et al.* Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 48, p. 196, 2008. doi: 10.1590/S0482-50042008000400002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- CARUSO, L.C. *et al.* Manifestações cutâneas do lúpus eritematoso sistêmico: desafios diagnósticos e estratégias de manejo. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, p. 695, 2024. doi: 10.36557/2674-8169.2024v6n7p695-711.
- MAGALHÃES, H.A. *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão atualizada da fisiopatologia ao tratamento. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, p. 24074, 2021. doi: 10.34119/bjhrv4n6-037.
- NAZARÉ, K.A. *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico: métodos de diagnóstico e estratégias de tratamento. Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research, v. 34, 2021.
- PONTE, A.C.V. *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão de literatura. Scientia - Revista Científica Multidisciplinar, v. 8, p. 157, 2023.
- RODRIGUES, A.M.X. *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão bibliográfica. Revista Eletrônica Estácio Saúde-Volume, v. 2, p. 58, 2013.
- SAMPAIO JÚNIOR, H.C. *et al.* Avaliação dos sintomas, complicações, tratamento e efeitos colaterais medicamentosos sobre a qualidade de vida de portadores de Lúpus eritematoso sistêmico (LES): revisão de literatura. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, p. 10303, 2020. doi: 10.34119/bjhrv3n4-253.
- SANTANA, K.C & SIQUEIRA, E.M. Uma abordagem geral do Lúpus eritematoso sistêmico: revisão de literatura. Revista Eletrônica Acervo Médico, v. 17, e11055, 2022. doi: 10.25248/reamed.e11055.2022.
- SANTOS, L.M.O. *et al.* Mulheres com lúpus eritematoso sistêmico, sintomas depressivos e apoio social. Psicologia, Saúde e Doenças, v. 18, p. 39, 2017. doi: 10.15309/17psd180104.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA - SBR. Lúpus eritematoso sistêmico (LES). Brasil: SBR, 2022. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistemico-les/>. Acesso em: 16 jul, 2024.

## Capítulo 6

# ESPOROTRICOSE CONJUNTIVAL FELINA: RELATO DE CASO

AMANDA MORAES DE OLIVEIRA<sup>1</sup>  
ARISON MATOS DE OLIVEIRA<sup>2</sup>  
TAMIRES SILVA COELHO<sup>3</sup>

1. Discente - Medicina Veterinária, Centro Universitário Anísio Teixeira de Feira de Santana, Ba.
2. Médico Veterinário - Centro Universitário de Excelência de Feira de Santana, Ba.
3. Médica Veterinária - Centro Universitário de Excelência de Feira de Santana, Ba.

*Palavras-chave*  
*Esporotricose; Felinos; Saúde Pública.*

## INTRODUÇÃO

Os gatos têm se tornado os animais de companhia preferidos por seus tutores por terem um temperamento amigável, independente e afetuoso, além de necessitarem de menos espaço nas residências e serem muito higiênicos, indo a favor do estilo de vida moderno da sociedade, não sendo mais vistos como um “cão de pequeno porte” e assumindo todas as suas peculiaridades (GENARO, 2010).

Nesse cenário, com sua crescente expansão dentro de residências, grande parte dos gatos domésticos acabam tendo uma criação semi-domiciada, o que oportuniza a transmissão sapronótica, com o contato de agentes que podem ser encontrados em locais onde se apresentam vegetação, sujidades, matéria orgânica em decomposição e principalmente gatos errantes, predispondo a ocorrência de diversas doenças infecciosas (PIRES, 2017).

A esporotricose é uma patologia que se manifesta de forma cutânea e até mesmo extracutânea, de caráter zoonótico subagudo ou crônico, causada por fungos que pertencem ao gênero *Sporothrix sp.* com fácil propagação (BISON *et al.*, 2020). A doença é de ocorrência mundial, com registros desde 1988 e relatos em várias espécies propensas à doença, como bovinos, equinos, suínos, cães e gatos, animais silvestres e o homem (ALMEIDA *et al.*, 2018).

No Brasil, grande parte dos casos notificados são em humanos e felinos (RODRIGUES *et al.*, 2013), sendo a espécie predominante a *Sporothrix brasiliensis* (GREMIÃO *et al.*, 2021). A doença é considerada de alto risco à saúde pública, pelo grau de endemismo epizootico e zoonótico em 25 dos 26 estados brasileiros e que, por muitas vezes, vem sendo negligenciada (RODRIGUES *et al.*, 2020).

Em felinos machos, sem raça definida (SRD) e não esterilizados a incidência é maior, o que se justifica por acesso à rua, disputa por territórios e busca por acasalamento (GONÇALVES *et al.*, 2019). A transmissão ocorre por contato direto ou indireto com o agente no ambiente contaminado, ou pelo portador da doença, que o infecta pelo contato com o exsudato das lesões, mordedura ou arranhadura de outro animal (ARAUJO & LEAL, 2016).

O fungo desenvolve lesões cutâneas papulares ou nodulares que geralmente ulceram, podendo evoluir com o estado imunológico do paciente (PIRES, 2017). Região da face, orelhas, plano nasal, base da cauda e membros são os primeiros locais a apresentarem lesões. A lambertura, característica predominante em felinos, também contribui para disseminação e infecções mais graves, em órgãos como pulmões e fígado e no sistema linfático (LLORET *et al.*, 2013).

Casos de esporotricose em gatos se apresentam em diversas manifestações clínicas, dos mais variados graus de infecção com comprometimento de tecido e órgãos, portanto, podem estar em variados diagnósticos diferenciais (GONDIM & LEITE, 2020).

O objetivo deste estudo foi abranger as diversas particularidades e sintomatologias que a esporotricose vem manifestando em felinos. O comportamento atípico destaca a importância da esporotricose ser considerada como diagnóstico diferencial em casos de rotina.

## MÉTODO

O presente estudo, é um relato sobre um caso de esporotricose em felino, com características incomuns, destacando a necessidade de considerar a doença como diagnóstico diferencial em manifestações oculares em felinos.

## RELATO DE CASO

Animal deu entrada em Clínica Veterinária particular na cidade de Feira de Santana, no estado da Bahia, um felino, fêmea, sem raça definida (SRD), esterilizada, 2,900 kg, 9 anos, domiciliada, residente na mesma cidade. A queixa da tutora era que o animal apresentava alteração no globo ocular esquerdo, uma “massa” em região lateral, vermelhidão, e dificuldade em fechar o olho, que ocasionalmente sangravam e alterações essas que foram crescendo em torno de 30 dias.

Refere que animal não tem acesso à rua, contudo, sua residência tem áreas onde a gata teria acesso a grama e árvores, e que por ser um local aberto atrai outros animais, contudo não relata episódios de briga do seu animal com outros.

Ao exame clínico, observou-se hiperemia na região da conjuntiva do globo ocular, edema, epífora, anisocoria e linfonodos reativos. Apresentava reflexos palpebrais, no entanto, sem reflexo pupilar. Quanto a outros parâmetros clínicos sistêmicos saudáveis, não apresentava nenhum tipo de lesão no corpo, nem algia a palpação. O animal apresentava protocolo vacinal em dia e controle de parasitas.

Foram solicitados hemograma, leucograma, bioquímicos e sorologia de FIV/FELV. Todos normais, incluindo a sorologia que descartou FIV/FELV.

Foram prescritos, no primeiro momento, um colírio a base de ciprofloxacina e sulfato de condroitina A (Ciprovet colírio), 1 gota no olho afetado a cada 12 horas, durante 7 dias, e um suplemento alimentar composto por betaglucanas (Macrogard pasta), pois a suspeita clínica seria de conjuntivite, neoplasia ou trauma.

No retorno de 5 dias, o animal apresentava redução de edema da conjuntiva, mas que ainda persistia. Foram solicitados exames de imagem.

**Figura 6.1** Conjuntivite granulomatosa em olho esquerdo com massa conjuntival



**Figura 6.2** Felino com sinais clínicos de anisocoria



A ultrassonografia foi realizada quinze dias depois em centro de treinamento para médicos veterinários de maneira gratuita.

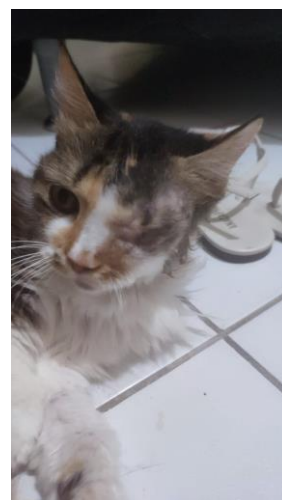
Seus achados incluem a presença de formação infiltrativa heterogênea e irregular em região lateral do olho esquerdo, com degeneração de vítreo, deslocamento medial de lente e descolamento da retina. Sugestivo de crescimento neoplásico.

**Figura 6.3** Ultrassonografia do globo ocular esquerdo

Pela condição que se apresentava o olho esquerdo, o uso dos medicamentos foi suspenso. A indicação de intervenção cirúrgica com exenteração unilateral do globo ocular esquerdo (remoção do globo ocular incluindo pálpebras e anexos oculares) foi prescrita, além de encaminhamento do material para histopatológico.

Após procedimento cirúrgico, foi instituído o uso de meloxicam (Mellis 0,2 mg) 1 comprimido ao dia, durante 5 dias, amoxicilina com clavulanato de potássio (Agemoxi 50 mg) 1 comprimido a cada 12 horas durante 10 dias, cloridrato de tramadol (Cronidor 12 mg) ½ comprimido a cada 12 horas durante 5 dias e uso tópico de Colagenase pomada, aplicar na ferida cirúrgica uma vez ao dia, além do uso de colar elisabetano indispensável até a retirada dos pontos. A paciente evoluiu bem no pós-cirúrgico, sem deiscência de pontos e excelente cicatrização. A retirada de pontos aconteceu com 8 dias.

Após 5 dias da retirada dos pontos, animal apresentou fístula na abertura da incisão e aumento de volume com secreção exsudativa, espirros e lesão na pata direita hiperêmica e alopecia em região cranial.

**Figura 6.4** Felino no pós-cirúrgico**Figura 6.5** Retirada de pontos**Figura 6.6** Felino com lesão na pata direita

**Figura 6.7** Felino com fístula após o início do tratamento



O resultado do exame histopatológico saiu 15 dias após a cirurgia. O exame histopatológico revelou moderada opacificação da córnea e uma lesão nodular de 1,0 x 0,6 cm. A transluminação não pôde ser realizada devido à opacificação da córnea. A lesão, de 1,3 cm de profundidade, tem superfície regular, aspecto sólido, coloração esbranquiçada e consistência sólida, infiltrando o corpo ciliado e a câmara posterior. Não foram observadas alterações macroscópicas na lente e o humor vítreo opaco. Na microscopia, encontrou-se intenso infiltrado inflamatório neutrofílico e moderado infiltrado histiocitário, ambos focalmente extensos, com grande quantidade de estruturas leveduriformes ovais, redondas e fusiformes no meio extracelular e nos macrófagos. A lesão invadia até o corpo ciliar. As colorações histoquímicas de Grocott e ácido periódico de Schiff revelaram estruturas leveduriformes, sugerindo esporotricose.

O tratamento de eleição para esporotricose foi iniciado com itraconazol 100 mg, administrando 1 cápsula ao dia, no período de 90 dias, além de orientações e cuidados com animais positivos para esporotricose e manejo necessário dos tutores.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Clinicamente, a esporotricose felina abrange variadas manifestações, desde nódulos subcutâneos que evoluem para úlceras podendo ser únicas ou múltiplas, até quadros respiratórios com lesões em mucosa nasal, incluindo rinorreia e quadros graves desencadeando óbito. Isto evidencia que a forma extracutânea, apesar de atípica, pode ser manifestada (MIRANDA, 2013).

No presente relato, a esporotricose não foi a suspeita clínica inicial, devido à falta de sinais típicos da doença, como o processo de carácter ulcerativo e o quadro respiratório. Além disso, com o histórico da paciente e os achados nos exames de imagem, a suspeita inicial se fez em um processo neoplásico, já que, por conta da progressão dos sintomas, o globo ocular esquerdo se tornou afuncional, com degeneração de vítreo, deslocamento medial de lente, descolamento da retina e a falta de motricidade no reflexo pupilar.

Assim como em humanos, pacientes imunossuprimidos com o vírus da imunodeficiência felina (FIV) e o vírus da leucemia felina (FeLV) têm agravamento da doença pelo declínio dos níveis de linfócitos CD4+, o que corrobora que a carga fúngica e as alterações no sistema imunológico são fatores determinantes na disseminação da doença. No entanto, não existem relatos que comprovem a associação da mesma com a predisposição à esporotricose (PEREIRA *et al.*, 2015).

Um estudo de 2021 analisou os aspectos clínicos e patológicos do *Sporothrix spp* em amostras conjuntivais de quatro felinos domésticos com suspeita de conjuntivite, avaliando a possibilidade dessa infecção ser diagnosticada de forma primária. O exame consistiu em coleta microbiológica, citológica e coloração com flu-

oresceína. Dos quatro felinos, nenhuma alteração foi observada apenas a ocular, e apenas um animal apresentava alterações respiratórias. Todos foram tratados com Itraconazol em doses de 50-100 mg/kg até a total remissão da doença (ROCHA, 2021).

Um caso de esporotricose ocular em felino, macho, castrado com acesso à rua, foi relatado com a suspeita inicial de reação alérgica e/ou clamidiose. As lesões conjuntivais incluíam, hiperemia e edema, sem lesões ulcerativas, contudo, o tratamento inicial do paciente não surtiu avanços em seu quadro e as lesões evoluíram. Após histopatológico foi sugerido que o processo inflamatório era de caráter fúngico, sendo confirmado como esporotricose. O tratamento do felino foi realizado com itraconazol e iodeto de potássio e marbofloxacina (VOESE, 2021).

Outro achado com confirmação em manifestação ocular ocorreu em um felino fêmea, três meses de vida com granuloma em conjuntiva palpebral inferior esquerda e lesões mucocutâneas em diferentes áreas do corpo. Realizaram citopatologia, cultura de fungos, sorologia e genotipagem molecular. A confirmação se deu por *S. brasiliensis* e o tratamento com itraconazol a dose de 30mg/animal durante 5 meses (MOTHE *et al.*, 2021).

Por ter uma ampla variedade em sua sintomatologia, a esporotricose acaba apresentando sinais clínicos que podem ser semelhantes a patologias de caráter infeccioso e não infeccioso, principalmente as que envolvem quadros sistêmicos e isolados em derme e epiderme (OROFINO-COSTA *et al.*, 2017). Dentre as doenças que podemos citar destacamos: conjuntivite, criptococose, candidíase, histoplasmose, infecções por arranhadura, traumas, carcinoma de células escamosas, entre outras patologias (LOPES-BEZERRA *et al.*, 2018).

O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma neoplasia maligna que afeta as células epiteliais de gatos, tendo afinidade principalmente aos gatos de pelagem branca ou que possuam áreas brancas na região do corpo. As áreas mais acometidas são da face (narinas, lábios, pálpebras, conjuntiva, órbita ocular e o pavilhão auricular) e seu aspecto macroscópico das lesões, por se assemelhar com esporotricose, o torna um diagnóstico diferencial da doença (GROSS *et al.*, 2009).

A criptococose tem grande semelhança em sua sintomatologia por apresentar congestão na vascularização dos vasos da retina, ausência de reflexo pupilar e cegueira (PEREIRA *et al.*, 2015).

O tratamento de esporotricose consiste em uma terapia antifúngica e tem o itraconazol como fármaco de primeira escolha; em casos em que não se observa evolução do quadro, associa-se o iodeto de potássio na terapêutica. O tempo médio de tratamento costuma ultrapassar 60 dias, e deve ser monitorado juntamente com as enzimas hepáticas séricas, pois já é evidenciado que o itraconazol tem efeito hepatotóxico em felinos. A boa adesão do proprietário é de suma importância ao protocolo e favorece o prognóstico do animal (LLORET *et al.*, 2013).

## CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce da esporotricose é fator determinante para o sucesso do tratamento e a qualidade de vida do animal. Os felinos estão comumente associados a sua transmissão, por serem reservatórios naturais do fungo, o que torna a casuística mais elevada principalmente em animais com acesso à rua.

Levando em consideração todo esse contexto, o presente relato confirma que casos incomuns de esporotricose tornam o diagnóstico desafiador e que é importante considerá-la

como diagnóstico diferencial em diversas manifestações clínicas, principalmente em pacientes que residem em regiões endêmicas para a doença.

A semelhança e o caráter atípico dessas manifestações, como conjuntivites, lesões nodulares, e carcinomas, fortalecem a necessidade de investigação, anamnese e ferramentas diagnósticas, evitando tratamentos que podem progredir uma doença que é de curso epidemiológico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, A.J. *et al.* Esporotricose em felinos domésticos (*Felis catus domesticus*) em Campos dos Goytacazes, RJ. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 38, p. 1438, 2018. doi: 10.1590/1678-5150-pvb-5559.
- ARAUJO, A.K.L. & LEAL, C. Esporotricose felina no município de Bezerros, Agreste Pernambucano: Relato de caso. *Pubvet*, v. 10, p. 795, 2016. doi: 10.22256/pubvet.v10n11.816-820.
- BISON, I. *et al.* Metanálise de esporotricose felina: um destaque para sua ocorrência no Brasil. *Ars Veterinaria*, v. 36, p. 301, 2020. doi: 10.15361/2175-0106.2020v36n4p301-315.
- GENARO, G. Gato doméstico: futuro desafio para controle da raiva em áreas urbanas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 30, p. 186, 2010.
- GONDIM, A.L.C.L. & LEITE, A.K.A. Aspectos gerais da esporotricose em pequenos animais e sua importância como zoonose. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, v. 10, p. 37, 2020. doi: 10.18378/rebes.v10i2.7571.
- GONÇALVES, J.C. *et al.* Esporotricose, gato e a comunidade. *Enciclopédia Biosfera*, v. 16, p. 769, 2019.
- GREMIÃO, I.D.F. *et al.* Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 52, p. 107, 2021. doi: 10.1007/s42770-020-00365-3.
- GROSS, T.L. *et al.* Doenças de pele do cão e do gato: diagnóstico clínico e histopatológico. 2 ed. São Paulo: Roca, 2009.
- LLORET, A. *et al.* Sporotrichosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 15, p. 619, 2013. doi: 10.1177/1098612X13489225.
- LOPES-BEZERRA, L.M. *et al.* Sporotrichosis between 1898 and 2017: the evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. *Medical Mycology*, v. 56, S126, 2018. doi: 10.1093/mmy/myx103.
- MIRANDA, L.H.M. Avaliação da resposta inflamatória *in vivo* e *in vitro* na esporotricose felina em diferentes apresentações clínicas [tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2013.
- MOTHÉ, G.B. *et al.* Ocular lesions in a domestic feline: a closer look at the fungal pathogen *Sporothrix brasiliensis*. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 58, e183219, 2021. doi: 10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2021.183219.
- OROFINO-COSTA, R.O. *et al.* Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 92, p. 606, 2017. doi: 10.1590/abd1806-4841.2017279.
- PEREIRA, S.A. *et al.* Sporotrichosis in animals: zoonotic transmission. In: CARLOS, I.Z., editor. *Sporotrichosis: new developments and future prospects*. [S.l.]: Springer, 2015.
- PIRES, C. Revisão de literatura: esporotricose felina. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, v. 15, p. 16, 2017. doi: 10.36440/recmvz.v15i1.36758.
- ROCHA, A.N.S. Aspectos clínicos e citológicos de esporotricose conjuntival primária em felinos domésticos [tese]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco. 2021.
- RODRIGUES, A.M. *et al.* Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 7, e2281, 2013. doi: 10.1371/journal.pntd.0002281.
- RODRIGUES, A.M. *et al.* The threat of emerging and re-emerging pathogenic *Sporothrix* species. *Mycopathologia*, p. v. 185, p. 813, 2020. doi: 10.1007/s11046-020-00425-0.
- VOESE, F.M. Esporotricose ocular num felino: relato de caso [trabalho de conclusão de curso]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2021.

## Capítulo 7

# INTERAÇÃO IMUNOLÓGICA NA COINFEÇÃO TUBERCULOSE-HIV: IMPLICAÇÕES PARA O MANEJO CLÍNICO

BIANCA CAJÉ NUNES<sup>1</sup>  
CEZAR LUCAS MARTINS ALMEIDA<sup>2</sup>  
DEBORA COSTA DE ALBUQUERQUE<sup>3</sup>  
GIOVANA ALVES COSTA<sup>2</sup>  
ISABELLE CRISTINA MORAES MOTA<sup>3</sup>  
IVO DE SOUSA LOPES FILHO<sup>4</sup>  
LUÍZA APARECIDA MIYAWAKI DE ALMEIDA<sup>4</sup>  
MARIA LUZIA APARECIDA DE SOUZA<sup>2</sup>  
MARINA LOCH EIRA<sup>5</sup>  
MATEUS SENHUKI ESPOSTO<sup>2</sup>  
SOFIA DUTRA MORAIS<sup>6</sup>

1. Discente – Graduanda em Medicina pela Universidade Paulista (UNIP), Santana de Parnaíba, SP, Brasil.
2. Discente – Graduando(a) em Medicina pela Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil.
3. Discente – Graduanda em Medicina pela Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Guarulhos, SP, Brasil.
4. Discente – Graduanda em Medicina pela Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, SP, Brasil.
5. Discente – Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil.
6. Discente – Graduanda em Medicina pela Universidade Santo Amaro (UNISA), Santo Amaro, SP, Brasil.

**Palavras-chave**  
*Coinfecção; Tuberculose; HIV.*

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* e acomete, principalmente, os pulmões, embora possa afetar outros órgãos, resultando na chamada tuberculose extrapulmonar. A transmissão da TB ocorre pelo ar, por meio da tosse, do espirro e da fala de indivíduos com TB ativa (SILVA *et al.*, 2015). A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* pode permanecer latente no organismo, com as bactérias encapsuladas em granulomas, ou evoluir para uma forma ativa e contagiosa, na qual os principais sintomas incluem febre, tosse persistente, fraqueza e suores noturnos (PAI *et al.*, 2016). Globalmente, a TB é a segunda principal causa de morte por doenças infecciosas, superada apenas pela Covid-19 (VAZ *et al.*, 2023). Além disso, estudos indicam que a TB é uma das principais causas de hospitalizações e de óbito em pessoas com HIV (AGUDELO *et al.*, 2021; HAMADA *et al.*, 2021).

A tuberculose é classificada como a 13ª causa de morte no mundo. No entanto, quando associada com a infecção provocada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) esse índice de mortalidade atinge a 9ª posição (VAZ *et al.*, 2023).

Esse índice mais alarmante aponta para a gravidade da coinfeção entre a doença viral e a bacteriana, uma vez que a síndrome inflamatória desencadeada pelo HIV propicia a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Essa condição é denominada Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune Associada à TB (TB-IRIS). A Síndrome de Reconstituição Imunológica (SRI) é um conjunto de distúrbios inflamatórios associados à melhora da imunidade que levam a piora paradoxal de infecções oportunistas preexistentes. A TB é a infecção oportunista associada à SRI mais frequente em pacientes

HIV positivos com SIDA. Dois importantes fatores de risco para seu desenvolvimento são a presença de tuberculose extrapulmonar e o curto intervalo de tempo entre o início do tratamento para TB. A mortalidade em casos de TB associada à SRI pode chegar a 13% (CORRÊA & FERNANDES, 2015).

O objetivo desse estudo foi explorar a interação imunológica na coinfeção TB/HIV e discutir suas implicações para o manejo clínico, considerando as altas taxas de mortalidade associadas a ambas as doenças. Entender melhor a interação dessas enfermidades e seus mecanismos imunológicos pode levar a intervenções terapêuticas mais eficazes, melhorando os resultados clínicos, reduzindo a mortalidade associada e auxiliando no desenvolvimento de políticas de saúde pública mais assertivas.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de 1 de julho até 21 de julho de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO). Foram utilizados os descritores: “HIV AND tuberculosis”, “HIV coinfection AND tuberculosis”, “HIV AND TB”, “HIV-TB coinfection”, “HIV AND *Mycobacterium tuberculosis*”. Desta busca, foram encontrados 849 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Não houve restrição de idiomas nos artigos, que foram publicados no período de 2014 a 2024 abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e estavam 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 18 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando os pontos que foram mencionados na discussão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A coinfeção TB/HIV é a 9ª causa de morte em todo o mundo. A revisão de narrativa de 2007 a 2016 notificou 745 casos, dos quais a prevalência foi 76,6% em homens, com predominância na faixa etária de 30 a 49 anos (BASTOS *et al.*, 2020). Os resultados indicam que, de 711 pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), a principal via de transmissão é a relação heterossexual em 329 pacientes (46,3%), seguida pela relação homossexual em 143 (20,1%) pacientes. Além disso, 110 pacientes (15,5%) se identificaram como bissexuais (ZERDALI *et al.*, 2021).

A relação diagnóstico e tratamento da coinfeção TB/HIV é uma experiência desafiadora, ainda mais quando associada ao medo, preconceito e estigma. Esses fatores estão diretamente relacionados à baixa adesão ao tratamento e ao retardo do diagnóstico precoce. Dessa forma, constata-se a necessidade de um suporte que abranja aspectos sociais, emocionais e médicos (SILVA *et al.*, 2015).

Em termos de tratamento, a terapia antirretroviral (TARV) combinada com o tratamento da TB apresenta eficácia na redução da mortalidade, no entanto, é necessário um manejo cuidadoso devido às interações medicamentosas e aos efeitos adversos. A proporção de cura tem um resultado positivo, entretanto, o abandono do tratamento seguido de óbito é recorrente (RABELO *et al.*, 2024). Existem ferramentas avançadas, como EXPERT ULTRA, LF-LAM e novos regimes para TB multidroga-resistente,

que são utilizadas para controle da tuberculose associada ao HIV, contribuindo para auxílio ao tratamento e prevenção da doença, porém, o apoio financeiro e monitoramento rigoroso são fundamentais (HAMADA *et al.*, 2021).

Ademais, foram descobertos os genes de assinatura que mostraram uma variedade de padrões transcricionais, incluindo genes de resposta somente para TB e somente para HIV e genes com padrões de expressão guiados por interações entre estados de infecção por HIV e TB, relacionando o receptor de células T CD8+ LAG3 e o gene associado a apoptose CERK (DUFFY *et al.*, 2019). A possibilidade de diagnóstico das doenças de forma combinada favorece o tratamento e resulta em uma terapia adequada sem efeitos adversos exacerbados, contribuindo para um melhor prognóstico.

A análise de nove estudos da base de dados ISI/Thomson Reuters constatou números significativos de casos de tuberculoses resistentes a múltiplos medicamentos quando infectados pelo HIV (BARBOSA & LEVINO, 2013). Sendo assim, o HIV aumenta a TB de forma sinérgica, contribuindo para mudanças no metabolismo lipídico e proteico do hospedeiro, impulsionando a deterioração imunológica. Ainda que os mecanismos metabólicos que contribuem para a carga da doença quando coinfectados por TB/HIV sejam mal compreendidos, entende-se que a terapia antirretroviral reverte as tendências em determinados graus de paciente coinfectados com TB/HIV, mas não em níveis saudáveis (HERBERT *et al.*, 2023).

Dessa forma, a coinfeção TB/HIV apresenta taxas mais elevadas de fracasso no tratamento, e, conseqüentemente, maiores taxas de mortalidade quando comparadas com indivíduos infectados somente por tuberculose ou por HIV, enfatizando a importância da terapia antirretroviral em pacientes coinfectados com am-

bos os vírus, sendo a implementação de políticas públicas o principal pilar para diminuir complicações de saúde e fatalidades associadas à TB e ao HIV (CAVALIN *et al.*, 2020).

Todavia, ainda que existam avanços e inovações no diagnóstico, no tratamento e na prevenção, a TB continua sendo uma das doenças mais mortais, sendo a segunda principal causa de morte por doenças infecciosas. Sobretudo quando associada ao HIV, agrava a situação de forma exponencial, criando resistência medicamentosa e resultando em pior prognóstico, desencadeando aumento da mortalidade (YANG *et al.*, 2022). De acordo com o cenário, as condições precárias de vida interferem diretamente no tratamento da TB/HIV, o qual evidencia a desigualdade social e sua influência neste parâmetro. Foram analisados 6.092 casos novos de coinfeção TB/HIV, o qual 5.609 com residência fixa e 483 sem residência fixa, no município de São Paulo-SP, comprovando as interferências da desigualdade social, onde 55,5% de cura ocorre nos casos com residência fixa e 32,7% de cura ocorre em indivíduos sem residência fixa (CAVALIN *et al.*, 2020).

Destarte, o presente estudo destaca que a coinfeção HIV/TB é um problema de saúde pública, especialmente em áreas com elevada taxa da doença. Diante disso, são cruciais políticas de saúde que combinem tratamento e prevenção de ambas as doenças, garantindo acesso igualitário ao diagnóstico e tratamento adequado (QUINTINO *et al.*, 2024).

## CONCLUSÃO

A coinfeção TB/HIV representa um desafio significativo para a saúde pública global, re-

fletido em altas taxas de mortalidade e complicações associadas. Dados de 745 casos notificados entre 2007 e 2016 mostraram que a prevalência foi de 76,6% em homens, predominantemente na faixa etária de 30 a 49 anos. Em um estudo com 711 pessoas vivendo com HIV/AIDS, a via heterossexual foi a principal forma de transmissão (46,3%), seguida pela homossexual (20,1%) e bissexual (15,5%).

A análise de casos de coinfeção em São Paulo demonstrou impacto significativo das condições socioeconômicas na eficácia do tratamento, com uma taxa de cura de 55,5% em indivíduos com residência fixa, comparado a apenas 32,7% entre aqueles sem residência fixa.

O estudo revelou que as dificuldades enfrentadas por pacientes coinfectados com HIV e tuberculose (TB) exigem uma abordagem terapêutica multidisciplinar, o que inclui suporte clínico, apoio psicossocial e medidas para reduzir os estigmas associados a essas condições. Além disso, são necessárias políticas públicas que minimizem o impacto de uma doença sobre a outra, como a detecção precoce de HIV e TB, a avaliação da TB latente em pacientes soropositivos, o tratamento da TB latente e a capacitação dos profissionais de saúde.

O diagnóstico precoce do HIV é fundamental para iniciar imediatamente a terapia antirretroviral (TARV), fortalecendo o sistema imunológico dos pacientes e ajudando a controlar as coinfeções. No entanto, a baixa adesão ao tratamento continua sendo um fator que agrava o prognóstico desses indivíduos, muitas vezes devido à falta de conhecimento sobre medidas preventivas e à importância do diagnóstico e do tratamento. Assim, intervenções educativas específicas para a comunidade são essenciais, ampliando o acesso à informação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUDELO, C.A. *et al.* Outcomes and complications of hospitalised patients with HIV-TB co-infection. *Tropical Medicine & International Health*, v. 25, 2021. doi: 10.1111/tmi.13509.
- BARBOSA, E.L. & LEVINO, A. Análise da coinfeção TB/HIV como fator de desenvolvimento da tuberculose multi-droga resistente: uma revisão sistemática. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 4, p. 57, 2013.
- BASTOS, S.H. *et al.* Coinfeção tuberculose/HIV: perfil sociodemográfico e saúde de usuários de um centro especializado. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 33, 2020. doi: 10.37689/acta.pa.2020.eape20190051.
- CAVALIN, R.F. *et al.* TB-HIV co-infection: spatial and temporal distribution in the largest Brazilian metropolis. *Revista de Saúde Pública*, v. 54, e112, 2020. doi: 10.11606/s1518-8787.2020054002108.
- CORRÊA, C.S.M. & FERNANDES, L.E. Manejo da síndrome de reconstituição imunológica. *Acta Médica*, v. 49, p. 47, 2015.
- DUFFY, F.J. *et al.* Multinomial modelling of TB/HIV co-infection yields a robust predictive signature and generates hypotheses about the HIV+TB+ disease state. *PLoS One*, v. 14, e0219322, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0219322.
- HAMADA, Y. *et al.* HIV-associated tuberculosis. *International Journal of STD & AIDS*, v. 32, p. 780, 2021. doi: 10.1177/0956462421992257.
- HERBERT, C. *et al.* The metabolic consequences of HIV/TB co-infection. *BMC Infectious Diseases*, v. 23, p. 536, 2023. doi: 10.1186/s12879-023-08505-4.
- PAI, M. *et al.* Tuberculosis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 2, p. 16076, 2016. doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
- QUINTINO, A.B.M. *et al.* Manejo clínico em pacientes com diagnóstico de coinfeção Tuberculose/HIV. *Pubsaúde*, v. 16, a500, 2024. doi: 10.31533/pubsau16.a500.
- RABELO, L.B.C. *et al.* Estudo epidemiológico dos casos de coinfeção HIV/Tuberculose no Brasil entre os anos de 2019-2023. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, p. 2155, 2024. doi: 10.36557/2674-8169.2024v6n2p2155-2166.
- SILVA, J.B. *et al.* Os significados da comorbidade para os pacientes vivendo com TB/HIV: repercussões no tratamento. *Physis*, v. 25, p. 209, 2015. doi: 10.1590/S0103-73312015000100012.
- VAZ, I.F. *et al.* Evolução espaço-temporal da incidência de tuberculose em indígenas e não indígenas no Brasil, no período de 2011 a 2022. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 26, 2023. doi: 10.1590/1980-549720230055.2.
- YANG, Q. *et al.* Diagnosis and treatment of tuberculosis in adults with HIV. *Medicine*, v. 101, e30405, 2022. doi: 10.1097/MD.000000000000230405.
- ZERDALI, E. *et al.* Predictors for tuberculosis co-infection in people living with HIV/AIDS. *African Health Sciences*, v. 21, p. 995, 2021. doi: 10.4314/ahs.v21i3.6.

## Capítulo 8

# MICOBACTERIOSE ATÍPICA DISSEMINADA ASSOCIADA À SIDA: UM RELATO DE CASO

AMANDA VIEIRA SARUBBI<sup>1</sup>  
NICOLE CAROLINE JUNGLOS<sup>1</sup>  
MARIA FERNANDA QUANDT TREML<sup>1</sup>  
LETÍCIA PELLIZZETTI<sup>1</sup>  
NATHALIA SCHWARZER<sup>1</sup>  
AGLEICIA OTT<sup>1</sup>  
KARINA CAVALCANTE DA SILVA<sup>1</sup>

1. Discente - Medicina da Universidade Regional de Blumenau.

*Palavras-chave*  
*Micobacteriose; Infecção; SIDA.*

10.59290/978-65-6029-161-4.8

**EP** EDITORA  
**PASTEUR**

## INTRODUÇÃO

As micobacterioses são um grupo de doenças causadas pelos microrganismos do gênero *Mycobacterium*, com exceção da *M. leprae* e *M. tuberculosis*, causadores, respectivamente, da hanseníase e tuberculose. Atualmente, as micobacterioses são classificadas como atípicas ou não-tuberculosas (MNTs) e sua maioria está relacionada com o complexo *Mycobacterium avium* (MAC) (MARQUES *et al.*, 2019; ADJEMIAN *et al.*, 2018). A população mais acometida é a imunodeprimida, como pacientes previamente diagnosticados com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), com sintomas pulmonares (tosse crônica) e extrapulmonares (perda ponderal, febre e manifestações cutâneas) (NORTON *et al.*, 2020).

O diagnóstico das micobacterioses atípicas pode ser realizado pelo conjunto da história clínica com exames histopatológicos e de imagem, porém, como as manifestações podem ser variáveis e inespecíficas, as culturas são necessárias para confirmar o diagnóstico com maior precisão. No entanto, são necessárias pelo menos duas amostras diferentes de escarro com um intervalo de pelo menos um ano entre as coletas. Além disso, as MACs são bactérias de crescimento lento, maior que 7 dias, dessa forma, o processo de diagnóstico e tratamento é retardado, isso em um paciente já deficiente imunologicamente (SILVA *et al.*, 2020).

Com relação ao tratamento das MNTs, deve ser realizado de maneira individualizada e consiste, quando tolerado, no uso prolongado de antibióticos, entre eles o Etambutol, Macrolídeos e Rifampicina. Nota-se, então, a importância de um tratamento consistente com as demandas do paciente, em especial as dos portadores de SIDA, que normalmente já fazem uso de antivirais para controle da doença-base e que estão suscetíveis a outras infecções oportunistas

durante o processo de intervenção à micobacteriose (PORVAZNIK *et al.*, 2017).

Portanto, este relato tem como intuito difundir conceitos e métodos acerca das micobacterioses não-tuberculosas e de seu diagnóstico e tratamento, para que, assim, haja maior propagação das informações entre a comunidade médica e população de risco, facilitando o manejo desse grupo de doenças com baixo índice de notificação compulsória, podendo, então, diminuir o número de óbitos e outros desdobramentos negativos nos pacientes portadores de HIV.

## RELATO

Paciente de 29 anos, masculino, sem parceiro fixo, natural de Blumenau, Santa Catarina, apresentou queda do estado geral e distensão abdominal em março de 2021. Devido às queixas, foi para um hospital local para ser melhor examinado.

No exame físico, notou-se dor à palpação abdominal e foi solicitada tomografia computadorizada de abdômen. O exame retornou com o resultado de hepatomegalia, esteatose hepática, rins em ferradura e múltiplos linfonodos mesentéricos, medindo até 1,8 cm (**Figura 8.1**). O paciente foi admitido à internação e foi solicitada biópsia hepática. Como laudo da biópsia, houve o diagnóstico de hepatite granulomatosa com BAAR positivo compatível com tuberculose e esteatose macrofotocular severa. Assim, foi iniciado o tratamento para tuberculose.

Durante a internação, o paciente evoluiu para sepse de foco pulmonar, sendo transferido para a UTI, onde foi manejado com suporte clínico e antibioticoterapia para tratamento da tuberculose (Rifampicina - 10 mg/kg/dia, Isoniazida - 5 mg/kg/dia, Pirazinamida - 25 mg/kg/dia e Etambutol - 15 mg/kg/dia). Exames complementares foram, então, solicitados a fim de in-

investigar o choque séptico, como: cultura, sorologia para HIV, PCR-TV e mais exames de imagem. Considerando o foco pulmonar em paciente jovem, foi solicitada sorologia sanguínea para HIV, a qual retornou positiva. O PCR-TV quantitativo retornou com carga viral do HIV em mais de 1 milhão e CD4+ em 24/mm<sup>3</sup>, compatível com diagnóstico de SIDA.

**Figura 8.1** Tomografia computadorizada de abdome do paciente em março de 2021



Uma semana após internação, devido aos sintomas pulmonares, foi realizada uma tomografia computadorizada de tórax que apresentou nódulo irregular 18 x 15 mm, no segmento ápico posterior do lobo superior esquerdo com estriações justapleurais compatível com infecção microbiana, pequeno derrame bilateral, linfonodomegalias mediastinais na cadeia infracardinal e retroesofágica, medindo 1,7 cm em menor eixo. Foi realizada biópsia do nódulo pulmonar com o diagnóstico de criptococo.

Após alta hospitalar, foi encaminhado ao Centro Especializado de Diagnóstico, Atenção e Prevenção (CEDAP) em abril para acompanhamento do caso. No CEDAP, relatou aftas orais com aparecimento no dia anterior, melhora do estado geral e prurido em MMII. Estava fazendo uso de Bactrim 2 cps/dia, azitro-

micina 3 cps/semana, Propranolol 40 mg, Amitriptilina 25 mg, esquema RIPE (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol) para tuberculose, esquema TARV (Tenofovir, Lamivudina e Dolutegravir) para o HIV e Fluconazol 150 mg 3 cps/dia para o criptococo. Decidiu-se por refazer os exames laboratoriais e manter a posologia, acompanhando a evolução do quadro com consultas frequentes.

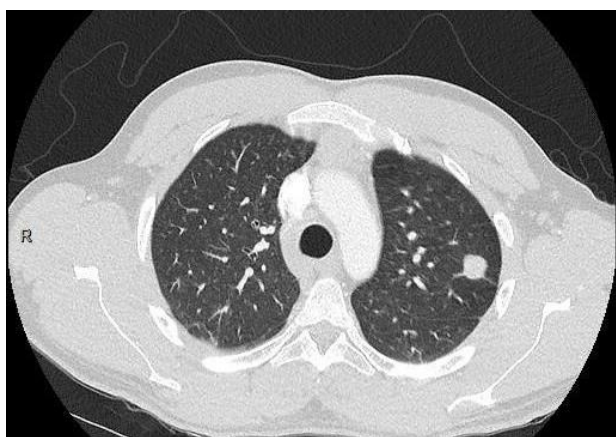
Em maio, o paciente retornou referindo há uma semana dor retroesternal, sem características, sem fator de melhora nem piora, esporádica, desaparecendo sozinha. Foi observada perda ponderal, pois, apenas conseguia se alimentar em pequenas quantidades. O resultado dos exames voltou com hemoglobina em 9 e hematócrito em 28, demonstrando diagnóstico de anemia. Dez dias depois, retornou com quadro de febre há uma semana, sensação de gripe, mal-estar geral, PCR de coronavírus negativo. O exame de carga viral voltou com 222/mm<sup>3</sup> e do CD4+, 80/mm<sup>3</sup>, mostrando melhora da SIDA.

Os exames de controle voltaram com tomografia computadorizada de Tórax mostrando nódulo irregular no lobo superior esquerdo com estriações justapleurais, estável na comparação com o exame anterior; opacidades no LSE, a maior com escavação central, não caracterizado no exame anterior, compatível com resquício de tuberculose; tênues estrias fibroelásticas esparsas no pulmão com linfonodomegalias mediastinais e hilares a E. em maior número em comparação. TC do abdome não se alterou em comparação.

Após dois meses do esquema RIPE, foi retirado o Etambutol e Pirazinamida como orientado pelo protocolo do Ministério de Saúde. Porém, na consulta de agosto, retornou referindo preocupação, queda do estado geral, vômitos e diarreia nos últimos 30 dias. Emagrecimento de 5 kg, pele seborreica, tremores de MMSS, não

conseguindo mais fazer atividades básicas. Paciente queixava-se de sensação de dispneia e se apresentava hipotenso ao exame físico. À ausculta pulmonar, viu-se murmúrios vesiculares reduzidos em base. Assim, foi encaminhado para internação novamente em um hospital local onde o resultado da cultura de abril retornou após necessários meses de crescimento da bactéria, sendo o resultado positivo para *Mycobacterium avium*. Assim, o diagnóstico passou de *M. tuberculosis* para *M. avium* e o tratamento para a micobacteriose atípica foi iniciada com Azitromicina (250 mg) e Etambutol (15 mg/K).

**Figura 8.2** Tomografia computadorizada de tórax do paciente em maio de 2021



Manteve-se em tratamento, entretanto, o paciente continuou relatando piora do estado geral e, em setembro, realizou-se uma nova biópsia hepática e de linfonodo retroperitoneal, com resultado positivo para BAAR. Em exame físico, íctus e fígado palpáveis, pesando 52 kg e desnutrido. Em outubro, retirou fluconazol e iniciou suplementação proteica.

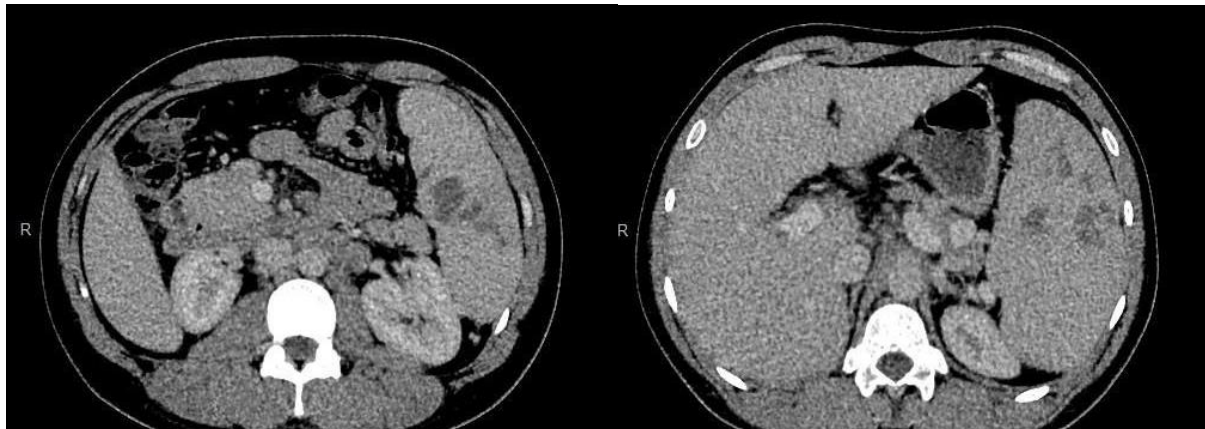
Em janeiro de 2022, houve uma nova internação por náuseas, vômito e distensão abdominal. Apresentava linfonodomegalia mantida, nódulo pulmonar estável, piora das lesões hepáticas e esplenomegalia. Em palpação abdominal, nota-se baço palpável e solicita-se biópsia, a

qual retornou demonstrando processo inflamatório crônico necrotizante com BAAR positivo. Foi também realizada colonoscopia com os seguintes achados: úlcera esofágica, demonstrando esofagite crônica granulomatosa com BAAR positivo, úlcera gástrica, demonstrando gastrite crônica em atividade inflamatória em mucosa de padrão fúndico; cólon direito com colite crônica granulomatosa; reto com mucosa retal com arquitetura geral preservada associada a edema e congestão em lâmina própria.

Em tomografia computadorizada de tórax foi descrita lesão expansiva, infiltrativa, com realce discretamente heterogêneo pelo meio do contraste, 47x46x61, tipografia de nível IV e mediastino superior a direita, envolvendo em mais de 50% a circunferência do tronco braquiocéfálico e segmento proximal da subclávia direita e a carótida comum. Linfonodo cervical direito endurecido. A biópsia da lesão infiltrativa retornou com lesão cervical compatível com infecção por tuberculose, associando, assim, uma infecção de *M. avium* disseminada junto de uma infecção de *M. tuberculosis*. Foi encaminhado em fevereiro para ambulatório de micobacterioses, onde iniciou tratamento com esquema especial para TB ganglionar, fazendo uso de fluconazol, bactrim, sulfametoxazol, trimetoprima e RIZE.

Os exames de controle retornaram em junho para o CEDAP com TC do Tórax mostrando lesões estáveis na comparação com exame anterior. TC do abdome mostrou hepatomegalia com área grosseiramente nodular junto à bifurcação porta esplenomegalia discretamente maior em comparação, com aumento dos nódulos hipodensos parenquimatosos (**Figura 8.3**). Decidiu-se por retirar pirazinamida por intoxicação hepática.

**Figura 8.3** Tomografia computadorizada de abdome do paciente em junho de 2022



Em janeiro de 2023, o paciente retornou ao CEDAP, mantendo esquema TARV e fluconazol, adicionando Bactrim também. Referiu melhora das lesões e ganho de peso após 18 meses de tratamento. Em maio, suspenderam-se as profilaxias de bactrim e fluconazol, mantendo apenas TARV. Aos exames, hepatomegalia melhor em comparação aos anteriores. Esplenomegalia e linfonodomegalia estáveis em comparação. O exame de carga viral retornou como não detectável e o CD4+ com  $379/\text{mm}^3$ , perdendo o diagnóstico de SIDA e mantendo apenas o de HIV.

Seguiu o ano de 2023 estável, porém, em dezembro, retornou ao CEDAP com dermatite seborreica, candidíase oral e emagrecido. O PCR-TV retornou com carga viral em mais de 1 milhão/ $\text{mm}^3$  e CD4+ em  $40/\text{mm}^3$ , retornando o diagnóstico de SIDA. Em janeiro de 2024, a genotipagem demonstrou que não houve alterações no vírus do HIV, indicativo que o paciente não se manteve aderido ao tratamento com TARV, comprometendo a sua imunidade uma vez mais.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A micobacteriose é uma enfermidade comumente encontrada em pacientes imunossuprimi-

dos e com a presença do vírus HIV. No momento em que o tratamento não manteve número ideal de linfócitos ( $\text{CD4} > 350 \text{ cels}/\text{mm}^3$ ), caracteriza-se a SIDA (HADAD *et al.*, 1995). Desta forma, o paciente estava suscetível a ações mais danosas e sistêmicas.

Dentro dessa análise, é necessário saber que a Diretriz do Ministério de Saúde Brasileiro relata que pacientes com HIV têm 12 vezes mais chances de infecção por micobactéria, no caso a causadora da tuberculose, que a população em geral (BRASIL, 2024a).

O tratamento desses pacientes é o Bactrim (seulfametoxazol + trimetoprima), medicação utilizada atualmente para prevenção de doenças mais graves em pacientes com SIDA, além da TARV (terapia antirretroviral). A TARV não deve ser iniciada de imediato nesses pacientes, pois pode ser prejudicial. De acordo com o estudo CAMELIA, o início da TARV dentro de 2 semanas aumenta a sobrevida dos pacientes de forma significativa em comparação a 8 semanas (BLANC *et al.*, 2011).

Soma-se a esse esquema, o tratamento padrão da Tuberculose: RHZE - Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol (150/75/400/275 mg). O tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde foi o tratamento

protocolado para o paciente. Houve a necessidade de retirar Pirazinamida por hepatomegalia. Vieira e Gomes (2008) descreveram esse efeito colateral como presente em 10,6% dos pacientes em tratamento para tuberculose.

Além disso, é preciso comentar sobre o desenvolvimento da Criptococose, doença fúngica causada pelos fungos do gênero *Cryptococcus* que acomete mais pacientes imunossuprimidos. Seu diagnóstico se dá por meio da biópsia e do uso do nanquim. O tratamento deve ser com antifúngico, por isso, o tratamento foi realizado adequadamente com fluconazol. Segundo o Ministério da Saúde, o tratamento para *Cryptococcus* é realizado com fluconazol 200 a 400 mg/dia via oral por 12 a 24 meses (BRASIL, 2024b).

Com essas medidas o paciente teve progresso positivo, com saída do quadro de SIDA (CD4 374) e aumento de peso e melhora, seguindo o acompanhamento no CEDAP.

Dentro da análise desse caso, é preciso compreender que o paciente não sabia da presença da imunodeficiência, o HIV, o que, infelizmente, tem sido algo comum. De acordo com o Ministério da Saúde, em 2019, cerca de 135 mil brasileiros viviam com o HIV e não sabiam (BRASIL, 2019). Por isso, estava sem tratamento e cuidados necessários para a doença e nada havia sido feito com relação ao CD4+ baixo. Assim, desenvolveu doenças mais comuns em pacientes imunodeficientes, como a

criptococose e a tuberculose hepática e mediatinal.

Esses pacientes devem se manter em uso contínuo da TARV e isso é possível de verificar com os exames da carga viral, caso contrário, os pacientes ficam suscetíveis a serem acometidos novamente por infecções mais graves e sistêmicas devido à sua deficiência imunológica.

## CONCLUSÃO

As micobacterioses são doenças que podem causar diversas manifestações em pessoas imunocomprometidas, principalmente aquelas com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), quadro clínico que resulta da infecção pelo HIV. No caso relatado, o complexo *Mycobacterium avium* foi o causador da micobacteriose atípica do paciente, que se apresentou com diversos sintomas, como perda ponderal e sintomas pulmonares.

Nesse sentido, é necessário entender a complexidade da micobacteriose, pela variedade de sintomas que podem ser demonstrados pelos pacientes e pela usual associação com pacientes imunodeprimidos, que já fazem uso de antirretrovirais e que são suscetíveis a outras infecções oportunistas durante o tratamento.

Além disso, é fundamental que o paciente imunocomprometido faça o uso correto das medicações, para que não haja reincidência da doença pela micobactéria ou de outras infecções.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADJEMIAN, J. *et al.* Epidemiology of nontuberculous Mycobacteriosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 39, p. 325, 2018. doi: 10.1055/s-0038-1651491.
- BLANC, F.X. *et al.* Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV infected adults with tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 365, p. 1471, 2011. doi: 10.1056/NEJMoa1013911.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. 135 mil brasileiros vivem com HIV e não sabem. Ministério da Saúde, 2024a. Disponível em: <https://telelab.aids.gov.br/index.php/2013-11-14-17-44-09/item/1082-135-mil-brasileiros-vivem-com-hiv-e-nao-sabem>. Acesso em: 17 fev. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Criptococose. Ministério da Saúde, 2024b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/criptococose>. Acesso em: 17 fev. 2024.
- HADAD, D.J. *et al.* Mycobacterium avium complex (MAC) isolated from AIDS patients and the criteria required for its implication in disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 37, p. 375, 1995. doi: 10.1590/S0036-46651995000500001.
- MARQUES, L.R.M. *et al.* Micobacterioses pulmonares: diagnóstico presuntivo pelos critérios microbiológicos internacionais adotados no estado de São Paulo, Brasil, 2011-2014. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 45, 2019. doi: 10.1590/1806-3713/e20180278.
- NORTON, G.J. *et al.* Physical measures to reduce exposure to tap water-associated nontuberculous Mycobacteria. *Frontiers in Public Health*, v. 8, p. 190, 2020. doi: 10.3389/fpubh.2020.00190.
- PORVAZNIK, I. *et al.* Non-tuberculous mycobacteria: classification, diagnostics, and therapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 94, p. 19, 2017. doi: 10.1007/5584\_2016\_45.
- SILVA, D.L.F. *et al.* Atypical cutaneous mycobacteriosis caused by *M. fortuitum* acquired in domestic environment. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 95, p. 390, 2020. doi: 10.1016/j.abd.2019.06.012.
- VIEIRA, D.E.O. & GOMES, M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 34, p. 1049, 2008. doi: 10.1590/S1806-37132008001200010.

## Capítulo 9

# CRISPR CAS9 E SUA MANIPULAÇÃO PARA O TRATAMENTO DO HIV: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

MARINA OLIVEIRA DA SILVA<sup>1</sup>  
EMILLY INGRID DA SILVA<sup>1</sup>  
ANTONIEL DE OLIVEIRA SOARES<sup>1</sup>  
AMANNA RAQUEL CUNHA DE ALMEIDA<sup>1</sup>  
MARTA MYLLARA DE PAULA SILVA<sup>2</sup>  
MIQUÉIAS LIMA FEITOSA<sup>3</sup>  
RITSA RAILA ALBANO DE OLIVEIRA<sup>1</sup>

1. Biomédico habilitado em Patologia Clínica.
2. Discente - Graduanda em Biomedicina na UNINASSAU.
3. Docente - Professor fisioterapeuta da Universidade Potiguar.

*Palavras-chave*  
HIV; Crispr Cas9; Edição Genética.

## INTRODUÇÃO

O HIV é o agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Este vírus ataca diretamente o sistema imunológico do indivíduo, infectando principalmente os linfócitos T CD4+, sendo capaz de modificar o DNA dessas células e utilizá-las para replicá-lo, tornando o indivíduo cada vez mais suscetível a doenças. O período da década de 2000 foi marcado pelo avanço das alternativas para tratamento da infecção, visto que os métodos tomaram início no final da década de 1980 (FERNANDES & BRUNS, 2021).

De acordo com o Ministério da Saúde, desde o início da epidemia, em 1980, até junho de 2021, foram identificados 1.045.355 casos de AIDS no Brasil; desde então, 360.323 foram a óbitos, tendo o HIV/AIDS como causa básica. Além disso, a partir de 2000, a faixa etária entre 20 e 24 anos apresenta a maior quantidade de casos de gestantes infectadas pelo HIV (27,5%), notificadas no Sinan entre 2000 e junho de 2021. O HIV passou a ser conhecido por seu poder de infectar humanos a partir do ano de 1981, sendo Robert Charles Gallo e Luc Montagnier os dois pesquisadores que se destacaram na descoberta. Desde então, o aumento dos casos se configura como um problema de saúde pública (BRASIL, 2021).

Mediante o avanço tecnológico na ciência, uma das técnicas que permeia o tratamento da AIDS é o CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) (em tradução para o português Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespçadas), cujo objetivo é cortar, substituir, reparar ou inserir o sequenciamento de DNA ou RNA com precisão (CAETANO *et al.*, 2018).

Foi descoberta na década de 1980 por duas pesquisadoras, Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna, que trabalhavam em uma pesquisa

sobre bactérias e seu ataque a infecções virais. Durante os estudos, foi relatado o CRISPR nas bactérias, utilizando-o para identificar o DNA viral e destruí-lo. Em conjunto, houve a descoberta da proteína Cas9, a qual tem a mesma capacidade de fragmentar e provocar deterioração do DNA no vírus; com o estudo dessa proteína, puderam ver que seria possível usá-la para edição de genomas, entretanto, apenas em 2013 foi usada ativamente em humanos (BARBOZA *et al.*, 2020).

O uso da técnica CRISPR Cas9 no tratamento do HIV tornou-se uma alternativa revolucionária, pois, além de ser de baixo custo, é a que mais se aproxima de uma barreira contra a infecção do vírus, de modo a impossibilitar a ligação do vírus com a célula a partir da edição genética. O presente estudo tem a finalidade de abordar o uso da terapia gênica CRISPR Cas9 e sua manipulação no tratamento do HIV, visando sintetizar informações no que se refere ao tema à sociedade (ANJOS *et al.*, 2020).

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada no período de quatro meses, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, LILACS e SciELO. Foram utilizados os descritores: Terapia Gênica, Transcriptase Reversa, HIV e CRISPR Cas9. Desta busca, foram encontrados 29 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

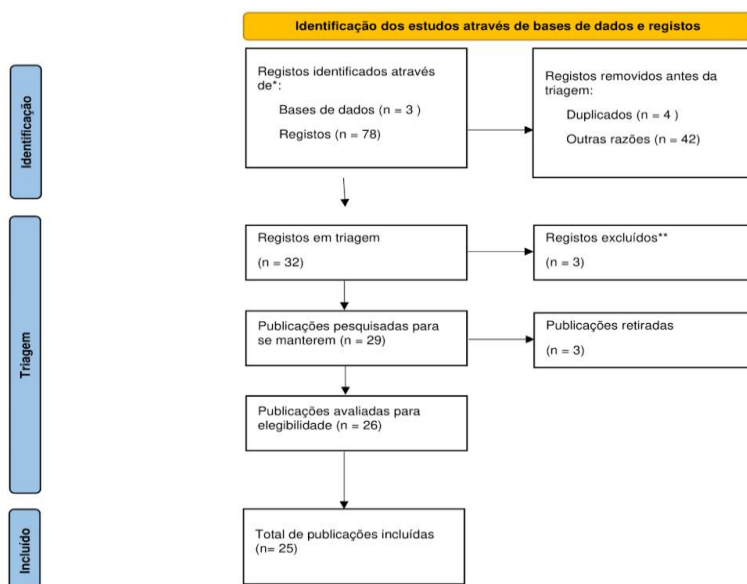
Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período de 2006 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 25 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa

para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Figura 9.1** Fluxograma de seleção de artigos para a revisão



Dentre os estudos disponíveis na literatura, os artigos que foram selecionados para embasar a pesquisa do presente trabalho estão todos relacionados à terapia CRISPR Cas9 e sua aplicação no HIV, bem como atuação do vírus, fases da doença, formas de infecção e eficácia das técnicas alternativas.

O HIV foi relatado pela primeira vez na década de 1980, quando o agente etiológico da AIDS começou a ser investigado, sendo declarada epidemia mundial. É uma doença que acomete o indivíduo causando danos progressivos no sistema imune, especificamente nos linfócitos T CD4+, macrófagos e células dendríticas, fazendo com que haja uma redução dessas células, com isso, o organismo se torna vulnerável e suscetível a inúmeras infecções, pois acaba

comprometendo o sistema imunológico (RODRIGUES *et al.*, 2020).

A terapia gênica ou genética, como é abordada na literatura, surgiu com o intuito de realizar alterações e correções acentuadamente no DNA. Baseia-se em cortar duas cadeias da dupla hélice de DNA com precisão e encaminhá-lo à região para a edição. Pode gerar dois tipos de via de reparo, a não homóloga, que consiste em unir as extremidades geradas e introduzir mutações adicionais ou ocasionar deleções na área de junção, e a homóloga, que consiste em utilizar o molde a região que corresponde ao cromossomo homólogo ou uma molécula de DNA externa para realizar a união correta das extremidades. Com o avanço da ciência e da tecnologia, esse âmbito cresceu, trazendo novas alternativas para tratamentos de doenças que no

passado eram consideradas incuráveis e agora apresentam chance de cura. Uma dessas terapias é a CRISPR Cas9, com uma alta eficácia para correção de material genético (AZEVEDO *et al.*, 2023; GIONO, 2017).

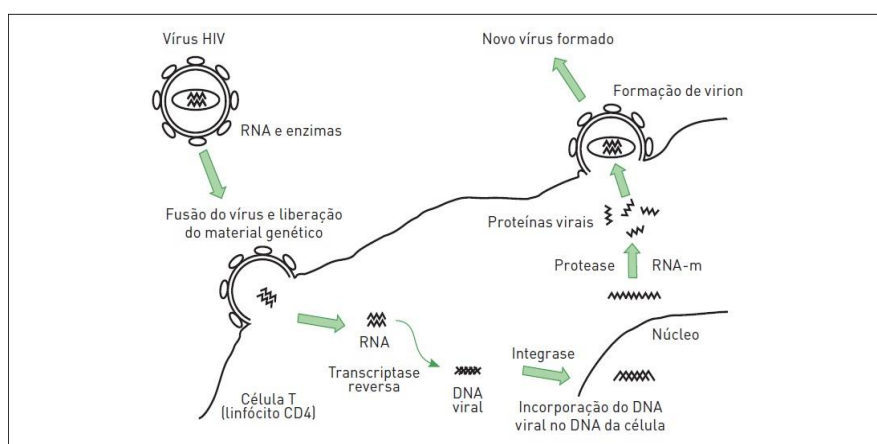
O HIV é um retrovírus pertencente à família Retroviridae, com genoma de duas fitas simples de RNA, que, para se multiplicar, necessita de uma enzima chamada transcriptase reversa que será responsável pela transcrição do seu RNA em DNA proviral (AVELAR & ALEXANDRINO, 2021).

A contaminação com o vírus do HIV precisa acontecer de maneira em que haja exposição aos fluídos biológicos que estão contaminados, como sangue ou espermatozoides, podendo ser transmitido através de relações sexuais ou compartilhamento de objetos individuais que tenham tido contato direto com o fluido contaminado. Logo após a descoberta do sequenciamento genético por completo em 2004, os alvos das pesquisas científicas passaram a visar o estudo e a manipulação de genes. Um dos alvos foi o estudo da transcriptase reversa, que busca compreender

como uma cadeia de RNAm (RNA mensageiro) se converte em uma fita dupla de DNA (LADEIRA, 2011).

A reação em cadeia se inicia quando a gp120 (glicoproteína 120) viral se liga ao CD4 da célula-alvo. Em seguida, a alça v3 da gp120 se expõe e se torna suscetível para ligação com os receptores de citocina, chamados coreceptores, em especial com o CCR5 e CXCR4, permitindo que a gp41 faça a unificação da membrana celular e viral. O nucleocapsídeo viral se insere no citoplasma celular, fazendo a liberação do RNAv (RNA viral), que, através da transcriptase reversa, sintetiza o DNAv (DNA viral) a partir do DNA. Logo que é sintetizado, o DNA viral se une ao cromossomo celular por meio da enzima integrase, desse modo, a célula ativa a laboração da transcrição do gene, multiplicando o DNAv transcrevendo-o e gerando novas partículas virais. Com a ativação da célula, o processo de transcrição de DNA para RNAm é traduzido em proteínas virais (GROTTO & PARDINI, 2006).

**Figura 9.2** Síntese do processo de transcriptase reversa e replicação viral do HIV



**Fonte:** CUNICO *et al.*, 2008.

A literatura retrata três fases da infecção pelo HIV; a fase aguda é o primeiro estágio de contato com o vírus e acarreta um quadro que

varia desde sintomas gripais, febre, mialgia, cefaleia, faringite até mononucleose símile, com tempo estimados de duas a três semanas. A fase assintomática vem em seguida com o indivíduo

já infectado com o vírus, entretanto, sem apresentar sintoma ou manifestação clínica causada pela infecção; isso se dá devido à resposta imunológica que está conseguindo neutralizar o agente infeccioso. A fase sintomática, que é a fase final, na qual já pode ser confirmado o paciente como portador da AIDS, subdivide-se em precoce e tardia; a precoce começa a apresentar as manifestações da doença relacionada à imunodeficiência inicial enquanto a tardia se refere às infecções e neoplasias que não acometem comumente indivíduos imunocompetentes, ocorrendo diminuição da resposta imunológica e intensa replicação viral. Sem intervenções adequadas, o indivíduo pode progredir na doença da fase aguda até a sintomática em aproximadamente 10 anos, todavia, é necessário ressaltar que cada organismo é único e seu tempo de manifestação pode variar (DIAS *et al.*, 2020).

Ao entrar em contato com o organismo do hospedeiro, normalmente por via sexual, o vírus replica-se localmente na mucosa vaginal ou retal e posteriormente as células infectadas migram para os nódulos linfáticos onde estão localizados os linfócitos T CD4<sup>+</sup> de memória; esse fator permite uma replicação do vírus e sua disseminação para outros tecidos linfáticos de suma importância, sendo o trato gastrointestinal um deles. Desse modo, há uma perda considerável e massiva dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> de memória. Os mesmos são a principal fonte de produção da resposta imune adaptativa, os IFN-gama, responsáveis por uma das mais importantes citocinas antiviral. A alta viremia em conjunto com a redução dos linfócitos permite que a quantidade de vírus chegue a 100 milhões de cópias/mL de plasma. Posteriormente, quando o vírus já conseguiu se instalar nos reservatórios virais, o sistema imune não consegue eliminá-lo e somente a interrupção da replicação é possível, isso que o torna tão incapaz de ser er-

radicado, sua alta capacidade de permanecer latente e de resistir às respostas imunológicas. Após a contaminação do HIV, o organismo se encontra em uma fase de “*eclipse phase*”, na qual é indetectável a presença do RNA viral no plasma do indivíduo. Após meados de 10 dias, a situação se transforma, o hospedeiro adentra a fase de capacidade de transmissão da doença e o mesmo já pode ser diagnosticado através de exames laboratoriais de sangue (LORETO & AZEVEDO-PEREIRA, 2012).

Portanto, pode-se ocorrer a evolução do HIV para AIDS, uma infecção sexualmente transmissível (IST) e que ainda não possui cura. Assim, os pacientes acometidos por esse vírus dependem da terapia antirretroviral para conter a carga viral e recuperar as células do sistema imunológico afetadas, o que exige um tratamento contínuo para melhorar a qualidade de vida dos portadores. Entretanto, ao longo dos tratamentos, o vírus consegue adquirir resistência aos fármacos, fazendo-se necessária a troca dos mesmos (LOPES, 2022).

Tratamentos alternativos estão sendo desenvolvidos. Recentemente, o que está expandindo e trazendo resultados positivos é a técnica CRISPR, que significa *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Inter-espaçadas), que é uma nova tecnologia para edição gênica que está causando avanços biomédicos. Foi descoberta e relatada pela primeira vez na década de 1980, através de um estudo sobre as bactérias *Escherichia coli*, uma sequência palindrômica de 29 pares de bases com repetições diretas intercaladas de 32 nucleotídeos, entretanto, na época, não se tinha conhecimento sobre sua funcionalidade; com isso, foi apenas relatada em estudo e permaneceu irrelevante até meados dos anos 2000 (ETO & MENDES, 2017; NOGUEIRA, 2021).

Com o passar dos anos, a tecnologia e a ciência foram ganhando espaço. Nos anos 2000, o estudo sobre essas sequências é retomado. A CRISPR, uma técnica de manipulação genética, pode ser utilizada em todo e qualquer organismo que tenha material genético, desse modo, quase todos os organismos vivos. A técnica consiste em cortar parte do material genético infectado, unindo-o a uma fita geneticamente modificada, transcrevendo-a para o RNA mensageiro, possibilitando-a a reconhecer o vírus, enviar resposta a todo o organismo, deixá-lo inativo e, por fim, eliminá-lo sem causar danos ao organismo. Em tese, o vírus modificado insere seu material genético na célula. Esse organismo pega parte do material viral e o unifica a uma sequência palindrômica, a CRISPR, permitindo que haja uma memória celular e um alerta. Quando há essa unificação, é formado o CRISPR RNA, que vai buscar um material genético viral, atraindo o mesmo, unificando-o a si. Quando isso acontece, é chamado e ativa moléculas que irão cortar partes do material genético viral, fazendo com que o mesmo perca sua integridade, tornando-o ineficaz e incapaz de causar danos ao organismo (LOPES, 2022).

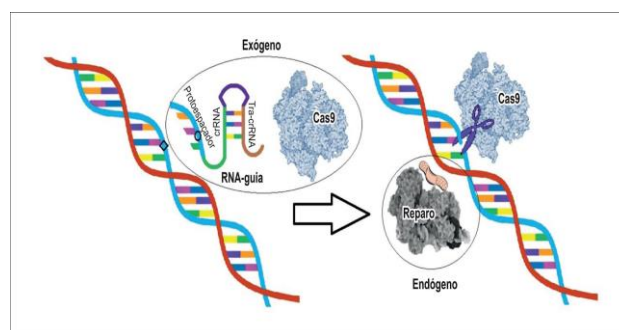
No mesmo período de investigação científica com a CRISPR, o Cas9 começou a ser estudado. As proteínas Cas são endonucleases que utilizam de um RNA guia (RNAg) único para formar pares de bases complementares com o DNA e realizar sua clivagem em locais específicos. Dentre as proteínas utilizadas, a Cas9 se destaca por sua simplicidade em manipulação e alta eficácia. Dois componentes de Cas9 se tornam altamente específicos e eficazes quando aplicados à manipulação de genes (LIU *et al.*, 2017).

Logo que associada à CRISPR, são guiadas até o sequenciamento específico com finalidade de fragmentar o DNA exógeno, agindo como

uma espécie de tesoura. Em 2012, as pesquisadoras Jennifer A. Doudna e Emmanuelle Charpentier revelaram o manual de manipulação da técnica CRISPR Cas9, fazendo-as ganhar o prêmio Nobel de Química em 2020. A técnica pode ser utilizada em qualquer organismo que tenha material genético, abrindo um grande espaço na edição genética nos seres humanos (BATISTA & NUNES, 2019; ETO & MENDES, 2017).

Na **Figura 9.3** é possível verificar a atuação da terapia gênica CRISPR Cas9 em sua técnica de reconhecer o alvo. É criado um RNAg (RNA guia) para reconhecer a sequência genômica e inserir modificações. Quando o pareamento das bases nitrogenadas é realizado, as modificações são acionadas e entra em cena a proteína Cas9, causando quebra na fita de DNA. Ao ser quebrada, é ativado o sistema de reparação e a fita de RNA é unificada a cadeia, que aceita as modificações que estão no sítio do RNAg. Desse modo, é possível realizar correções de mutação que eram originadas do DNA, além de produzir proteínas funcionais. É dessa maneira que é manipulada a CRISPR Cas9 em doenças genéticas e as que afetam o gene, como o HIV (GIONO, 2017).

**Figura 9.3** Representação da atuação da CRISPR Cas9



**Fonte:** AREND *et al.*, 2017.

A terapia gênica CRISPR Cas9 é uma das alternativas mais eficazes para o tratamento do HIV, já que outras técnicas, como a TALEN, já foram testadas sem sucesso como tratamento,

pois houve dificuldade e anelamento incorreto dos nucleotídeos. A facilidade e a eficiência da técnica CRISPR Cas9 veio para revolucionar no tratamento dessa doença, fazendo com que as células infectadas pelo HIV, sejam resistentes ao vírus, degradando seu material genético impedindo que ocorra danos no organismo. Testes em animais foram realizados com sucesso em 2016. O gene do vírus HIV em ratos foi tratado com a terapia e foi retirado 50% do vírus do organismo (BATISTA & NUNES, 2019).

Um dos maiores impasses para a eliminação total do vírus do HIV é seu reservatório viral de células infectadas em estado latente. Após o surgimento da CRISPR Cas9, a terapia começou a ser estudada de forma específica para o combate ao vírus. Um dos métodos de tratamento é o *Long Terminal Repeat* (LTR) e genes estruturais, que são regiões bem conservadas; a introdução de mutações nessas regiões compromete a replicação viral. A CRISPR Cas9 é capaz de promover a inativação e até mesmo a excisão do genoma proviral. Esse sistema tem a vantagem de ser redirecionado a mais de um alvo dentro do genoma proviral, diminuindo, em tese, o risco de escape viral (PEREIRA, 2018).

Entretanto, o sistema CRISPR Cas9 provoca várias inquietações quanto ao quesito ético, levando em consideração os riscos das alterações genéticas proporcionadas pela técnica. Mutações imprevisíveis são temidas, podendo repercutir nas gerações futuras. Além disso, a técnica possibilita a modificação de diversas características genéticas, promovendo o poder de escolha sobre o fenótipo desejado para o feto, o que pode acarretar um futuro opressivo a uma parcela de indivíduos sem condições de evoluir sua genética igualmente, abrindo ainda mais portas para a desigualdade. Assim, as delimitações do uso das modificações genéticas são cruciais. As principais preocupações referentes a

terapia gênica enquadram-se nos seguintes tópicos: riscos para os indivíduos; afetação à sacralidade do genoma; risco de uma eugenia; terapia gênica em células somáticas; intervenções de “melhora”; e edição genética (HUPFFER & BERWIG, 2020).

## CONCLUSÃO

O presente estudo possibilitou o desenvolvimento a respeito dessa temática, comprovando quão promissora tem se tornado a CRISPR Cas9 no uso da edição genômica aplicada a um futuro combate ao HIV. A técnica proporciona a utilização da sua tecnologia para evitar a multiplicação do vírus nas células do hospedeiro e tem apresentado eficácia em seus resultados. Entretanto, para a obtenção do sucesso em sua aplicação, é necessário superar as limitações aos avanços dessa tecnologia.

Mesmo após três décadas da descoberta do vírus do HIV, ainda não há um mecanismo que seja capaz de erradicá-lo por completo do organismo. Casos novos são relatados quase todos os dias, afetando negativamente a saúde pública. Compreender a infecção por HIV já nas primeiras semanas com indícios da fase inicial, é essencial para que seja possível o controle do vírus, impedindo que o mesmo eleve para as outras fases, prejudicando ainda mais seu hospedeiro. Entender a fase inicial do vírus pode ser revolucionário, visto que um dos maiores impasses é o vírus no indivíduo e sua contínua replicação viral.

Ademais, alguns dos limites da técnica possuem origem ética por se tratar de algo revolucionário com capacidade de alterar o código do DNA, já que ainda não se sabe o que pode acontecer ao organismo humano após uma mudança tão significativa. Todavia, é necessário solucionar o impasse ético, visando o desenvolvimento científico. Assim, é recomendável uma forma

de controle legal a partir da elaboração de um consenso referente aos limites éticos, controlando a utilização da técnica nos laboratórios de pesquisa para evitar futuras problemáticas, evoluindo e acelerando os estudos. O espaço que a CRISPR Cas9 ocupa é cada vez maior, com possibilidade de combinações de RNAm para

alcance maior de ataque a regiões afetadas, reduzindo também a quantidade de *off-target*, como citado na literatura, isto é, desvio do alvo.

Portanto, essa tecnologia tem capacidade de revolucionar a ciência, trazendo inúmeros benefícios para a medicina, uma vez que a CRISPR Cas9 possui potencial para tratar não somente o HIV, mas uma gama de outras doenças e neoplasias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANJOS, I.W.T. *et al.* CRISPR-CAS9 fighting human immunodeficiency virus HIV-1 subtype in CD4+ T lymphocytes: a literature review. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, 2020. doi: 10.34119/bjhrv3n5-114.
- AREND, M.C. *et al.* O Sistema CRISPR/Cas9 e a possibilidade de edição genômica para a cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 108, p. 81, 2017. doi: 10.5935/abc.20160200.
- AVELAR, I.D.S. & ALEXANDRINO, A.V. Edição genômica pela técnica CRISPR-CAS9 em células infectadas pelo vírus HIV: uma revisão bibliográfica narrativa. *Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 27, 2021. doi: 10.5212/Publ.Biologicas.v.27.i2.0002.
- AZEVEDO, K.J.P.L.R. *et al.* Avanços na terapia genética para doenças genéticas raras. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, p. 1484, 2023. doi: 10.51891/rease.v9i8.10989.
- BATISTA, F.C.C. & NUNES, C.P. Crispr cas9: atuais aplicações no tratamento do HIV. *Revista de Medicina de Família e Saúde Mental*, v. 1, 2019.
- BARBOZA, C.M.S. *et al.* A técnica de CRISPR-Cas9 na terapia gênica: uma revisão da literatura. *Revista Transformar*, v. 14, p. 562, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. HIV/AIDS 2021. Boletim epidemiológico, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2021.
- CAETANO, G.C.G. *et al.* Técnica CRISPR-CAS9 e sua utilização na área laboratorial. *Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research*, v. 25, 2018.
- CUNICO, W. *et al.* HIV-recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Química Nova*, v. 31, p. 2111, 2008. doi: 10.1590/S0100-40422008000800035.
- DIAS, J. *et al.* Principais sintomas e alterações imunológicas decorrentes da infecção pelo vírus HIV: uma revisão bibliográfica. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 40, e2715, 2020. doi: 10.25248/reas.e2715.2020.
- EULÁLIO, K.D. & LUZ, R.P. Resistência transmitida aos antirretrovirais em pacientes infectados pelo HIV-1 atendidos em um centro de referência. *Jornal de Ciências da Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí*, v. 1, p. 51, 2018. doi: 10.26694/2595-0290.20181251-626867
- ETO, D.S.R. & MENDES, G.C. O uso do sistema CRISPR-CAS9 para edição dos receptores CXCR4 e CCR5 na terapia do HIV. [S.l.: s.n.], 2022.
- FERNANDES, I. & BRUNS, M.A.T. Revisão sistematizada da literatura científica nacional acerca da história do HIV/AIDS. *Revista Brasileira de Sexualidade Humana*, v. 32, 2021. doi: 10.35919/rbsh.v32i1.916.
- GIONO, L.E. CRISPR/Cas9 y la terapia génica. *Medicina*, v. 77, p. 405, 2017.
- GROTTO, R.M.T. & PARDINI, M.I.M.C. Biologia molecular do HIV-1 e genética da resistência humana à AIDS. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 13, p. 162, 2006.
- HUANG, Z. *et al.* Current application of CRISPR/Cas9 gene-editing technique to eradication of HIV/AIDS. *Gene Therapy*, v. 24, p. 377, 2017. doi: 10.1038/gt.2017.35.
- HUPFFER, H.M. & BERWIG, J.A. A tecnologia CRISPR-CAS9: da sua compreensão aos desafios éticos, jurídicos e de governança. *Pensar-Revista de Ciências Jurídicas*, v. 25, 2020. doi: 10.5020/2317-2150.2020.9722.
- LIU, C. *et al.* Delivery strategies of the CRISPR-Cas9 gene-editing system for therapeutic applications. *Journal of Controlled Release*, v. 266, p. 17, 2017. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.09.012.
- LOPES, L.G. Uso da ferramenta gênica crispr/cas9 na terapia contra hiv/aids: uma revisão sistemática [trabalho de conclusão de curso]. Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2022.
- LORETO, S. & AZEVEDO-PEREIRA, J.M. A infecção por HIV: importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, v. 1, p. 5, 2012.
- MORAIS, P.B. *et al.* Terapia gênica: nova perspectiva no avanço à cura da infecção pelo HIV. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, p. 60983, 2021. doi: 10.34117/bjdv7n6-462.
- NOGUEIRA, R.F.S. CRISPR-Cas9 against HIV infection [trabalho de conclusão de curso]. Porto: Universidade do Porto, 2021.
- OLIVEIRA, P.D. O vírus HIV e o desenvolvimento da síndrome de imunodeficiência adquirida. *Conselho Editorial*, p. 25. 2023.
- PEREIRA, G.F.P.M. Uso do sistema CRISPR-CAS9 como terapia no combate ao HIV: uma revisão crítica [trabalho de conclusão de curso]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2018.
- RODRIGUES, G.M. *et al.* HIV/AIDS: tratamento e prevenção. *Revista Liberum Accessum*, v. 1, p. 13, 2020.

## Capítulo 10

# DOENÇAS AUTOIMUNES: PRINCIPAIS DOENÇAS E SUA RELEVÂNCIA NA ATUALIDADE

FREDERICO MULLER LAUXEN<sup>1</sup>  
ISABELLA DRESSLER<sup>2</sup>  
ISADORA MACHADO TREVISAN<sup>2</sup>  
IZABEL CRISTINA LEMES SCHNEIDER<sup>2</sup>  
JOÃO PEDRO VARGAS ZOLET<sup>2</sup>  
LAURA DE GASPERI POMPERMAYER<sup>2</sup>  
LORENZO ROANI PECHE<sup>2</sup>  
LUAN RITTER SOUTO<sup>3</sup>  
LUANA AMBROZINI ROSSATTO<sup>2</sup>  
MARCELE EDUARDA MINELLA BOEIRA<sup>2</sup>  
MARIA LETÍCIA ROCHA DE OLIVEIRA LIMA<sup>2</sup>  
MURILO KLEIN RAUBER<sup>2</sup>  
ROGERIO HINTZ GERMANOS<sup>2</sup>  
SHANTEL MOLIN<sup>2</sup>

1. Discente - Medicina em Atitus Educação.
2. Discente - Medicina na Universidade Luterana do Brasil.
3. Discente - Medicina na Universidade do Vale do Taquari.

*Palavras-chave*

*Doenças Autoimunes; Diagnóstico; Tratamento.*

## INTRODUÇÃO

Doenças autoimunes (DAI) ocorrem quando o sistema imunológico falha em distinguir entre os antígenos próprios e os estranhos, atacando os tecidos do próprio corpo. Essas doenças podem ser divididas em duas categorias: sistêmicas, que afetam múltiplos órgãos e tecidos, e órgão-específicas, que atacam principalmente um órgão ou tipo de tecido.

Entre as doenças autoimunes órgão-específicas, a tireoidite de Hashimoto é notável. Nela, o sistema imunológico ataca a glândula tireoide, resultando em sua inflamação e redução progressiva da função, o que causa hipotireoidismo. Os sintomas incluem fadiga, ganho de peso, pele seca e sensibilidade ao frio. O diabetes mellitus tipo 1 também é uma condição que merece destaque, onde o sistema imunológico destrói as células-beta do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina. A ausência de insulina prejudica a regulação dos níveis de glicose no sangue, podendo levar a complicações graves, como cetoacidose diabética, doenças cardiovasculares e problemas renais. A doença de Crohn é outra doença autoimune localizada, que causa inflamação crônica do trato gastrointestinal, podendo resultar em cicatrização da parede intestinal, perda de peso, anemia, fadiga e aumento do risco de câncer.

A psoríase é uma doença autoimune crônica que afeta a pele, caracterizada pelo aumento da velocidade do ciclo de vida das células cutâneas, levando ao acúmulo de células mortas e à formação de manchas vermelhas e escamosas. Embora possa ter efeitos sistêmicos, é principalmente uma condição localizada.

Dentre as doenças autoimunes sistêmicas, a artrite reumatoide (AR) se destaca por causar inflamação crônica nas articulações, resultando em dor, inchaço e possível destruição articular. Além das articulações, pode causar sintomas

sistêmicos como fadiga e febre. O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é outra condição sistêmica que afeta vários órgãos, como pele, articulações, rins e sistema nervoso, apresentando sintomas como fadiga, febre, erupção cutânea em forma de borboleta no rosto e problemas renais. A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune neurológica que provoca lesões cerebrais e medulares, causando sintomas como fadiga intensa, fraqueza muscular, problemas de coordenação, dores articulares e disfunção intestinal e da bexiga.

Compreender características, sintomas e opções de tratamento dessas doenças autoimunes é crucial para um manejo eficaz e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. A conscientização e o diagnóstico preciso são essenciais para controlar a progressão da doença e minimizar seus impactos no organismo.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva, realizada entre os meses de junho e agosto de 2024, por intermédio de pesquisas nas bases de dados como Pubmed e SciELO. Foram utilizados filtros que trouxessem a temática de doenças autoimunes, DAI sistêmicas, DAI órgão-seletivas, artrite reumatoide, diabetes mellitus tipo I, psoríase, tireoidite de Hashimoto, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn e esclerose múltipla. Os critérios de inclusão dos 47 artigos encontrados foram: data de publicação (preferencialmente nos últimos 10 anos), estudos de incidência e prevalência, disponibilizados na íntegra e, principalmente, estudos do tipo revisão/meta-análise que abordaram de forma completa a temática buscada para o capítulo.

Após a seleção, restaram 23 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados e discussões base-

ados nas revisões selecionadas foram apresentados em formato descritivo, divididos em subseções sobre as doenças autoimunes de forma individual, elucidando, de forma mais exclusiva, cada uma das principais doenças autoimunes da maneira qualitativa, objetiva e informativa.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma condição inflamatória crônica de causa ainda desconhecida. Ela provoca danos irreversíveis nas articulações devido à proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial, que ocorre após um possível estímulo autoimune ou infeccioso. Além dos problemas articulares, a AR pode afetar diversos órgãos e reduzir a expectativa de vida, principalmente devido ao aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares, infecções e neoplasias. As principais consequências da AR incluem a deterioração da qualidade de vida, incapacidade funcional, perda de produtividade e elevados custos para a sociedade (GOV).

Durante muitos anos, a AR foi considerada uma doença de caráter benigno. No entanto, estudos recentes revelaram que seus efeitos prejudiciais sobre a mobilidade física e a capacidade funcional, além da persistência da inflamação (como a aterosclerose acelerada), fazem com que a expectativa de vida dos pacientes com AR seja significativamente reduzida em comparação com a população geral. Aproximadamente 50% dos indivíduos com AR tornam-se incapazes de trabalhar dentro de 10 anos após o início da doença, o que acarreta um impacto econômico e social considerável. Nesse cenário, é fundamental compreender melhor a etiopatogênese da AR e acompanhar os avanços no arsenal terapêutico (GOLDNER *et al.*, 2011).

Em geral, a AR afeta tanto grandes quanto pequenas articulações e está frequentemente associada a manifestações sistêmicas, como rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Quando a doença compromete outros órgãos, a morbidade e a gravidade aumentam, podendo reduzir a expectativa de vida em cinco a dez anos. Conforme a doença avança, os pacientes enfrentam dificuldades significativas para realizar atividades diárias e profissionais, resultando em um impacto econômico considerável tanto para os indivíduos quanto para a sociedade (LAURINDO *et al.*, 2004).

O diagnóstico da AR depende da combinação de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos. Os critérios para diagnóstico são orientados pelos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia e incluem: rigidez matinal que persiste por pelo menos uma hora; artrite em três ou mais áreas, com pelo menos três articulações mostrando edema de partes moles ou derrame articular, conforme observado pelo médico; artrite das articulações das mãos, incluindo punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalângicas; artrite simétrica; presença de nódulos reumatoides; fator reumatoide sérico positivo; e alterações radiográficas, como erosões ou descalcificações localizadas, identificadas em radiografias das mãos e punhos (LAURINDO *et al.*, 2004).

Estima-se que a contribuição genética para o desenvolvimento da AR seja de cerca de 60%. Os fatores genéticos estão fortemente associados à positividade do anticorpo antipeptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) e à resposta do paciente ao tratamento. Diversos *loci* foram relacionados ao desenvolvimento da AR, com os alelos HLA-DRB1 sendo a principal associação genética, estando relacionados ao desenvolvimento de formas mais graves da doença. Os ale-

los HLA-DRB1 possuem sequências de aminoácidos glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina (QRRAA, RRRAA ou QKRRAA), conhecidas como epítipo comum (*shared epitope*), que estão conservadas nas posições 71-75 da terceira região de hipervariabilidade da cadeia beta da molécula HLA-DRB1. Diversos estudos têm investigado a relação entre a presença desses alelos e o desenvolvimento da AR, mas ainda não há um consenso claro sobre essa associação (GOLDNER *et al.*, 2011).

Em relação ao sexo, a AR afeta aproximadamente três vezes mais mulheres do que homens; vários estudos sugerem que o sexo feminino está associado ao desenvolvimento de formas mais graves da doença. No entanto, essas observações ainda são controversas (GOLDNER *et al.*, 2011).

Há também evidências que sugerem que infecções por microrganismos podem influenciar a fisiopatologia da AR por meio de mecanismos de mimetismo molecular. Entre os microrganismos mais estudados estão o *Proteus mirabilis* e o vírus Epstein-Barr (GOLDNER *et al.*, 2011).

Além disso, estudos clínicos e epidemiológicos mostram uma prevalência elevada de periodontite e perda dentária em pacientes com AR. Sugere-se que a periodontite possa atuar como um fator desencadeador e mantenedor da resposta inflamatória autoimune na AR (GOLDNER *et al.*, 2011).

O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são essenciais para controlar a atividade da doença e prevenir a incapacidade funcional e danos articulares irreversíveis. Os principais objetivos do tratamento são prevenir ou controlar a lesão articular, evitar a perda de função e reduzir a dor, buscando maximizar a qualidade de vida dos pacientes. Embora a remissão completa seja o objetivo final do tratamento, ela raramente é alcançada. A abordagem terapêutica começa com a educação do paciente e

de seus familiares sobre a doença, as opções de tratamento e os riscos e benefícios associados. Um acompanhamento multidisciplinar é fundamental, idealmente sob a orientação de um reumatologista. O tratamento deve ser considerado um processo dinâmico, que requer constante reavaliação. As decisões sobre o plano terapêutico devem ser compartilhadas com o paciente e a avaliação por um reumatologista é altamente recomendada se o médico responsável não se sentir seguro em gerenciar a doença (LAURINDO *et al.*, 2004).

A AR resulta da ação das células T e B autorreativas, que desencadeiam a sinovite, infiltração celular e um processo desordenado de destruição e remodelação óssea. A membrana sinovial desempenha um papel central como fonte de citocinas pró-inflamatórias e proteases, colaborando com osteoclastos e condrócitos na destruição das articulações. O crescimento de tecido proliferativo invade a cavidade articular, afetando a cartilagem e o tecido ósseo e formando o pannus, que é característico da AR (GOLDNER *et al.*, 2011).

Diversas hipóteses buscam explicar a sequência de eventos na AR. A mais aceita sugere que modificações pós-traducionais induzidas por agentes ambientais tornam moléculas próprias imunogênicas. A exposição prolongada ao tabaco ou a outros estímulos ambientais pode levar a uma resposta imune adaptativa aos peptídeos citrulinados, antecipando o aparecimento dos sintomas clínicos da AR por vários anos. Fibrinogênio e vimentina citrulinados foram identificados nas articulações de pacientes com AR. É provável que outras proteínas também sofram citrulinização. Embora a relação entre a positividade para o fator reumatoide (FR) e o desenvolvimento da AR ainda não seja completamente compreendida, há uma conexão significativa entre ambos. A presença de agregados

de imunoglobulina do tipo G (IgG) ou complexos de IgG-FR ativa o sistema complemento, resultando em vários fenômenos inflamatórios. A ativação do complemento pelos imunocomplexos pode iniciar uma inflamação vascular com depósitos de FR em arteríolas, originando vasculites que afetam significativamente a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes. Além disso, o reconhecimento dos complexos imunes por fagócitos desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), exacerbando o processo inflamatório (GOLDNER *et al.*, 2011).

Recentemente, foi identificada uma nova classe de células T auxiliares, as células CD4+ produtoras de interleucina 17 (IL-17). As células Th17 desempenham um papel importante na proteção contra infecções, promovendo a eliminação de microrganismos através do recrutamento de neutrófilos e ativação de macrófagos. Estudos recentes mostram que as células Th17 têm papel crucial na modulação das respostas autoimunes associadas à AR e à esclerose múltipla, doenças anteriormente consideradas dependentes de células Th1. Na AR, as células Th17 parecem influenciar o desenvolvimento da sinovite e a destruição articular através da interação com células dendríticas, macrófagos e células B.

No passado, a AR era considerada uma doença de natureza benigna e com bom prognóstico. As terapias disponíveis eram de baixo custo e focadas apenas no controle dos sintomas, com a expectativa de uma possível regressão da doença. No entanto, nas últimas décadas, a AR tem sido reconhecida como uma condição agressiva, associada a um aumento na morbidade e mortalidade dos pacientes. Como resultado, a abordagem terapêutica para a AR mudou drasticamente (GOLDNER *et al.*, 2011).

Atualmente, o tratamento da AR envolve uma combinação de medidas, incluindo educação do paciente, terapias psicossociais e medicamentosas. Além das drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs) e glicocorticoides (CGs) em baixas doses ou administrados intra-articularmente, o tratamento também abrange drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs) e agentes imunobiológicos. A escolha dos medicamentos é baseada na avaliação do equilíbrio entre eficácia e segurança. Os benefícios da intervenção precoce no tratamento da AR estão bem estabelecidos, sendo recomendada uma abordagem agressiva para alcançar a remissão do processo inflamatório. No entanto, ainda existem várias dúvidas e controvérsias sobre a escolha da terapia ideal e o uso de agentes biológicos (GOLDNER *et al.*, 2011).

A atividade da doença deve ser avaliada periodicamente até que o paciente alcance a remissão. Recomenda-se a realização de exames radiográficos das mãos, punhos e pés anualmente para monitorar a evolução das erosões ósseas (GOLDNER *et al.*, 2011).

### **Diabetes mellitus tipo I**

O diabetes tipo 1 (DM1) é uma doença crônica que impede o organismo de produzir insulina, importante hormônio que regula os níveis de açúcar no sangue. Isso acontece quando o sistema imunológico ataca e destrói as células beta produtoras de insulina do pâncreas. A falta de insulina faz com que as células não absorvam o açúcar adequadamente, levando a níveis elevados de açúcar no sangue. O tratamento do DM1 envolve o uso de insulina exógena e monitoramento cuidadoso dos níveis de glicemia, o que é importante para prevenir complicações graves (GOV).

A epidemiologia mostra que o DM1 está aumentando em todo o mundo, especialmente nos

países nórdicos, como Finlândia e Suécia. A doença geralmente ocorre na infância ou adolescência e é mais comum entre as idades de 4 a 7 e 10 a 14 anos. Embora a genética desempenhe um papel importante, a doença também está ligada a fatores ambientais, como infecções virais e alimentação precoce. Isto pode influenciar no desenvolvimento da doença, mesmo em pessoas sem histórico familiar (SAMPAIO *et al.*, 2023).

Os sintomas de DM1 geralmente aparecem rapidamente e incluem poliúria (micção frequente), polidipsia (sede excessiva), polifagia (fome) e perda de peso inexplicável. Além disso, os pacientes podem sentir fadiga extrema, visão turva e, às vezes, uma condição grave chamada cetoacidose diabética. Este último ocorre quando o corpo começa a quebrar os ácidos graxos para produzir energia em vez de açúcar, o que leva à produção de cetonas, que tornam o sangue mais ácido. A cetoacidose diabética é uma condição médica que pode ser fatal se não for tratada a tempo. O diagnóstico e tratamento precoce dos sintomas do DM1 são importantes para prevenir complicações graves (SILVA *et al.*, 2008).

Ao contrário da antiga crença de que o DM1 progride rapidamente, sabe-se agora que a doença progride lentamente nas fases pré-clínicas, muitas vezes ao longo de vários anos. Durante esse período, as células inflamatórias infiltram-se nas ilhotas pancreáticas, um processo denominado insulite, que causa a destruição das células beta. Esse distúrbio leva à deficiência de insulina, que leva à hiperglicemia e à cetose quando a doença é clinicamente evidente (BALDA & PACHECO-SILVA, 1999).

O DM1 é caracterizado pela presença de células linfonucleares e pela ausência de células  $\beta$ , enquanto outras células das ilhotas, como as células secretoras de glucagon e somatostatina, sobrevivem. As células inflamatórias, incluindo

linfócitos T e macrófagos, são importantes na destruição das células beta. Linfócitos T citotóxicos (CD8+) são mais comuns durante a insulite, mas linfócitos T (CD4+) e linfócitos B também estão presentes. Respostas imunes específicas de linfócitos T que reconhecem antígenos específicos de células  $\beta$  são a base da destruição destas células (BALDA & PACHECO-SILVA, 1999).

Moléculas de adesão como integrinas e ICAM desempenham um papel importante no recrutamento e migração de células inflamatórias para as ilhotas, amplificando assim a resposta autoimune. A expressão de moléculas apresentadoras de antígenos (MHC) nas células beta e outras células tumorais ajuda a amplificar essa resposta. As citocinas produzidas pelos linfócitos T, como IL-2, TNF e interferon- $\gamma$ , são importantes no desenvolvimento de respostas imunológicas e na estimulação dos linfócitos T para proliferarem e ativarem outras células imunológicas. O sistema imunológico no DM1 é do tipo Th1, que se caracteriza pela produção de citocinas inflamatórias (BALDA & PACHECO-SILVA, 1999).

Além disso, estudos de autoanticorpos contra antígenos de ilhotas, como insulina e glutamato descarboxilase (GAD), foram encontrados como marcadores precoces de DM1. A presença de múltiplos autoanticorpos pode indicar alto risco de desenvolver a doença. No entanto, a precisão deste teste pode variar dependendo da idade e dos anticorpos. Apesar do progresso dos modelos animais (por exemplo, camundongos NOD), as principais diferenças entre esses modelos e os humanos, especialmente na resposta ao tratamento e na influência de fatores como hormônios sexuais, permanecem problemas de pesquisa (BALDA & PACHECO-SILVA, 1999).

Ensaio clínico com imunossupressores como azatioprina e ciclosporina demonstraram

eficácia limitada e preocupações quanto aos efeitos colaterais. Apesar do seu sucesso em animais, outros métodos como a nicotinamida não mostraram resultados significativos em humanos. Isso mostra a complexidade do DM1 e a necessidade de mais pesquisas para desenvolver medicamentos eficazes e seguros (BALDA & PACHECO-SILVA, 1999).

Em resumo, o DM1 é uma doença autoimune complexa que resulta na destruição das células beta pancreáticas, resultando em deficiência de insulina e hiperglicemia. Embora tenham sido feitos grandes progressos na compreensão do sistema imunitário e no desenvolvimento de medicamentos, o tratamento e a prevenção de doenças continuam a ser um desafio. O tratamento atual da DM1 requer administração de insulina e monitorização frequente do açúcar no sangue, incluindo monitorização cuidadosa dos sintomas e complicações. A investigação contínua é fundamental para melhorar as opções de tratamento e encontrar tratamentos para doenças crônicas e debilitantes.

### **Doença de Crohn**

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII), que apresenta episódios de remissão e reincidência. Além disso, a doença é vitalícia, o que a caracteriza como uma doença crônica. A DC é localizada principalmente nas porções finais do trato gastrointestinal, principalmente no íleo distal e no intestino grosso, mas existe a possibilidade da doença se estender por todo o aparelho digestivo (JACQUES *et al.*, 2018).

Descrita em 1932, pelo Dr. Crohn e outros dois médicos, a etiologia da DC permanece desconhecida, apesar de hipóteses apontarem para uma predisposição genética somada a fatores ambientais, alteração da permeabilidade intestinal e uma desregulação do sistema imunológico. As principais queixas de pacientes portadores

da DC são dor no abdômen, cansaço, febre, diarreia com a presença de sangue, sangramento do reto e perda de peso (BECK *et al.*, 2011).

A DC é uma fisiopatologia sem cura, mais prevalente e incidente em países desenvolvidos, chegando a um número de 50:100.000 e 5:100.000 respectivamente. Apresenta uma inflamação crônica do trato digestório de forma não contínua, ou seja, possui segmentos saudáveis entre os segmentos inflamados (GOV).

A DC pode ser dividida de três formas, são elas: inflamatória, fistulosa e estenosante, sendo as duas últimas de maior preocupação médica, pois colocam a vida do paciente em risco. A gravidade e a localização da inflamação determinam a forma como os sintomas se manifestam, tornando o diagnóstico e o tratamento um desafio complexo (CASTRO *et al.*, 2023).

O diagnóstico da doença é difícil, pois seus sintomas podem ser confundidos com os da retocolite ulcerativa. Além disso, não existe um exame Gold Standard e, por isso, o processo envolve uma combinação de avaliações clínicas do paciente, exames de imagem, testes laboratoriais, estudo de imagem, endoscopias e colonoscopias. No momento do diagnóstico, os sintomas mais comuns são diarreia com sangramento, dor abdominal e perda de peso. Já os sinais clínicos mais comuns são febre, palidez, massas abdominais e fístulas. Na área radiológica, os achados mais comuns são presença de fístulas e acometimento do intestino delgado. Os exames por endoscopia mostram lesões ulceradas descontínuas e acometimento focal assimétrico, além de permitir, juntamente da colonoscopia, a coleta de material para avaliação histopatológica. Exames de imagem, como tomografias e ressonâncias magnéticas, ajudam a identificar a extensão da inflamação e a presença de complicações. A combinação dessas

abordagens é crucial para um diagnóstico preciso (JUNIOR *et al.*, 2016).

A DC não tem cura; por conta desse fato, foram desenvolvidos diversos tipos de tratamentos para melhorar a qualidade de vida do paciente. De acordo com a diretriz da American College of Gastroenterology (ACG), há 60 recomendações de tratamentos para indução da remissão e manutenção da remissão da DC, que são feitas com base na gravidade da doença. Enquanto isso, a European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), diretriz recentemente atualizada, sugere 10 recomendações para a indução, 13 recomendações para a manutenção de remissão e 7 recomendações para doença perianal, totalizando 30 recomendações. O tratamento primário para a DC leva em conta o uso de medicamentos para a indução e manutenção da remissão, como aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores, sendo geralmente associado o uso de aminossalicilatos e corticosteroides (BECK *et al.*, 2011).

Os corticoides se mostraram eficazes em induzir a remissão da doença, mas acabam não sendo indicados para a manutenção da remissão, por conta dos seus efeitos adversos (hipertensão arterial, diabetes e osteoporose). Em casos de tratamento na fase grave, após a internação, é indicado o uso de corticoides administrados por vias parenterais, e em casos de sepse (causada por conta da DC perfurante), é indicado o uso combinado a antibióticos. De forma geral, antibióticos acabam sendo ineficazes para o tratamento da indução ou manutenção da remissão na DC. Uma revisão de estudo publicada em 2019 concluiu que antibióticos possuem benefícios modestos; assim, as diretrizes ACG e ECCO acabaram não recomendando o uso dos antibióticos para indução e manutenção da remissão da DC, apesar dos antibióticos apresentarem um papel no manejo de pacientes com complicações sépticas. Os imunossupressores

são outra forma de tratamento para DC grave, sendo mais utilizados em pacientes que não podem ser descontinuados do uso de corticoides ou não podem ter suas doses reduzidas (BECK *et al.*, 2011).

O tratamento secundário da DC, que se refere às intervenções aplicadas após o uso de terapias primárias, é fundamental para o manejo de pacientes com resposta inadequada às abordagens iniciais ou com necessidade de manutenção a longo prazo. O tratamento secundário abrange a utilização de medicamentos imunomoduladores e agentes biológicos, além de cuidados nutricionais e suporte adicional. Os imunomoduladores, como a azatioprina e a 6-mercaptopurina, desempenham um papel crucial no tratamento secundário, especialmente em pacientes que não respondem completamente aos corticosteroides ou que apresentam efeitos colaterais significativos com o uso prolongado desses medicamentos. Esses agentes atuam modulando a resposta imunológica para reduzir a inflamação crônica e ajudar na manutenção da remissão clínica. Outro imunomodulador importante é o metotrexato, frequentemente utilizado em casos de doença de Crohn com envolvimento ileal ou quando outras terapias falham (BECK *et al.*, 2011).

Além disso, os agentes biológicos são uma opção terapêutica avançada e são empregados em situações de DC moderada a grave que não responderam adequadamente às terapias convencionais. Os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), como infliximabe e adalimumabe, têm demonstrado eficácia na indução e manutenção da remissão, aliviando os sintomas e melhorando a qualidade de vida. Outros agentes biológicos, como vedolizumabe e ustekinumab (um anticorpo monoclonal direcionado a IL-12 e IL-23), são utilizados em pacientes que não respondem aos anti-TNF ou que têm doença refratária (BECK *et al.*, 2011).

A abordagem cirúrgica para o tratamento da DC está relacionada ao tempo de evolução da doença e a ineficácia do tratamento clínico. O tratamento cirúrgico é indicado a pacientes com obstrução intestinal, fístulas entéricas, abscesso, hemorragias, perfuração, neoplasia maligna e instabilidade clínica. Esse processo cirúrgico pode resultar na perda de até 100 cm do intestino do paciente, podendo levar à síndrome do intestino curto, por isso, sempre é deixada como última opção do tratamento (BECK *et al.*, 2011).

A DC representa um desafio significativo na prática clínica devido à sua natureza crônica e complexa, caracterizada por episódios de inflamação intermitente ao longo do trato gastrointestinal. Desde sua descrição em 1932, a compreensão da DC evoluiu, mas sua etiologia permanece obscura, envolvendo uma interação complexa entre predisposição genética, fatores ambientais e disfunções imunológicas. A apresentação clínica variada e a falta de um exame diagnóstico padrão dificultam a detecção precoce e precisa da doença. O manejo da DC exige uma abordagem multifacetada, com ênfase na combinação de terapias medicamentosas para indução e manutenção da remissão, e a consideração cuidadosa do tratamento cirúrgico para complicações graves. A evolução das diretrizes de tratamento, como as da American College of Gastroenterology e da European Crohn's and Colitis Organization, reflete o progresso contínuo na busca por estratégias terapêuticas mais eficazes. A introdução de agentes biológicos e imunomoduladores tem sido fundamental para pacientes com doença moderada a grave que não respondem a terapias convencionais. Embora a cirurgia seja reservada para casos de complicações severas, sua implementação deve ser cuidadosa para minimizar a perda de função intestinal e suas consequências, como a síndrome do intestino curto. Em resumo,

a gestão da DC demanda uma abordagem personalizada e contínua, focada em otimizar a qualidade de vida do paciente e em ajustar as estratégias terapêuticas conforme a evolução da doença e as respostas ao tratamento.

### **Esclerose múltipla**

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica e progressiva que afeta o sistema nervoso central (SNC), resultando em sintomas que podem variar em intensidade e duração. A doença é caracterizada pela destruição da mielina, uma substância que cobre, acelera a transmissão de sinais e protege as fibras nervosas, causando interferências na comunicação entre o cérebro e o resto do corpo. Segundo a National Multiple Sclerosis Society (2023), a esclerose múltipla é uma das principais causas de deficiência neurológica em adultos jovens e afeta cerca de 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo.

Os sintomas da esclerose múltipla podem variar amplamente de paciente em paciente, dependendo de qual via é acometida. Alguns dos possíveis sintomas são fala mais lenta, palavras arrastadas, voz trêmula, disfagias, fadiga (cansaço intenso e momentâneo), interferência na memória e nas execuções das tarefas, depressão, ansiedade, transtorno de humor, irritabilidade, flutuação entre depressão e mania. Estes sintomas ocorrem devido à formação de placas de desmielinização em diferentes áreas do cérebro e da medula espinhal, que são as mais afetadas (ALVES *et al.*, 2014).

O diagnóstico se baseia em anamnese e exame físico do paciente e posteriormente é confirmado com ressonância magnética, potencial evocado miogênico vestibular e exame de líquido. Após isso, é necessário estabelecer o nível ou estágio de acometimento por meio da Escala Expandida do Estado de incapacidade, que possui vinte itens com escores que variam de 0

a 10 e auxilia no monitoramento da doença (SILVA & SILVA, 2014).

Existem diferentes formas de esclerose múltipla, sendo a relapsante-remitente (EMRR) a mais comum. A EMRR é caracterizada por períodos de exacerbação e de remissão dos sintomas. Em contraste, a forma progressiva primária (EMPP) é marcada por uma progressão contínua dos sintomas sem períodos claros de remissão. A forma progressiva secundária (EMPS) inicia-se como EMRR, mas eventualmente se transforma em uma progressão contínua da doença (MOTA *et al.*, 2013).

O tratamento da EM é amplamente variado e pode trazer benefícios como melhora dos sintomas, modificação do curso natural da doença e reabilitação. Os glicocorticoides são indicados para tratamento de surtos. Já os imunomoduladores são drogas que atuam nos desarranjos preexistentes no sistema imune e mudam o desfecho natural da doença. O uso de terapias alternativas, como o canabidiol, segundo a Multiple Sclerosis News Today, apontou efeitos positivos nos sintomas de espasticidade e dor, embora os resultados ainda não sejam muito confiáveis (ALVES *et al.*, 2014).

Em suma, a esclerose múltipla é uma condição complexa que exige uma abordagem abrangente e multidisciplinar para o seu manejo. Compreender os múltiplos aspectos da doença, desde o diagnóstico até o tratamento e suporte, é essencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e avançar no desenvolvimento de novas terapias. A contínua pesquisa e o apoio às pessoas afetadas são fundamentais para enfrentar os desafios impostos por essa condição debilitante.

### **Tireoidite de Hashimoto**

A tireoidite de Hashimoto é a doença autoimune mais comum que afeta a glândula tireoide,

resultando em inflamação crônica e, frequentemente, hipotireoidismo. Esta revisão examina patogênese, epidemiologia, sintomas, diagnóstico, tratamento e implicações atuais da tireoidite de Hashimoto.

A tireoidite de Hashimoto, também conhecida como tireoidite linfocítica crônica, foi descrita pela primeira vez em 1912 pelo Dr. Harkuro Hashimoto. É caracterizada pela infiltração linfocítica da glândula tireoide e é a principal causa de hipotireoidismo em regiões com adequada ingestão de iodo (HASHIMOTO, 1912).

A patogênese da tireoidite de Hashimoto envolve uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. Genes como HLA-DR3, HLA-DR4 e HLA-DR5 têm sido associados à doença (ANTONELLI *et al.*, 2015). Fatores ambientais, incluindo infecções virais, excesso de iodo e exposição à radiação, podem desencadear a resposta autoimune em indivíduos geneticamente predispostos (ANTONELLI *et al.*, 2015). A resposta imune resulta na produção de anticorpos contra a tireoglobulina (TgAb) e a peroxidase tireoidiana (TPOAb), levando à destruição progressiva do tecido tireoidiano (ANTONELLI *et al.*, 2015).

A tireoidite de Hashimoto afeta cerca de 5% da população mundial, sendo mais prevalente em mulheres, com uma razão de 7:1 em relação aos homens (BAUER *et al.*, 2007). A incidência aumenta com a idade, sendo mais comum entre os 30 e 50 anos (BAUER *et al.*, 2007). A prevalência varia entre regiões, sendo maior em áreas com alta ingestão de iodo (BAUER *et al.*, 2007).

Os sintomas da tireoidite de Hashimoto variam de acordo com a gravidade do hipotireoidismo. Os sintomas mais comuns incluem fadiga, ganho de peso, intolerância ao frio, constipação, pele seca, queda de cabelo e depressão (BAUER *et al.*, 2007). Em casos avançados,

podem ocorrer mixedema e coma mixedematoso, uma condição potencialmente fatal (BAUER *et al.*, 2007).

O diagnóstico da tireoidite de Hashimoto é baseado em exames clínicos e laboratoriais. A presença de anticorpos anti-TPO e anti-Tg é um marcador importante da doença (ANTONELLI *et al.*, 2015). Os níveis de TSH (hormônio estimulante da tireoide) geralmente estão elevados, enquanto os níveis de T3 e T4 estão reduzidos em casos de hipotireoidismo (ANTONELLI *et al.*, 2015). A ultrassonografia da tireoide pode mostrar uma glândula heterogênea e hipoecogênica (ANTONELLI *et al.*, 2015).

O tratamento da tireoidite de Hashimoto visa normalizar os níveis hormonais e aliviar os sintomas do hipotireoidismo. A levotiroxina, uma forma sintética do hormônio T4, é o tratamento de escolha (BAUER *et al.*, 2007). A dosagem é ajustada com base nos níveis de TSH, com monitoramento regular para assegurar a manutenção de níveis hormonais adequados (BAUER *et al.*, 2007). Em alguns casos, a administração de T3 pode ser considerada (BAUER *et al.*, 2007).

A tireoidite de Hashimoto tem implicações significativas na saúde pública devido à sua alta prevalência e ao impacto na qualidade de vida dos pacientes. O manejo adequado é crucial para prevenir complicações a longo prazo, como doenças cardiovasculares e infertilidade (BAUER *et al.*, 2007). Avanços na compreensão dos mecanismos imunológicos e genéticos da doença podem levar ao desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes (ANTONELLI *et al.*, 2015).

A tireoidite de Hashimoto é uma condição autoimune prevalente que requer diagnóstico e tratamento adequados para evitar complicações severas. A pesquisa contínua sobre os mecanis-

mos subjacentes e os fatores de risco pode melhorar significativamente o manejo clínico e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

### **Lúpus eritematoso sistêmico**

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por uma ampla gama de manifestações clínicas que afetam múltiplos órgãos, como pele, articulações, coração, rins, serosas, nervos e vasos sanguíneos (TANAKA, 2020). A denominação “Lúpus” originou-se de lesões cutâneas semelhantes a mordidas de lobo (*lupus*, em latim) no rosto, com formato de borboleta e coloração avermelhada (SERPA *et al.*, 2024). Embora o LES seja mais comum em mulheres em idade reprodutiva, especialmente entre a terceira e quarta décadas de vida, com uma proporção homem-mulher de aproximadamente 1:10. Seus sintomas não se restringem a uma única localidade, sendo uma doença sistêmica (TANAKA, 2020). A expressão do lúpus eritematoso resulta de complexas interações entre os sistemas imune inato e adaptativo, com fatores ambientais, genéticos e epigenéticos também desempenhando papéis importantes em sua patogênese, tendo como destaque o Interferon tipo I (IFN), fator patogênico primário da doença (ZUCCHI *et al.*, 2023). Desde a década de 1960, o prognóstico para pacientes com LES melhorou significativamente, graças à terapia com glicocorticoides, com taxas de sobrevivência de 90% ou mais após 5 anos, 70-90% após 10 anos e 50-70% após 20 anos (TANAKA, 2020).

O LES é diagnosticado e classificado com base nos sintomas clínicos, sinais e biomarcadores laboratoriais do paciente, que refletem a reatividade imunológica e a inflamação em múltiplos órgãos. Os critérios de classificação da Aliança Europeia de Associações de Reumatologia/Colégio Americano de Reumatologia

de 2019 (EULAR/ACR-2019) fortalecem o papel dos biomarcadores imunológicos e apresentam maior sensibilidade (96,1%) e especificidade (93,4%). Os principais biomarcadores descritos pelo EULAR/ACR-2019 para o LES são: proteinúria superior a 0,5 g/24 h em amostra de urina de 24 horas ou uma proporção de proteína/creatinina na urina equivalente; evidências de hemólise, como reticulocitose, baixa haptoglobina, bilirrubina indireta elevada, LDH elevada e teste de Coombs (antiglobulina direta) positivo; contagem de leucócitos inferior a 4000/mm<sup>3</sup>; contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>; anticorpos antinucleares (ANA) com título  $\geq 1:80$  em células HEp-2 ou um teste equivalente positivo pelo menos uma vez (recomenda-se fortemente o teste por imunofluorescência em células HEp-2 ou um imunoensaio de triagem de ANA em fase sólida com desempenho equivalente); anticorpos anti-dsDNA em imunoensaio com especificidade demonstrada  $\geq 90\%$  para LES contra controles de doenças relevantes; níveis baixos de complementos C3 e C4; e anticorpos anticardiolipina (IgA, IgG ou IgM) em títulos médios ou altos ( $> 40$  APL, GPL ou MPL, ou  $> 99^\circ$  percentil) ou anticorpos anti- $\beta 2$ GPI positivos (IgA, IgG ou IgM) ou anticoagulante lúpico positivo (YU *et al.*, 2021).

A necessidade de tratamento para o lúpus eritematoso sistêmico, a indicação de glicocorticoides e medicamentos imunossupressores, assim como a dose terapêutica inicial, são determinadas por uma avaliação extensa da atividade da doença, dos principais órgãos afetados e de complicações, como infecções e doenças cardíacas. Conforme o algoritmo diagnóstico e terapêutico desenvolvido por Hahn, que é considerado uma diretriz terapêutica padrão, recomenda-se o início imediato de uma terapia combinada com glicocorticoides em altas doses e medicamentos imunossupressores para pacientes com lesões graves em órgãos (como nefrite

lúpica e lúpus do sistema nervoso central) e alta atividade da doença. Nesse contexto, os medicamentos imunossupressores, como a terapia de pulso com ciclofosfamida intravenosa (IV-CY) e o micofenolato mofetil (MMF), são recomendados, sendo a hidroxicloroquina utilizada concomitantemente como agente de suporte padrão. Em contrapartida, para pacientes clinicamente assintomáticos com resultados de teste estáveis não é recomendado nenhum tratamento. Pacientes sem lesões graves em órgãos podem receber terapia paliativa ou até mesmo nenhum tratamento (TANAKA, 2020).

### **Psoríase**

A psoríase é uma doença papuloescamosa que apresenta variações em termos de morfologia, distribuição, severidade e evolução. Suas lesões típicas são bem delimitadas, circulares, com pápulas vermelhas ou placas cobertas por uma escama seca de cor cinza ou branco-prateado. Além disso, essas lesões são comumente distribuídas de forma simétrica em áreas como o couro cabeludo, cotovelos, joelhos, região lombossacral e nas dobras cutâneas. Em alguns casos, a psoríase pode afetar a mucosa oral e a língua. A doença pode manifestar-se de diferentes formas, incluindo psoríase gutata, psoríase pustulosa e psoríase eritrodérmica (LAN-GLEY *et al.*, 2005).

A psoríase é uma condição que afeta cerca de 2% da população dos Estados Unidos, sendo sua prevalência notavelmente baixa entre certos grupos étnicos, como os japoneses, e possivelmente inexistente entre aborígenes australianos e índios da América do Sul. A primeira manifestação da doença geralmente ocorre entre os 15 e 20 anos, enquanto uma segunda fase pode surgir entre os 55 e 60 anos. Em um estudo clínico envolvendo 2.147 pacientes, realizado por Henseler e Christophers, foram identificados dois tipos principais de psoríase: tipo I e tipo II.

A psoríase do tipo I, em particular, tende a se manifestar antes dos 40 anos, é geralmente mais severa e frequentemente apresenta uma predisposição familiar, sugerindo a influência de fatores genéticos (LANGLEY *et al.*, 2005).

Embora a psoríase não represente um risco de vida imediato para os pacientes, a doença tem um impacto significativo na qualidade de vida. Pessoas com psoríase frequentemente experimentam uma qualidade de vida reduzida, que pode ser comparável ou até pior do que a de indivíduos com outras condições graves, como isquemia e diabetes. Esse comprometimento é exacerbado pelo estigma associado à doença, o que pode levar à depressão e, em mais de 5% dos casos, a pensamentos suicidas (LANGLEY *et al.*, 2005).

Não existe uma correlação significativa entre a gravidade ou a localização das lesões de psoríase e o impacto psicológico que os pacientes experimentam. Além disso, embora o papel do estresse psicológico na exacerbação ou desencadeamento da psoríase ainda não seja completamente compreendido, mais de 60% dos pacientes relatam que o estresse é fator-chave ou gatilho para a doença. É reconhecido que o estresse psicológico pode influenciar a resposta do sistema imunológico, e há evidências de que respostas neuroendócrinas ao estresse possam contribuir para a patogênese de doenças autoimunes crônicas, como a artrite reumatoide. No entanto, no caso da psoríase, essa área ainda requer mais estudos e investigação (LANGLEY *et al.*, 2005).

Diversos instrumentos têm sido utilizados para avaliar o impacto de diferentes doenças na vida dos pacientes, embora, em geral, esses métodos não sejam tão eficazes. Entretanto, um novo instrumento denominado "utilidades" tem sido desenvolvido e aplicado em doenças de pele. Este método envolve perguntar aos paci-

entes se eles trocariam um estado livre de doenças pelo resto de suas vidas por uma redução na expectativa de vida e quanto tempo estariam dispostos a sacrificar. Segundo este modelo, pacientes com psoríase estariam dispostos a abrir mão de 2,8 anos de vida para não terem a doença, enquanto aqueles com psoríase severa estariam dispostos a sacrificar 4,2 anos de suas vidas (LANGLEY *et al.*, 2005).

Em conclusão, a psoríase, apesar de não representar uma ameaça à vida, exerce um impacto profundo na qualidade de vida dos pacientes, afetando não apenas o bem-estar físico, mas também o psicológico. A evidência sugere que a condição está fortemente ligada a questões emocionais, como estigma e depressão, e o estresse é frequentemente identificado como um fator desencadeante. A introdução de novos métodos para medir a disposição dos pacientes em sacrificar anos de vida para aliviar a doença destaca a necessidade urgente de estratégias de tratamento que integrem tanto a gestão dos sintomas físicos quanto o suporte psicológico. A compreensão mais profunda desses aspectos poderá levar a abordagens mais eficazes e a uma melhoria geral na qualidade de vida dos indivíduos afetados pela psoríase.

## CONCLUSÃO

É inegável afirmar que as DAI afetam, de maneira exponencial, grande parte da população do globo, acometendo profundamente o físico e o mental do paciente que as carrega. Em suma, o capítulo destaca: as doenças autoimunes mais comuns, dividindo-as em sistêmicas e órgão-específicas e detalhando de forma intrínseca cada uma; os sintomas heterogêneos de cada uma delas, salientando suas similaridades e diferenças; a importância do diagnóstico precoce e rastreio genético; os grupos étnicos e gêneros mais afetados por cada DAI. Outrossim,

as principais formas de tratamento de cada doença autoimune vêm sendo estudadas e aprimoradas ao longo dos anos, variando drasticamente dependendo das características individuais da doença em questão. Além disso, a parte psíquica do paciente também foi trabalhada, onde fica evidente que é necessário suporte psicológico para conviver a longo prazo com as DAI devido à longevidade delas e aos seus efeitos na saúde física e mental dos pacientes portadores. As doenças autoimunes não podem ser

prevenidas, entretanto, elas podem ser retardadas e mantidas sob maior controle através da manutenção de hábitos saudáveis, como boa alimentação e atividades físicas regulares. Assim, é de suma importância que a temática das doenças autoimunes receba visibilidade, aspirando, desta maneira, manejá-las da melhor forma possível, aprimorar as informações e aumentar o conhecimento populacional e acadêmico sobre as DAI, garantindo qualidade de vida e evolução de tratamentos para os pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, B. *et al.* Esclerose múltipla: revisão dos principais tratamentos da doença. *Saúde e Meio Ambiente: Revista Interdisciplinar*, v. 3, p. 19, 2014. doi: 10.24302/sma.v3i2.5421.
- ANTONELLI, A. *et al.* Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews*, v. 14, p. 174, 2015. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
- BALDA, C.A. & PACHECO-SILVA, A. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 45, p. 175, 1999. doi: 10.1590/S0104-42301999000200015.
- BAUER, D.C. *et al.* Thyroid hormone use, hyperthyroidism and mortality in older women. *The American Journal of Medicine*, v. 120, p. 343, 2007. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.04.034.
- BECK, D.E. *et al.* The ASCRS textbook of colon and rectal surgery. New York: Springer, 2011.
- CASTRO, A.M. *et al.* Parâmetros gerais da doença de Crohn: fisiopatologia, fatores de desenvolvimento e incidência. *Facit Business and Technology Journal*, v. 1, 2023.
- ERRANTE, P.R. & ROMANO JÚNIOR, S.C. Doença de Crohn, diagnóstico e tratamento. *Atas de Ciências da Saúde*, v. 4, p. 31, 2016.
- GOELDNER, I. *et al.* Artrite reumatoide: uma visão atual. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 47, p. 495, 2011. doi: 10.1590/S1676-24442011000500002.
- HASHIMOTO, H. Zur Kenntniss der Lymphomatosen Verandererung Schilddruse (Struma lymphomatosa). *Archiv für Klinische Chirurgie*, 1912.
- JACQUES, E.C.N. *et al.* Doença de Crohn, desafios, diagnósticos e remissão. In: CONGRESSO NACIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 18., São Paulo, 2018.
- LANGLEY, R.G.B. *et al.* Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 64, 2005. doi: 10.1136/ard.2004.033217.
- LAURINDO, I.M.M. *et al.* Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 44, p. 435, 2004.
- APARICIO-VERA, L.A. & GARCÍA-HERRERA, I.P. GEN POMP: acerca de su participación en los mecanismos de autoinmunidad e inflamación. *Revista Paraguaya de Reumatología*, v. 10, p. 30, 2024. doi: 10.18004/rpr/2024.10.01.30.
- MOTA, L.M.H. *et al.* Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 53, p. 158, 2013.
- SAMPAIO, V.V.L. *et al.* Diabetes Mellitus tipo 1 - uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, p. 24239, 2023. doi: 10.34119/bjhrv6n5-474.
- SERPA, O.V.V. *et al.* Papel del IFN- $\lambda$  en la patogénesis del Lupus eritematoso sistémico: mecanismos Biomoleculares. *Revista Paraguaya de Reumatología*, v. 10, p. 37, 2024. doi: 10.18004/rpr/2024.10.01.37.
- SILVA, M.E. *et al.* Marcadores genéticos e auto-ímmunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática revisão. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, 2008. doi: 10.1590/S0004-27302008000200004.
- SILVA, V.M. & SILVA, D.F. Esclerose múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento: artigo de revisão. *Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente*, v. 2, p. 81, 2014. doi: 10.17564/2316-3798.2014v2n3p81-90
- TANAKA, Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*, v. 23, p. 465, 2020. doi: 10.1111/1756-185X.13817.
- YU, H. *et al.* Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules*, v. 11, p. 928, 2021. doi: 10.3390/biom11070928.
- ZUCCHI, D. *et al.* Systemic lupus erythematosus: one year in review 2023. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 41, p. 997, 2023. doi: 10.55563/clinexprheumatol/4uc7e8.

## Capítulo 11

# PREVALÊNCIA DO ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR ASSOCIADA À RECIDIVA

LIVIA FERNANDA GRACIANO VIEIRA<sup>1</sup>  
BIANCA SABBAG FERREIRA<sup>1</sup>  
CAMILA FARIAS<sup>1</sup>  
JÚLIA SOBRAL DE OLIVEIRA<sup>1</sup>  
ROSÂNGELA DOS SANTOS BRABO<sup>1</sup>  
ALEXANDRE TANIMOTO<sup>2</sup>  
MICHELI FIGUEIRO DOY<sup>2</sup>

1. Discente – Medicina Universidade Nove de Julho - UNINOVE.

2. Docente – Medicina Universidade Nove de Julho - UNINOVE.

*Palavras-chave*

*Tuberculose; Recidiva; Adesão ao Tratamento.*

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença granulomatosa crônica causada pelo bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) *Mycobacterium tuberculosis*, afetando predominantemente os pulmões em 75 a 80% dos casos, mas podendo atingir locais extrapulmonares, como linfonodos, pleura, ossos e articulações. A transmissão ocorre principalmente por inalação de gotículas aerossolizadas de indivíduos com TB pulmonar ativa (GOLDMAN & SCHAFER, 2022). Reconhecida como a principal causa de morte por doenças infecciosas em todo o mundo, a TB é responsável por mais de 95% dos casos e 99% das mortes em ambientes de recursos limitados. A pandemia do HIV exacerbou a incidência de TB, resultando em surtos de formas multidroga resistentes, o que levou a um aumento significativo na atenção e no financiamento para o controle da doença. No entanto, o manejo da TB é complicado pela crescente resistência a medicamentos, cuja terapia é dispendiosa e frequentemente ineficaz (FLOYD *et al.*, 2018).

A TB primária corresponde ao primeiro contato do paciente com o patógeno. Já a secundária ou recorrente pode se manifestar de duas formas: recidiva, quando um foco primário de bacilos latentes que não foram completamente eliminados durante o tratamento inicial sofre reativação, devido a um quadro de imunossupressão causado pela má adesão ao regime terapêutico, coinfeção com o vírus do HIV ou condições socioeconômicas adversas; ou reinfecção, quando há um contato do paciente já imunizado com uma nova cepa do bacilo. A TB recorrente é considerada um grande problema de saúde pública, pois não apenas aumenta a morbidade e a mortalidade associadas à doença, mas dificulta o controle epidemiológico (VIEIRA *et al.*, 2017).

Segundo a OMS, o Brasil é um dos países com maior taxa de casos de tuberculose no mundo. No ano de 2020, registrou 66.819 novos casos (WHO, 2020). Trata-se de uma doença muito prevalente, visto que 10 milhões de pessoas adoecem e 1,5 milhões morrem pela TB todos os anos. É a principal causa de morte em pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (WHO, 2023).

A resistência aos medicamentos atualmente disponíveis representa uma grave ameaça aos esforços para o controle da tuberculose (SALOMÃO, 2023). Esse desafio é agravado pelo abandono do tratamento, que se revela um cenário frequente, especialmente em países subdesenvolvidos (SOUSA *et al.*, 2021). A interrupção do tratamento acarreta consequências negativas significativas, como infecciosidade prolongada na comunidade, surgimento de resistência aos medicamentos, elevadas taxas de mortalidade e recidiva, configurando-se como um grave problema de saúde pública (SULIMAN *et al.*, 2022).

Durante o período de 2018 a 2022, na região metropolitana de São Paulo, tornou-se evidente a tendência alarmante de abandono do tratamento, que se alinha ao aumento das taxas de recidiva da doença. Nesse cenário complexo, torna-se indispensável estabelecer a relação entre a taxa de abandono do tratamento e recidiva da TB, bem como suas consequências para a saúde pública e os desafios enfrentados pelas autoridades de saúde na implementação de estratégias eficazes de controle e prevenção.

O objetivo do presente estudo é investigar a prevalência do abandono do tratamento de tuberculose pulmonar e sua associação com a recidiva da doença na população da região metropolitana de São Paulo durante o período de 2018 a 2022, no intuito levantar dados sobre o perfil epidemiológico da tuberculose na região.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, que tem como objetivo analisar a prevalência do abandono do tratamento contra tuberculose pulmonar e recidiva da doença, na região metropolitana de São Paulo, nos anos de 2018 a 2022. Este tipo de estudo foi escolhido por ser mais rápido e acessível financeiramente, uma vez que coleta os dados de uma determinada população em um único momento de tempo.

A amostra foi composta pelo número de casos de tuberculose pulmonar, recidiva e reingresso após abandono, registrados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) na região metropolitana de São Paulo, no período de 2018 a 2022. O ano inicial de análise foi escolhido devido a aplicação de novas recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para aumento de oferta de testes e tratamento para prevenção da tuberculose. O ano limite escolhido foi o ano de 2022 por ter sido o último ano disponibilizado pelo DATASUS. A região metropolitana de São Paulo é composta por 39 municípios, sendo eles: São Paulo, Arujá, Barueri, Biritiba Mirim, Caieiras, Cajamar, Carapicuíba, Cotia, Diadema, Embu, Embu-Guaçu, Ferraz de Vasconcelos, Francisco Morato, Franco da Rocha, Guararema, Itapeverica da Serra, Itapevi, Itaquaquecetuba, Jandira, Juquitiba, Mairiporã, Mauá, Mogi das Cruzes, Osasco, Pirapora do Bom Jesus, Poá, Ribeirão Pires, Rio Grande da Serra, Salesópolis, Santa Isabel, Santana do Parnaíba, Santo André, São Bernardo do Campo, São Caetano do Sul, São Lourenço da Serra, Suzano, Taboão da Serra e Vargem Grande Paulista. Os critérios de inclusão foram: casos de tuberculose pulmonar, pacientes que abandonaram o tratamento e tiveram recidiva. Os dados a serem obtidos serão razão de

prevalência, como medida de associação, e prevalência, como medida de ocorrência. Já os critérios de exclusão incluem casos de tuberculose extrapulmonar.

Os dados coletados foram transcritos e armazenados em planilhas Excel e, subsequentemente, transferidos, tabulados e estatisticamente analisados. Estatísticas descritivas, como média, mediana e desvio padrão, foram calculadas para resumir a característica da amostra. O teste do qui-quadrado foi utilizado para examinar a associação entre a variável independente/preditora (abandono do tratamento) e a variável dependente/desfecho (recidiva da tuberculose). Foram consideradas estatisticamente significantes as variáveis com valor de  $p < 0,05$ .

As limitações do presente estudo incluem a dificuldade de estabelecer relações de causa e efeito, uma vez que não avalia a temporalidade das variáveis. Além disso, não calcula a incidência, e, portanto, não estima risco.

## RESULTADOS

Ao todo, foram registrados 4.596 casos de recidiva da tuberculose na região metropolitana de São Paulo nos anos de 2018 a 2022. A população total diagnosticada com a doença nessa região foi de 59.210 casos. Durante esse período, a prevalência de recidivas foi de 7,7%. Além disso, entre os pacientes que reingressaram após o abandono do tratamento, houve 4.753 casos, resultando em uma prevalência de 8,02%.

No ano de 2018, a amostra encontrou 937 pessoas com recorrência da doença em um total de 12.298 diagnósticos, resultando em uma prevalência de 7,61%. Em 2019, foram registrados 892 casos de recidiva entre 12.080 diagnósticos, o que corresponde a uma prevalência de 7,38%. No ano seguinte, com uma população de 11.005

diagnosticados, apenas 887 apresentaram reincidência, resultando em uma prevalência de 8,05%. Em 2021, houve 893 notificações de reinstalação da doença entre 11.201 diagnósticos, atingindo uma prevalência de 7,97%. Por fim, em 2022, foram encontrados 987 casos de recidiva em 12.626 diagnósticos, resultando em uma prevalência de 7,81%.

Para o número de reingresso após abandono de tratamento, foram encontrados respectivamente nos anos de 2018, 2019, 2020, 2021 e 2022: 879, 883, 902, 935 e 1.154 casos. Com base nos dados obtidos com a população diagnosticada nos mesmos anos, a prevalência foi de 7,14%, 7,3%, 8,19%, 8,34% e 9,13%.

Em 2020, observou-se a maior prevalência de recidiva entre os diagnosticados, em comparação com os anos anteriores. Já em 2022, destacou-se a maior taxa de reingresso após abandono do tratamento, além de ter sido registrado o maior número de casos diagnosticados neste ano.

A análise dos dados entre 2018 e 2022 revelou variações tanto no número de casos diagnosticados quanto nas taxas de recidiva e reingresso após abandono do tratamento. Ao longo dos anos, a prevalência de reinstalação da doença apresentou flutuações, com o pico registrado em 2020, quando a taxa atingiu 8,05%, correspondendo a 887 casos de recorrência entre 11.005 diagnósticos. Esse dado sugere que 2020 foi um ano particularmente crítico para o controle da recidiva.

Por outro lado, o ano de 2022 destacou-se não apenas pelo maior número absoluto de casos diagnosticados (12.626), mas também pela maior prevalência de reingresso após abandono do tratamento, que atingiu 9,13%. Esse número reflete uma tendência crescente de abandono do tratamento ao longo dos anos, o que culmina em um maior número de pacientes retornando com a doença ativa.

Outro ponto notável é a constância na prevalência de recidiva e reingresso em anos consecutivos, como em 2019 e 2020, onde a prevalência de recorrência foi ligeiramente inferior em 2019 (7,38%) comparado a 2020 (8,05%), mas ainda assim significativa. Esse padrão sugere a persistência de desafios estruturais e socioeconômicos que impactam a adesão ao tratamento e, consequentemente, aumentam as chances de recidiva e reingresso.

Além disso, ao observar os dados ao longo do período de 5 anos, verifica-se uma correlação entre o aumento de diagnósticos de tuberculose e o aumento nos casos de recidiva e reingresso após abandono. Esse fenômeno pode ser atribuído à maior vulnerabilidade da população durante esses anos, o que reflete na dificuldade de controlar a doença e garantir a conclusão adequada do tratamento.

A análise dos padrões de recidiva e abandono ao longo dos anos reforça a necessidade de intervenções mais robustas e personalizadas para aumentar a adesão ao tratamento e reduzir tanto a recorrência quanto o reingresso, fatores críticos na manutenção do controle da tuberculose na região metropolitana de São Paulo.

## DISCUSSÃO

### Fatores associados à recidiva

Pesquisas realizadas em diversas regiões do Brasil, como Ceará, Rio Grande do Sul e Maranhão, evidenciaram uma forte correlação entre a alta incidência de recidiva da tuberculose e fatores de risco específicos. No Ceará, observou-se que morar em áreas urbanas, ser readmitido após interrupção do tratamento, sofrer reinfecção e ser infectado pelo HIV foram determinantes (SOUSA *et al.*, 2021). No Rio Grande do Sul, o uso irregular de medicamentos e a coinfecção pelo HIV foram identificados como fatores de risco relevantes (SOUSA *et al.*, 2021).

Já no Maranhão, destacaram-se variáveis como sexo masculino, idade entre 20 e 39 anos, tuberculose pulmonar, uso regular de álcool e ausência de tratamento supervisionado. Além disso,

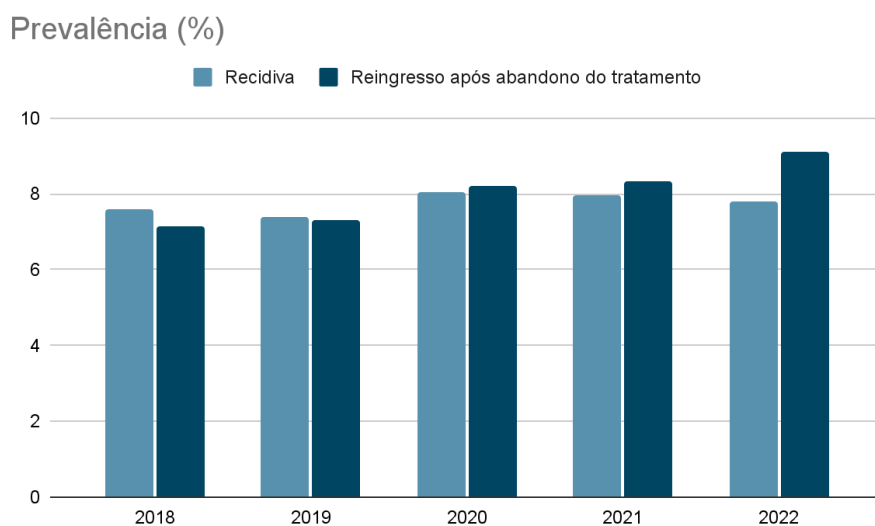
estudos concordam que o baixo nível de escolaridade é um fator de risco significativo para a reinfecção (SILVA *et al.*, 2017; ANAAM *et al.*, 2020; VIEIRA *et al.*, 2017; SULIMAN *et al.*, 2022).

**Tabela 11.1** Número de casos diagnosticados, recidiva e reingresso após abandono de tratamento de tuberculose pulmonar na região metropolitana de São Paulo

|              | Casos diagnosticados | Recidiva | Reingresso após abandono |
|--------------|----------------------|----------|--------------------------|
| <b>2018</b>  | 12.298               | 937      | 879                      |
| <b>2019</b>  | 12.080               | 892      | 883                      |
| <b>2020</b>  | 11.005               | 887      | 902                      |
| <b>2021</b>  | 11.201               | 893      | 935                      |
| <b>2022</b>  | 12.626               | 967      | 1.154                    |
| <b>Total</b> | 59.210               | 4.596    | 4.753                    |

Fonte: BRASIL, 2023.

**Gráfico 11.1** Prevalências da recidiva da tuberculose pulmonar e reingresso após abandono, nos anos de 2018 a 2022



Fonte: BRASIL, 2023.

A inclusão do reingresso após o abandono do tratamento reforça a importância desses achados. O Brasil é classificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um dos países com os maiores índices de coinfeção TB-HIV, corroborando os fatores de risco identificados nas diversas regiões. O relatório Global Tuberculosis Report 2020 da OMS revelou a alarmante realidade das mortes por tuberculose,

com 1,2 milhão de óbitos entre pessoas HIV-negativas e 208 mil entre HIV-positivas (WHO, 2020). Essas estatísticas sublinham a gravidade da coinfeção TB-HIV, mostrando que a presença do HIV não apenas aumenta o risco de recidivas, mas também está associada a uma mortalidade elevada.

No cenário internacional, a análise comparativa revela resultados semelhantes. No Iêmen,

foram apontados fatores de risco como desemprego, tabagismo, cavitação pulmonar, ganho de peso  $\geq 5\%$  durante a fase intensiva do tratamento, diabetes e falta de adesão ao tratamento (ANAAM *et al.*, 2020). Na Espanha, idade avançada e resistência a medicamentos do esquema terapêutico foram os principais preditores de recorrência (BRUGUERAS *et al.*, 2020). Na Malásia, fatores sociodemográficos como etnia, estado civil, nível de escolaridade e tabagismo estiveram associados à interrupção precoce do tratamento, juntamente com o acesso à informação, motivação, apoio social e estigma (SULIMAN *et al.*, 2022). De forma semelhante, um estudo realizado no Reino Unido apontou tabagismo, reações adversas a medicamentos, uso de imunossupressores e a etnia indiana como preditores para a recorrência da tuberculose (ROSSER *et al.*, 2018).

Na China, a análise destacou a idade avançada, histórico prévio de tratamento para TB e a presença de cavidades bilaterais como fatores de risco significativos para o desenvolvimento de TB recorrente (LIU *et al.*, 2022). A associação entre idade igual ou superior a 65 anos e o risco de recidiva também foi corroborada por pesquisas na República Democrática do Congo (KABUDRI *et al.*, 2022) e na Coreia do Sul, sublinhando a importância de uma atenção especial à população idosa (YOUN *et al.*, 2022).

Por fim, uma meta-análise revelou que a tuberculose multidroga resistente (TB-MDR) é um dos principais fatores de risco para recidiva da TB pulmonar, destacando a menor eficácia do tratamento e a baixa adesão devido aos efeitos colaterais. Outros fatores determinantes identificados incluíram o uso de compostos de medicamentos antituberculose em dose fixa, devido à menor biodisponibilidade, além da presença de doença cavitária e episódios anteriores de TB (VEGA *et al.*, 2024).

### **Perda do seguimento do tratamento**

Fatores associados à perda de seguimento do tratamento para tuberculose foram analisados por um estudo de coorte retrospectivo realizado no Brasil, nas regiões Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste no período de 2020 e 2021. O estudo destacou a existência de vieses, uma vez que os dados utilizados foram referentes ao período da pandemia de Covid-19, onde a proporção de abandono do tratamento pode ter aumentado devido ao super diagnóstico (LIMA *et al.*, 2023). Esse achado se alinha com as taxas de prevalência encontradas neste estudo, que revelaram picos nos anos de 2020 e 2021 (8,05% e 7,97%, respectivamente), coincidindo com os anos de maior prevalência em comparação com os anos anteriores.

No ano de 2022 foi registrado o maior índice de reingressos após abandono do tratamento dentre esses anos, atingindo 9,13%. Uma possível explicação para esse aumento pode estar na diminuição do alcance das políticas de tratamento, resultante do elevado número de pacientes diagnosticados com TB durante a pandemia. Além disso, as medidas protetivas adotadas contra o Covid-19 podem ter criado barreiras adicionais ao acesso ao tratamento, contribuindo para o aumento dos casos de reingresso após abandono (LIMA *et al.*, 2023).

Apesar de se tratar de um estudo transversal, que apresenta limitações na avaliação de causalidade, é possível observar um crescimento diretamente proporcional entre as variáveis de recidiva da doença e reingresso após abandono do tratamento. Em uma pesquisa de coorte retrospectiva realizada em Cali, na Colômbia, pacientes que apresentaram esse problema foram avaliados e, dentre eles, o abandono do tratamento foi um dos fatores de risco que contribuíram para o aumento das taxas de reincidência e a diminuição da eficácia do tratamento antituberculose (VARELA *et al.*, 2023). No presente

estudo, esse dado pode ser interpretado pelo aumento concomitante entre as duas variáveis ao longo dos anos.

Os achados de um estudo de coorte realizado na Coreia do Sul também demonstraram que indivíduos previamente curados que abandonaram o tratamento padrão de seis meses estabelecido pela OMS para tuberculose pulmonar apresentaram um risco significativamente maior de desenvolver a doença novamente (YOUN *et al.*, 2022). A correlação com o nosso estudo ressalta a importância crítica da adesão ao tratamento completo e regular para TB, com intuito de diminuir a prevalência de recidiva.

Diversos fatores foram associados ao abandono do tratamento, incluindo infecção primária prévia, baixo nível de escolaridade (VIEIRA *et al.*, 2017), período prolongado de terapia medicamentosa, localização urbana devido à maior concentração populacional, falhas no diagnóstico pelo sistema de saúde e estilo de vida dos pacientes, como o consumo persistente de álcool e tabaco (SOUSA *et al.*, 2021).

Através da análise dos resultados do presente estudo, foi detectada uma alta prevalência de recidiva de TB, mas, também, de abandono do tratamento na região metropolitana de São Paulo. Além disso, observou-se um aumento nas taxas de recidiva, o qual coincidiu com um crescimento correspondente nas taxas de abandono do tratamento ao longo dos anos estudados.

## CONCLUSÃO

Durante o período analisado, observou-se que a taxa de abandono do tratamento foi um fator significativo na contribuição para a recidiva da tuberculose pulmonar na região metropolitana de São Paulo. Os dados mostram que pacientes que interrompem o tratamento têm

um risco substancialmente maior de desenvolver a doença novamente, o que não apenas agrava a carga da TB na região, mas também representa um desafio significativo para o controle da doença. A elevada prevalência de recidiva, observada em paralelo ao aumento dos casos de reingresso após abandono do tratamento, reforça a necessidade urgente de fortalecer as estratégias de acompanhamento e adesão ao tratamento.

Esses achados destacam a importância de políticas públicas que abordem as barreiras sociais, econômicas e estruturais que levam ao abandono do tratamento. Medidas como o aumento do suporte social para pacientes em tratamento, a garantia de acesso contínuo aos serviços de saúde, e a educação sobre a importância da adesão ao tratamento completo são cruciais para reduzir as taxas de recidiva e melhorar os desfechos de saúde.

Além disso, é essencial implementar campanhas de conscientização que enfatizem as consequências da interrupção do tratamento, tanto para os indivíduos quanto para a comunidade em geral. Investir em estratégias de supervisão direta do tratamento e na melhoria do diagnóstico precoce também pode ser uma abordagem eficaz para mitigar o risco de recidiva.

Por fim, o estudo também sugere a necessidade de investigações futuras que explorem a relação entre abandono do tratamento e recorrência em diferentes contextos socioeconômicos e culturais, com o objetivo de desenvolver intervenções mais direcionadas e eficazes. O combate à tuberculose exige um esforço coordenado que envolve não apenas o sistema de saúde, mas também uma resposta comunitária ampla, para garantir que todos os pacientes tenham o suporte necessário para completar o tratamento e evitar a recidiva da doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANAAM, M.S. *et al.* Rate and risk factors of recurrent tuberculosis in Yemen: a 5-year prospective study. *Infectious Diseases*, v. 52, p. 161, 2020. doi: 10.1080/23744235.2019.1690162.
- BRUGUERAS, S. *et al.* Tuberculosis recurrences and predictive factors in a vulnerable population in Catalonia. *PLoSOne*, v. 15, e0227291, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0227291.
- FLOYD, K. *et al.* The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 6, p. 299, 2018. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30057-2.
- GOLDMAN, L. & SCHAFER, A.I. *Goldman-Cecil Medicina*. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2022.
- KABUDRI, C.M.N. *et al.* Facteurs de risque de récurrence de tuberculose pulmonaire bactériologique confirmé à Kisan-gani (République démocratique du Congo). *Santé Publique*, 34, p. 591, 2022. doi: 10.3917/spub.224.0591.
- LIMA, L.V.D. *et al.* Factors associated with loss to follow-up in tuberculosis treatment in Brazil: a retrospective cohort study. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 44, e20230077. 2023. doi: 10.1590/1983-1447.2023.20230077.pt.
- LIU, Q. *et al.* Tuberculosis reinfection and relapse in eastern China: a prospective study using whole-genome sequencing. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 28, p. 1458, 2022. doi: 10.1016/j.cmi.2022.05.019.
- ROSSER, A. *et al.* A nested case-control study of predictors for tuberculosis recurrence in a large UK Centre. *BMC Infectious Diseases*, v. 18, 2018. doi: 10.1186/s12879-017-2933-4.
- SALOMÃO, R. *Infectologia: bases clínicas e tratamento*. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2023.
- SILVA, T.C. *et al.* Fatores associados ao retratamento da tuberculose nos municípios prioritários do Maranhão, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, 2017. doi: 10.1590/1413-812320172212.20612015.
- SOUSA, G.J.B. *et al.* Prevalence and associated factors of tuberculosis treatment abandonment. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 55, e03767, 2021. doi: /10.1590/S1980-220X2020039203767.
- SULIMAN, Q. *et al.* Risk factors for early TB treatment interruption among newly diagnosed patients in Malaysia. *Scientific Reports*, 12, p. 745, 2022. doi: 10.1038/s41598-021-04742-2.
- VARELA, H.L. *et al.* Factores asociados al tratamiento no exitoso para tuberculosis en pacientes previamente tratados en Cali, Colombia, en el periodo 2015-2019. *Biomedica*, v. 43, p. 360, 2023. doi: 10.7705/biomedica.6961.
- VEGA, V. *et al.* Risk factors for pulmonary tuberculosis recurrence, relapse and reinfection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respiratory Research*, v. 11, e002281, 2024. doi: 10.1136/bmjresp-2023-002281.
- VIEIRA, A.A. *et al.* Tuberculosis recurrence in a priority city in the state of São Paulo, Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, 2017. doi: 10.1590/S1806-37562016000000002.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Global Tuberculosis Report 2020*. Genève: WHO, 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Tuberculosis*. Genève: WHO, 2023.
- YOUN, H.M. *et al.* Risk factors associated with tuberculosis recurrence in South Korea determined using a nationwide cohort study. *PlosOne Journal*. v. 17, 2022. doi: 10.1371/journal.pone.0268290.

## Capítulo 12

# PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA COINFECÇÃO DE HIV E TUBERCULOSE NO ESTADO DO PARÁ NOS ÚLTIMOS 5 ANOS

IASMIN VASCONCELOS DA COSTA<sup>1</sup>  
GIOVANNA ZANDONADI HABER<sup>1</sup>  
BRUNA FERREIRA DE CARVALHO<sup>1</sup>  
CRISLAINE SEABRA LEAL<sup>2</sup>  
TAINÁ NEGREIROS DE SOUZA<sup>3</sup>  
LEILA DIAS DA COSTA<sup>3</sup>

1. Discente — Mestrado em Biologia Parasitária da Amazônia da Universidade do Estado do Pará .

2. Discente — Doutorado em Biologia Parasitária da Amazônia da Universidade do Estado do Pará.

3. Discente — Graduação Bacharelado em Biomedicina no Centro Universitário FIBRA.

*Palavras-chave*

*Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Tuberculose; Coinfecção.*

## INTRODUÇÃO

A coinfeção de tuberculose (TB) e do vírus da imunodeficiência humana (HIV) constitui um dos desafios mais graves e complexos da saúde pública mundial. O HIV compromete significativamente o sistema imunológico dos indivíduos, tornando-os mais suscetíveis às infecções e reativação da TB, uma doença que pode permanecer latente por anos. Essa inter-relação entre HIV e TB não apenas agrava o quadro clínico de ambas as doenças, mas também complica as estratégias de controle e tratamento. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que pessoas vivendo com HIV têm 18 vezes mais chances de desenvolver TB ativa, em comparação com aquelas sem HIV, evidenciando a magnitude deste problema de saúde global (WHO, 2022).

No Brasil, a coinfeção TB/HIV tem apresentado dados alarmantes, sendo responsável por uma parcela significativa dos óbitos relacionados tanto à tuberculose quanto à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Estudos indicam que a coinfeção está frequentemente associada a fatores socioeconômicos, como baixa escolaridade, condições de moradia inadequadas e acesso limitado aos serviços de saúde (BASTOS *et al.*, 2020). Essas condições são particularmente prevalentes em regiões mais pobres, como o estado do Pará, onde as disparidades de saúde se mostram mais acentuadas. Além disso, a coinfeção tem se concentrado em grandes centros urbanos, onde a densidade populacional e as condições de vida aumentam o risco de transmissão dessas doenças (CAVALIN *et al.*, 2020).

A complexidade do manejo clínico da coinfeção TB/HIV requer uma abordagem integrada e multidisciplinar, capaz de lidar com os desafios do diagnóstico precoce, adesão ao tra-

tamento e acompanhamento contínuo dos pacientes. No entanto, lacunas significativas permanecem, tanto na vigilância epidemiológica quanto na implementação de políticas públicas eficazes que mitiguem o impacto dessas doenças em populações vulneráveis (BRUNELLO *et al.*, 2011).

É nesse contexto que se insere o presente estudo, que visa traçar o perfil epidemiológico dos indivíduos coinfectados com TB e HIV no estado do Pará, entre os anos de 2019 a 2023, a fim de contribuir para a compreensão dessa coinfeção e auxiliar na formulação de estratégias de saúde pública mais eficazes para o seu controle e tratamento.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo ecológico retrospectivo com abordagem quantitativa, cujo objetivo é analisar o perfil epidemiológico de indivíduos afetados por infecção com TB e o vírus do HIV no estado do Pará. O período de estudo compreendeu os anos de 2019 a 2023. Estudos ecológicos são caracterizados pela análise de dados agregados, sendo particularmente úteis para identificar padrões e tendências em grandes populações ao longo do tempo (FRIIS & SELLERS, 2020).

A coleta dos dados foi realizada através do banco de dados utilizando dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATA-SUS). Foram considerados todos os registros de TB e de HIV notificados no estado do Pará durante o período de 2019 a 2023. Os agravos foram classificados conforme a lista de doenças de notificação compulsória do Ministério da Saúde, garantindo a padronização dos dados.

Os dados foram coletados através do SINAN, que registra notificações de casos de TB

e sua coinfeção pelo vírus do HIV no estado do Pará. Esses dados incluem informações sobre casos de coinfeções, notificações positivas por área geográfica, distribuição por faixa etária, etnia, sexo, escolaridade e casos que evoluíram para SIDA. A coleta de dados foi realizada de forma sistemática, garantindo a integridade e a confiabilidade das informações obtidas. Todos os dados utilizados foram devidamente anonimizados para preservar a privacidade dos indivíduos notificados. Foram seguidas as diretrizes éticas para pesquisas em saúde pública estabelecidas pelo Ministério da Saúde.

Os dados brutos foram importados para o *software* Microsoft Excel, onde foram organizados em planilhas. Cada agravo foi identificado por ano e categorizado conforme sua natureza. Realizou-se uma limpeza dos dados para remover duplicatas e registros incompletos, assegurando a integridade e confiabilidade das análises subsequentes.

Os resultados foram interpretados considerando o contexto epidemiológico e socioeconômico do estado do Pará. A interpretação dos dados focou em identificar padrões sazonais, picos de notificações e possíveis correlações com eventos específicos, como surtos ou mudanças nas políticas de saúde pública. Essa análise permitiu a identificação de áreas prioritárias para intervenção e planejamento de políticas de saúde.

Por fim, a pesquisa foi conduzida seguindo as normas éticas estabelecidas pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, garantindo a confidencialidade e a privacidade dos dados dos pacientes. Embora se tratasse de dados secundários, todas as etapas de coleta, tratamento e análise respeitaram rigorosamente

os princípios éticos da pesquisa em saúde (BRASIL, 2012).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No quinquênio analisado foram identificados 2.617 casos de coinfeções no estado do Pará. Das 144 cidades, 19 delas não registraram incidência de casos de coinfeção. A maior frequência de notificações positivas foi observada nos municípios de Belém, Ananindeua, Marituba, Marabá, Parauapebas, Itaituba, Bragança e Castanhal, com 1.135 casos (43,37%), 250 (9,55%), 91 (3,47%), 72 (2,75%), 65 (2,48%), 61 (2,33%), 56 (2,13%) e 54 (2,06%) respectivamente. As demais cidades apresentaram menos de 50 casos cada e 97 cidades apresentando menos de 10 casos notificados, como pode ser observado no **Gráfico 12.1**.

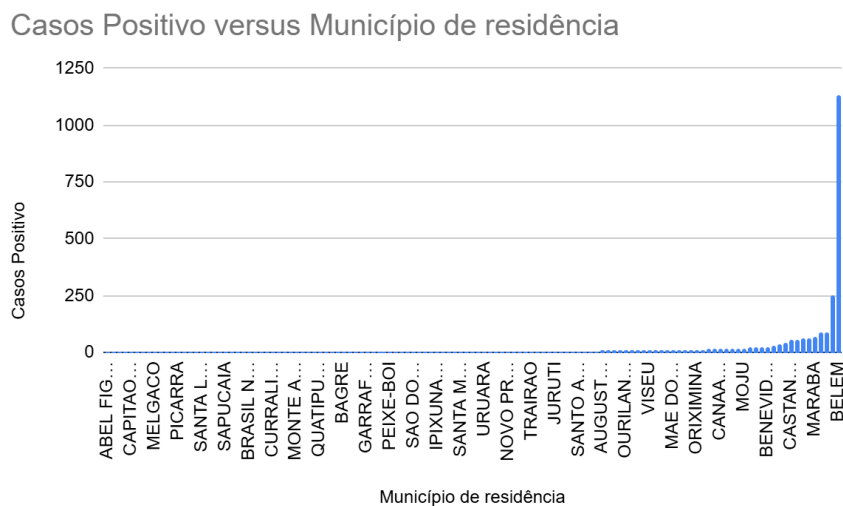
Dessa forma, a análise da **Tabela 12.1**, que mostra casos de coinfeções no Pará, revela uma distribuição desigual entre municípios. Há 19 municípios do estado sem registros, sugerindo lacunas na vigilância epidemiológica. A subnotificação pode ser causada por infraestrutura inadequada e falta de treinamento de profissionais de saúde (SANTOS *et al.*, 2018). A mobilidade populacional e a falta de integração dos sistemas de informação dificultam o rastreamento de casos. Municípios com menos recursos têm mais dificuldades em implementar ações de controle. Comparações com outros estados mostram que regiões com sistemas de saúde mais robustos têm melhores taxas de notificação (MUNIZ *et al.*, 2024). É essencial investir em infraestrutura, capacitação e integração de sistemas para melhorar a vigilância e o controle das coinfeções.

**Tabela 12.1** Casos confirmados por município de residência e HIV/TB acima de 15 notificações

| Casos confirmados por Município de residência e HIV/TB acima de 15 notificações |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Município                                                                       | Casos confirmados |
| Belém                                                                           | 1135              |
| Ananindeua                                                                      | 250               |
| Marituba                                                                        | 91                |
| Santarém                                                                        | 87                |
| Marabá                                                                          | 72                |
| Parauapebas                                                                     | 65                |
| Itaituba                                                                        | 61                |
| Bragança                                                                        | 56                |
| Castanhal                                                                       | 54                |
| Santa Izabel Do Para                                                            | 45                |
| Paragominas                                                                     | 38                |
| Abaetetuba                                                                      | 29                |
| Benevides                                                                       | 26                |
| Barcarena                                                                       | 24                |
| Soure                                                                           | 23                |
| Vigia                                                                           | 23                |
| Moju                                                                            | 19                |
| Capanema                                                                        | 17                |
| Salinópolis                                                                     | 17                |
| Canaã Dos Carajás                                                               | 16                |
| Altamira                                                                        | 16                |
| Tucuruí                                                                         | 16                |
| Bujaru                                                                          | 15                |

Fonte: SINAN, 2024.

**Gráfico 12.1** Casos confirmados por município de residência e HIV/TB no Pará nos últimos 5 anos



Fonte: SINAN, 2024.

### Faixa etária e etnia

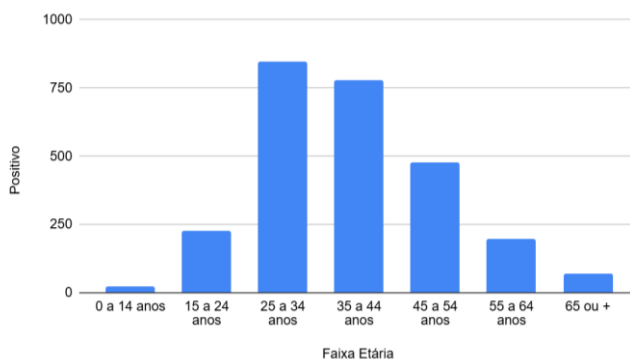
No **Gráfico 12.2**, observa-se que as faixas etárias de 25 a 34 anos e de 35 a 44 anos são as mais impactadas por coinfeções, com 845 casos (32,28%) e 780 casos (29,80%), respectivamente. A predominância de casos entre indivíduos pardos, com 1.978 notificações (75,58%), seguidos pela população preta, com 251 casos (9,59%), evidencia a maior vulnerabilidade dessas populações, frequentemente associada a fatores socioeconômicos e limitações no acesso à saúde (GIOSEFFI *et al.*, 2022).

A análise do **Gráfico 12.3**, em comparação com outros estudos, sugere que essa distribuição etária e étnica reflete padrões similares de coinfeções em diferentes regiões, reforçando a necessidade de políticas de saúde direcionadas a grupos etários e étnicos específicos (BASTOS *et al.*, 2020). A baixa incidência entre as etnias

branca, amarela e indígena pode indicar diferenças demográficas e de acesso ao diagnóstico e tratamento, que devem ser abordadas para promover uma vigilância equitativa e eficaz.

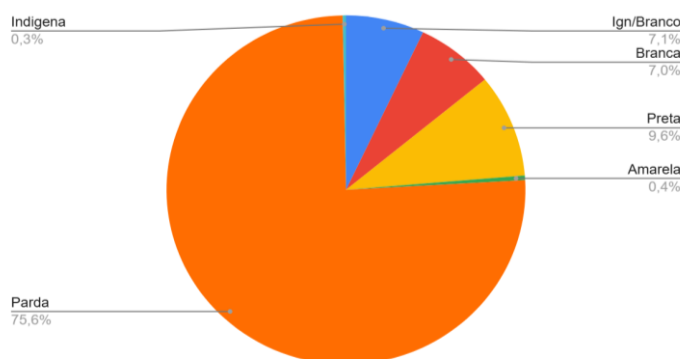
Além disso, a predominância de coinfeções entre indivíduos pardos e pretos pode estar relacionada à desigualdade na distribuição de recursos de saúde, fato que destaca a persistência de barreiras históricas no acesso a serviços de saúde de qualidade para populações negras e pardas no Brasil. Essa disparidade é refletida também em outros estudos que associam as condições de vida e a exclusão social dessas populações a um maior risco de coinfeções (OLIVEIRA *et al.*, 2015). A inclusão dessas variáveis nas análises epidemiológicas é essencial para o desenvolvimento de intervenções mais direcionadas e eficazes.

**Gráfico 2.** Casos positivos por faixa etária TB/HIV no Pará entre os anos de 2019 a 2023



Fonte: SINAN, 2024.

**Gráfico 12.3** Casos positivos por etnia TB/HIV no Pará entre os anos de 2019 a 2023



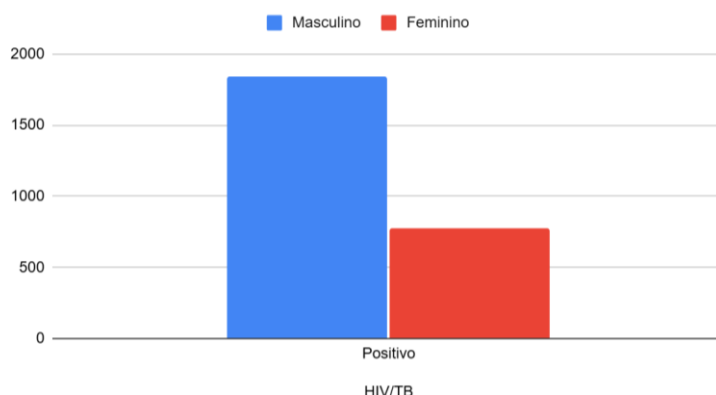
Fonte: SINAN, 2024.

## Sexo

Como demonstrado no **Gráfico 12.4**, os dados do estudo indicam que a coinfeção é mais prevalente no sexo masculino, com 1.841 casos (70,34%). Esses achados são consistentes com a literatura recente, já que os estudos demonstram maior vulnerabilidade dos homens a coinfeções. Por exemplo, um estudo publicado em 2022 afirma que homens têm taxas mais altas de coinfeção HIV-tuberculose devido a comportamentos de risco, como uso de drogas injetáveis e práticas sexuais desprotegidas mais frequentes e menor busca por serviços de saúde (LEDESMA *et al.*, 2022).

Outro aspecto importante é o impacto das normas de gênero, que frequentemente desencorajam os homens a buscar cuidados de saúde preventivos, agravando a vulnerabilidade a infecções oportunistas como a TB em pacientes HIV-positivos. Com isso, destaca-se a necessidade de estratégias de prevenção e controle específicas para o gênero masculino, incluindo campanhas de conscientização e maior acessibilidade a serviços de saúde, visando reduzir a incidência de coinfeções nesta população (ZHANG *et al.*, 2024).

**Gráfico 12.4** Sexo dos casos notificados de TB/HIV no estado do Pará no período de 2019 a 2023



Fonte: SINAN, 2024.

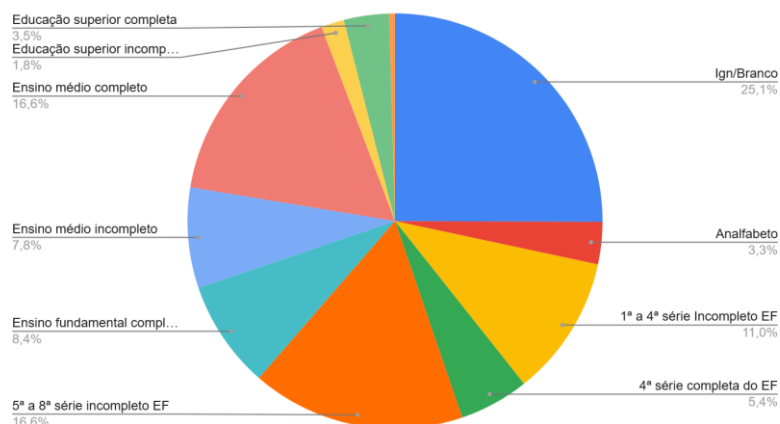
## Escolaridade

Em termos de escolaridade, como mostrado no **Gráfico 12.5**, a maioria dos casos de coinfeção no estudo não especificou o grau de instrução. No entanto, entre os que o fizeram, as taxas mais elevadas de incidência foram observadas entre aqueles com ensino médio completo e aqueles com 5ª a 8ª série incompleta do ensino fundamental, ambos com 435 registros (16,62%). Os estudos revisados indicam que indivíduos com menor nível de escolaridade apresentam maior risco de coinfeção devido à menor compreensão das práticas de prevenção e

acesso limitado à informação e serviços de saúde (TRINDADE *et al.*, 2019).

Além disso, outro estudo destacou que a escolaridade está diretamente relacionada à capacidade de buscar e utilizar serviços de saúde adequados, influenciando a incidência de coinfeções (JESUS *et al.*, 2016). Logo, há necessidade de intervenções educacionais e campanhas de conscientização direcionadas a grupos com menor escolaridade para reduzir as taxas de coinfeção.

**Gráfico12. 5** Grau de escolaridade de coinfectados TB/HIV no Pará entre os anos de 2019 a 2023



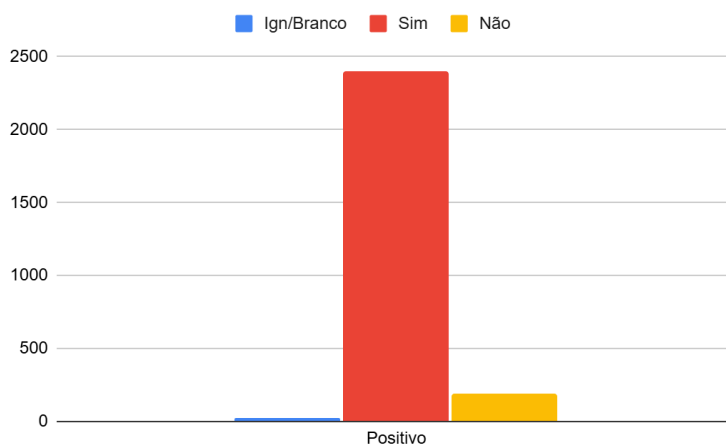
Fonte: SINAN, 2024.

### Síndrome da imunodeficiência adquirida

Como mostrado no **Gráfico 12.6**, um total de 2.405 (91,89%) dos casos positivos evoluíram para SIDA. Comparando com a literatura recente, esses dados refletem uma tendência observada globalmente, na qual a maioria dos casos de HIV não tratados adequadamente evolui para SIDA. Estudos mostram que, sem tratamento antirretroviral eficaz e contínuo, a progressão para SIDA é quase inevitável em pacientes com HIV (PASCHOAL *et al.*, 2014).

Outro exemplo é a falta de acesso a diagnóstico precoce e tratamento, o que contribui significativamente para essa progressão (DUARTE *et al.*, 2023). Esses achados ressaltam a importância de intervenções precoces e acesso contínuo a tratamentos antirretrovirais para evitar a progressão para a SIDA. A literatura enfatiza a necessidade de políticas de saúde pública focadas em melhorar o diagnóstico precoce e a adesão ao tratamento para reduzir a evolução para SIDA.

**Gráfico 12.5** Casos confirmados de TB/SIDA no estado do Pará entre 2019 e 2023



Fonte: SINAN, 2024.

## CONCLUSÃO

A coinfecção de TB e HIV no estado do Pará entre 2019 e 2023 revela um panorama epidemiológico preocupante, destacando a complexidade da interação entre essas duas doenças. Os resultados do estudo mostram uma alta prevalência da coinfecção em grandes centros urbanos, especialmente em adultos jovens de 25 a 44 anos, e uma predominância significativa em indivíduos de etnia parda e preta.

A vulnerabilidade socioeconômica, evidenciada pela predominância de casos em grupos com menor nível de escolaridade e pela maior incidência entre homens, aponta para a necessidade urgente de intervenções direcionadas e eficazes. Esses achados sublinham a importância de políticas públicas que não só abordam o tratamento clínico, mas também os determinantes sociais da saúde que contribuem para a propagação dessas infecções.

Além disso, a evolução da maioria dos casos para a SIDA ressalta o impacto devastador da

coinfecção sobre o sistema imunológico e a necessidade de estratégias integradas de prevenção e tratamento. A ausência de registros de coinfecção em 19 cidades pode indicar lacunas significativas na vigilância epidemiológica, sugerindo haver subnotificação ou falta de detecção eficaz dessas condições em áreas menos monitoradas. É possível inferir que o cenário epidemiológico pode ser ainda mais alarmante.

Para combater efetivamente essa coinfecção, é essencial fortalecer os sistemas de coleta de dados e vigilância, além de garantir que intervenções de saúde pública sejam adaptadas às realidades locais, focando em populações vulneráveis e promovendo o acesso igualitário aos cuidados de saúde. Este estudo, portanto, não apenas elucida os desafios enfrentados no controle da TB e do HIV, como oferece percepções críticas para o desenvolvimento de estratégias mais robustas e inclusivas no enfrentamento dessas doenças no Pará.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BASTOS, S.H. *et al.* Coinfecção tuberculose/HIV: perfil sociodemográfico e saúde de usuários de um centro especializado. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 33, p. eAPE20190051, 2020. doi: 10.37689/acta-ape/2020AO00515.
- BRASIL. Lei nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, Brasília, dez. 2012.
- BRUNELLO, M.E.F. *et al.* Areas of vulnerability to HIV/TB co-infection in Southeastern Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 45, p. 556, 2011. doi: 10.1590/S0034-89102011005000018.
- CAVALIN, R.F. *et al.* TB-HIV co-infection: spatial and temporal distribution in the largest Brazilian metropolis. *Revista de Saúde Pública*, v. 54, e112, 2020. doi: 10.11606/s1518-8787.2020054002108.
- DUARTE, F.H.S. *et al.* Diagnóstico precoce da infecção por HIV/Aids: análise de conceito. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 76, e20220565, 2023. doi: 10.1590/0034-7167-2022-0565pt.
- FRIIS, R.H. & SELLERS, T., editors. *Epidemiology for public health practice*. Sudbury: Jones & Bartlett Learning, 2020.
- GIOSEFFI, J.R. *et al.* Tuberculose, vulnerabilidades e HIV em pessoas em situação de rua: revisão sistemática. *Revista de Saúde Pública*, v. 56, p. 43, 2022. doi: 10.11606/s1518-8787.2022056003964.
- JESUS, M.L. *et al.* Relato de experiência do PET-saúde: reflexões sobre práticas sexuais protegidas e nível de escolaridade. *REVASF*, v. 6, p. 125, 2016.
- LEDESMA, J.R. *et al.* Global, regional, and national sex differences in the global burden of tuberculosis by HIV status, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 22, p. 222, 2022. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00449-7.
- MUNIZ, N.C.L. *et al.* Caracterização epidemiológica da tuberculose em Alagoas. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 7, e141176, 2024. doi: 10.55892/jrg.v7i14.1176.
- OLIVEIRA, M.A.F. *et al.* Acesso e adesão da população negra a serviços de saúde: revisão integrativa. *Programa & Caderno de Resumos*, São Paulo, 2015.
- PASCHOAL, E.P. *et al.* Adesão à terapia antirretroviral e suas representações para pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Escola Anna Nery*, v. 18, p. 32, 2014. doi: 10.5935/1414-8145.20140005.
- SANTOS, M.L. *et al.* Fatores associados à subnotificação de tuberculose com base no Sinan Aids e Sinan Tuberculose. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 21, e180019, 2018. doi: 10.1590/1980-549720180019.
- TRINDADE, F.F. *et al.* Perfil epidemiológico e análise de tendência de HIV/AIDS. *Journal Health NPEPS*, v. 4, p. 153, 2019. doi: 10.30681/252610103394.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Global tuberculosis report 2022*. Geneva: WHO, 2022.
- ZHANG, S.X. *et al.* Epidemiological features and temporal trends of the co-infection between HIV and tuberculosis, 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 13, p. 59, 2024. doi: 10.1186/s40249-024-01230-3.

## Capítulo 13

# INFECÇÃO POR *PNEUMOCYSTIS JIROVECI* EM PACIENTES COM HIV: UMA REVISÃO DE LITERATURA

PEDRO LUCAS BEILNER HOLZ<sup>1</sup>  
JÉSSICA KIRJNER<sup>1</sup>  
EDUARDA MORBACH<sup>1</sup>  
RAFAELA ZELL<sup>1</sup>  
ALICE WICHRESTIUK D'ARISBO<sup>1</sup>  
CAMILLA SALLES DOS SANTOS<sup>1</sup>  
PEDRO HENRIQUE CONSORTE<sup>1</sup>  
TIAGO DE FREITAS RODRIGUES<sup>1</sup>  
LAURA DELAI<sup>1</sup>  
EDUARDA MORARI JESKE<sup>1</sup>  
MARIANA AVANCINI TROIS MÜLLER<sup>1</sup>  
MARCOS IDALINO COSTA GUASSELLI<sup>1</sup>  
ANA PAULA MARÇAL COPETTI LEITE<sup>1</sup>  
GIANNE RODRIGUES TESCH<sup>1</sup>  
ALICE MARTINS MACHADO<sup>2</sup>

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

*Palavras-chave*  
HIV; *Pneumocystis*; *Pneumocystis jirovecii*.

## INTRODUÇÃO

*Pneumocystis jirovecii* é um patógeno fúngico oportunista causador de pneumonia em pacientes imunocomprometidos, o qual pode causar risco de vida nesta população. Esse patógeno foi originalmente chamado de *Pneumocystis carinii* em homenagem a Antonio Carinii, o parasitologista que encontrou a forma de vida em pulmões de ratos infectados. O organismo causador da pneumonia em humanos foi denominado *Pneumocystis jirovecii* em homenagem ao parasitologista Otto Jirovec que descreveu os primeiros casos humanos (BATEMAN *et al.*, 2020). Inicialmente, o *Pneumocystis* foi aceito como protozoário, mas foi comprovado por análise de DNA que o organismo é, na verdade, um parente próximo de fungos (KAYIK *et al.*, 2020). O agente entra nos alvéolos através das vias respiratórias, se aderindo aos pneumócitos tipo 1, causando dano alveolar difuso por erosão dessas células (IBRAHIM *et al.*, 2023).

Desde o início da epidemia de HIV em países desenvolvidos, a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) é uma das infecções oportunistas mais frequentes que definem a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Embora a incidência de PJP tenha diminuído substancialmente na era da terapia antirretroviral (TARV), a condição ainda ocorre em pacientes cujo diagnóstico da infecção pelo HIV é tardio, naqueles que não recebem os cuidados necessários e naqueles que não aderiram ou que falharam na TARV (ATKINSON *et al.*, 2021).

Apesar da melhoria do suporte em terapia intensiva, a mortalidade hospitalar de pacientes com diagnóstico de PJP permanece estável em torno de 10%. Por outro lado, os dados sobre a sobrevivência a longo prazo após um episódio de PJP são escassos (LOPEZ-SANCHEZ *et al.*, 2015).

Embora o número de casos da infecção por *Pneumocystis jirovecii* em pacientes com HIV tenha reduzido nos últimos anos, nota-se que a mesma segue sendo uma enfermidade que não pode ser negligenciada. Assim, este estudo tem como objetivo abordar os principais aspectos relacionados à infecção por *Pneumocystis jirovecii* em pacientes com HIV.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura acerca dos principais aspectos (epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prevenção) relacionados à infecção por *Pneumocystis jirovecii* em pacientes com HIV. Para isso, foram selecionadas revisões de literatura, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e estudos de caso. Foram incluídas produções publicadas entre 2014 e 2024, sendo excluídas publicações de anos anteriores. Além disso, foram incluídas as pesquisas em Língua Portuguesa e em Língua Inglesa, sendo excluídas produções em outros idiomas. As bases de busca utilizadas foram o PubMed, o Google Acadêmico e o livro *Infectologia - Bases Clínicas e Tratamento*. Os descritores utilizados foram: *Pneumocystis jirovecii*, HIV, pneumonia.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Epidemiologia

A infecção por *P. carinii* (atualmente *P. jirovecii*) foi a primeira doença definidora de AIDS na década de 1980, causando 25% das pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) em pacientes com HIV e mais de 200 mil casos de pneumonia desde 1979 (FISHMAN, 2020). Estima-se que a doença tenha correspondido, na década de 1980, a  $\frac{2}{3}$  das doenças definidoras de AIDS (BATEMAN *et al.*, 2020).

Antes da introdução da TARV, estimava-se que 75% dos pacientes com HIV desenvolveriam PJP (DELLIÈRE *et al.*, 2020), com taxa de mortalidade entre 20-40% (MCDONALD *et al.*, 2024). Hoje, estudos apontam que, na ausência de profilaxia ou de TARV, mais de 80% dos pacientes com AIDS tendem a desenvolver PJP (FISHMAN, 2020).

O desenvolvimento da TARV reduziu muito o número de casos da doença (SALZER *et al.*, 2018). Comparando a incidência de PJP nos Estados Unidos em dois períodos, (1994-1997 e 2003-2007), observa-se uma queda de 29,9 casos por 1000 pessoas-ano para 3,9 casos por 1000 pessoas-ano, respectivamente (SALOMÃO, 2023). Contudo, segue sendo uma causa comum de infecções oportunistas, sobretudo em pacientes recém-diagnosticados ou em áreas com acesso inadequado à TARV (PROSTY *et al.*, 2024). Na verdade, a PJP ainda representa a infecção oportunista definidora da AIDS mais comum nos Estados Unidos e foi relatada como a segunda causa de mortalidade relacionada com a AIDS em um grande estudo de coorte francês (LOPEZ-SANCHEZ *et al.*, 2015).

Hoje, a maioria dos casos ocorre em pacientes que desconhecem ter a infecção por HIV, em pacientes cujo diagnóstico da condição é tardio, em pacientes má aderentes ao tratamento (SALZER *et al.*, 2018) e em pacientes que não apresentam boa resposta ao tratamento (BATEMAN *et al.*, 2020). Ainda, em contraste com décadas passadas, hoje há mais casos de PJP em pacientes imunocomprometidos sem HIV do que em pacientes com HIV (WEYANT *et al.*, 2021). Um estudo observacional retrospectivo realizado na França entre 2011 e 2019 investigou a presença de coinfeção respiratória em pacientes com o diagnóstico de PJP. De 328 pacientes com PJP confirmada por lavado broncoalveolar, 74 eram HIV-positivo e 254 eram

HIV-negativo (LÉCUYER *et al.*, 2022). Além da maior prevalência, a mortalidade também é superior em pacientes HIV-negativo (DELLIÈRE *et al.*, 2020). Um estudo retrospectivo que comparou a mortalidade de pacientes HIV-positivo e HIV-negativo com PJP, realizado em dois hospitais de Pequim, entre 2010 e 2019, comparou 360 pessoas, das quais 193 (53,6%) eram HIV-positivo. A mortalidade foi superior no grupo HIV-negativo (29,1%) com 49 óbitos, ao passo que, no grupo HIV-positivo, a mortalidade foi de 18,1%, com 35 óbitos (FENG *et al.*, 2022).

Um estudo retrospectivo realizado no Hospital Beijing Ditan, referência para pacientes com HIV/AIDS na China, teve como objetivo desenvolver um modelo de pontuação clínica para prever o risco de mortalidade em pacientes com PCP associada ao HIV/AIDS, facilitando a identificação precoce dos pacientes de alto risco e permitindo intervenções clínicas oportunas. Com base em 1.001 pacientes diagnosticados com PCP, foi identificada uma mortalidade hospitalar geral de 17,3%. O estudo, então, desenvolveu um modelo de risco proporcional utilizando sete preditores associados a um prognóstico desfavorável: LDH sérico > 350 U/L, frequência cardíaca > 130 bpm, PaO<sub>2</sub> em ar ambiente < 70 mmHg, admissão tardia na UTI, anemia (Hb ≤ 9 g/dL), CD4 < 50 células/μL e desenvolvimento de pneumotórax. A anemia, reconhecida como preditor de progressão e mortalidade em pacientes com HIV/AIDS, exige monitoramento regular através de exames de sangue, e a correção precoce dessa condição reduz significativamente a mortalidade, melhorando o prognóstico dos pacientes. Ademais, níveis elevados de LDH sérico (> 350 U/L) indicaram danos pulmonares graves, o que destaca a importância do monitoramento contínuo desse marcador em pacientes com PCP (WU *et al.*, 2019).

A infecção por *P. jirovecii* segue sendo a principal causa de infecção pulmonar e insuficiência respiratória aguda em pacientes com AIDS. Um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico realizado na França entre os anos 2007 e 2010 avaliou pacientes admitidos em 17 hospitais com PJP. Dos 544 pacientes incluídos no estudo, 223 (41%) possuíam AIDS e, neste grupo, PJP foi a primeira manifestação de AIDS em 105 deles (44,8%) (ROUX *et al.*, 2014). No Brasil, um estudo transversal, realizado entre agosto e dezembro de 2012, observou uma alta prevalência de colonização por *P. jirovecii* entre pacientes HIV positivos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, especialmente em indivíduos com contagem de  $CD4 \leq 200$  células/ $\mu$ l (PEREIRA *et al.*, 2014). Caso a condição não seja identificada e tratada, pode levar à insuficiência respiratória grave com necessidade de ventilação mecânica e mortalidade próxima de 60% (SALOMÃO, 2023).

### Manifestações clínicas

A infecção por *Pneumocystis jirovecii* apresenta sinais e sintomas inespecíficos, o que torna essencial a obtenção de uma história clínica completa para um diagnóstico rápido (IBRAHIM *et al.*, 2023). Devido à dificuldade de cultivar o patógeno em laboratório, o diagnóstico geralmente depende de sintomas clínicos, achados radiológicos, detecção de DNA, biomarcadores sorológicos e confirmação pela visualização do organismo em amostras pulmonares, como líquido de lavagem broncoalveolar ou escarro induzido (BATEMAN *et al.*, 2020; SANTOS *et al.*, 2021).

As características da PCP variam entre pacientes infectados e não infectados pelo HIV, devido ao estado imunológico e à quantidade de parasitas. Em pacientes com HIV, pelo fato de a resposta imune ao *P. jirovecii* ser mais suprimida, os sintomas são menos graves (KATO *et*

*al.*, 2019). Em pacientes com AIDS, a tríade clássica de sintomas da pneumocistose pulmonar inclui início subagudo de dispneia aos esforços, tosse seca e febre ou temperatura subfebril. Esse curso subagudo, que pode durar dias ou semanas, ajuda a diferenciar PJP de pneumonias bacterianas. Além disso, a candidíase oral, candidíase vaginal, herpes zóster, perda de peso significativa e cianose também são comuns nesses pacientes, podendo se desenvolver rapidamente. No entanto, apesar do curso subagudo, a deterioração pode ocorrer rapidamente. A infecção progressiva aguda com insuficiência respiratória, dano alveolar difuso, membranas hialinas e proliferação de células epiteliais reativas podem ser observados. Na infecção crônica, fibrose intersticial e intraluminal pode ser observada (SALZER *et al.*, 2018; RIEBOLD *et al.*, 2014; KAYIK *et al.*, 2020).

Uma revisão sistemática e meta-regressão envolvendo pacientes de países tropicais e de baixa e média renda encontrou que a ausência de tosse e dispneia possui alto valor preditivo negativo para PJP. No entanto, quando presentes, esses sintomas têm baixa especificidade (6 a 76%) e baixos valores preditivos positivos (MCDONALD *et al.*, 2024).

Entre 2007 e 2010, um estudo observacional multicêntrico na França avaliou 544 pacientes com PJP, dos quais 223 (41%) eram portadores de AIDS. Nesse grupo, 74% apresentaram febre acima de 38 °C, com mediana de 30 dias desde o início dos sintomas constitucionais até o diagnóstico (IQR: 14-60 dias). A maioria relatou tosse (76,2%) e dispneia (79%), com mediana de 21 dias desde o início dos sintomas respiratórios (IQR: 7-30 dias). Achados radiológicos típicos de PJP foram observados em 82% dos casos (ROUX *et al.*, 2014).

Uma revisão sistemática e meta-análise realizada com 32 estudos de 15 países da África investigou 3723 pacientes com HIV com e sem

sintomas respiratórios para presença de *P. jirovecii* detectável (através de qualquer técnica de PCR ou microscopia). O agente foi identificado em 19% de 3583 pacientes com sintomas respiratórios e em 9% de 140 pacientes sem sintomas respiratórios (WILLS *et al.*, 2021).

Um estudo retrospectivo, entre os anos 2010 a 2019, em Pequim, na China, com um total de 167 pacientes com PJP não infectados pelo HIV e 193 com PJP infectados pelo HIV, mostrou que a prevalência de febre foi semelhante nos grupos de PJP não infectados pelo HIV e infectados pelo HIV. Na análise de regressão multivariada, dias febris após a admissão foram independentemente associados à morte em pacientes com PJP não infectados pelo HIV. Os resultados sugeriram que a febre contínua como um fator preditivo poderia permitir que os médicos reconhecessem o risco de mortalidade da PJP mais cedo e evitassem maior deterioração da condição do paciente (FENG *et al.*, 2022).

As características radiológicas de PJP incluem infiltrados intersticiais bilaterais peri-hilares, com envolvimento crescente dos campos pulmonares e homogeneidade ao longo do tempo. A tomografia computadorizada (TC) de tórax pode revelar opacificação em vidro fosco e é recomendada quando a radiografia de tórax é inconclusiva, devido à sua maior sensibilidade no diagnóstico (BATEMAN *et al.*, 2020; IBRAHIM *et al.*, 2023; KOIFMAN *et al.*, 2023). Apresentações radiográficas atípicas, como nódulos, cistos, consolidação lobular, distribuição no lobo superior e pneumotórax, também podem ocorrer (SHIBATA & KIKUCHI, 2019). Dado que os sinais e sintomas de PJP podem ser facilmente confundidos com outras infecções, o diagnóstico diferencial deve incluir condições como síndrome do desconforto respiratório agudo, tuberculose, citomegalovírus (CMV), pneumonia por *Legionella*,

pneumonia por *Mycoplasma*, outras pneumonias virais ou bacterianas, embolia pulmonar, pneumonia intersticial linfocítica e infecção por Covid-19 (IBRAHIM *et al.*, 2023).

### Diagnóstico

O diagnóstico da PJP varia conforme a condição dos pacientes e a presença de fatores como HIV e imunossupressão. Devido à apresentação clínica inespecífica e à complexidade do quadro clínico dos pacientes imunocomprometidos, o diagnóstico da coinfeção é um desafio significativo. Pelo fato de a condição cursar com sintomas inespecíficos (dispneia, tosse não produtiva, febre e, eventualmente, insuficiência respiratória), o diagnóstico diferencial é essencial, exigindo métodos diagnósticos específicos e sensíveis (SANTOS *et al.*, 2021).

Em termos de diagnóstico, a insuficiência respiratória é um indicador importante, frequentemente confirmado pela análise de gases no sangue arterial, e níveis elevados de LDH podem indicar a gravidade da doença (KOIFMAN *et al.*, 2023). A progressão da PJP é geralmente mais rápida e a mortalidade é maior em pacientes imunocomprometidos não infectados pelo HIV (DELLIÈRE *et al.*, 2020).

A radiografia de tórax pode apresentar infiltrações perihilares, mas a TC de alta resolução é a escolha por sua maior sensibilidade em identificar padrões característicos, como opacidades em vidro fosco (IBRAHIM *et al.*, 2023).

O método diagnóstico de escolha para PJP é a observação microscópica direta de *Pneumocystis jirovecii* em amostras de lavado broncoalveolar (LBA), utilizando colorações específicas, como a coloração de Gomori Metenamina-Prata. Este método é considerado o padrão-ouro devido à sua alta especificidade. Ainda assim, outras técnicas, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), podem ser usadas para detectar

o DNA do patógeno em casos em que a realização do LBA não é possível (ESTEVES *et al.*, 2015). Em um relato de caso, a coloração de Giemsa do fluido broncoalveolar revelou a presença de cistos de *P. jirovecii*, o que foi fundamental para o diagnóstico de PJP em um paciente previamente não diagnosticado com HIV (KOIFMAN *et al.*, 2023).

A utilização do lavado broncoalveolar também é útil em casos em que a lesão pulmonar é focal ou quando o paciente não consegue fornecer uma amostra de escarro. Se os métodos de coleta de amostras falharem, a biópsia pulmonar, que é obtida por broncoscopia, vídeo toracoscopia ou toracotomia, pode ser necessária. Entretanto, em pacientes submetidos à ventilação mecânica por pressão positiva, deve-se considerar o elevado risco de pneumotórax associado à biópsia transbrônquica (SALOMÃO, 2023).

O uso de escarro induzido por inalação de solução salina hipertônica é uma alternativa menos invasiva e pode aumentar a sensibilidade do teste; contudo, os valores de sensibilidade são amplos (55-90%). Além disso, a indução da tosse pode elevar o risco de transmissão do *Pneumocystis* ou outros agentes infecciosos (SALZER *et al.*, 2018; SALOMÃO, 2023).

Essas considerações destacam a necessidade de uma abordagem diagnóstica abrangente e detalhada ao lidar com pacientes que apresentam sintomas respiratórios inespecíficos, especialmente em populações de risco, como aqueles com HIV não diagnosticado.

### Tratamento

O tratamento da PJP é preferencialmente feito com trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), sendo a pentamidina intravenosa uma opção de segunda linha em infecções severas, mas desaconselhada em transplantados de pâncreas devido a toxicidades. TMP-SMX também

é recomendado como profilaxia para todos os transplantados de órgãos sólidos por 6 a 12 meses, com uso contínuo para aqueles com histórico de PJP (FISHMAN, 2020). A dose recomendada é de 15-20 mg/kg de trimetoprima mais 75-100 mg/kg de sulfametoxazol. Algumas reações adversas aos medicamentos descritas incluem febre, hipersensibilidade, erupção cutânea, síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SJS/TEN), anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vômitos, diarreia, glossite, hepatite, pancreatite, hipercalcemia, hiponatremia, insuficiência renal aguda, psicose e tremores (HUANG *et al.*, 2017).

A PJP é classificada em leve, moderada e severa, com base em parâmetros de oxigenação, o que é crucial para a decisão sobre o uso de corticosteroides (CTC). Terapias adjuvantes precoces com altas doses de CTC foram associadas com redução de mortalidade em pacientes com HIV (LÉCUYER *et al.*, 2022). CTC devem ser introduzidos precocemente em casos de hipoxemia progressiva e a duração do tratamento deve ser de pelo menos 21 dias em pacientes com HIV (WEYANT *et al.*, 2021). Apesar de o uso de CTC reduzir o risco de insuficiência respiratória e mortalidade na PCP, esse tratamento está associado a um maior risco de doença por CMV. No entanto, esse aumento de risco pode estar mais relacionado à gravidade da PCP do que diretamente ao uso de CTC (EPLING *et al.*, 2023).

Embora amplamente estudado em populações HIV, o tratamento apresenta limitações em termos de toxicidade. Por conta disso, o diagnóstico de PJP deve ser confirmado antes do tratamento. Estudos mostraram que não há diferença significativa na mortalidade entre TMP-SMX e outras terapias como pentamidina e dapsone-TMP. No entanto, TMP-SMX conti-

nua a ser a escolha preferida devido à sua eficácia superior (MCDONALD *et al.*, 2024). Essas considerações ressaltam a importância do diagnóstico preciso e as implicações da resistência no manejo da PJP.

### Prevenção

A utilização de tratamento profilático através da identificação de pacientes com alto risco de desenvolvimento de PJP e o início precoce dessa profilaxia previne significativamente a mortalidade relacionada à doença (BATEMAN *et al.*, 2020). A profilaxia contra PJP e o uso de TARV reduziu acentuadamente a incidência de PJP para menos de 1 caso por 100 pessoas-ano entre pacientes com HIV na Europa Ocidental e nos Estados Unidos (SIDHU *et al.*, 2015).

Um dos principais desafios é a identificação de pacientes suscetíveis à infecção por *P. jirovecii* em um estágio de risco mais precoce para iniciar a profilaxia adequada. A monitorização dos linfócitos T CD4 +, mesmo nos doentes infectados pelo HIV, parece ser insuficiente para prever o risco (SALZER *et al.*, 2018). Embora a maioria dos casos ocorra com uma contagem de CD4 < 100 células/ $\mu$ L, indica-se profilaxia quando a contagem absoluta de CD4 é inferior a 200 células/ $\mu$ L ou quando o percentual de células CD4 estiver abaixo de 14% do total de linfócitos, independentemente do início ou não da TARV. A profilaxia também pode ser considerada em pacientes com HIV com contagens de CD4 entre 200 e 250 células/ $\mu$ L que estão atrasando o início da TARV e não podem comparecer para monitorização frequente das contagens de CD4 (MCDONALD *et al.*, 2024).

Existem diversas diretrizes publicadas sobre a profilaxia para a PJP, contudo, ainda existem controvérsias sobre seu uso em diversos grupos populacionais. A profilaxia é recomendada em caso de linfopenia periférica absoluta, uso de altas doses de CTC, agentes imunossupressores,

doenças pulmonares concomitantes, linfomas tratados com rituximabe (IBRAHIM *et al.*, 2023) e paciente com episódio de infecção por *P. jirovecii* anterior (FISHMAN, 2020). A presença de candidíase orofaríngea, juntamente com porcentagem de células CD4 inferior a 14% ou uma história de doença definidora de AIDS é outra indicação da profilaxia devido à redução do risco em até 9 vezes (HUANG *et al.*, 2017).

Para pacientes em uso de TARV, a profilaxia pode ser descontinuada quando a contagem de células T CD4 + for superior a 200 células/ $\mu$ L durante pelo menos 3 meses (WEYANT *et al.*, 2021), com algumas análises sugerindo retirada com CD4 de 101 a 200 células/ $\mu$ L (HUANG *et al.*, 2017) e HIV com carga viral suprimida (< 40 cópias/mL) (SIDHU *et al.*, 2015), sendo necessários julgamento clínico e modelos de decisão de cuidados centrados no paciente (MCDONALD *et al.*, 2024). Outros fatores para descontinuação incluem carga de pílulas, toxicidade, além da adesão contínua à TARV (SIDHU *et al.*, 2015).

Contudo, existem situações que justificam a profilaxia vitalícia. Recomendações compiladas dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos Estados Unidos sugerem profilaxia secundária permanente para casos de PCP em pacientes com contagem de CD4 superior a 200 células/ $\mu$ L, especialmente em casos de recorrência (SULLIVAN *et al.*, 2020).

É consensual o uso de trimetoprima e sulfametoxazol (TMP-SMX) como agente profilático de primeira linha para PJP, já que, simultaneamente, fornece proteção contra toxoplasmose e outras infecções bacterianas oportunistas. Além da proteção cruzada, o custo, a acessibilidade e a eficácia corroboram tal conduta (MCDONALD *et al.*, 2024).

Para pacientes intolerantes ao TMP-SMX, outras opções disponíveis são dapsona, atovaquona e pentamidina em aerossol. O regime de dapsona, pirimetamina e leucovorina é preferido se a profilaxia contra a toxoplasmose for indicada. A dapsona é o agente profilático de segunda linha mais comumente utilizado (HUANG *et al.*, 2017), inibindo o metabolismo do folato de forma semelhante ao TMP-SMX (WEYANT *et al.*, 2021). Entretanto, o uso de dapsona deve ser feito com cautela em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (LIMPER *et al.*, 2017).

A atovaquona é outro agente de segunda linha. Além de ser ativa contra toxoplasmose, tem eficácia semelhante à dapsona e à pentamidina em aerossol (HUANG *et al.*, 2017). Contudo, normalmente, a dapsona é preferida devido ao custo (MCDONALD *et al.*, 2024).

A pentamidina em aerossol é um agente profilático contra o PJP inferior ao TMP-SMX. Contudo, apresenta efeitos adversos significativamente menores, mas sem ação preventiva contra o *Toxoplasma* (HUANG *et al.*, 2017).

Ela tem, entretanto, eficácia semelhante à dapsona e atovaquona. Broncoespasmo e tosse são efeitos adversos comuns. Tem sido usada particularmente em pacientes submetidos a transplante alogênico de células-tronco, por sua menor toxicidade hematológica (MCDONALD *et al.*, 2024).

## CONCLUSÃO

Apesar de a infecção por *Pneumocystis jirovecii* não ser uma doença única e majoritária de pacientes com HIV, existem cenários em que estes pacientes ainda estão suscetíveis à condição. Uma vez que o conhecimento sobre o tratamento e a profilaxia da doença é bem difundido, é fundamental que os profissionais da área da saúde não realizem o diagnóstico da condição tardiamente, para que desfechos desfavoráveis sejam evitados. Assim, deve-se avaliar criteriosamente tanto pacientes com HIV quanto pacientes com queixas respiratórias inespecíficas, pois tal conduta pode ser pilar fundamental do diagnóstico precoce e da redução das taxas de internação e mortalidade por PJP.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ATKINSON, A. *et al.* No need for secondary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in adult people living with HIV from Europe on ART with suppressed viraemia and a CD4 cell count greater than 100 cells/ $\mu$ L. *Journal of the International AIDS Society*, v. 24, e25726, 2021. doi: 10.1002/jia2.25726.
- BATEMAN, M. *et al.* Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches. *Medical Mycology*, v. 58, p. 1015, 2020. doi: 10.1093/mmy/myaa024.
- DELLIÈRE, S. *et al.* Outbreak-causing fungi: *Pneumocystis jirovecii*. *Mycopathologia*, v. 185, p. 783, 2020. doi: 10.1007/s11046-019-00408-w.
- EPLING, B.P. *et al.* Long-term outcomes of patients with HIV and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the antiretroviral therapy era. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 10, 2023. doi: 10.1093/ofid/ofad408.
- ESTEVEES, F. *et al.* Diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*: evaluation of four serologic biomarkers. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 21, p. 379, 2015. doi: 10.1016/j.cmi.2014.11.025.
- FENG, Q. *et al.* Nomograms for death from *Pneumocystis Jirovecii* pneumonia in HIV-uninfected and HIV-infected patients. *International Journal of General Medicine*, p. 3055, 2022. doi: 10.2147/IJGM.S349786.
- FISHMAN, J.A. *Pneumocystis jirovecii*. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 41, p. 141, 2020. doi: 10.1055/s-0039-3399559.
- HUANG, Y.-S. *et al.* Treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: a review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, v. 15, p. 873, 2017. doi: 10.1080/14787210.2017.1364991.
- IBRAHIM, A. *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a review of management in human immunodeficiency virus (HIV) and non-HIV immunocompromised patients. *Avicenna Journal of Medicine*, v. 13, p. 23, 2023. doi: 10.1055/s-0043-1764375.
- KATO, H. *et al.* Diagnosis and treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected or non-HIV-infected patients: difficulties in diagnosis and adverse effects of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 25, p. 920, 2019. doi: 10.1016/j.jiac.2019.06.007.
- KAYIK, S.K. *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in newly diagnosed HIV infection: a challenging case report. *Turkish Journal of Pathology*, v. 36, p. 246, 2020. doi: 10.5146/tjpath.2020.01480.
- KOIFMAN, M. *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a patient with newly diagnosed HIV and a high CD4 count. *Cureus*, v. 15, 2023. doi: 10.7759/cureus.46680.
- LÉCUYER, R. *et al.* Epidemiology and clinical impact of respiratory coinfections at diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 225, p. 868, 2022. doi: 10.1093/infdis/jiab460.
- LIMPER, A.H. *et al.* Fungal infections in HIV/AIDS. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 17, p. e334, 2017. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30303-1.
- LOPEZ-SANCHEZ, C. *et al.* Epidemiology and long-term survival in HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the HAART era: experience in a university hospital and review of the literature. *Medicine*, v. 94, e681, 2015. doi: 10.1097/MD.0000000000000681.
- MCDONALD, E.G. *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in people living with HIV: a review. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 37, e00101, 2024. doi: 10.1128/cmr.00101-22.
- PEREIRA, R.M. *et al.* High prevalence of *Pneumocystis jirovecii* colonization among HIV-positive patients in southern Brazil. *Medical mycology*, v. 52, p. 804, 2014. doi: 10.1093/mmy/myu059.
- PROSTY, C. *et al.* Comparative efficacy and safety of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis regimens for people with HIV: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Microbiology and Infection*, 2024. doi: 10.1016/j.cmi.2024.03.037.
- RIEBOLD, D. *et al.* *Pneumocystis jirovecii* colonisation in HIV-positive and HIV-negative subjects in Cameroon. *Tropical Medicine & International Health*, v. 19, p. 643, 2014. doi: 10.1111/tmi.12299.
- ROUX, A. *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerging Infectious Diseases*, v. 20, p. 1490, 2014. doi: 10.3201/eid2009.131668.
- SALOMÃO, R. *Infectologia: bases clínicas e tratamento*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023.
- SALZER, H.J.F. *et al.* Clinical, diagnostic, and treatment disparities between HIV-infected and non-HIV-infected immunocompromised patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respiration*, v. 96, p. 52, 2018. doi: 10.1159/000487713.

- SANTOS, L.S. *et al.* Pneumocystis jirovecii pneumonia in a patient with HIV infection: complex diagnosis using Giemsa-stained bronchoalveolar lavage fluid. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 54, e0150, 2021. doi: 10.1590/0037-8682-0150-2021.
- SHIBATA, S. & KIKUCHI, T. Pneumocystis pneumonia in HIV-1-infected patients. *Respiratory Investigation*, v. 57, p. 213, 2019. doi: 10.1016/j.resinv.2019.01.009.
- SIDHU, V.K. *et al.* Discontinuing pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in HIV-infected patients with a CD4 cell count < 200 cells/mm<sup>3</sup>. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 49, p. 1343, 2015. doi: 10.1177/1060028015605113.
- SULLIVAN, A. *et al.* Pneumocystis jirovecii pneumonia in a HIV-infected patient with a CD4 count greater than 400 Cells/ $\mu$ L and atovaquone prophylaxis. *Case Reports in Infectious Diseases*, v. 2020, p. 8532780, 2020. doi: 10.1155/2020/8532780.
- WEYANT, R.B. *et al.* Pneumocystis jirovecii: a review with a focus on prevention and treatment. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 22, p. 1579, 2021. doi: 10.1080/14656566.2021.1915989.
- WILLS, N.K. *et al.* The prevalence of laboratory-confirmed Pneumocystis jirovecii in HIV-infected adults in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Medical Mycology*, v. 59, p. 802, 2021. doi: 10.1093/mmy/myab002.
- WU, L. *et al.* A model to predict in-hospital mortality in HIV/AIDS patients with Pneumocystis pneumonia in China: the clinical practice in real world. *BioMed Research International*, v. 2019, p. 6057028, 2019. doi: 10.1155/2019/6057028.

## Capítulo 14

# PADRÕES EPIDEMIOLÓGICOS DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NO PARÁ: UMA ANÁLISE QUANTITATIVA (2019 A 2022)

IASMIN VASCONCELOS DA COSTA<sup>1</sup>  
GIOVANNA ZANDONADI HABER<sup>1</sup>  
BRUNA FERREIRA DE CARVALHO<sup>1</sup>  
CRISLAINE SEABRA LEAL<sup>2</sup>  
TAINÁ NEGREIROS DE SOUZA<sup>3</sup>  
LEILA DIAS DA COSTA<sup>3</sup>

1. Discente - Mestrado em Biologia Parasitária da Amazônia da Universidade do Estado do Pará.
2. Discente - Doutorado em Biologia Parasitária da Amazônia da Universidade do Estado do Pará.
3. Discente - Graduação Bacharelado em Biomedicina no Centro Universitário FIBRA.

### Palavras-chave

*Leishmaniose Tegumentar Americana; Epidemiologia Descritiva; Doenças Endêmicas.*

## INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infectoparasitária não contagiosa, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, que acomete pele e mucosas, sua transmissão ocorre mediante a picada da fêmea infectada de mosquitos flebotomíneos (ESTUMANO *et al.*, 2020). A LTA é, primariamente, uma infecção zoonótica, afetando outros animais que não o ser humano, o qual pode ser envolvido secundariamente (BRASIL, 2017).

De acordo com a OMS, a LTA está entre as seis doenças negligenciadas de maior importância mundial por apresentar cerca de 1,3 milhão de novos casos ao ano (OMS, 2017). Sua distribuição é ampla, com maior número de casos na África, Ásia e Américas, afetando mais de 80 países. O Brasil contribui significativamente para a manutenção epidemiológica desta doença, tendo registrado no ano de 2017 um total de 17.526 casos de LTA, representando 72,6% dos casos do continente americano (FAHRION *et al.*, 2018; OPAS, 2019). A região Norte é a mais afetada, principalmente, por conta de desmatamento, atividade extrativista e crescimento urbano não planejado (VARGAS BRASIL & FRANCO, 2023).

A LTA é caracterizada pelo aparecimento na pele e/ou mucosas de uma única ou várias pápulas que evoluem para úlceras. Essas lesões são distintas por apresentarem bordas altas, fundo granuloso e geralmente indolor que podem evoluir para lesões graves e acometimentos de órgãos e membros (ROCHA *et al.*, 2020; GODOY *et al.*, 2022). Esta doença ocorre principalmente em países pobres e atinge populações vulneráveis, sem acesso a saneamento básico, água potável e serviços de saúde adequados (BRASIL, 2017).

Desse modo, observa-se que a LTA compreende um grave problema de saúde pública, sendo de alta importância a realização de estudos de vigilância e controle desta infecção, retratando o cenário epidemiológico local e corroborando para a tomada de decisão e estratégias de vigilância em saúde (FERREIRA & FERREIRA, 2022). Assim, este estudo visa descrever o perfil epidemiológico de casos diagnosticados de LTA no estado do Pará entre os anos de 2019 e 2022.

## MÉTODO

Este estudo é de natureza ecológica retrospectiva, com uma abordagem quantitativa. Um estudo ecológico examina variações em diferentes populações e áreas geográficas, buscando padrões e tendências ao longo do tempo. A escolha de uma abordagem quantitativa permite a mensuração precisa de variáveis e a análise estatística de dados coletados. Para este estudo, foram utilizados dados secundários obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), que são disponibilizados pelo DATASUS (FRIIS & SELLERS, 2020).

O estudo focou-se na análise do perfil epidemiológico dos casos de LTA no estado do Pará, abrangendo o período de 2019 a 2022. A escolha deste período baseou-se na disponibilidade e atualidade dos dados no SINAN, permitindo uma visão recente e abrangente das tendências da LTA na região. O estado do Pará foi selecionado devido à sua relevância epidemiológica e à alta incidência da doença na área, tornando-se um local significativo para a análise.

Os dados foram coletados através do SINAN, que registra notificações de casos de LTA no estado do Pará. Esses dados incluem informações sobre LTA por forma clínica, número de casos confirmados por área geográfica,

distribuição por faixa etária, etnia, sexo, escolaridade e gestantes. A coleta de dados foi realizada de forma sistemática, garantindo a integridade e a confiabilidade das informações obtidas. Todos os dados utilizados foram devidamente anonimizados para preservar a privacidade dos indivíduos notificados.

A análise dos dados foi realizada utilizando o *software* Excel, que permitiu a construção de planilhas e gráficos de barras e de pizza para a visualização das tendências e padrões. As planilhas foram utilizadas para organizar e resumir os dados, facilitando a identificação de padrões temporais e geográficos.

Os dados foram analisados por meio de métodos estatísticos descritivos, incluindo cálculos de médias, proporções e taxas de incidência. Foram examinadas tendências temporais e variações geográficas na incidência de LTA no Pará, buscando identificar possíveis fatores contribuintes para essas variações.

Reconhece-se que estudos ecológicos têm limitações inerentes, como a incapacidade de estabelecer causalidade direta entre variáveis. Além disso, a dependência de dados secundários pode introduzir vieses relacionados à qualidade e completude das notificações. Considerações éticas foram rigorosamente seguidas, garantindo a anonimização dos dados e o uso responsável das informações para fins de pesquisa. O estudo foi conduzido em conformidade com os princípios éticos da pesquisa em saúde, respeitando todas as normas vigentes.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No quadriênio analisado, foram registrados 12.064 casos de infecções no estado do Pará, com 11.781 casos da forma cutânea e 282 da forma mucosa, como mostrado no **Gráfico 14.1**.

A maior incidência da forma cutânea em comparação com a mucosa é consistente com os dados nacionais, onde a leishmaniose cutânea é frequentemente mais prevalente devido à maior exposição da pele aos vetores (LIMA, 2017).

A notificação mais elevada nos anos de 2019 e 2022, seguida por uma redução nos anos intermediários, pode estar associada ao impacto da pandemia de SARS-CoV-2, o que afetou a vigilância epidemiológica em todo o país. Estudos indicam que a pandemia provocou uma diminuição na notificação de várias doenças devido à sobrecarga dos serviços de saúde e à priorização do combate à Covid-19. Esses achados reforçam a importância de manter a vigilância ativa e a continuidade dos serviços de saúde mesmo durante crises sanitárias (ARAÚJO *et al.*, 2023).

### Municípios

O registro de novos casos ocorreu em 139 das 144 cidades do estado, logo, cinco delas não registraram casos de infecção (**Gráfico 14.2**). As maiores taxas de notificações positivas de LTA foram observadas em 40 municípios. Desse, 19 possuem incidência acima de 200 casos positivos, são eles: Portel, Itaituba, Monte Alegre, Medicilândia, Uruará, Santarém, Prainha, Altamira, Paragominas, Almeirim, Parauapebas, Goianésia do Pará, Anapu, Tomé-Açu, Alenquer, Tailândia, e São Félix do Xingu. As demais cidades apresentaram menos de 200 casos no período analisado (**Tabela 14.1**).

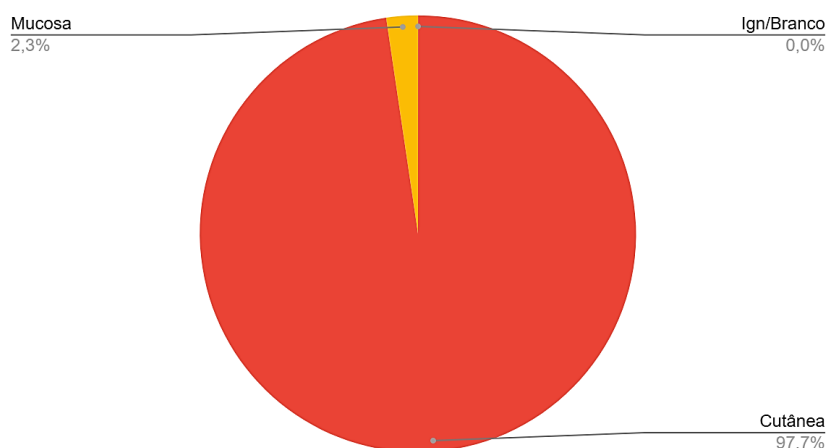
A notificação de infecções em 139 das 144 cidades do estado, com cinco municípios sem registros de casos, levanta a possibilidade de lacunas epidemiológicas. A ausência de notificações pode refletir subnotificação ou falhas na vigilância, especialmente em áreas de difícil acesso ou com infraestrutura de saúde limitada (SILVA *et al.*, 2023). As maiores incidências observadas em 19 municípios, todos com mais

de 200 casos positivos, indicam que essas regiões possuem maior exposição ao vetor ou melhores sistemas de detecção.

No entanto, a concentração de notificações em determinadas áreas pode sugerir que outras regiões, apesar de potencialmente afetadas, não estão sendo devidamente monitoradas. Essa

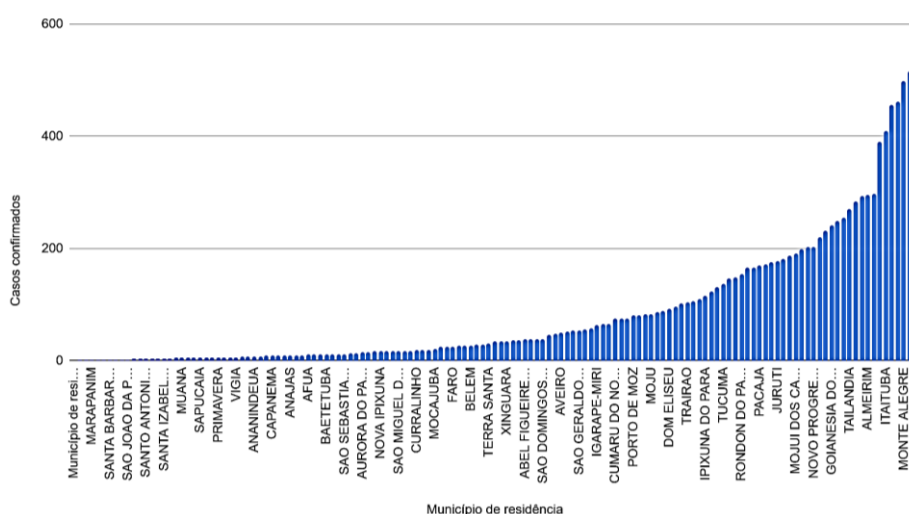
disparidade nas notificações destaca a necessidade de uma vigilância epidemiológica mais uniforme e abrangente, com esforços direcionados para melhorar a capacidade de diagnóstico e registro em todos os municípios, garantindo que as reais dimensões do problema sejam capturadas e tratadas adequadamente (REGO *et al.*, 2023).

**Gráfico 14.1** Casos confirmados de LTA por forma clínica no estado do Pará, 2019-2022



Fonte: SINAN, 2024.

**Gráfico 14.2** Notificações de LTA por município de residência no estado do Pará, 2019-2022



Fonte: SINAN, 2024.

**Tabela 14.1** Municípios com mais de 200 casos positivos para LTA, suas mesorregiões, número e porcentagem de casos

| Município          | Mesorregião       | Número de casos | Porcentagem de casos |
|--------------------|-------------------|-----------------|----------------------|
| Portel             | Marajó            | 520             | 4,31                 |
| Santarém           | Baixo Amazonas    | 516             | 4,27%                |
| Monte Alegre       | Baixo Amazonas    | 497             | 4,11%                |
| Medicilândia       | Sudoeste Paraense | 461             | 3,82%                |
| Uruará             | Sudoeste Paraense | 456             | 3,77%                |
| Itaituba           | Sudoeste Paraense | 410             | 3,39%                |
| Altamira           | Sudoeste Paraense | 389             | 3,22%                |
| Prainha            | Baixo Amazonas    | 298             | 2,47%                |
| Paragominas        | Sudeste Paraense  | 293             | 2,43%                |
| Almeirim           | Baixo Amazonas    | 296             | 2,45%                |
| Parauapebas        | Sudeste Paraense  | 284             | 2,35%                |
| Tailândia          | Nordeste Paraense | 270             | 2,24%                |
| Anapu              | Sudoeste Paraense | 255             | 2,11%                |
| Tomé-Açu           | Nordeste Paraense | 248             | 2,06%                |
| Goianésia do Pará  | Sudeste Paraense  | 241             | 1,99%                |
| Alenquer           | Baixo Amazonas    | 231             | 1,91%                |
| São Félix do Xingu | Sudeste Paraense  | 219             | 1,82%                |

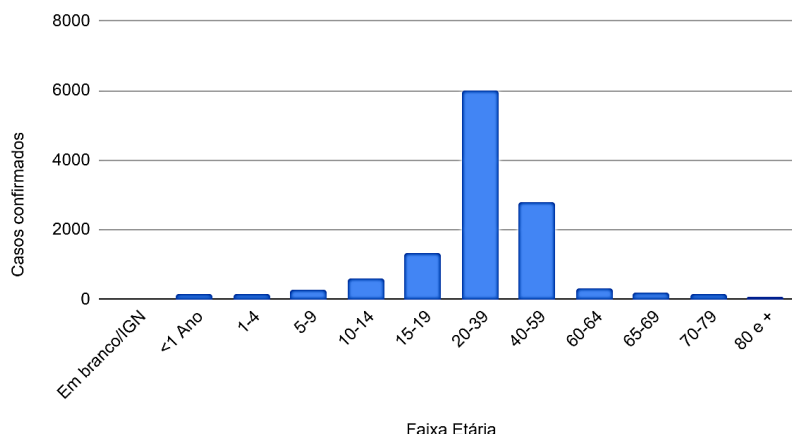
**Fonte:** SINAN, 2024.

### **Faixa etária**

A predominância de casos positivos entre as faixas etárias de 20 a 39 anos, com 6.008 casos (49,80%), e de 40 a 59 anos, com 2.802 casos (23,22%), reflete um padrão frequentemente observado em doenças infecciosas, onde indivíduos em idade economicamente ativa estão mais expostos a riscos ambientais e ocupacionais. Esses grupos etários, sendo os mais ativos laboralmente, estão mais suscetíveis às infecções devido à maior mobilidade e exposição em áreas endêmicas (FARIAS & SILVA, 2021).

A literatura também indica que a maior vulnerabilidade dessa população pode estar associada a comportamentos de risco, como a falta de uso de medidas preventivas. Além disso, o impacto socioeconômico dessas faixas etárias acometidas é significativo, por afetar diretamente a força de trabalho e, por extensão, a economia local. Portanto, as intervenções de saúde pública devem focar em estratégias de prevenção específicas para esses grupos, visando reduzir a incidência e minimizar as consequências econômicas e sociais da doença (FARIAS & SILVA, 2021).

**Gráfico 14.3** Faixa etária dos casos confirmados de LTA no Pará, 2019-2022



Fonte: SINAN, 2024.

### Etnias

A predominância de casos entre indivíduos pardos, com 9.362 notificações (77,60%), reflete um padrão observado em outras regiões do Brasil, onde populações não-brancas, especialmente pardos e negros, são frequentemente as mais afetadas por doenças infecciosas. Esse cenário pode estar relacionado a fatores socioeconômicos, como menor acesso a serviços de saúde, condições de moradia inadequadas e exposição a ambientes de risco. A literatura nacional aponta que essas populações são mais vulnerá-

veis devido a desigualdades estruturais históricas que limitam o acesso à prevenção e ao tratamento (FARIAS & SILVA, 2021).

A menor incidência entre as etnias branca, amarela e indígena (observável na **Tabela 14.2**) pode indicar diferenças no acesso ao diagnóstico ou subnotificação, especialmente em áreas mais remotas. Para enfrentar essas disparidades, é essencial que as políticas de saúde pública considerem o impacto das desigualdades raciais e promovam ações direcionadas que garantam maior equidade no acesso aos cuidados de saúde.

**Tabela 14.2** Casos confirmados de LTA por etnia no PA em 2019-2022

| Casos confirmados de LTA por etnia no PA em 2019-2022 |            |        |       |         |       |          |
|-------------------------------------------------------|------------|--------|-------|---------|-------|----------|
| Ano Notificação                                       | Ign/Branco | Branca | Preta | Amarela | Parda | Indígena |
| 2019                                                  | 68         | 372    | 276   | 23      | 2471  | 54       |
| 2020                                                  | 76         | 330    | 248   | 23      | 2383  | 81       |
| 2021                                                  | 42         | 237    | 189   | 24      | 2070  | 47       |
| 2022                                                  | 39         | 265    | 233   | 14      | 2438  | 61       |
| Total                                                 | 225        | 1204   | 946   | 84      | 9362  | 243      |

Fonte: SINAN, 2024.

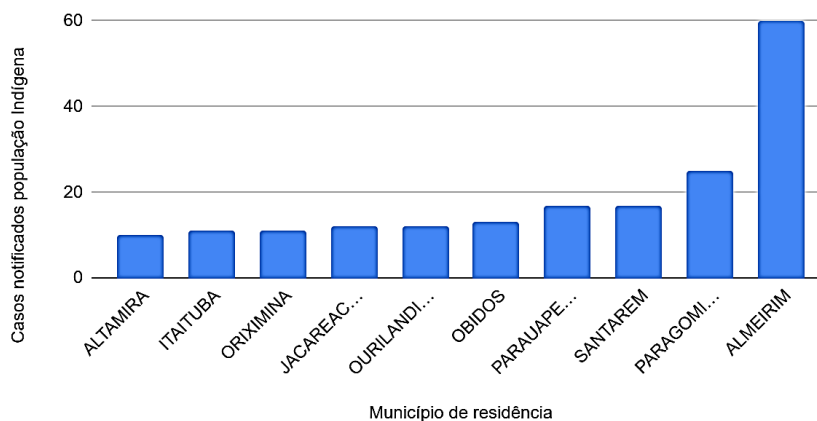
Os municípios do estado do Pará que apresentaram as maiores taxas de infecção por LTA entre as populações indígenas foram: Altamira,

com 10 casos, Itaituba e Oriximiná, que registraram 11 casos cada, Jacareacanga e Ourilândia do Norte, que tiveram 12 casos cada. Óbidos notificou 13 casos, enquanto Parauapebas e

Santarém apresentaram 17 casos cada. Paragominas teve 25 casos e Almeirim destacou-se com 60 casos. Esses números podem ser confe-

ridos no **Gráfico 14.4**. Os demais 24 municípios que confirmaram infecções em populações indígenas tiveram uma notificação inferior a 10 casos.

**Gráfico 14.4** Casos notificados de LTA na população Indígena do Pará no período de 2019-2022



Fonte: SINAN, 2024.

O padrão de infecção por LTA entre as populações indígenas nos municípios do Pará, como Altamira, Itaituba, e Oriximiná, pode estar fortemente relacionado à proximidade dessas comunidades com áreas de floresta, onde os vetores da LTA, como os flebotomíneos (mosquitos-palha), são mais comuns. A vulnerabilidade das populações indígenas é exacerbada por diversos fatores, incluindo o acesso limitado a serviços de saúde, o que dificulta diagnóstico e tratamento precoces, e as condições de moradia inadequadas que aumentam a exposição ao vetor (ABRAÃO *et al.*, 2020).

Além disso, práticas culturais, como atividades de subsistência que envolvem maior contato com o ambiente florestal, podem intensificar a exposição aos mosquitos-palha. A distribuição desigual de casos entre os municípios, com alguns apresentando números relativamente elevados, como Almeirim, com 60 casos, sugere a necessidade de intervenções específicas que considerem as particularidades cultu-

rais e geográficas dessas comunidades. Estratégias de prevenção e controle devem ser adaptadas para esses contextos, incluindo a educação em saúde e melhorias no acesso aos cuidados médicos, para reduzir a incidência de LTA nas populações indígenas (NASCIMENTO *et al.*, 2021).

### Escolaridade

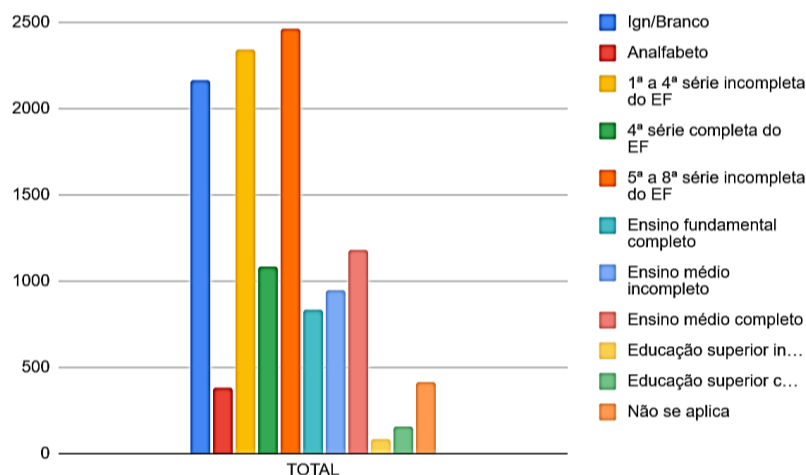
Segundo o **Gráfico 14.5**, as taxas mais elevadas de incidência de infecção entre indivíduos com escolaridade limitada, especificamente aqueles com 5ª a 8ª série incompleta (2,87%) e 1ª a 4ª série incompleta (1,59%), sugerem uma correlação entre baixo nível educacional e maior vulnerabilidade à infecção. Esse dado pode refletir a falta de acesso adequado à informação sobre prevenção e cuidados de saúde, além de condições socioeconômicas que dificultam o acesso a serviços de saúde e saneamento básico (ABRAÃO *et al.*, 2020).

A literatura aponta que indivíduos com menor escolaridade têm menos oportunidades de

adotar práticas preventivas, o que pode explicar a maior incidência nessas faixas de escolaridade. Portanto, é essencial que políticas de saúde pú-

blica incluam ações educativas e de conscientização direcionadas a esses grupos, buscando reduzir a vulnerabilidade e melhorar o acesso aos cuidados necessários (SANTOS *et al.*, 2021).

**Gráfico 14.5** Escolaridade dos casos notificados de LTA no estado do PA no período de 2019-2020



Fonte: SINAN, 2024.

### Sexo e gestantes

Com base nos dados apresentados na **Tabela 14.3**, observa-se uma predominância significativa da infecção em indivíduos do sexo masculino, totalizando 10.052 casos (83,32%), em contraste com 2.012 casos (16,67%) em mulheres. Além disso, houve uma incidência extremamente baixa entre gestantes, com apenas 29 casos notificados. Um total de 10.555 indivíduos (87,49%) foi registrado como “não aplicável”, presumivelmente por se tratar, em sua maioria, de indivíduos do sexo masculino. Esse

dado preocupa, pois, infecções em gestantes podem ter consequências graves para a saúde materna e fetal (D'ALESSANDRO *et al.*, 2024).

Outro dado observado é a maior incidência entre jovens adultos do sexo masculino, o que corrobora que homens jovens estão mais expostos a infecções devido a comportamentos de risco, além da associação às atividades laborais realizadas em áreas rurais, onde os homens estão mais expostos aos vetores da doença nesses ambientes, além de utilizarem menos serviços de saúde (ABRAÃO *et al.*, 2020).

**Tabela 14.3** Notificações por gênero de LTA no estado do Pará, 2019-2022

| Notificações por gênero de LTA no estado do Pará entre 2019 e 2022 |                 |        |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|--------|
|                                                                    | Número de casos | %      |
| Masculino                                                          | 10.052          | 83,32% |
| Feminino                                                           | 2.012           | 16,68% |

Fonte: SINAN, 2024.

Mesmo com a baixa notificação, a infecção em gestantes (**Tabela 14.4**) não deixa de ser uma preocupação em saúde pública uma vez que a imunossupressão fisiológica associada à

gravidez pode exacerbar a gravidade da leishmaniose, levando a manifestações mais graves. A condição também levanta preocupações sobre possíveis desfechos adversos na gestação,

como restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e pré-eclâmpsia (ZACHEK *et al.*, 2023).

Além disso, um estudo faz a especulação de que a presença de deposição maciça de fibrina perivilositária na placenta sugere possíveis processos inflamatórios ou autoimunes subjacentes

desencadeados pela infecção (ZACHEK *et al.*, 2023). Com isso, são necessários estudos mais abrangentes para compreender plenamente o impacto da LTA na gravidez, bem como a importância de desenvolver protocolos de tratamento seguros e eficazes para gestantes.

**Tabela 14.4** Casos notificados entre gestantes no Pará no período de 2019-2022

| Casos notificados entre gestantes no Pará no período de 2019-2022 |            |              |              |              |                            |              |               |        |
|-------------------------------------------------------------------|------------|--------------|--------------|--------------|----------------------------|--------------|---------------|--------|
| Ano de Notificação                                                | Ign/Branco | 1º Trimestre | 2º Trimestre | 3º Trimestre | Idade gestacional ignorada | Não gestante | Não se aplica | Total  |
| 2019                                                              | 35         | 2            | 4            | 1            | 2                          | 301          | 2.919         | 3.264  |
| 2020                                                              | 17         | 2            | -            | 3            | 1                          | 376          | 2.742         | 3.141  |
| 2021                                                              | 21         | 2            | 1            | 1            | 2                          | 311          | 2.271         | 2.609  |
| 2022                                                              | 17         | 1            | 3            | 3            | 1                          | 402          | 2.623         | 3.050  |
| Total                                                             | 90         | 7            | 8            | 8            | 6                          | 1.390        | 10.555        | 12.064 |

Fonte: SINAN, 2024.

## CONCLUSÃO

O estudo revela uma alta concentração de casos de LTA, predominantemente na forma cutânea, no interior do Pará, afetando principalmente homens adultos de 20 a 59 anos com baixa escolaridade. Essa situação destaca uma vulnerabilidade socioeconômica significativa, particularmente entre indivíduos pardos, os quais são os mais acometidos pela infecção. Esses achados sublinham a necessidade de estratégias de saúde pública que abordem as desigualdades sociais e melhorem o acesso à educação e informações sobre prevenção, especialmente nas áreas mais afetadas.

Além disso, a ausência de registros de casos em cinco cidades aponta para possíveis falhas na vigilância epidemiológica e na coleta de dados, fundamentais para a formulação de políticas públicas eficazes. A deficiência na identificação e na notificação dos casos pode comprometer os esforços de controle e prevenção da doença, indicando a urgência de aprimorar os sistemas de monitoramento e garantir que todos os municípios estejam adequadamente equipados para realizar a vigilância e o tratamento da LTA.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAÃO, L.S.O. *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose tegumentar americana no estado do Pará, Brasil, entre 2008 e 2017. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 11, 2020. doi: 10.5123/s2176-6223202000612.
- ARAÚJO, P.S. *et al.* Efeitos da pandemia de COVID-19 no trabalho em vigilância sanitária. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 28, p. 1365, 2023. doi: 10.1590/1413-81232023285.11852022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- D'ALESSANDRO, A.A.B. *et al.* Manifestações clínicas da leishmaniose com ênfase em gestantes: revisão bibliográfica. *Multidebates*, v. 8, p. 307, 2024.
- ESTUMANO, J.S. *et al.* Leishmaniose tegumentar americana: análise epidemiológica de uma década no interior da Amazônia, Brasil. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, p. 36311, 2020. doi: 10.34117/bjdv6n6-248.
- FAHRION, A. *et al.* Surveillance of leishmaniasis in the WHO European Region. *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique*, v. 5, p. 394, 2018. doi: 10.1016/j.respe.2018.05.429.
- FARIAS, H.S. & SILVA, F.K.B. Espaços de risco: um olhar sobre a vulnerabilidade socioespacial. *Humboldt - Revista de Geografia Física e Meio Ambiente*, v. 1, 2021.
- FERREIRA, F.C. & FERREIRA, N.R. Perfil epidemiológico da leishmaniose tegumentar americana na Região Amazônica, Brasil, entre 2010 e 2019. *Scientia Medica*, p. 41331, 2022. doi: 10.15448/1980-6108.2022.1.41331.
- FRIIS, R.H. & SELLERS, T. editors. *Epidemiology for public health practice*. Sudbury: Jones & Bartlett Learning, 2020.
- GODOY, B. *et al.* Perfil epidemiológico de leishmaniose tegumentar americana na população pediátrica no estado do Tocantins, de 2009 a 2019. *Revista de Patologia do Tocantins*, v. 9, p. 41, 2022. doi: 10.20873/uft.2446-6492.2022v9n1p41.
- LIMA, J.R. Estudo prospectivo de pacientes com leishmaniose tegumentar Americana em Manaus (AM): fatores imunológicos envolvidos no curso terapêutico com antimonial pentavalente [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2017.
- NASCIMENTO, T.G.L. *et al.* Povos indígenas em risco: prevalência étnica e regional da leishmaniose tegumentar no Brasil. *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*, v. 9, p. 862, 2021. doi: 10.16891/865.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. *Leishmanioses: informe epidemiológico nas Américas*. Washington: Organização Pan-Americana da Saúde, 2019.
- REGO, J.R.B.O. *et al.* Leishmaniose tegumentar americana: características epidemiológicas dos últimos 10 anos de notificação. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, p. 751, 2023. doi: 10.36557/2674-8169.2023v5n3p751-765.
- SANTOS, G.R.A.C. *et al.* Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose tegumentar americana no Brasil. *Enfermagem em Foco*, v. 12, 2021. doi: 10.21675/2357-707X.2021.v12.n5.4705.
- SILVA, F. *et al.* Caracterização epidemiológica da leishmaniose tegumentar americana no município de Jequié-Bahia. *Saúde.com*, v. 19, 2023. doi: 10.22481/rsc.v19i2.11690.
- VARGAS BRASIL, A.M. & FRANCO, A.M.R. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana no Brasil em 2022. *Peer Review*, v. 5, p. 294, 2023. doi: 10.53660/591.prw1604.
- ZACHEK, C.M. *et al.* Complex cutaneous leishmaniasis in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 229, p. 337, 2023. doi: 10.1016/j.ajog.2023.02.027.

## Capítulo 15

# RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO COVID-19: FISIOPATOLOGIA, DESAFIOS E MANEJO CLÍNICO EM IDOSOS

JULIA ALMEIDA FONSECA<sup>1</sup>  
BEATRIZ GARCIA ANGELIM<sup>2</sup>  
FABIANA MAZZELLI ALMEIDA MAIO DE OLIVEIRA<sup>1</sup>  
FÁBIO IPOLITO BORGES<sup>1</sup>  
ROBERTA CALIL DA CRUZ<sup>1</sup>  
GILSON MANHÃES DA SILVA JÚNIOR<sup>1</sup>  
CLAUDIO HENRIQUE PINTO GONÇALVES<sup>1</sup>  
ARTHUR CARVALHAL GONÇALVES<sup>3</sup>  
DANIEL CARVALHAL GONÇALVES<sup>4</sup>  
LUIS ANTONIO RESENDE ARAÚJO<sup>1</sup>  
DANIELLE REZENDE<sup>1</sup>  
DEBORAH LYDIA OLIVEIRA DA SILVA<sup>1</sup>  
ARTHUR DO CANTO BRAGA<sup>1</sup>  
LUCAS LYSANDRO GOMES BAINHA<sup>14</sup>  
CAMILA SILVEIRA RAPOSO KIFFER<sup>15</sup>

1. Discente - Medicina na Faculdade Metropolitana São Carlos.
2. Discente - Medicina na Universidade Nove de Julho Campus São Bernardo.
3. Discente - Medicina na Universidade Iguaçu Campus V Itaperuna.
4. Discente - Medicina na Multivix Cachoeiro.

*Palavras-chave*

*Covid-19; Idosos; Fisiopatologia.*

## INTRODUÇÃO

A Covid-19, doença causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, emergiu inicialmente na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019. Este agente patogênico pertence à família dos já conhecidos, coronavírus, comumente relacionados à sua capacidade de causar de resfriados comuns até síndromes respiratórias graves, como a SARS e a MERS. A rápida disseminação do SARS-CoV-2 resultou em uma pandemia de proporções sem precedentes, afetando milhões de indivíduos em praticamente todas as nações do globo (CAMPOS *et al.*, 2020).

O impacto global da Covid-19 abrangeu não apenas a saúde pública, mas também as esferas social, econômica e política. No âmbito da saúde, a pandemia revelou as fragilidades e os pontos de inflexão dos sistemas de saúde em todos os países, evidenciando a necessidade de respostas rápidas e coordenadas para conter surtos de doenças infecciosas. A elevada taxa de transmissibilidade do vírus, associada à sua capacidade de causar complicações respiratórias severas, iniciou uma sobrecarga hospitalar e de unidades de terapia intensiva, resultando em uma crise sanitária de grandes proporções (CAMPOS *et al.*, 2020).

Socialmente, a pandemia impôs medidas de distanciamento físico, quarentenas e *lockdowns*, modificando radicalmente o cotidiano das populações, onde, apesar das medidas necessárias para controle da disseminação viral, repercussões psicológicas significativas foram descompensadas nesse momento, exacerbando e gerando problemas de saúde mental em diversos indivíduos (CAMPOS *et al.*, 2020).

Economicamente, a Covid-19 desencadeou uma recessão global, com impactos adversos sobre o emprego, produção industrial e comércio internacional. Governos ao redor do mundo implementaram pacotes de estímulo econômico

e políticas fiscais expansivas na tentativa de mitigar os danos financeiros e sustentar as economias nacionais, porém, ainda assim, não foi o suficiente para retornar ao que era anteriormente à pandemia (RAMOS *et al.*, 2020).

Na esfera política, grandes desafios de governança foram gerados ou exacerbados, o que exigiu uma liderança eficaz para coordenar respostas de saúde pública, garantir a distribuição equitativa de recursos médicos e vacinas, e comunicar claramente com a população para fomentar a adesão às medidas preventivas (RAMOS *et al.*, 2020).

A fisiopatologia da Covid-19 é complexa e ainda não totalmente compreendida, envolvendo uma interação intrincada entre o vírus SARS-CoV-2 e o sistema imunológico humano. O SARS-CoV-2 infecta células humanas ligando-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presente em grande quantidade nas células do trato respiratório, mas também encontrado em outros sistemas, regulando funções específicas de cada um, como sistema cardíaco, renal e entérico (SCHOLZ *et al.*, 2020).

O prognóstico a partir da infecção pode variar amplamente, desde casos assintomáticos até síndromes graves respiratórias e óbitos. Em diversos pacientes, a resposta imunológica inata possui capacidade de controle viral, porém, em outros, uma resposta imunológica exacerbada, conhecida como "tempestade de citocinas", caracterizada pela liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias, pode ocorrer. Tal modulação imunológica pode gerar danos significativos aos tecidos orgânicos, como sistema vascular e respiratório, levando à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos e, em casos graves, morte (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Nos idosos, diversos fatores fisiopatológicos corroboram para uma sintomatologia mais

grave da Covid-19, como a imunossenescência, que é definida como um declínio progressivo da função imunológica, resultando em uma resposta menos eficaz imunológica. Paralelamente, indivíduos mais idosos frequentemente apresentam inflamação crônica de baixo grau, advinda de diversos fatores, como hipertensão arterial crônica, diabetes, alimentação desbalanceada e falta de sono, o que predispõe a uma resposta inflamatória mais intensa e desregulada durante o curso das infecções (SILVA *et al.*, 2021).

A presença de comorbidades comuns em idosos, como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e pulmonares, podem agravar ainda mais o quadro clínico, uma vez que não só aumentam o risco de complicações graves, como podem ser exacerbadas pela infecção viral. Um exemplo claro disso é a partir da hipertensão ou diabetes mellitus, que estão frequentemente associadas a disfunção endotelial, agravando a microangiopatia e a trombose observadas em casos graves de Covid-19 (CAMPOS *et al.*, 2020).

Assim, a combinação de uma resposta imunológica comprometida, inflamação crônica e a presença de comorbidades tornam os idosos particularmente vulneráveis aos efeitos devastadores da Covid-19, sublinhando a necessidade de estratégias de manejo clínico adaptadas e vigilância constante nessa população.

O objetivo deste artigo é explorar a fisiopatologia da Covid-19 em idosos, investigando como o SARS-CoV-2 interage com o sistema imunológico, com foco nos mecanismos de imunossenescência e inflamação crônica que contribuem para a gravidade da doença. Além disso, pretende-se identificar os principais desafios no manejo clínico de idosos com Covid-19, considerando a presença de comorbidades e a resposta imunológica comprometida. Por fim, o artigo propõe estratégias de manejo clínico

adaptadas para essa população, levando em consideração as particularidades da resposta imunológica e a necessidade de vigilância constante.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de maio a agosto de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Medline. Foram utilizados os descritores: Covid-19, idosos, fisiopatologia, vacina. Desta busca, foram encontrados 106 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão 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 30 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A infecção pelo SARS-CoV-2, vírus responsável pela Covid-19, inicia-se quando partículas virais, principalmente por aerossóis, como espirros, adentram o organismo, especialmente através do trato respiratório superior. O vírus utiliza a proteína spike (S) para se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presente na superfície das células epiteliais do trato respiratório, bem como em outros tecidos como vasos sanguíneos, coração, rins e intestinos (SCHOLZ *et al.*, 2020).

A ligação da proteína S ao receptor ACE2 facilita a entrada do vírus na célula hospedeira,

onde o RNA viral é liberado e traduzido, iniciando a replicação viral. Após a entrada do RNA viral na célula, ocorre a tradução em proteínas virais pela maquinaria ribossomal do hospedeiro, seguida da replicação do RNA viral, produzindo novos genomas virais. As novas partículas virais são então montadas no retículo endoplasmático e no aparelho de Golgi, sendo liberadas por exocitose para infectar células vizinhas e perpetuar o ciclo de infecção (SCHOLZ *et al.*, 2020).

A fisiopatologia da Covid-19 é complexa e envolve dano celular direto pela replicação viral, resposta inflamatória e disfunção endotelial, uma vez que a replicação viral dentro das células hospedeiras leva à morte celular direta, especialmente nas células do trato respiratório. A infecção desencadeia uma resposta inflamatória que envolve a liberação de citocinas e quimioquinas, recrutando células imunológicas para o local da infecção (SCHOLZ *et al.*, 2020).

Em alguns casos, essa resposta pode ser desregulada, resultando na "tempestade de citocinas", uma resposta inflamatória excessiva que pode causar dano tecidual severo, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência de múltiplos órgãos. Além disso, o SARS-CoV-2 pode causar disfunção endotelial, levando à formação de microtrombos e coágulos sanguíneos, contribuindo para complicações como tromboembolismo pulmonar e eventos isquêmicos (ALMEIDA *et al.*, 2020).

A resposta imunológica ao SARS-CoV-2 envolve tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. A detecção inicial do vírus pelas células do sistema imunológico inato, como macrófagos e células dendríticas, leva à produção de interferons e outras citocinas pró-inflamatórias que ajudam a limitar a replicação viral e recrutar células imunológicas adicionais para o local

da infecção. Por outro lado, a resposta adaptativa envolve a ativação de linfócitos T e B (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Por conseguinte, os linfócitos T citotóxicos (CD8+) atacam e destroem células infectadas, enquanto os linfócitos T auxiliares (CD4+) coordenam a resposta imunológica, ajudando na ativação de linfócitos B que produzem anticorpos específicos contra o vírus. A partir disso, os anticorpos produzidos pelos linfócitos B se ligam à estrutura viral, impedindo sua entrada nas células e colaborando para sua eliminação pelo sistema imunológico (ALMEIDA *et al.*, 2020).

Nos idosos, a resposta imunológica ao SARS-CoV-2 é frequentemente menos eficaz devido à imunossenescência, um declínio relacionado à idade na função imunológica. Além disso, a presença de inflamação crônica (*inflammaging*) pode exacerbar a resposta inflamatória durante a infecção, aumentando o risco de tempestades de citocinas e danos teciduais severos, na qual a combinação desses fatores, juntamente com a alta prevalência de comorbidades em indivíduos com idades mais avançadas, torna os idosos particularmente vulneráveis a complicações graves da Covid-19 (SILVA *et al.*, 2021).

As comorbidades são condições de saúde adicionais que coexistem com a doença principal; nos idosos, essas condições são particularmente prevalentes e influenciam significativamente a gravidade da Covid-19. Entre as comorbidades mais comuns em idosos estão hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares crônicas e insuficiência renal, onde tais condições preexistentes não só aumentam a suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2, como agravam os desfechos clínicos, resultando em maior mortalidade e complicações severas (SILVA *et al.*, 2021).

A disfunção endotelial gerada pela inflamação crônica de doenças crônicas não transmissíveis, comuns em idosos, pode levar à formação de microtrombos e coágulos, contribuindo para complicações tromboembólicas no Covid-19. Concomitantemente, doenças cardiovasculares preexistentes aumentam o risco de descompensação cardíaca durante a infecção, enquanto doenças pulmonares crônicas, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tendem a exacerbar a insuficiência respiratória causada pelo vírus (FEITOZA *et al.*, 2020).

A gestão de sintomas e complicações da Covid-19 em idosos possui desafios ferrenhos devido a diversas razões, como a apresentação clínica da doença, que pode ser atípica nessa faixa etária, com sintomas menos específicos, como fadiga e confusão, dificultando o diagnóstico precoce (NUNES, 2020).

No manejo clínico da Covid-19 em idosos, várias estratégias terapêuticas são empregadas para tratar tanto a infecção viral quanto suas complicações, como o uso de antivirais, a partir do remdesivir, auxiliando na redução da carga viral e a gravidade da doença, especialmente quando administrados precocemente. Imunomoduladores, como corticosteroides, são frequentemente usados para controlar a resposta inflamatória exagerada e prevenir a tempestade de citocinas. Anticoagulantes são recomendados para prevenir complicações tromboembólicas, que são comuns em pacientes idosos com Covid-19 grave (FERREIRA *et al.*, 2024).

Outro medicamento amplamente utilizado, principalmente em momentos iniciais da pandemia, foi a ivermectina. Tal medicamento possui diferentes mecanismos de ação, como aumentar a resposta imunológica do paciente e diminuir a taxa de replicação viral no organismo do hospedeiro. Tal base teórica foi defendida por diversos profissionais da saúde conceituados, e até mesmo comprovada em estudos *in vitro*, porém,

a resposta *in vivo* não foi satisfatoriamente aceita nos trabalhos feitos a partir da medição sérica de alguns marcadores específicos da infecção e carga viral (PEDROSO *et al.*, 2020).

A vacinação é uma das estratégias mais eficazes para proteção de toda a população, principalmente idosos, contra a Covid-19. Vacinas como as baseadas em mRNA (Pfizer-BioNTech) e as de vetor viral (AstraZeneca, Johnson & Johnson) têm mostrado alta eficácia em prevenir infecções graves e complicações da doença. A vacinação não só reduziu a incidência de casos graves e hospitalizações, mas mostrou diminuição significativa da mortalidade entre os idosos, população consideravelmente mais vulnerável (FERREIRA *et al.*, 2024).

Além disso, a vacinação é crucial para alcançar a imunização de rebanho, protegendo indiretamente aqueles que não podem ser vacinados ou que têm uma resposta imunológica reduzida, como imunodeprimidos ou com condições de saúde específicas. Estratégias para melhorar a resposta vacinal incluem o uso de adjuvantes que potenciam a imunogenicidade da vacina e a administração de doses de reforço para manter a proteção ao longo do tempo (GONÇALVES *et al.*, 2023).

## CONCLUSÃO

A humanização do cuidado se torna essencial na abordagem do tratamento da população idosa com Covid-19, reconhecendo que cada paciente não é apenas um número em estatísticas, mas indivíduos com histórias, necessidades e vulnerabilidades únicas. A implementação de estratégias específicas é imperativa para melhorar a qualidade de vida e a resiliência dessa população.

Primariamente, a vacinação continua a ser a ferramenta mais eficaz na prevenção de casos

graves e na redução da mortalidade contra a infecção pelo SARS-CoV-2. A administração de doses de reforço é crucial para garantir uma imunidade prolongada, especialmente diante de novas variantes do patógeno. Os programas de vacinação devem ser acessíveis, com campanhas educativas claras e direcionadas para aumentar a adesão e minimizar as barreiras ao acesso.

Além da vacinação, é fundamental abordar as comorbidades que exacerbam a gravidade da Covid-19 em idosos, havendo a gestão adequada de doenças crônicas como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares, uma vez

que cada uma delas possui importante fator agravante. Tal método inclui não apenas o tratamento médico regular farmacológico, mas também programas de educação em saúde que incentivem mudanças no estilo de vida, como alimentação balanceada, exercício físico moderado e cessação do tabagismo.

A melhoria geral da qualidade de vida dos idosos também desempenha um papel crucial na mitigação dos efeitos da imunossenescência. Políticas públicas voltadas para o envelhecimento ativo e saudável devem ser implementadas, incluindo a promoção de ambientes de vida seguros e adaptáveis às necessidades dos idosos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, J.O. *et al.* COVID-19: Fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. *Revista Virtual de Química*, v. 12, p. 1464, 2020.
- CAMPOS, M.R. *et al.* Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, e00148920, 2020. doi: 10.1590/0102-311X00148920.
- FEITOZA, T.M.O. *et al.* Comorbidades e Covid-19. *Revista Interfaces*, v. 8, p. 711, 2020. doi: 10.16891/800.
- GONÇALVES, K.C.R. *et al.* Tecnologia, eficácia e efeitos adversos das vacinas para covid-19 disponíveis no Brasil. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, p. 1685, 2023. doi: 10.51891/rease.v9i9.11351.
- PEDROSO, L.A. *et al.* Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v. 2, p. 11, 2020.
- RAMOS, G. *et al.* Orientação política e apoio ao isolamento social durante a pandemia da COVID-19: evidências do Brasil. *Revista de Administração Pública*, v. 54, p. 697, 2020. doi: 10.1590/0034-761220200162.
- SCHOLZ, J.R. *et al.* COVID-19, Sistema renina-angiotensina, enzima conversora da angiotensina 2 e nicotina: qual a inter-relação? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 115, p. 708, 2020. doi: 10.36660/abc.20200653.
- SILVA, C.C. *et al.* Covid-19: Aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, e6542, 2021. doi: 10.25248/reas.e6542.2021.
- TOLLESFBSOLL, T.O., editor. *Biological aging: methods and protocols*. New Jersey: Humana Press, 2007.

## Capítulo 16

# AUMENTO DOS CASOS DE LEPTOSPIROSE FRENTE ÀS ENCHENTES NO RIO GRANDE DO SUL: DESAFIOS E CONDUTAS DOS ÓRGÃOS DE SAÚDE

LEONARDO CORREA SÜFFERT<sup>1</sup>  
ISABELLA HERINGER PADILHA<sup>1</sup>  
BÁRBARA LINDENMEYER WELTER<sup>1</sup>  
GIOVANNA BIRIVA CARVALHO DA SILVA<sup>1</sup>  
RAFAEL WOLFFENBÜTTEL GONÇALVES MEIRELLES<sup>1</sup>  
LUIS PEDRO POSSAP BEIS<sup>1</sup>  
JOÃO ANTÔNIO BOEIRA RUBIN<sup>1</sup>

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

*Palavras-chave*  
*Leptospirose; Enchentes; Quimioprofilaxia.*

## INTRODUÇÃO

Em 2024, o estado do Rio Grande do Sul enfrentou um período grave de enchentes, entre o final de abril e o início de junho, que impactaram profundamente a população gaúcha. Nesse cenário, observou-se um aumento expressivo de casos de doenças infecciosas, com destaque para a leptospirose. Esta enfermidade foi escolhida como foco deste estudo devido à sua elevada incidência em situações de enchentes, caracterizando um padrão epidemiológico preocupante.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma análise abrangente dos aspectos clínicos da leptospirose, aliada a uma análise epidemiológica detalhada e representações gráficas das incidências da doença no estado do Rio Grande do Sul nos últimos anos, buscando estabelecer um padrão atualizado de incidência da patologia. Adicionalmente, o estudo propõe uma revisão sistemática dos principais estudos sobre quimioprofilaxia da leptospirose, abordando, também, as ações implementadas pela Sociedade Brasileira de Infectologia e pelo Ministério da Saúde no contexto das enchentes, sempre à luz das evidências científicas disponíveis.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de 28 de abril a 15 de agosto de 2024, período o qual os impactos das enchentes foram relevantes no estado do Rio Grande do Sul. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed, utilizando o descritor "human leptospirosis". Foram encontrados 2.163 artigos, dos quais 24 foram selecionados após a exclusão arbitrária de artigos que não apresentaram relevância significativa ao contexto da proposta do trabalho, aplicando-se filtros para o período de 2005 a 2024, que foram submetidos a uma leitura minuciosa para a coleta de dados.

Além disso, foram selecionados dados epidemiológicos obtidos junto ao Centro Estadual de Vigilância em Saúde do Rio Grande do Sul, por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), além de dados do E-SUS. Esses dados foram organizados e representados em gráficos de acordo com os resultados obtidos.

No que tange à quimioprofilaxia, foram escolhidos um estudo citado pela Sociedade Brasileira de Infectologia no comunicado feito ao Rio Grande do Sul no período de calamidade e um estudo adicional escolhido arbitrariamente pela equipe, uma vez que este simulava uma condição similar à enfrentada pelo estado gaúcho no ano de 2024.

Os critérios de inclusão envolveram artigos publicados em inglês e português, disponíveis na íntegra e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Artigos que abordavam revisões de quimioprofilaxia foram priorizados, principalmente aqueles que analisavam mais de 20 estudos com métodos diversos. Trabalhos duplicados, resumos, ou que não abordavam diretamente a proposta estudada foram excluídos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Definição

A leptospirose é uma zoonose de distribuição global, predominante nas regiões tropicais, onde infecta aproximadamente um milhão de pessoas anualmente, resultando em cerca de 58.900 óbitos, com uma taxa de letalidade geral de 6,85% (RAJAPAKSE, 2022), já no Brasil, a doença chega a infectar, em média, 3411 pessoas por ano, com cerca de 328 óbitos, de acordo com dados da SINAN. A mortalidade associada à doença varia conforme sua apresentação clínica: na forma não ictérica, a mortalidade é de 0,1%; na forma ictérica, também chamada de doença de Weil, a mortalidade varia entre 5 e 15%;

na síndrome da hemorragia pulmonar, ultrapassa 50% (SEGURA *et al.*, 2005). Sob tal ótica, cerca de 70% dos casos reportados ocorrem em regiões tropicais, como o Sudeste Asiático, o leste da África Subsaariana, o Caribe e a América Latina (PAVLI & MALTEZOU, 2008). Já na realidade brasileira, a região mais afetada é a região Sudeste, com média de 131 casos anuais.

A enfermidade é causada por bactérias do gênero *Leptospira*, com destaque para *Leptospira interrogans*, que são espiroquetas aeróbias de vida livre, caracterizadas por suas extremidades em forma de gancho, medindo entre 6 e 20  $\mu\text{m}$  de comprimento e aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  de diâmetro (RAJAPAKSE, 2022). Essas bactérias apresentam uma estrutura de superfície composta por uma membrana citoplasmática, uma parede celular externa de peptidoglicano e uma bainha de membrana externa constituída por uma bicamada lipídica, conferindo-lhes características tanto de bactérias gram-negativas quanto de gram-positivas (RAJAPAKSE, 2022). As leptospiros são espiroquetas flexíveis, delgadas e altamente espiraladas, possuindo 18 ou mais espiras por célula (DAY, 2024). Morfologicamente, distinguem-se de outras espiroquetas por sua forma característica de "ponto de interrogação" nas extremidades. Esses microrganismos não se coram bem com as colorações laboratoriais convencionais, como a coloração de gram, sendo preferível o uso de microscopia de campo escuro, coloração por impregnação argêntica (prata) ou microscopia fluorescente para sua visualização.

A *Leptospira interrogans* é diferenciada por especificidades bioquímicas e sorológicas, sendo subclassificada em mais de duzentos sorovares (BROOKS *et al.*, 2010). Essas variações derivam da estrutura do envelope externo formado por lipopolissacarídeos, que é o principal fator de classificação das cepas. A alta motilidade dessas bactérias é atribuída aos filamentos axiais, que são feixes de fibrilas que envolvem a célula em uma

espiral, promovendo movimento por meio da rotação desses filamentos, semelhante ao movimento de um saca-rolhas.

### Transmissão

No que tange à transmissão da doença, todos os mamíferos podem servir como vetores, embora os ratos tenham maior destaque, principalmente devido à proximidade desses roedores com populações humanas em centros urbanos com saneamento básico precário (RAJAPAKSE, 2022). Nos ratos, as bactérias habitam os túbulos renais, onde se reproduzem e são constantemente eliminadas pela urina ao longo de meses. Humanos e outros animais podem contrair leptospirose através do contato direto com urina de roedores ou com água e solo contaminados, especialmente quando há lesões na pele que facilitam a penetração da bactéria. Nesse contexto, é importante destacar que, em situações de grandes enchentes, como observado no Rio Grande do Sul em 2024, a disseminação da doença é exacerbada, uma vez que as pessoas acabam tendo um contato mais frequente com águas de esgoto e ambientes insalubres gerados pelos impactos massivos das enchentes.

Ademais, é importante destacar que, até o presente momento, não há estudos robustos que comprovem a infecção por leptospirose através de bebidas envasadas, incluindo a presença de urina em latas de refrigerante. Embora exista uma possibilidade teórica de contaminação, tal cenário só seria plausível na presença de feridas na mucosa oral que poderiam permitir a entrada da bactéria na corrente sanguínea, uma vez que *Leptospira* seria inativada pelo suco gástrico. Portanto, a principal via de contaminação da leptospirose é o contato direto da pele com água ou solo contaminados, especialmente quando há presença de feridas, fazendo com que o ser humano seja o hospedeiro acidental da doença.

### Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da leptospirose são variadas e podem ser confundidas com outras doenças tropicais, como dengue e malária, o que torna essencial a atenção médica aos sintomas e à evolução do quadro clínico (RAJAPAKSE, 2022). Após a entrada da *Leptospira* na corrente sanguínea, a bactéria passa por um período de incubação que varia de 2 a 20 dias, sendo mais comum entre 7 e 12 dias. O curso da leptospirose é classificado em duas fases principais: a fase aguda, ou leptospirêmica, e a fase imune, que pode evoluir para a síndrome de Weil, uma condição caracterizada por manifestações graves e potencialmente fatais, com uma taxa de letalidade de até 50% nos casos evoluídos.

Na fase leptospirêmica, os pacientes geralmente apresentam febre, cefaleia, mialgia, especialmente nas panturrilhas e na região lombar, e sufusão conjuntival, que geralmente surge entre 3 a 4 dias após o início dos sintomas (RAJAPAKSE, 2022). Durante esta fase, o sistema imunológico começa a produzir anticorpos contra a bactéria, o que resulta na diminuição da presença de *Leptospira* no sangue. A produção de anticorpos marca a transição para a fase imune da doença.

A fase imune, que ocorre geralmente após a primeira semana de infecção, é caracterizada por uma resposta imunológica mais robusta, com a produção de anticorpos IgM contra a *Leptospira*, levando à eliminação progressiva da bactéria da corrente sanguínea. Durante essa fase, os organismos tendem a se concentrar em maiores quantidades nos túbulos proximais dos rins e em outros órgãos, sendo eliminados na urina. Dependendo do grau de comprometimento orgânico e da virulência do patógeno, podem surgir manifestações graves, principalmente se as espiroquetas se instalarem nos órgãos parenquimatosos, como fígado e rins, configurando a síndrome de Weil. No fígado, após as bactérias se instalarem no parên-

quima hepático, iniciam-se sintomas devido a hemorragias e necrose tecidual, diminuindo a síntese de fatores de coagulação, albumina e diminuição da esterificação do colesterol, além de aumentar os níveis séricos de bilirrubina, gerando icterícia. Em contrapartida, nos rins, causa danos tubulares pela formação de imunocomplexos, por hipoxemia ou por efeito tóxico direto das leptospiras associado à nefrite intersticial, causando um quadro de lesão renal aguda, característico da leptospirose (CHANCHAROENTHANA *et al.*, 2022). Outrossim, acometimentos cardíacos, como dor no peito, arritmia, alterações ST/T, anomalias de condução, podem ser observados.

Outro órgão frequentemente associado a complicações graves que podem levar ao óbito é o pulmão. O comprometimento pulmonar na síndrome de Weil ocorre em 20 a 70% dos pacientes e, em alguns raros casos, pode ser o sintoma inicial da enfermidade. A gravidade dos sintomas pulmonares varia desde uma tosse não produtiva até insuficiência respiratória severa, podendo ser detectados estertores crepitantes na ausculta, relacionados à hemorragia pulmonar extensiva e à formação de membranas hialinas (BOERTJES *et al.*, 2019). Após o início dos sintomas, a progressão pode ser rápida, e os pacientes podem falecer em menos de 48 horas devido à insuficiência respiratória. A forma hemorrágica da doença apresenta uma taxa de mortalidade que pode alcançar até 60% (BOERTJES *et al.*, 2019). A radiografia torácica precoce é capaz de identificar essas complicações, possibilitando a implementação de intervenções adequadas e reduzindo o risco de complicações adicionais.

Com relação aos exames laboratoriais, utiliza-se uma abordagem combinada de métodos sorológicos e moleculares para casos de suspeita de leptospirose. Amostras de sangue e urina são coletadas para realizar PCR e sorologia (IgM e

IgG), além de cultura de *Leptospira*. Em casos específicos, pode ser necessária a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) por PCR em suspeitas de envolvimento neurológico. Após 7 a 14 dias, um segundo teste sorológico é realizado para verificar um aumento de quatro vezes no título de IgG, o que confirma a infecção ativa.

Um PCR positivo confirma a leptospirose, mas um PCR negativo não a exclui. A sorologia positiva pode indicar infecção passada, sendo crucial acompanhar a variação dos títulos de IgG para um diagnóstico preciso.

Outros exames, como hemograma, testes de função renal e hepática, e análise de urina são realizados para avaliar o impacto sistêmico da doença.

**Figura 16.1** Radiografia de tórax



**Legenda:** Observa-se hemorragia alveolar em paciente com leptospirose. **Fonte:** RAZUK FILHO *et al.*, 2016.

### Condutas

O tratamento antimicrobiano para a leptospirose pode variar dependendo do estágio em que a doença se encontra. Para casos leves, sem complicações, recomenda-se, em adultos, o uso de doxicilina 100 mg de 12 em 12 horas por um período de 7 dias ou azitromicina 500 mg oral por 3 dias. Para a fase grave, com acometimento de outros órgãos pode-se utilizar a administração intravenosa de antibióticos: penicilina G 1,5 milhões de

unidades a cada 6 horas ou ceftriaxona 1 g duas vezes ao dia por 7 dias (RAJAPAKSE, 2022).

Por outro lado, é essencial monitorar a ingestão de fluidos e a produção urinária dos pacientes. A ingestão de líquidos deve ser ajustada com base na avaliação clínica da hidratação. Pacientes em estado crítico, que apresentam instabilidade hemodinâmica, comprometimento respiratório, hemoptise, diminuição da consciência ou outros sinais de disfunção orgânica, devem ser tratados em unidades de alta dependência ou unidades de terapia intensiva. Aqueles que necessitam de cuidados intensivos devem seguir os protocolos e diretrizes estabelecidos para o manejo crítico. Nesse sentido, o suporte ventilatório mecânico pode ser necessário, especialmente em situações de hemorragia pulmonar e síndrome do desconforto respiratório agudo (RAJAPAKSE, 2022).

Outro ponto que merece destaque é que a administração de corticosteroides em altas doses para o tratamento da leptospirose não é suportada por artigos científicos robustos, e seu uso rotineiro não é recomendado, devido à baixa comprovação de benefícios (RAJAPAKSE, 2022).

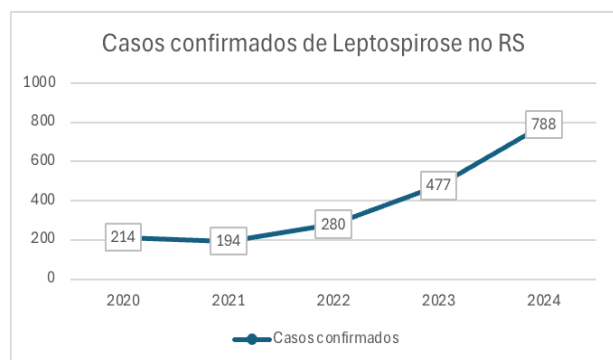
### Epidemiologia no Rio Grande do Sul em 2024

Em 2024, o estado do Rio Grande do Sul enfrentou enchentes significativas decorrentes de uma combinação de fatores climáticos extremos e eventos meteorológicos intensos. Durante este período de enchente, o alagamento das cidades do Rio Grande do Sul criou condições facilitadoras da disseminação da leptospirose, visto que esta é uma doença infecciosa transmitida direta ou indiretamente através da urina de alguns mamíferos (principalmente dos ratos). Nesse sentido, o contato com a água contaminada alterou de maneira significativa os números de casos

confirmados e óbitos decorrentes da leptospirose.

De acordo com Centro Estadual de Vigilância em Saúde do Rio Grande do Sul, foram confirmados 788 casos de leptospirose no período de 26 de abril a 15 de agosto de 2024, durante as enchentes que atingiram o estado. Esse número representa um aumento de 65,2% em relação aos 477 casos confirmados no ano de 2023, ano também marcado por enchentes no estado gaúcho, e de 181,4% em comparação com os 280 casos registrados em 2022, tendo como base informações obtidas do Sistema Único de Saúde (E-SUS). O aumento significativo de casos em 2024 pode ser atribuído às enchentes ocorridas neste ano, que expuseram um grande número de pessoas ao risco de contaminação pela água contaminada. Além disso, no mesmo período de 2024, foram notificados 7.129 casos de leptospirose, dos quais 788 foram confirmados, 3.497 descartados e 2.844 permanecem em investigação, de acordo com Centro Estadual de Vigilância em Saúde do Rio Grande do Sul. Os casos confirmados representam aproximadamente 11% do total de notificações, indicando que o número de confirmações pode aumentar, já que cerca de 40% dos casos ainda não possuem resultados conclusivos.

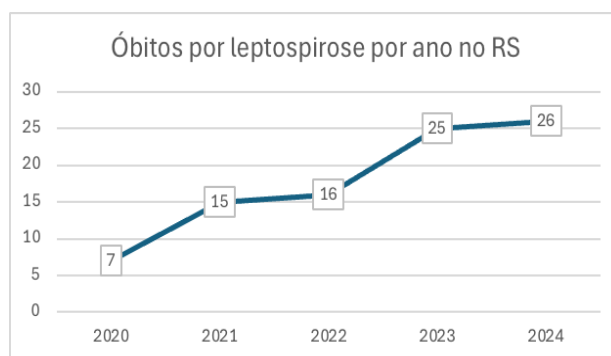
**Gráfico 16.1** Casos confirmados de leptospirose no Rio Grande do Sul entre 2020 e 2024



**Nota:** Dados coletados no dia 15 de agosto de 2024.  
**Fonte:** CEVS/SES-RS e E-SUS.

Em relação aos óbitos, em 2023 foram registradas 25 mortes por leptospirose no estado. Durante o período de enchente de 2024, de 26 de abril a 15 de agosto, o número de óbitos chegou a 26, utilizando dados do Centro Estadual de Vigilância em Saúde do Rio Grande do Sul. Em comparação, 16 óbitos foram registrados em 2022, demonstrando uma tendência de aumento na mortalidade associada à leptospirose, possivelmente relacionada às intensas enchentes recentes. Analisando os óbitos ocorridos no período de enchente em 2024, observa-se que, dos 26 óbitos, apenas um era do sexo feminino, enquanto 25 eram do sexo masculino, sendo que 10 destes ocorreram na faixa etária de 50 a 59 anos. Nenhum óbito foi registrado entre indivíduos com 80 anos ou mais.

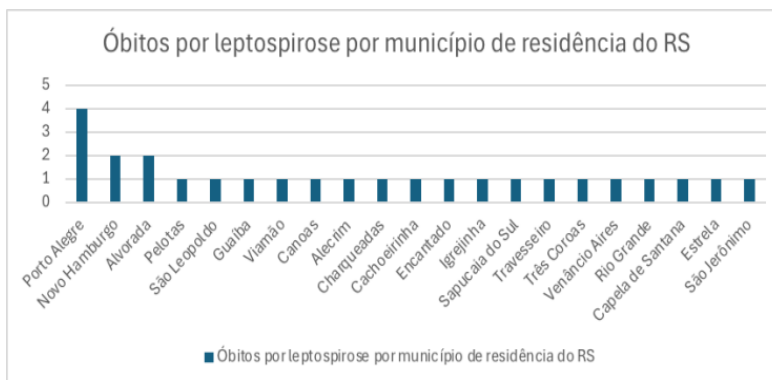
**Gráfico 16.2** Número de óbitos decorrentes de leptospirose entre 2020 a 2024



**Legenda:** Observa-se crescente aumento de leptospirose desde 2020 a 2024. **Nota:** Dados coletados no dia 15 de agosto de 2024. **Fonte:** CEVS/SES-RS e E-SUS.

Analisando-se, por municípios, a capital gaúcha apresenta o maior número de óbitos por leptospirose, totalizando quatro óbitos, seguida por Novo Hamburgo e Alvorada com dois, e as demais cidades com apenas um caso de morte.

**Gráfico 16.3** Óbitos de leptospirose por município



**Nota:** Dados coletados no dia 15 de agosto de 2024. **Fonte:** CEVS/SES-RS.

Os dados referentes aos números de casos confirmados de leptospirose em cada município carecem de informações atualizadas e relacionadas à enchente do Rio Grande do Sul, por isso não foram citados no trabalho.

Outro aspecto importante a ser considerado é que o número de óbitos de leptospirose e de casos confirmados (ainda que não apurados) em cada município pode não refletir de forma precisa a real magnitude do impacto da doença naquela localidade. Devido aos efeitos das enchentes, muitos hospitais municipais sofreram danos significativos, que resultaram frequentemente no fechamento total dessas instituições. Como consequência, muitos pacientes acabaram sendo atendidos e diagnosticados em municípios diferentes daqueles onde ocorreu a exposição ao patógeno. Essa situação dificulta a localização epidemiológica dos casos, podendo comprometer a acurácia dos dados de distribuição geográfica da leptospirose.

### Quimioprofilaxia

A quimioprofilaxia é uma estratégia preventiva contra doenças infecciosas, que utiliza medicamentos para impedir o estabelecimento de infecções por agentes patogênicos. Essa abordagem é amplamente empregada em diversas áreas da medicina, como na profilaxia pré-cirúrgica para evitar infecções pós-operatórias e na prevenção de doenças como malária e HIV. No contexto da

leptospirose, a quimioprofilaxia é um tema amplamente debatido na área da saúde, devido às incertezas quanto à sua viabilidade e eficácia. Neste capítulo, foram analisados dois estudos que buscam fornecer dados que possam ajudar a determinar a eficácia da profilaxia para leptospirose, oferecendo potencial suporte para indivíduos em situações emergenciais, como os habitantes do estado do Rio Grande do Sul durante os períodos de enchentes nos anos de 2023 e 2024.

### Análise do primeiro estudo

O primeiro estudo revisado para análise da eficácia da quimioprofilaxia foi Schneider *et al.* (2017). Este artigo analisa práticas correntes de quimioprofilaxia para leptospirose e utiliza um modelo matemático para avaliar como diferentes cenários influenciam a progressão de surtos. Foram selecionados 26 artigos para a revisão, incluindo 10 estudos quantitativos, duas revisões sistemáticas e 14 artigos classificados em outras categorias. Dentre os fármacos utilizados, a doxiciclina foi o mais frequente.

O artigo é estruturado em duas partes: uma revisão literária sobre o uso de antibióticos como profilaxia e, em seguida, a aplicação do modelo matemático para simular um surto de leptospirose pós-enchente. Dos estudos analisa-

dos, um se destaca pela relevância, dada sua semelhança com a situação ocorrida no Rio Grande do Sul. O estudo não randomizado de Chusri *et al.* (2014) investiga a eficácia da profilaxia em contexto similar ao da enchente de 2014 na Tailândia.

Nesse estudo, 200 mg de doxiciclina foram administrados a residentes afetados pelas enchentes, divididos em dois grupos: aqueles com lesões abertas expostas à água e aqueles sem lesões, mas com exposição de até três horas diárias. A limitação imposta pelo tempo de exposição é considerada uma imprecisão, visto que o risco de infecção aumenta com o tempo de contato, conforme reconhecido pelo Ministério da Saúde do Brasil. Apesar disso, o estudo demonstrou uma eficácia protetora de 92% nos participantes com lesões abertas e 89,2% naqueles sem lesões, mas com exposição à água.

Além deste, outros estudos, como um realizado na Índia em 2010 e outro no Brasil em 1998, também administraram doxiciclina em contextos semelhantes. No entanto, os resultados não foram estatisticamente significativos, evidenciando a inconsistência na eficácia da quimioprofilaxia para leptospirose. Embora o artigo indique um perfil protetivo do fármaco, a validade desse argumento é questionável devido ao pequeno número de participantes em comparação à população afetada no Rio Grande do Sul.

### **Análise do segundo estudo**

O segundo estudo analisado foi Win *et al.* (2024). Este estudo teve como objetivo revisar pesquisas anteriores sobre a quimioprofilaxia contra a leptospirose, visando determinar sua viabilidade e eficácia, considerando, também, os possíveis efeitos adversos do tratamento. Após o processo de seleção dos estudos, que incluiu ensaios clínicos randomizados independentemente do ano de publicação, idioma e formato, foram escolhidos cinco ensaios, totalizando 2.593 parti-

cipantes, com variação de 82 a 1.047 participantes por estudo (WIN *et al.*, 2024). Todos os estudos foram conduzidos em áreas endêmicas de leptospirose, como Brasil, Panamá, Sri Lanka, Irã e Índia, e os participantes foram avaliados quanto ao risco, sem critérios específicos de seleção, sendo uma seleção arbitrária. Tendo em vista a seleção dos países escolhidos para o trabalho, uma situação de enchente, como a ocorrida no estado do Rio Grande do Sul, pode simular uma região endêmica de leptospirose de forma precisa. Entre os ensaios revisados pelo trabalho, as intervenções de controle incluíram profilaxia *versus* placebo, além de profilaxia mediada por doxiciclina *versus* azitromicina. O desfecho primário do estudo foi a mortalidade dos participantes, juntamente com a proporção de eventos adversos graves (excluindo morte, que foi considerada separadamente) e as proporções de casos de leptospirose clinicamente e laboratorialmente confirmados.

O desfecho secundário do estudo foi avaliado por meio de um questionário de qualidade de vida, além da proporção de participantes que apresentaram sintomas adversos não graves, principalmente relacionados ao trato gastrointestinal. Foram considerados, ainda, o risco de viés, a ausência de informações em alguns estudos, a heterogeneidade entre os ensaios, incluindo diferenças na população, as características dos estudos e detalhes das intervenções, bem como possíveis erros de análise. Esses fatores foram essenciais para a obtenção de uma resposta mais confiável.

Os resultados do estudo, no entanto, não foram conclusivos quanto à viabilidade da profilaxia para leptospirose como uma opção de tratamento. Na comparação entre profilaxia antibiótica e o grupo controle inespecífico para diagnóstico clínico ou laboratorial, a certeza das evidências de efeito foi classificada como baixa ou muito baixa (WIN *et al.*, 2024). Além disso,

os resultados da comparação entre doxiciclina e azitromicina também foram insuficientes para determinar uma escolha de tratamento clara.

### **Comparação dos estudos**

Observa-se que ambos os estudos revelam uma significativa escassez de evidências robustas que justifiquem o uso de antibióticos como profilaxia para leptospirose, apesar do primeiro estudo mostrar tendências de atenuação dos estados infecciosos da doença. A discrepância nos resultados dos ensaios é um fator determinante que compromete a obtenção de dados consistentes para análises conclusivas, possivelmente decorrente das variações nas populações estudadas, nos métodos aplicados e nas abordagens analíticas empregadas. Nesse sentido, a quimioprofilaxia para leptospirose emerge como uma intervenção ainda incipiente, marcada pela ausência de estudos rigorosos e dados estatísticos que comprovem sua eficácia de maneira definitiva. Diante disso, a condução de ensaios clínicos adicionais é imperativa, especialmente em um cenário de mudanças climáticas que favorecem a ocorrência de grandes enchentes, circunstâncias que podem, potencialmente, desencadear epidemias de leptospirose.

### **Condutas sanitárias**

Com o agravamento dos impactos catastróficos das enchentes, a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) emitiu um comunicado que, apesar da limitada base de evidências científicas sobre a eficácia da quimioprofilaxia para leptospirose, sugeria que o uso de antimicrobianos poderia ser benéfico para grupos considerados de risco. Estes grupos incluíram: indivíduos que tiveram exposição contínua a águas contaminadas ou alagadiças, com ou sem lesões cutâneas, bem como aqueles que nadaram em áreas alagadas ou ingeriram água contaminada. Em conformidade com

esta recomendação, a SBI aconselhou a administração de quimioprofilaxia para socorristas e para pessoas expostas por períodos prolongados à água, especialmente se apresentassem feridas.

De maneira semelhante, o Ministério da Saúde divulgou um comunicado alinhado com as orientações da SBI, reiterando que, apesar da escassa evidência científica, em razão da situação de calamidade no estado do Rio Grande do Sul, certos grupos com maior risco de infecção poderiam potencialmente se beneficiar da quimioprofilaxia. Os grupos que não foram indicados ao uso de antimicrobianos para profilaxia foram crianças e lactantes, independente do contato com a água.

## **CONCLUSÃO**

O ano de 2024 apresentou um aumento significativo nos casos de leptospirose no estado do Rio Grande do Sul, fenômeno estreitamente ligado às enchentes que assolaram a região. As informações presentes no estudo evidenciam que a intervenção precoce, tanto no tratamento quanto no manejo da doença, está correlacionada com maiores taxas de cura, sublinhando a importância da detecção rápida e do início imediato das terapias adequadas.

Do ponto de vista epidemiológico, observou-se um aumento expressivo nos casos de leptospirose no Rio Grande do Sul em 2024, assim como em 2023, anos em que o estado também foi afetado por enchentes. Esses dados sugerem a confirmação de uma correlação entre a incidência de enchentes e o aumento dos casos de leptospirose. No entanto, no que se refere à análise epidemiológica em nível municipal, as instituições utilizadas para a coleta de dados carecem de informações detalhadas com datas específicas relacionadas ao período das enchentes. Essa limitação impede uma análise mais apro-

fundada sobre a relação temporal entre as enchentes e os casos de leptospirose nos municípios gaúchos. Portanto, são necessários estudos adicionais para compreender melhor essa relação epidemiológica e para aprimorar as estratégias de prevenção da doença no estado.

Quanto à quimioprofilaxia, os estudos analisados revelam uma lacuna significativa no que se refere a evidências científicas robustas que comprovem sua eficácia, especialmente em contextos de grandes enchentes. Dessa forma, há uma necessidade premente de estudos adicionais que explorem a eficácia e segurança dessa medida preventiva.

Adicionalmente, ressalta-se a necessidade de precauções rigorosas no uso da quimioprofilaxia para leptospirose. Conforme observado, essa medida foi recomendada apenas em uma situação de calamidade populacional, não sendo indicada para casos isolados fora de contextos emergenciais. Ademais, é indubitável destacar a importância do controle farmacológico rigoroso no que se refere à quimioprofilaxia, com o objetivo de evitar intoxicações e efeitos adversos em indivíduos que não receberam as devidas indicações, bem como prevenir a escassez dos antimicrobianos necessários para o tratamento, de fato, da leptospirose.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARNACLE, J. *et al.* Leptospirosis as an important differential of pulmonary haemorrhage on the intensive care unit: a case managed with VV-ECMO. *Journal of Intensive Care*, v. 8, 2020. doi: 10.1186/s40560-020-00447-2.
- BOERTJES, E. *et al.* Pulmonary haemorrhage in Weil's disease. *BMJ Case Reports*, v. 13, e227570, 2020. doi: 10.1136/bcr-2018-227570.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Casos e óbitos por leptospirose no Brasil, 2000 a 2024. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leptospirose/publicacoes/casos-e-obitos-2000-a-2024.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 16/2024/CGZV/DEDT/SVSA/MS. Reforça estratégias para a suspeição. Brasília, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-16-2024-cgzv-dedt-svsa-ms/view#:~:text=Refor%C3%A7a%20estrat%C3%A9gias%20para%20a%20suspei%C3%A7%C3%A3o%3E.%20Acesso%20em:%2015%20ago.%202024>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- BROOKS, G.F. *et al.* Jawetz, Melnick y Adelberg: microbiología médica. 26. ed. México: Mc Graw Hill, 2010.
- CHANCHAROENTHANA, W. *et al.* Going micro in leptospirosis kidney disease. *Cells*, v. 11, p. 698, 2022. doi: 10.3390/cells11040698.
- CHUSRI, S. *et al.* Single dosage of doxycycline for prophylaxis against leptospiral infection and leptospirosis during urban flooding in southern Thailand: a non-randomized controlled trial. *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*, v. 20, p. 709, 2014. doi: 10.1016/j.jiac.2014.07.016.
- LIN, C.Y. *et al.* Leptospirosis after Typhoon. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 86, p. 187, 2012. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0518.
- PAVLI, A. & MALTEZOU, H.C. Travel-acquired leptospirosis. *Journal of Travel Medicine*, v. 15, p. 447, 2008. doi: 10.1111/j.1708-8305.2008.00257.x.
- RAJAPAKSE, S. Leptospirosis: clinical aspects. *Tropical Medicine Clinical Medicine*, v. 22, p. 14, 2022. doi: 10.7861/clinmed.2021-0784.
- RAZUK FILHO, M. *et al.* Hemorragia pulmonar resultante de leptospirose. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 18, p. 117, 2016. doi: 10.5327/z1984-4840201621876.
- RIO GRANDE DO SUL (Estado). Secretaria da Saúde. Leptospirose. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/leptospirose>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- SCHNEIDER, M. *et al.* The use of chemoprophylaxis after floods to reduce the occurrence and impact of leptospirosis outbreaks. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 14, p. 594, 2017. doi: 10.3390/ijerph14060594.
- SEGURA, E.R. *et al.* Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden. *Clinical Infectious Diseases*, v. 40, p. 343, 2005. doi: 10.1086/427110.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA - SBI. Nota Técnica Conjunta: Indicações de quimioprofilaxia na leptospirose. Disponível em: <https://infectologia.org.br/2024/05/06/nota-tecnica-conjunta-indicacoes-de-quimioprofilaxia-na-leptospirose/>. Acesso em: 26 ago. 2024.
- WIN, T.Z. *et al.* Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 3, 2024. doi: 10.1002/14651858.CD014959.pub2.

## Capítulo 17

# IMPACTO MULTISSISTÊMICO DA FEBRE REUMÁTICA: DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO

MARCOS IDALINO COSTA GUASSELLI<sup>1</sup>  
GIANNE RODRIGUES TESCH<sup>1</sup>  
LUIZE DE MORAES FRITZEN<sup>1</sup>  
JOÃO PAULO BEILNER HOLZ<sup>1</sup>  
RODRIGO DA ROCHA HESS<sup>1</sup>  
EDUARDA DOS SANTOS TEIXEIRA<sup>1</sup>  
MARIA EDUARDA CÉZAR KOLLET<sup>1</sup>  
JÚLIA CYPRIANO TOMASIAK<sup>1</sup>  
ISADORA DE ARAÚJO PEREIRA<sup>1</sup>  
EDUARDA MORARI JESKE<sup>1</sup>  
ANA PAULA MARÇAL COPETTI LEITE<sup>1</sup>  
PEDRO LUCAS BEILNER HOLZ<sup>1</sup>  
RAFAELA ZELL<sup>1</sup>  
MARIANA AVANCINI TROIS MÜLLER<sup>1</sup>

1. Discente do Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

*Palavras-chave*  
Autoimunidade; Febre Reumática; Reumatologia.

10.59290/978-65-6029-161-4.17

**EP** EDITORA  
**PASTEUR**

## INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) é uma resposta imunológica anormal a infecções por estreptococo do grupo A (GAS), geralmente manifestada como faringoamigdalite. Embora seja mais comum em crianças, a FR pode ocorrer em qualquer idade e, quando não tratada adequadamente, pode levar a complicações significativas, como a doença cardíaca reumática (DCR). O tratamento da FR envolve a erradicação do GAS, manejo dos sintomas e profilaxia secundária para prevenir recorrências, sendo essencial a garantia de diagnóstico e tratamento precoces para evitar complicações (KARTHIKEYAN & GUILHERME, 2018).

Historicamente, a febre reumática foi uma das principais causas de mortalidade e morbidade infantil nos séculos XIX e XX, antes da introdução dos antibióticos. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a FR continua a ser um problema significativo em regiões com acesso limitado aos cuidados de saúde, especialmente em países em desenvolvimento (KARTHIKEYAN & GUILHERME, 2018). Globalmente, a incidência da febre reumática diminuiu consideravelmente em países desenvolvidos, mas permanece alta em áreas com condições socioeconômicas desfavoráveis. Nessas regiões, a superlotação e a falta de acesso a tratamentos eficazes continuam a facilitar a disseminação do GAS.

Embora a profilaxia primária com antibióticos tenha reduzido significativamente a incidência de novos casos de FR, a erradicação completa da doença ainda enfrenta desafios, dentre eles a adesão a regimes de tratamento prolongados e o diagnóstico precoce, especialmente em populações vulneráveis.

Este trabalho tem como objetivo revisar, de forma abrangente, a febre reumática, abordando epidemiologia e fisiopatologia, manifestações

clínicas, diagnóstico, complicações e estratégias de prevenção e tratamento. A análise visa destacar os avanços recentes no manejo da doença e identificar lacunas no conhecimento atual que possam guiar futuras pesquisas e intervenções clínicas.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de junho a agosto de 2024, a partir de buscas na base de dados PubMed e suportada por bases teóricas do Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2ª edição). Para a busca, foram utilizadas as palavras-chave “rheumatic fever” e “immunity”. Foram obtidos 570 resultados, então submetidos aos critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados nos últimos 20 anos (entre 2004 e 2024). Os critérios de exclusão foram: artigos sem relação com o assunto a ser analisado e que não abordavam a temática estudada.

A partir da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi realizada a seleção dos artigos de acordo com as preferências e objetivos do estudo. Restaram 15 artigos, que foram analisados para a coleta e interpretação dos dados. Os dados extraídos dos artigos selecionados foram organizados em categorias temáticas, permitindo uma compreensão mais aprofundada dos aspectos relacionados à epidemiologia, fisiopatologia, sintomas, complicações, diagnóstico, prevenção e tratamento da febre reumática.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Epidemiologia

Ao redor do mundo, estima-se que mais de 30 milhões de pessoas sejam afetadas por doenças decorrentes da infecção pelo estreptococo

do grupo A, sendo uma delas a febre reumática aguda. A maior incidência da FRA em regiões menos favorecidas economicamente é explicada por uma junção de fatores ambientais e sociais (NOONAN *et al.*, 2013).

Nos Estados Unidos, a incidência anual de FRA é de 1 por 10 mil, em comparação com uma incidência anual na Índia de 5 por 10 mil. Além disso, a população indígena australiana tem uma das maiores taxas de incidência relatadas, variando de 150 a 380 casos por 100 mil crianças de 5 a 14 anos (PARNABY *et al.*, 2010).

Ambientes com superlotação (dormitórios, quartéis, creches) favorecem a transmissão de GAS, que ocorre por meio de saliva, através de mãos com estreptococos e que não são higienizadas, ou através de contato físico direto com lesões na pele. Regiões com limitado acesso a saneamento básico e serviços de saúde também apresentam alta incidência de FRA (JAINE *et al.*, 2011).

A importância do acesso adequado aos cuidados de saúde primários, que oferecem a oportunidade de tratar eficazmente faringites e infecções de pele causadas por estreptococo do grupo A para reduzir casos de FRA, é reforçada por achados de estudos. A ampla disponibilidade de clínicas de cuidados abrangentes e acessíveis em Cuba, por exemplo, coincidiu com reduções significativas nas taxas de FRA no país (NORDET *et al.*, 2008).

### **Fisiopatologia**

A fisiopatologia da FRA é caracterizada por uma resposta imunológica anômala em indivíduos geneticamente predispostos à infecção por estreptococos do grupo A, desencadeada pelo mimetismo molecular entre antígenos do GAS e autoantígenos. Essa resposta imunológica geralmente se manifesta de 2 a 4 semanas após a

infecção inicial pelo GAS (KARTHIKEYAN & GUILHERME, 2018).

O mimetismo molecular consiste na falsa percepção de antígenos próprios, que são confundidos com os antígenos do GAS e atacados pelo sistema imune do hospedeiro. A parede celular do GAS contém proteínas de superfície M, T e R, bem como ácido lipoteóico, que estão envolvidos na adesão bacteriana às células epiteliais. A proteína M é a estrutura antigênica mais importante da bactéria e compartilha homologia estrutural com proteínas humanas, como miosina cardíaca, tropomiosina, queratina, laminina, vimentina e proteínas valvares, o que explica as manifestações da FRA em locais como articulações e valvas cardíacas. Dados acumulados indicam que as características biológicas do GAS, com afinidade pela garganta, estão relacionadas ao número de tipos de proteína M e ao compartilhamento de epítomos com tecidos cardíacos humanos (OHASHI *et al.*, 2024).

### **Sintomas**

Os sintomas da FRA têm início, normalmente, de duas a três semanas após a infecção por estreptococos do grupo A. Entre os sintomas, os mais prevalentes são a poliartrite migratória, presente em 60-80% dos pacientes, a cardite, em 50-80%, a coreia de Sydenham, de 10-30%, os nódulos subcutâneos, em até 10%, e o eritema marginado, em menos de 6% (GEWITZ *et al.*, 2015). A artrite associada à febre reumática é um dos primeiros sintomas e está presente em grande parte dos pacientes. A descrição clássica refere o padrão de poliartrite migratória e assimétrica envolvendo grandes articulações, como joelhos, tornozelos, cotovelos e punhos. No entanto, a poliartrite tem sido menos comum, sendo monoartrite e artralguas os sintomas mais comuns. Esse sintoma apresenta

boa resposta aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (ARVIND & RAMAKRISHNAN, 2020).

A cardite associada à febre reumática pode envolver o pericárdio, epicárdio, miocárdio e endocárdio. A principal manifestação da inflamação no coração é o envolvimento do endocárdio com apresentação de valvite, especialmente nas válvulas aórtica e mitral. Usualmente, inicia-se 3 semanas após a infecção por GAS. Os pacientes podem ter febre alta, dor no peito e taquicardia e o diagnóstico é feito por meio da ausculta de sopros cardíacos. Regurgitação mitral é a forma mais típica de valvite na febre reumática. Pericardite ocorre em até 10% dos pacientes, podendo apresentar dor no peito e atrito pericárdico. O dano às válvulas cardíacas pode ser progressivo e crônico, resultando em insuficiência cardíaca (GEWITZ *et al.*, 2015).

A coreia de Sydenham é uma desordem neurológica que consiste em movimentos involuntários, rápidos e abruptos, fraqueza muscular e que afeta mais comumente as mulheres. É uma manifestação tardia da febre reumática, podendo ocorrer até 6 meses após a infecção por GAS. Consiste em movimentos involuntários que podem ser assimétricos (hemicoreia), caretas faciais, inquietação e labilidade emocional. Os pacientes podem apresentar perda da habilidade de escrever, incapacidade de se alimentar e marcha instável que pode causar quedas. Os movimentos coreicos reduzem com o sono (WEBB *et al.*, 2015).

O eritema marginado manifesta-se como um exantema indolor com bordas irregulares e centro claro, presente do tronco às extremidades proximais, mas não na face. Pode ser de difícil detecção em indivíduos com pele mais pigmentada (GEWITZ *et al.*, 2015).

Os nódulos subcutâneos são lesões firmes e indolores que vão de alguns milímetros até 2 cm

de diâmetro. São vistos em menos de 10% dos pacientes com febre reumática e ocorrem sobre as superfícies extensoras dos cotovelos, punhos, joelhos e tornozelos e, ocasionalmente, tendão de Aquiles e coluna vertebral. Costumam aparecer depois das primeiras semanas da doença. Essa manifestação é frequentemente encontrada em associação com a cardite (WEBB *et al.*, 2015).

Outras manifestações da febre reumática incluem febre ( $\geq 38,5$  °C) e outras manifestações sistêmicas, como anorexia e mal-estar, mas não são específicas.

### Complicações

A complicação mais grave descrita em estudos da febre reumática aguda é a cardite reumática. Esta condição crônica é caracterizada por lesões valvares que, inicialmente, provocam insuficiência valvar, a qual evolui para estenose valvar, podendo, conseqüentemente, gerar quadros de insuficiência cardíaca congestiva e até casos de arritmia. A doença cardíaca reumática (DCR) é um grande fardo nos países em desenvolvimento, onde causa a maior parte da morbidade e mortalidade cardiovascular em jovens, resultando em cerca de 250 mil mortes por ano em todo o mundo (MARIJON *et al.*, 2012).

A coreia de Sydenham é uma complicação neurológica que leva a movimentos involuntários, irregulares e descoordenados que acometem principalmente face, mãos e pés, sendo tipicamente um lado do corpo afetado e melhora durante o sono. A FRA pode levar a outras complicações inespecíficas, sendo essencial o acompanhamento médico e o tratamento para melhora de prognóstico a longo prazo, já que afetam diretamente a qualidade de vida dos pacientes.

## Diagnóstico

O diagnóstico da FRA é essencialmente clínico, baseado em uma infecção por estreptococo do grupo A, seguido pela sintomatologia clínica estabelecida nos Critérios de Jones Atualizados, que costumam aparecer de 2 a 4 semanas após a infecção. Nesse contexto de classificação, populações consideradas de baixo risco apresentam uma taxa de incidência de FRA de  $\leq 2$  por 100 mil crianças em idade escolar, enquanto populações de risco intermediário e elevado têm uma incidência de FRA superior a 2 a cada 100 mil. Para diagnosticar um episódio inicial de FRA em qualquer grupo de risco, é necessário observar a presença de dois critérios maiores ou um critério maior junto com dois menores, seguindo o **Quadro 17.1** (SZCZYGIELSKA *et al.*, 2018).

**Quadro 17.1** Critérios diagnósticos da febre reumática (Critérios de Jones - 2015)

| Major criteria                                                                                                                 |                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Low risk population                                                                                                            | High risk population                                                                                                           |
| Carditis (clinical or subclinical)                                                                                             | Carditis (clinical or subclinical)                                                                                             |
| Arthritis – only polyarthritis                                                                                                 | Arthritis – monoarthritis or polyarthritis                                                                                     |
| Chorea                                                                                                                         | Polyarthralgia                                                                                                                 |
| Erythema marginatum                                                                                                            | Chorea                                                                                                                         |
| Subcutaneous nodules                                                                                                           | Erythema marginatum                                                                                                            |
|                                                                                                                                | Subcutaneous nodules                                                                                                           |
| Minor criteria                                                                                                                 |                                                                                                                                |
| Low risk population                                                                                                            | High risk population                                                                                                           |
| Polyarthralgia                                                                                                                 | Monoarthralgia                                                                                                                 |
| Hyperpyrexia ( $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ )                                                                                   | Hyperpyrexia ( $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ )                                                                                   |
| ESR $\geq 60$ mm/h and/or CRP $\geq 3.0$ mg/dl                                                                                 | ESR $\geq 30$ mm/h and/or CRP $\geq 3.0$ mg/dl                                                                                 |
| Prolonged PR interval (after taking into account the differences related to age; if there is no carditis as a major criterion) | Prolonged PR interval (after taking into account the differences related to age; if there is no carditis as a major criterion) |

ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein

**Fonte:** GEWITZ, M.H. *et al.*, 2015.

O diagnóstico de um episódio recidivante de FRA exige dois critérios maiores, ou, um maior e dois menores, ou, ainda, três critérios menores. Além disso, é possível realizar um diagnóstico

presumível de FRA sem recorrer aos Critérios de Jones em pacientes que manifestam coreia de Sydenham (CS) ou cardite subclínica meses após a infecção por GAS. Nesses casos, uma investigação adicional com um ecocardiograma é necessária. Ademais, pacientes que apresentam um critério maior e um critério menor com indícios de uma infecção anterior por GAS também podem ser considerados como possíveis casos de FRA (SZCZYGIELSKA *et al.*, 2018).

## Prevenção e profilaxia

A prevenção da febre reumática está intimamente ligada à identificação precoce e ao controle das infecções estreptocócicas do grupo A, que são a principal causa desencadeante da doença. Uma abordagem eficaz inclui medidas de saúde pública voltadas para a educação da população sobre a importância de procurar atendimento médico ao primeiro sinal de dor de garganta em crianças e adolescentes, o grupo mais vulnerável. Além disso, é crucial implementar campanhas de conscientização sobre a importância da higiene pessoal, como lavar as mãos regularmente, e evitar a propagação de infecções respiratórias em ambientes escolares e comunitários. A vigilância epidemiológica também desempenha um papel fundamental, permitindo a detecção e controle de surtos de faringite estreptocócica que podem preceder a febre reumática. A promoção de ambientes saudáveis e a melhoria das condições de vida, especialmente em áreas endêmicas ou de baixo acesso a cuidados médicos, são estratégias essenciais para reduzir a incidência da febre reumática (CARAPETIS & MCDONALD, 2015).

A profilaxia da febre reumática pode ser dividida em duas etapas principais: profilaxia primária e profilaxia secundária.

- Profilaxia primária: o objetivo da profilaxia primária é erradicar a infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EGA), o

agente responsável pelo desenvolvimento da febre reumática. Para isso, existem algumas opções de tratamento antibiótico. A penicilina G benzatina é frequentemente utilizada e administrada em dose única, variando de 600.000 UI intramuscular (IM) para pacientes com peso inferior a 20 kg e 1.200.000 UI IM para aqueles com peso superior a 20 kg. Outra opção é a amoxicilina, que deve ser administrada por 10 dias na dose de 30-50 mg/kg/dia, por via oral (VO) a cada 8 ou 6 horas em crianças, e 500 mg VO a cada 8 horas em adultos. Além disso, a penicilina V pode ser utilizada em uma dosagem de 25-50.000 U/kg/dia, por via oral (VO) a cada 8 ou 12 horas, durante 10 dias. Para adultos, a dosagem recomendada é de 500.000 U VO a cada 8 horas por 10 dias. Em casos de alergia à penicilina, alternativas incluem cefalexina ou cefadroxila, que podem ser administradas na dose de 50-100 mg/kg/dia VO a cada 6 horas, ou 30 mg/kg/dia VO a cada 12 horas, respectivamente. Outra alternativa é a clindamicina, que deve ser administrada em uma dosagem de 15-25 mg/kg/dia, por via oral a cada 8 horas, durante 10 dias, com uma dose máxima de 1.800 mg/dia. A azitromicina também pode ser considerada, especialmente em casos de alergia, com uma dose de 20 mg/kg/dia, VO, uma vez ao dia, por 5 dias (dose máxima de 500 mg/dia) (SHINJO & MOREIRA, 2020).

- Profilaxia secundária: enquanto a profilaxia primária busca erradicar a infecção pelo estreptococo do grupo A, a profilaxia secundária tem como objetivo prevenir a recorrência da febre reumática em indivíduos que já tiveram a doença, especialmente aqueles com cardite prévia. As opções incluem a administração de penicilina G benzatina a cada 21 dias, na dose de 600.000 UI IM para pacientes com peso inferior a 20 kg e 1.200.000 UI IM para aqueles com peso superior a 20 kg. Outra opção é a penicilina V, na dosagem de 250 mg por VO a cada

12 horas. Para pacientes que têm alergia à penicilina, a sulfadiazina pode ser utilizada na dose de 500 mg VO uma vez ao dia para pacientes com peso inferior a 30 kg, e 1 g VO uma vez ao dia para aqueles com peso superior a 30 kg. Caso o paciente seja alérgico tanto à penicilina quanto à sulfa, a eritromicina pode ser usada, administrada em uma dose de 250 mg por VO a cada 12 horas. A duração da profilaxia secundária depende de fatores clínicos. Para pacientes sem cardite, a profilaxia deve ser mantida até os 21 anos de idade ou por 5 anos após o último surto. Em pacientes com cardite prévia, a profilaxia deve ser mantida até os 25 anos de idade ou por 10 anos após o último surto. Já em pacientes com lesão valvar residual moderada a grave, a profilaxia deve ser continuada até os 40 anos de idade ou por toda a vida. Pacientes que passaram por cirurgia valvar devem manter a profilaxia por toda a vida (SHINJO & MOREIRA, 2020).

Apesar de décadas de esforços, ainda não há uma vacina licenciada contra o GAS. Se desenvolvida, essa vacina poderia ser uma solução econômica para reduzir a incidência dessas doenças. No entanto, diversos desafios têm dificultado seu desenvolvimento, incluindo obstáculos técnicos e regulatórios, preocupações com a segurança e falta de investimento. Para superar essas barreiras, é necessário priorizar áreas-chave de pesquisa, como a compreensão da imunobiologia do GAS e dos riscos de autoimunidade, o desenvolvimento de modelos animais mais eficazes que imitem a doença humana, a expansão do pipeline de vacinas contra o GAS e o suporte a ensaios clínicos de vacinas (FULURIJA *et al.*, 2023; FAN *et al.*, 2024).

### Tratamento

Quanto ao tratamento da FRA, seu principal objetivo é suprimir o processo inflamatório, fa-

zendo com que haja uma diminuição das repercussões clínicas no coração, articulações e sistema nervoso central, promover alívio dos sintomas, realizar profilaxia contra infecção futura por GAS e promover conhecimento sobre a patologia para o paciente e seus familiares (KARTHIKEYAN & GUILHERME, 2018).

A terapia é realizada com antibióticos, anti-inflamatórios, tratamento da insuficiência cardíaca e início de cuidados contínuos (prevenção secundária e fornecimento de educação). Em pacientes com suspeita de FR em primeiro surto ou recorrência, a avaliação da necessidade de hospitalização varia de acordo com a gravidade dos sintomas apresentados. É indicada a internação hospitalar para FR associada à cardite moderada e grave, artrite incapacitante e coreia grave. Ademais, com o paciente dentro do meio clínico, é possível diminuir o tempo entre a suspeita e o diagnóstico, além de iniciar o tratamento com brevidade e promover educação sobre a doença para o portador e seus cuidadores.

A partir da suspeita clínica de FR, é indicado que seja realizado o tratamento para faringoamigdalite e a erradicação do GAS da orofaringe, a fim de reduzir a exposição antigênica do paciente ao estreptococo. O tratamento é realizado mesmo se as culturas da garganta forem negativas no momento do diagnóstico.

Em pacientes com sintomas de artrite associada à FR, o tratamento se baseia no uso de anti-inflamatórios não esteroides. Possuem um baixo risco de efeitos adversos e são administrados em dose fixa até que haja melhora dos sintomas e diminuição dos marcadores inflamatórios.

Em pacientes com cardite, seus pilares de tratamento são o diagnóstico precoce e a avaliação de gravidade com a ecocardiografia, gestão da insuficiência cardíaca e outras complicações quando presentes, e o início da profilaxia

antibiótica secundária. Em caso de cardite moderada ou grave, pode ser indicado o uso de corticoide, visando redução do tempo de evolução do quadro de cardite, além de melhora do processo inflamatório.

Casos de coreia geralmente são autolimitados e a maioria não requer tratamento além da terapia antibiótica crônica usual para prevenir a recorrência da IRA. Pacientes com comprometimento significativo relacionado à coreia podem ser tratados com medicamentos supressores de coreia e/ou tratamento anti-inflamatório.

Após a realização do tratamento para FR, é necessário avaliar a resposta terapêutica, observando se houve o desaparecimento da febre e das principais manifestações clínicas inicialmente. Também são utilizados os marcadores inflamatórios laboratoriais, como PCR, verificando duas vezes por semana inicialmente e depois a cada uma ou duas semanas até que os níveis tenham se normalizado sem terapia. Quando há normalização dos marcadores inflamatórios é uma indicação de resolução, contudo, um aumento após a redução do tratamento sugere uma recuperação da inflamação. Em pacientes com comprometimento cardíaco, recomenda-se a realização de ecocardiograma, radiografia de tórax e eletrocardiograma 4 semanas após o início do quadro (SHINJO & MOREIRA, 2020).

## CONCLUSÃO

A FRA continua a representar um desafio significativo para a saúde pública, especialmente em regiões de recursos limitados onde a doença ainda causa alta morbimortalidade. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a FRA e suas complicações, como a doença cardíaca reumática (DCR), persistem como problemas críticos para a saúde da população, es-

pecialmente jovem. A falta de uma vacina eficaz contra o GAS e as dificuldades em garantir a adesão à profilaxia com antibióticos contribuem para a continuidade do ciclo de infecção e doença, exacerbando o impacto da FRA em populações vulneráveis e suscetíveis.

Os esforços contínuos para entender melhor a biologia do GAS e os mecanismos relacionados à autoimunidade são cruciais para o desenvolvimento de novas abordagens preventivas e terapêuticas. O suporte a ensaios clínicos e ao desenvolvimento de vacinas é essencial para superar os desafios técnicos e regulatórios que têm dificultado o progresso nesse campo. Além disso, o aprimoramento das estratégias de detecção precoce e tratamento direcionado pode

reduzir significativamente a incidência e as complicações da FR, particularmente em áreas endêmicas.

Em resumo, embora a erradicação completa da febre reumática permaneça um desafio, avanços contínuos na pesquisa, desenvolvimento de vacinas e melhoria dos cuidados preventivos oferecem esperança para a redução substancial da carga global da doença. O compromisso com a pesquisa e o desenvolvimento combinado com uma abordagem integrada de saúde pública são fundamentais para melhorar os resultados de saúde para milhões de pessoas em todo o mundo afetadas por esta doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARVIND, B. & RAMAKRISHNAN, S. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in children. *Indian journal of pediatrics* vol. 87, p. 305, 2020. doi: 10.1007/s12098-019-03128-7.
- CHAKRAVARTY, S.D. *et al.* Acute rheumatic fever and streptococci: the quintessential pathogenic trigger of autoimmunity. *Clinical Rheumatology*, v. 33, p. 893, 2014. doi: 10.1007/s10067-014-2698-8.
- CUNNINGHAM, M.W. Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection. *International Reviews of Immunology* v. 33. p. 314, 2014. doi: 10.3109/08830185.2014.917411.
- FAN, J. *et al.* Recent scientific advancements towards a vaccine against group A streptococcus. *Vaccines*, v. 12, 2024. doi: 10.3390/vaccines12030272.
- FULURIJA, A. *et al.* Research opportunities for the primordial prevention of rheumatic fever and rheumatic heart disease-streptococcal vaccine development: a national heart, lung and blood institute workshop report. *BMJ Global Health*, v. 8,e013534, 2023. doi: 10.1136/bmjgh-2023-013534.
- GEWITZ, M.H. *et al.* Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 131, p. 1806, 2015. doi: 10.1161/CIR.0000000000000205.
- JAINE, R. *et al.* Acute rheumatic fever associated with household crowding in a developed country. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 30, p. 315, 2011. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fbd85b.
- KARTHIKEYAN, G. & GUILHERME, L. Acute rheumatic fever. *Lancet*, v. 392, p. 161, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30999-1.
- MARIJON, E. *et al.* Rheumatic heart disease. *Lancet*, v. 379, p. 953, 2012. doi:10.1016/S0140-6736(11)61171-9.
- NOONAN, S. *et al.* A national prospective surveillance study of acute rheumatic fever in Australian children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 32, p. e26, 2013. doi: 10.1097/INF.0b013e31826faeb3.
- NORDET, P. *et al.* Prevention and control of rheumatic fever and rheumatic heart disease: the Cuban experience (1986-1996-2002). *Cardiovascular Journal of Africa*, v. 19, p. 135, 2008.
- OHASHI, A. *et al.* Streptococcal infection and autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, v. 15, 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1361123.
- PARNABY, M. *et al.* Rheumatic fever in indigenous Australian children. *Journal of Pediatrics and Child Health*, v. 46, p. 527, 2010. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01841.x.
- SHINJO, S.K. & MOREIRA, C. *Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2*. ed. Bauru: Manole, 2020.
- SZCZYGIELSKA, I. *et al.* Rheumatic fever: new diagnostic criteria. *Reumatologia*, v. 56, p. 37, 2018. doi: 10.5114/reum.2018.74748.
- WEBB, R.H. *et al.* Acute rheumatic fever. *BMJ*, v. 351, 2015. doi:10.1136/bmj.h3443.

## Capítulo 18

# ASPERGILOSE EM PACIENTES COM TUBERCULOSE: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

ANA PAULA MARÇAL COPETTI LEITE<sup>1</sup>  
ANA CAROLINA A.R. DIETRICH<sup>1</sup>  
EDUARDA MORARI JESKE<sup>1</sup>  
FERNANDA BAGGIO E SILVA<sup>1</sup>  
GEISA GABRIELLI PESSUTO<sup>1</sup>  
LAUREN FALKENBACH BIERMANN<sup>1</sup>  
MARIANA AVANCINI TROIS MÜLLER<sup>1</sup>  
NATALY CRISTINE SANDRI<sup>1</sup>  
THAINARA VILLANI<sup>1</sup>  
THALES DE FIGUEIREDO KAMIMURA<sup>1</sup>  
RAFAELA ZELL<sup>1</sup>  
MARCOS IDALINO COSTA GUASSELLI<sup>1</sup>  
PEDRO LUCAS BEILNER HOLZ<sup>1</sup>  
GIANNE RODRIGUES TESCH<sup>1</sup>

1. Discente do Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

*Palavras-chave*  
Aspergilose; Tuberculose; Coinfecção.

## INTRODUÇÃO

A aspergilose pulmonar é uma infecção fúngica oportunista e é a mais comum entre as infecções pulmonares causadas por fungos, sendo provocada pelo gênero *Aspergillus*, particularmente a espécie *Aspergillus fumigatus* (MATSUDA *et al.*, 2015). Esta infecção é de grande relevância clínica, pois acomete tanto indivíduos imunocompetentes quanto imunossuprimidos, sendo especialmente prevalente em pacientes com histórico de doenças pulmonares prévias, como a tuberculose, que cria um ambiente propício para a colonização e proliferação do fungo (CHAVES, 2021).

A progressão da aspergilose pulmonar é muitas vezes silenciosa e grave, resultando em altos índices de morbimortalidade (CHAVES, 2021). A formação de cavidades pulmonares devido à tuberculose predispõe os pacientes à colonização por *Aspergillus*, resultando na formação de aspergilomas, ou "bolas fúngicas", que podem causar hemorragias pulmonares graves. Esses fatores tornam a aspergilose uma complicação séria e frequentemente subdiagnosticada em pacientes com tuberculose, exigindo uma abordagem diagnóstica e terapêutica específica e urgente.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática sobre a infecção por *Aspergillus* em pacientes com tuberculose, abordando aspectos relacionados ao diagnóstico, manejo terapêutico e desfechos clínicos. Esta revisão busca compilar e analisar os dados disponíveis na literatura recente para identificar lacunas no conhecimento atual, propor estratégias para um diagnóstico mais precoce e eficaz, e melhorar as abordagens terapêuticas, com vistas a reduzir a mortalidade associada a essa coinfeção.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de junho a agosto de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e em capítulos de livro. Foram utilizados os descritores: pulmonar aspergilosis, aspergilose pulmonar, tuberculosis e tuberculose. Desta busca, foram encontrados 1184 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2014 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram oito artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, patogênese, manifestações clínicas e tratamento da aspergilose pulmonar.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aspergilose é uma doença causada por fungos do gênero *Aspergillus*, que pode se manifestar de forma variada, desde a colonização do trato respiratório até a aspergilose invasiva, que é mais grave e afeta principalmente indivíduos com o sistema imunológico comprometido, como aqueles com neutropenia (DUARTE *et al.*, 2024).

A aspergilose invasiva é caracterizada por infartos hemorrágicos com pouca inflamação, onde as hifas do fungo invadem vasos sanguíneos e septos alveolares, principalmente em pa-

cientes imunossuprimidos com doenças hematológicas. Outra manifestação da doença é a colonização de cavidades preexistentes, como em casos de tuberculose ou bronquiectasia, formando "bolas fúngicas". As hifas do fungo são finas, longas, septadas e formam ângulos agudos (BOGLIOLO FILHO, 2021).

As manifestações clínicas normalmente se assemelham com a tuberculose pulmonar crônica. Por isso, os casos de aspergilose pulmonar podem passar despercebidos em regiões com alta prevalência de tuberculose (MATSUDA *et al.*, 2015). A hemoptise é um dos sintomas mais específicos e graves de aspergilose crônica, sendo apresentada por mais da metade dos pacientes com essa doença e podendo ser fatal, pois, devido ao processo inflamatório, atrito e à erosão do epitélio vascularizado, causado pela bola fúngica, contribui com a frequência da hemoptise (CHAVES, 2021).

O diagnóstico exige a presença de uma ou mais cavidades pulmonares (com ou sem uma bola fúngica) ou nódulos em exames de imagens, evidência direta de infecção por *Aspergillus* (microscopia ou cultura por biópsia), uma resposta imunológica ao *Aspergillus* e exclusão de diagnósticos alternativos, todos os critérios presentes por pelo menos três meses (DENNING *et al.*, 2016).

O tratamento antifúngico para aspergilose pode incluir medicamentos como fluconazol, itraconazol e voriconazol, com os dois últimos sendo fortemente recomendados. No entanto, poucos estudos com alta evidência compararam a eficácia desses fármacos. O tratamento deve ser personalizado com base nos sintomas, achados radiológicos e necessidade de cirurgia. A resposta ao tratamento farmacológico é geralmente lenta, levando, em média, 6 meses (DENNING *et al.*, 2016).

Embora o manejo da aspergilose pulmonar tenha avançado com o desenvolvimento de novas opções antifúngicas, a resistência aos tratamentos continua sendo um desafio significativo. O uso prolongado de antifúngicos, especialmente em ambientes hospitalares, tem contribuído para o surgimento de cepas de *Aspergillus* resistentes, como as resistentes ao voriconazol, que é frequentemente utilizado como tratamento de primeira linha. Essa resistência complica ainda mais o tratamento, exigindo o uso de alternativas terapêuticas mais tóxicas, como a anfotericina B, levando, muitas vezes, a um pior prognóstico (RESENDIZ-SHARPE *et al.*, 2019; VERMEULEN *et al.*, 2017).

O acompanhamento é crucial para avaliar a resposta terapêutica, sendo recomendado o uso de radiografias de tórax a cada 3 e 6 meses após o início do tratamento e continuado até que haja melhora dos sintomas. A melhora radiológica é lenta e observada pela redução de nódulos, consolidações, cavitações e derrame pleural, se presente (DENNING *et al.*, 2016).

A prevalência de aspergilose em pacientes com tuberculose é pouco estudada no Brasil, apesar de ser um dos trinta países com alta carga de tuberculose no mundo. Portanto, conhecer a prevalência de aspergilose nessa população é fundamental para identificar estratégias para o seu diagnóstico, tratamento e redução da mortalidade (CHAVES, 2021).

## CONCLUSÃO

A aspergilose pulmonar representa uma grave complicação para pacientes com tuberculose, particularmente devido ao ambiente propício criado pelas cavidades pulmonares resultantes da infecção tuberculosa. A revisão sistemática realizada neste estudo destacou a complexidade do diagnóstico e tratamento da aspergilose em pacientes com histórico de tuberculose,

evidenciando a necessidade de estratégias mais eficazes para lidar com essa coinfeção.

Os resultados demonstraram que, embora os avanços no tratamento antifúngico tenham melhorado o manejo da aspergilose, a resistência a medicamentos, especialmente ao voriconazol, continua a ser um desafio significativo. Essa resistência não só dificulta o tratamento, mas também aumenta a mortalidade, exigindo a consideração de opções terapêuticas mais tóxicas e a necessidade de monitoramento contínuo.

Além disso, a dificuldade no diagnóstico diferencial entre aspergilose e tuberculose pulmonar contribui para o subdiagnóstico da aspergi-

lose, especialmente em regiões com alta prevalência de tuberculose. O acompanhamento radiológico e clínico prolongado é essencial para avaliar a resposta ao tratamento e ajustar as intervenções conforme a necessidade.

A falta de dados específicos sobre a prevalência da aspergilose em pacientes com tuberculose no Brasil sublinha a necessidade de estudos adicionais para entender melhor a magnitude desse problema. Identificar e implementar estratégias eficazes para o diagnóstico precoce e o tratamento da aspergilose em pacientes com tuberculose é fundamental para melhorar os desfechos clínicos e reduzir a mortalidade associada a essas infecções complexas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BONGOMIN, F. *et al.* Global and multi-national prevalence of fungal diseases: estimate precision. *Journal of Fungi*, v. 3, p. 57, 2017. doi: 10.3390/jof3040057.
- CHAVES, C.E.V. Prevalência de aspergilose pulmonar crônica em pacientes com tuberculose [tese]. Campo Gande: Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2021.
- CHO, S.Y. *et al.* Epidemiology and antifungal susceptibility profile of aspergillus species: comparison between environmental and clinical isolates from patients with hematologic malignancies. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 57, 2019. doi: 10.1128/JCM.02023-18.
- DENNING, D.W. *et al.* Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *European Respiratory Journal*, v. 47, p. 45, 2016. doi: 10.1183/13993003.00583-2015.
- DUARTE, M.I.S. *et al.* Doenças infecciosas: visão integrada da patologia, da clínica e dos mecanismos patogênicos. Porto Alegre: Grupo A, 2024.
- BOGLIOLO FILHO, G.B. Bogliolo: patologia. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021.
- GAVRONSKI, S. *et al.* Diagnóstico laboratorial de aspergilose invasiva: avaliação de métodos moleculares e detecção de antígenos. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 48, p. 96, 2016.
- MATSUDA, J.S. *et al.* Aspergilose pulmonar em pacientes de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa. Manaus, Amazonas. In: OLIVEIRA, L.A. *et al.*, organizadores. Diversidade microbiana da Amazônia. Manaus: INPA, 2015.
- RESENDIZ-SHARPE, A. *et al.* Prevalence of voriconazole-resistant invasive aspergillosis and its impact on mortality in haematology patients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 74,9, p. 2759, 2019. doi: 10.1093/jac/dkz258.
- VERMEULEN, E. *et al.* Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a growing public health concern. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 30, p. 493, 2017. doi: 10.1097/QCO.0000000000000410.

## Índice Remissivo

Adesão ao Tratamento, 90  
Aspergilose, 154  
Autoimunidade, 145

Coinfecção, 54, 98, 154  
Covid-19, 127  
Crispr Cas9, 66

Dengue, 17  
Dermatologia, 8  
Diagnóstico, 38, 75  
Doenças Autoimunes, 75  
Doenças Endêmicas, 117

Edição Genética, 66  
Enchentes, 134  
Enfermagem, 25  
Epidemiologia, 17  
Epidemiologia Descritiva, 117  
Esporotricose, 46

Febre Reumática, 145  
Felinos, 46  
Fisiopatologia, 127

Hanseníase, 8  
HIV, 54, 66, 107

Idosos, 127  
Incidência, 1

Infecção, 59  
Infectologia, 8

Leishmaniose Tegumentar Americana, 117  
Leptospirose, 134  
Lúpus Eritematoso Sistêmico, 38

Micobacteriose, 59

*Pneumocystis*, 107  
*Pneumocystis jirovecii*, 107

Qualidade de Vida, 38  
Quimioprofilaxia, 134

Recidiva, 90  
Reumatologia, 145

Saúde Pública, 46  
Sepse, 25  
SIDA, 59  
Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, 98  
Subnotificação, 17

Tratamento, 75  
Tratamento Diretamente Observado, 1  
Tuberculose, 1, 54, 90, 98, 154

Unidade de Terapia Intensiva, 25