EDITORA PASTEUR

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Organizadores
Guilherme Barroso L. de Freitas
Camilla Castro de Almeida

Imunologia
e
Doenças Infecciosas e Parasitárias

Edição II

Organizadores
Guilherme Barroso L. de Freitas
Camilla Castro de Almeida

EDITORA PASTEUR

2024

2024 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:
Dr. Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)
Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
MSc. Aline de Oliveira Brandão
(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)
Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza
(Universidade Estadual do Centro-Oeste – PR)
MSc. Bárbara Mendes Paz
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Durinézio José de Almeida
(Universidade Estadual de Maringá - PR)
Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira
Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)
Dr. Everton Dias D'Andréa
(University of Arizona/USA)
Dr. Fábio Solon Tajra
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
Grace Tomal
(Universidade Estácio de Sá, Cruzeiro do Sul, Institúto 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; 255 p.; ed. II; il.

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-6029-182-9
https://doi.org/10.59290/978-65-6029-182-9

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

CDD 610
CDU 61

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

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

EDITORA PASTEUR

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Sumário

CAPÍTULO 1 - PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DA AIDS NO MUNICÍPIO DE VÁRZEA GRANDE-MT: UM ESTUDO RETROSPECTIVO DE 2020 A 2023 1

CAPÍTULO 2 - CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE DENGUE NOTIFICADOS NO ESTADO DO PIAUÍ NO ANO DE 2024 E OS CUIDADOS DE ENFERMAGEM AO PACIENTE COM DENGUE 8

CAPÍTULO 3 - SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ: UMA REVISÃO SOBRE MECANISMOS PATOGÊNICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO 14

CAPÍTULO 4 - SISTEMATIZAÇÃO DA ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM EM PACIENTE COM HISTOPLASMOSE 21

CAPÍTULO 5 - ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM EM PACIENTES COM TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE 30

CAPÍTULO 6 - ANÁLISE DOS ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA BRONQUIOLITE POR VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO EM CRIANÇAS: INFECÇÃO, PREVENÇÃO E SAZONALIDADE 38

CAPÍTULO 7 - PROJETO DE INTERVENÇÃO PARA REDUÇÃO DOS CASOS DE SÍFILIS CONGÊNITA NO MUNICÍPIO DE BAURU-SP 45

CAPÍTULO 8 - ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DA TUBERCULOSE EM PATOS DE MINAS-MG: INTERVENÇÃO PAUTADA EM REVISÃO LITERÁRIA 54

CAPÍTULO 9 - ASPECTO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA TUBERCULOSE NA PANDEMIA DE COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 66

CAPÍTULO 10 - IMPACTO DAS DOENÇAS INFECCIOSAS NA MICROBIOTA INTESTINAL 74

CAPÍTULO 11 - A VACINAÇÃO EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS E COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS AUTOIMUNES 81

CAPÍTULO 12 - SOROPREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DE ENCEPHALITOZOON CUNICULI EM COELHOS (ORYCTOLAGUS CUNICULUS) EM MERCADOS DE QUITO, EQUADOR 88

CAPÍTULO 13 - HEPATITE AUTOIMUNE E A PERSPECTIVA FUTURA DOS MEDICAMENTOS 98

EDITORA PASTEUR

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Sumário

CAPÍTULO 14 - ANÁLISE DO IMPACTO DAS ARBOVIROSES EMERGENTES PARA A POPULAÇÃO.....105

CAPÍTULO 15 - DOENÇA ANTI-GBM: REVISÃO ABRANGENTE SOBRE EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS.....113

CAPÍTULO 16 - DOENÇA DE CHAGAS: DESAFIOS NA MORTALIDADE, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO NO BRASIL 122

CAPÍTULO 17 - O IMPACTO DO COMPLEXO TENÍASE-CISTICERCOSE NA SAÚDE ÚNICA.....130

CAPÍTULO 18 - DESAFIOS PARA A PREVENÇÃO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE.....140

CAPÍTULO 19 - ACOMPANHAMENTO EPIDEMIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA EM MUNICÍPIOS DO NORDESTE PARAENSE 147

CAPÍTULO 20 - RAIVA: ASPECTOS DA DOENÇA EM SERES HUMANOS, PANORAMA ATUAL E PERSPECTIVAS PARA UMA POSSÍVEL CURA.....155

CAPÍTULO 21 - HTLV: ASPECTOS VIROLÓGICOS, FISIOPATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....162

CAPÍTULO 22 - DOENÇA DE BERGER: A NEFROPATIA POR IgA.....178

CAPÍTULO 23 - ESCLEROSE MÚLTIPLA: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS NO SÉCULO XXI 190

CAPÍTULO 24 - EFEITOS COLATERAIS E GESTÃO DA TOXICIDADE NAS TERAPIAS CAR-T.....195

CAPÍTULO 25 - MPOX: REVISÃO LITERÁRIA MULTIDISCIPLINAR.....209

CAPÍTULO 26 - COINFECÇÃO HIV-TUBERCULOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....220

CAPÍTULO 27 - AS PRINCIPAIS DOENÇAS AUTOIMUNES 230

CAPÍTULO 28 - AMEBÍASE NO CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO DO BRASIL 242

EDITORA PASTEUR

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 1

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DA AIDS NO MUNICÍPIO DE VÁRZEA GRANDE-MT: UM ESTUDO RETROSPECTIVO DE 2020 A 2023

AIKO TAKEDA MATOS[1]
DANÚBIA LUNARDI[1]
GABRYELLA NICOLY CARVALHO SERRA[1]
JAIRO FRANCISCO DO CARMO[1]
JOÃO PAULO DE SOUSA BARREIRA MASCARENHAS[1]
MARIA FERNANDA MONTEIRO COSTA[1]
PHELIPE SIQUEIRA DE ALMEIDA[1]

1. Discente - Medicina da Universidade de Cuiabá.

Palavras-chave
HIV/AIDS; Epidemiologia; SINAN.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.1

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ocasionada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma enfermidade que aparece após um longo período de incubação do vírus. O HIV atenua o sistema imunológico, com foco em linfócitos T CD4 +, tornando o indivíduo propício a outras infecções. Entretanto, ser portador desse vírus não é análogo a ter AIDS, visto que pessoas soropositivas podem não manifestar sintomas ou não desenvolver a doença por anos. A transmissão do vírus HIV se dá por relação sexual desprotegida com um indivíduo soropositivo, por via anal, vaginal ou oral; acidente com objetos perfurocortantes contaminados; transmissão vertical, quando gestantes não realizam o tratamento através da gestação e/ou profilaxia no parto; e mulheres que estão em amamentação (TEIXEIRA *et al.*, 2022).

Os primeiros registros de AIDS foram nos Estados Unidos, no ano de 1981. No início, suspeitava-se que sexo entre homens que fazem sexo com homem (HSH) e bissexuais seria a possível causa para a deficiência do sistema imunológico. Em 1982, no Brasil, o primeiro caso documentado de soropositividade do vírus HIV foi de um homem jovem com hábitos HSH. Ao final da década dos anos 1980, a proporção de casos entre mulheres aumentou de forma considerável, visto que a transmissão entre heterossexuais sucedeu como via de transmissão principal (CERQUEIRA *et al.*, 2019).

De acordo com o relatório global da UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), em 2022 havia 39 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo (UNAIDS, 2023). No Brasil, segundo o boletim epidemiológico de 2023, de 1980 até junho de 2023, foram detectados 1.124.063 casos de AIDS no Brasil. Especificamente para casos de HIV, o documento informa que de 2007 até junho de 2023, foram notificados 489.594 casos de infecção pelo HIV no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2023).

De acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS, 2023), a transmissão sexual é a principal via de contaminação do HIV, já que cerca de 70% das infecções ocorreram por essa via em 2021 (REIS *et al.*, 2023).

O aumento do risco de infecção está relacionado à carga viral do hospedeiro, e é inversamente proporcional entre pessoas que vivem com HIV em tratamento antirretroviral (TARV) e com níveis indetectáveis da carga viral por 6 meses (REIS *et al.*, 2023).

Todos os casos de infecção pelo HIV e AIDS são de notificação compulsória. Fazem parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, a AIDS, desde 1986, e o HIV, desde 2014 (SILVA *et al.*, 2021).

Portanto, a estratégia primária para prevenir a transmissão do HIV é ofertar a TARV para pessoas que convivem com o vírus, independente do tempo da contaminação e os níveis de CD4, como é preconizado pela Organização Mundial da Saúde e por mais de 750 outras organizações especializadas (REIS *et al.*, 2023).

Os dados do UNAIDS mostram que das 39 milhões de pessoas que convivem com o vírus do HIV, aproximadamente 29,8 milhões estão recebendo o tratamento adequado, outras 1,6 milhões já realizaram o tratamento em 2020, 2021, e 2022. Estima-se que o acesso facilitado ao tratamento já evitou cerca de 20,8 milhões de mortes relacionadas à AIDS nas últimas três décadas (UNAIDS, 2023).

O Brasil, sendo um dos poucos países a oferecer gratuitamente a TARV através do sistema público de saúde, tem observado uma significativa redução na taxa de mortalidade relacionada

ao HIV/AIDS desde 1996, quando a TARV foi implementada de forma universal (LEITE, 2020).

Sabe-se que há uma variação no perfil sociodemográfico de pessoas vivendo com HIV/AIDS, como nível socioeconômico, região geográfica, acesso aos serviços de saúde e prevenção e políticas públicas (ARAÚJO *et al.*, 2023).

O Ministério da Saúde compreende a importância de direcionar políticas públicas e estratégias preventivas, produzindo ações de conscientização e encorajamento do uso de preservativo, que ainda é o método mais eficaz para prevenir a infecção pelo vírus do HIV e, por conseguinte, decrescer o número de hospitalizações e complicações subsequentes da infecção. Por isso, é essencial entender o perfil epidemiológico da AIDS no país (TEIXEIRA *et al.*, 2022).

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo expor as características do perfil sociodemográfico da AIDS no município de Várzea Grande, no estado de Mato Grosso, durante os anos de 2020 a 2023.

MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte retrospectiva, utilizando dados do Data Warehouse – SES-MT: "Notificação Individual (SINAN)", abrangendo os períodos de 2020 a 2023 no município de Várzea Grande-MT.

A população de estudo foi constituída de 727 casos que foram diagnosticados com AIDS, da Unidade Federativa (UF) do Mato Grosso (MT), no período de 2020 a 2023. E como critério de exclusão, registros com dados incompletos para qualquer variável (sociodemográfica e/ou clínica), tendo no banco final, 727 casos.

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); raça (branca, indígena, parda, preta); escolaridade (1° a 4° série incompleta do EF, 1ª a 4ª série incompleta do EF, 4° série completa do EF, 4ª série completa do EF, 5° a 8° série incompleta do EF, 5ª a 8ª série incompleta do EF, analfabeto, educação superior completa, educação superior incompleta, ensino fundamental completo, ensino médio completo, ensino médio incompleto); 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 no DwWeb 727 casos de AIDS. A **Tabela 1.1** demonstra as faixas etárias mais acometidas: 20 a 24 anos (n = 148; 20,36%) e 25 a 29 anos (n = 141; 19,39%). Em relação à raça/cor, as pessoas que se autodeclararam parda (n = 542; 74,55%) foram as mais afetadas. Quanto ao sexo, prevaleceu o sexo masculino (n = 510; 70,15%). Grande parte dos casos notificados foram de pessoas com o ensino médio completo (n = 277; 38,10%) e ensino médio incompleto (n = 135; 18,57%).

Tabela 1.1 Distribuição do número (N) e proporção (%) de notificações, segundo faixa etária, raça/cor e sexo no município de Várzea Grande - MT no período de 2020 a 2023

Variável	N	%
Faixa etária		
15 a 19 anos	41	5,64
20 a 24 anos	148	20,36
25 a 29 anos	141	19,39
30 a 34 anos	128	17,61
35 a 39 anos	77	10,59
40 a 44 anos	73	10,04
45 a 49 anos	53	7,29
50 a 54 anos	31	4,26
55 a 59 anos	17	2,34
60 a 64 anos	8	1,10
65 e +	10	1,38
Raça/cor		
Amarela	3	0,41
Branca	100	13,76
Indígena	3	0,41
Parda	542	74,55
Preta	79	10,87
Sexo		
Feminino	217	29,85
Masculino	510	70,15
Escolaridade		
1° a 4° série incompleta do EF*	13	1,79
1ª a 4ª série incompleta do EF	16	2,20
4° série completa do EF	13	1,79
4ª série completa do EF	10	1,38
5° a 8° série incompleta do EF	39	5,36
5ª a 8ª série incompleta do EF	49	6,74
Analfabeto	10	1,38
Educação superior completa	76	10,45
Educação superior incompleta	53	7,29
Ensino fundamental completo	36	4,95
Ensino médio completo	277	38,10
Ensino médio incompleto	135	18,57
Total	727	100,00

Legenda: EF: Ensino Fundamental. **Fonte**: DwWeb - SES-MT.

Considerando os números de casos de AIDS durante os anos de 2020 a 2023, houve maior proporção no ano de 2022 (n = 186; 25,58%), como é evidenciado na **Tabela 2.2**.

A faixa etária mais afetada foi de 20 a 24 anos (n = 148; 20,36%), seguida pela faixa etária de 25 a 29 anos (n = 141; 19,39%). Juntos, os dois grupos representaram 39,75% de todos os casos notificados. Observou-se uma diminuição progressiva na proporção de casos com o aumento da idade, com 1,38% dos casos ocorrendo em indivíduos com 65 anos ou mais.

A maioria das notificações foram de indivíduos que se autodeclararam pardos (n = 542; 74,55%), seguidos por brancos (n = 100; 13,76%) e pretos (n = 79; 10,87%). As categorias amarela e indígena apresentaram as menores proporções, cada uma com 0,41% dos casos.

Observou-se uma predominância de casos no sexo masculino (n = 510; 70,15%) em comparação com o sexo feminino (n = 217; 29,85%), estabelecendo uma razão de 2,35 homens para cada mulher.

Sobre a escolaridade, observa-se prevalência de notificação de indivíduos com nível de escolaridade ensino médico completo e incompleto, com os dois grupos totalizando 56,67% dos casos. O ensino fundamental (em todas as suas categorias) representou 24,21% dos casos, seguido pela educação superior com 17,74%.

Tabela 1.2 Número (N) e proporção (%) de casos no município de Várzea Grande no período de 2020 a 2023

Ano	N	%
2020	181	24,90
2021	179	24,62
2022	186	25,58
2023	181	24,90
Total	727	100,00

Fonte: DwWeb - SES-MT.

Analisando a distribuição de tempo (**Tabela 1.2**), evidenciou-se que, durante os quatro anos analisados, a média se manteve na faixa de casos. Apesar disso, o ano de 2022 demonstrou maior número de notificações (n = 186; 25,58%), enquanto 2021 registrou o menor número (n = 179; 24,62%).

Os resultados resumem algumas causas de vulnerabilidade relacionada à infecção pelo HIV que foram assistidas através dos casos notificados de AIDS no município de Várzea Grande durante os anos de 2020 a 2023 (SILVA *et al.*, 2021). Foi constatado que pessoas na faixa etária entre 20 a 29 anos são as mais acometidas visto que a AIDS está associada aos indivíduos que estão em idade reprodutiva, sendo a relação sexual desprotegida a principal via de transmissão (TEIXEIRA *et al.*, 2022).

O número de casos de AIDS em pessoas que se consideram da raça/cor parda e branca é justificado pela maior distribuição dessas raças em comparação às demais. Dessa forma, é importante considerar os distintos grupos raciais, considerando a grande miscigenação do Brasil, buscando apurar programas de prevenção para os grupos mais afetados. Salienta-se a carência de capacitação dos profissionais de saúde para aperfeiçoamento no acolhimento, buscando a otimização da fiabilidade na atenção básica (CERQUEIRA *et al.*, 2019).

Indubitavelmente, a transmissão via sexual tem enorme relevância, pois heterossexuais

possuem falsa percepção de segurança baseada na orientação sexual, levando à negligência no uso de preservativos. Essa percepção incita pessoas heterossexuais a terem múltiplos parceiros, sucedendo, similarmente, aumento de casos de contaminação de mulheres. Neste estudo, não foi observada essa correlação, tendo predomínio no sexo masculino, o que diverge da maioria dos estudos (CERQUEIRA *et al.*, 2019).

No Brasil, a epidemia teve início em grupos com alto grau de instrução e com o passar do tempo disseminou-se em pessoas de baixo nível de escolaridade (CERQUEIRA *et al.*, 2019).

Quanto à escolaridade, neste estudo, constatou-se prevalência de indivíduos com ensino médio completo, isto porque o nível elevado de escolaridade estimula a procura por conhecimentos mais robustos ou específicos sobre a patologia, diminuindo a vulnerabilidade e descomplicando a compreensão dos riscos de adoecimento quando essas informações são providas através da mídia, de familiares, organizações e serviços (ALVES, 2022).

Constatou-se uma diminuição dos casos notificados em 2021, ano da pandemia do coronavírus. Essa queda é possivelmente explicada pelo declínio das ações e empregos voltados para prevenção e assistência dirigidas à infecção pela AIDS no período de emergência de saúde pública pós-pandemia (ALVES, 2022).

Apesar do declínio na atenção à saúde da população, dos serviços de testagem e orientação, as providências utilizadas para enfrentar a propagação da Covid-19, especialmente o distanciamento social, podem ter influenciado no ingresso dos indivíduos às unidades de atenção à saúde (ALVES, 2022).

O estudo apresenta algumas limitações relacionadas ao uso impreciso de dados secundários do DwWeb - SES-MT, que podem apresentar falhas e inconsistências que comprometem a precisão dos resultados. O estudo é retrospectivo, o que impede o total controle sobre as variáveis não documentadas, afetando a validade da pesquisa. Além disso, os dados obtidos refletem apenas a situação do município de Várzea Grande do estado de Mato Grosso durante um curto período (2020 a 2023), o que pode não refletir a realidade de outros locais do país e, ao longo do tempo, pode haver modificações nas características das variáveis.

Analisando o considerável número de casos de AIDS no município, nota-se a importância da realização de campanhas e orientações, objetivando a prevenção e, além disso, de uma equipe multiprofissional, para haver a promoção com assistência global ao paciente. Aprimoramento do acesso ao serviço de saúde, qualidade na assistência, diversidade do cuidado e encaminhamento dos grupos vulneráveis asseguram maior qualidade de vida aos pacientes (CERQUEIRA *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Constatou-se que a faixa etária que registrou o maior número de casos foi de jovens adultos. As raças/cores parda e branca foram as mais acometidas e os indivíduos do sexo masculino formaram a maioria dos casos notificados. A concentração dos casos por escolaridade foi no ensino médio completo.

O ano de 2022 obteve grande proporção de casos. Indubitavelmente, é indispensável um olhar mais detalhado e aprofundado para adoção de programas e estratégias de controle que visem a prevenção e controle da AIDS no município. Há a necessidade de futuros estudos acerca do tema objetivando avaliar o verdadeiro impacto da AIDS durante os anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, C.M.S. Perfil sociodemográfico e epidemiológico dos casos de HIV/AIDS antes e durante a pandemia da COVID-19 no município de Niterói/RJ [dissertação]. Niterói: Universidade Federal Fluminense, 2022.

ARAÚJO, I.M.P. *et al*. Perfil sociodemográfico das pessoas vivendo com HIV/AIDS na Paraíba (2010 a 2020). Revista Coopex, v. 14, p. 3291, 2023. doi: 10.61223/coopex.v14i4.370.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico HIV e Aids 2023. Brasília, 2023.

CERQUEIRA, C.S. *et al*. Perfil sociodemográfico e epidemiológico de pacientes com AIDS residentes na região de saúde que compreende o município de Alagoinhas-BA, no período de 2007-2017. Revista de Ciências Médicas e Biológicas. v. 19, p. 78, 2019. doi: 10.9771/cmbio.v1i1.31960.

LEITE, D.S. A AIDS no Brasil: mudanças no perfil da epidemia e perspectivas. Brazilian Journal of Development, v. 6, p. 3, 2020. doi: 10.34117/bjdv6n8-228.

REIS, R.K. *et al*. Amplified HIV transmission risk among people living with HIV in southeast Brazil. Journal of the Association of Nurses in AIDS Care, v. 34, p. 1, 2023. doi: 10.1097/JNC.0000000000000421

SILVA, C.T.L. *et al*. Perfil epidemiológico de gestantes portadoras de HIV/AIDS no Brasil. Revista Interdisciplinar em Saúde, v. 8, p. 122, 2021. doi: 10.35621/23587490.v8.n1.p120-135.

TEIXEIRA, L.G. *et al*. O perfil epidemiológico da AIDS no Brasil. Brazilian Journal of Health Review, v. 5, p. 1982, 2022. doi: 10.34119/bjhrv5n1-174.

UNAIDS. Estatísticas. Disponível em: https://unaids.org.br/estatisticas/. Acesso em: 06 ago. 2024.

UNAIDS. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2023, v. 1, p. 9, 2023.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 2

CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE DENGUE NOTIFICADOS NO ESTADO DO PIAUÍ NO ANO DE 2024 E OS CUIDADOS DE ENFERMAGEM AO PACIENTE COM DENGUE

LUCAS MORAIS SANTANA[1]
RENIZY PEREIRA SANTANA[2]
FRANCISCA ALVES DA SILVA[3]
MICKAELLA OLIVEIRA DA SILVA[3]
LIVYA KARLA BARBOSA DE CARVALHO[3]
MARIA CLARA FERNANDES DOS SANTOS[3]
DARYO DE SOUSA E SILVA[3]
MILENA DOS SANTOS LIMA[3]
DÂMARIS DO NASCIMENTO MENDES[3]
ANTÔNIO GUILHERME JULIÃO LUSTOSA[3]
GABRIEL RENAN SOARES RODRIGUES[4]

1. Enfermeiro – Enfermagem pelo Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA.
2. Enfermeira – Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí – UFPI.
3. Discente – Enfermagem pelo Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA.
4. Enfermeiro - Enfermagem pela Universidade Estadual do Piauí - UESPI; Residente em Saúde da Família pela Universidade Estadual do Piauí - UESPI.

Palavras-chave
Dengue; Cuidados de Enfermagem; Epidemiologia.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.2

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A dengue é uma infecção viral transmitida por artrópodes à população através do mosquito *Aedes aegypti*, expondo uma população de, aproximadamente, 2,5 bilhões de pessoas em todo o mundo. O vírus desta patologia pertence à família dos flavivírus, com componentes responsáveis por outros causadores de Febre do Nilo Ocidental, Zika, Febre Amarela e Chikungunya (SOBRAL & SOBRAL, 2019).

Sabe-se que a dengue é mais frequente em áreas tropicais, mais precisamente no verão, durante ou após períodos chuvosos. Isso ocorre devido ao acúmulo de água em calhas, pneus abandonados e fossas sépticas, fornecendo criadouros convenientes para a proliferação do mosquito (SILVA *et al.*, 2015).

O cenário epidemiológico da dengue é uma preocupação significativa para a saúde pública em muitas regiões do mundo, especialmente em áreas tropicais e subtropicais. Ademais, a dengue é endêmica em mais de 100 países, com maior incidência na América Latina e no Sudeste Asiático (SILVA *et al.*, 2020).

Houve um aumento significativo nos casos de dengue, devido a fatores como urbanização, mudanças climáticas, viagens internacionais e a deficiência no controle de vetores. Desse modo, a Organização Mundial de Saúde (OMS), no que tange à incidência e prevalência, estima a ocorrência de 100 a 400 milhões de infecções por dengue a cada ano, com aproximadamente 96 milhões resultando em doença clínica (SILVA *et al.*, 2020).

A distribuição dos mosquitos vetores é influenciada por fatores ambientais e climáticos, com elevadas temperaturas e chuvas intensas, ocasionando a proliferação dos mosquitos. Os principais vetores são *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, sendo o primeiro o mais eficaz devido à maior facilidade de contato com humanos e ao padrão de transmissão durante o dia (BOHM *et al.*, 2016).

Assim, neste conjunto de circunstâncias, o objetivo deste estudo é conhecer o perfil epidemiológico dos casos de dengue no estado do Piauí no ano de 2024.

MÉTODO

Trata-se de um estudo epidemiológico de caráter descritivo, quantitativo e retrospectivo, que propõe determinar a distribuição de doenças ou condições relacionadas à saúde, segundo tempo, lugar e/ou características dos indivíduos, examinando os novos casos ou a prevalência de casos de dengue no estado do Piauí (LIMA-COSTA & BARRETO, 2003).

Para alcançar os objetivos propostos, foi realizada uma pesquisa com dados secundários com o intuito de identificar os casos de dengue no estado do Piauí. O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa descritiva, pois identifica quais fatores são determinantes e responsáveis pelo comportamento dessas intoxicações (CERVO, 1983).

A coleta de dados foi realizada no mês de maio de 2024 no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), a partir de dados oriundos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), que incluem informações relativas às doenças e agravos à saúde listada de forma nacional por meio das notificações compulsórias no ano de 2024.

A fim de efetuar uma análise eficiente, foram adotadas as variáveis que compõem a ficha de notificação da dengue quanto ao estado do Piauí, ao município de Teresina, de Picos e Parnaíba, quanto à faixa etária, a escolaridade e ao sexo.

A caracterização dos dados foi realizada por meio do programa Excel de Microsoft Office

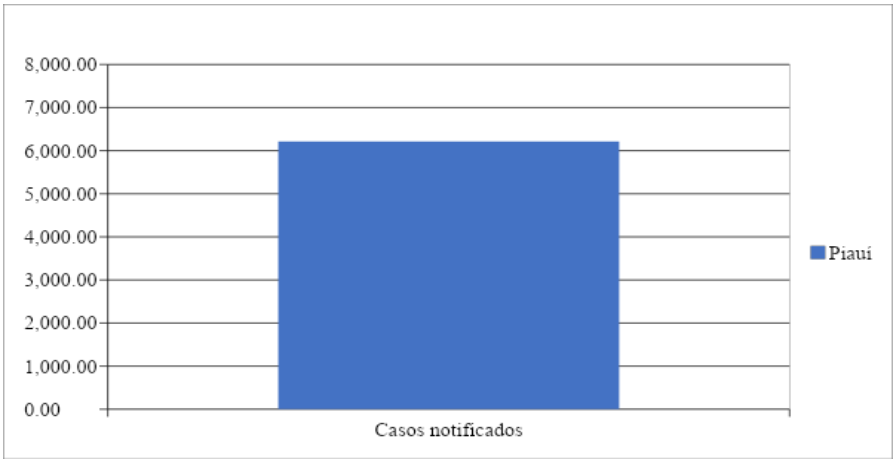
versão 2010. Os dados foram analisados e avaliados de forma minuciosa, por meio de tabelas e gráficos com análises absolutas e relativas.

Ademais, tendo em vista que este estudo utilizou dados secundários para a sua produção, que são disponibilizados de forma pública e alimentados e disponibilizados pelas esferas estaduais e municipais, sem identificação de indivíduos ou envolvidos, não foi necessário obter aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa, conforme as diretrizes e normas estabelecidas na Resolução CNS nº 510/2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o levantamento de dados obtidos por meio do DATASUS/SINAN, houve 6.211 casos de dengue notificados no estado do Piauí no ano de 2024 (**Gráfico 2.1**) até o dia 29 de maio de 2024. Através desse dado, é possível elencar os resultados considerando os municípios de Teresina, Picos e Parnaíba, quanto a faixa etária, escolaridade e sexo mediante números inteiros com auxílio de gráficos e tabelas.

Gráfico 2.1 Casos de dengue notificados no Piauí até o dia 29 de maio de 2024



Fonte: DATASUS/SINAN.

Os dados foram descritos quanto ao total de casos de dengue no estado do Piauí (**Gráfico 2.1**), ao comparativo dos três municípios com maior quantitativo de habitantes (Teresina, Picos e Parnaíba) (**Gráfico 2.2**), ao sexo (**Gráfico 2.3**), à faixa etária (**Tabela 2.1**) e à escolaridade (**Tabela 2.2**).

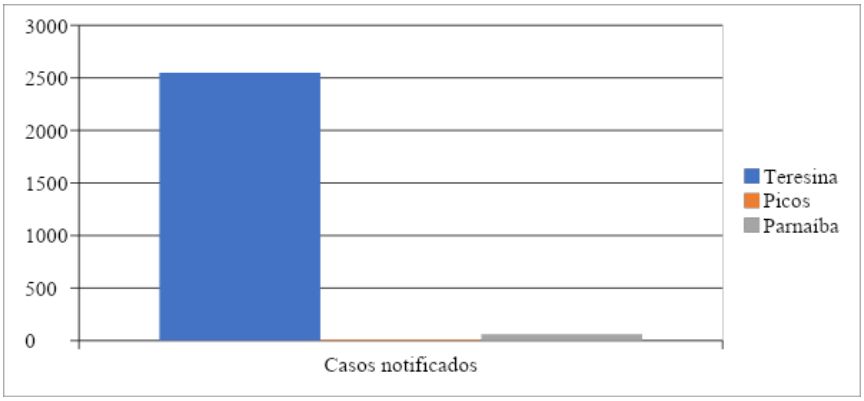
No **Gráfico 2.2**, observa-se que a maioria dos casos de dengue foram notificados na capital piauiense, com 40,95% (2.544). Por outro lado, no município de Picos houve apenas 0,20% (13) e no Município de Parnaíba apenas 1,01% (63) dos casos notificados. Sabe-se que o valor elevado do Município de Teresina é devido ao maior número de habitantes.

Analisando o **Gráfico 2.3**, constata-se que a maioria das notificações ocorreu em pessoas do sexo feminino, com 94,7% (5.887) dos casos.

Na **Tabela 2.1**, é possível analisar a faixa etária dos indivíduos notificados. A maioria das notificações foi em pessoas com 20-39 anos (n = 2.535) e 40-59 anos (n = 1.279).

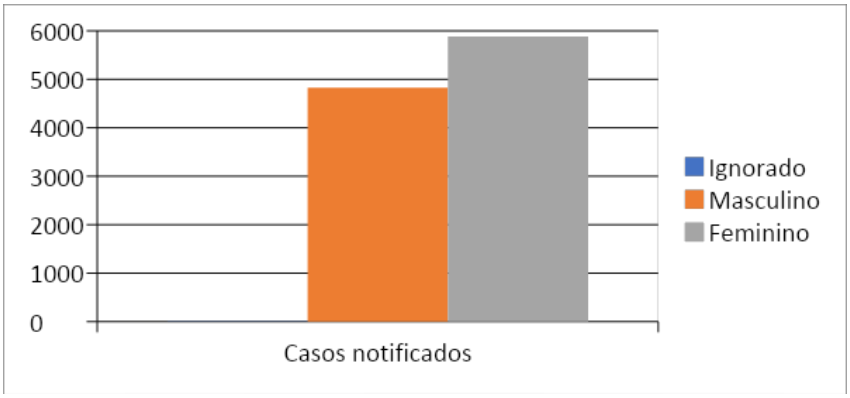
Em contrapartida, no que tange ao nível de escolaridade (**Tabela 2.2**), observa-se que o maior quantitativo foi ignorado (n = 4.422) pelos profissionais durante o processo de notificação. Acredita-se que este fato não seja tão relevante, devido também ao número que não se aplica (n = 583) no que tange à proliferação do vírus.

Gráfico 2.2 Comparativo dos casos de dengue notificados até o dia 29 de maio de 2024 - municípios mais populosos (Teresina, Picos e Parnaíba)



Fonte: DATASUS/SINAN.

Gráfico 2.3 Casos de dengue notificados até o dia 29 de maio de 2024 - sexo



Fonte: DATASUS/SINAN.

Tabela 2.1 Casos de dengue notificados até o dia 29 de maio de 2024 - faixa etária

Ano	IGN	< 1 Ano	01-14	15-19	20-39	40-59	60+
2024	2	76	1.209	598	2.535	1.279	512

Fonte: DATASUS/SINAN.

Tabela 2.2 Casos de dengue notificados até o dia 29 de maio de 2024 - nível de escolaridade

Ano	Ign/	Analf.	EF in-comp.	EF comp	EM in-comp.	EM compl.	Superior incomp.	Superior compl.	Não se aplica
2024	4.422	46	310	164	165	342	41	138	583

Fonte: DATASUS/SINAN.

Com isso, é perceptível o elevado número de casos de dengue notificados no estado do Piauí. Como exposto, o município de Teresina apresenta um número bem maior de notificações. Acredita-se que, com acesso à educação e, principalmente, à informação, os casos notificados de dengue diminuam. Cuidados de enfermagem ao paciente com dengue são fundamentais para a gestão eficaz da doença e a preven-

ção de complicações graves. Desse modo, é importante que sempre ocorra avaliação dos sintomas, monitoramento dos sinais vitais, prevenção de complicações e suporte à educação (MARTINS *et al.*, 2018).

Nesse sentido, o enfermeiro precisa estar envolvido em pesquisas clínicas para desenvolver melhores métodos de tratamento e prevenção da dengue, contribuindo para o avanço do conhecimento científico e das práticas de saúde (MARTINS *et al.*, 2018).

A enfermagem desempenha um papel importante no manejo dos casos de dengue, desde a prevenção até o tratamento dos pacientes. Desse modo, o enfermeiro deverá efetuar a educação comunitária sobre como prevenir a dengue, enfatizando a importância de eliminar criadouros do mosquito, bem como orientar sobre proteção individual, como o uso de repelentes e roupas compridas (SANTOS *et al.*, 2016).

O enfermeiro deve efetuar a implementação de protocolos, a fim de encontrar maiores evidências para o manejo da dengue, assegurando que os cuidados prestados sejam alinhados com as melhores práticas (SANTOS *et al.*, 2018).

No que tange às medidas de controle e prevenção, é necessária a maior frequência de campanhas de conscientização por parte do governo. Além disso, é importante que sejam realizadas ações como a aplicação de larvicidas e fumacê, de modo a reduzir a população de mosquitos (SANTOS *et al.*, 2019).

Os cuidados de enfermagem ao paciente com dengue são essenciais para o manejo adequado da doença e a prevenção de suas complicações. A abordagem deve ser holística, incluindo monitoramento contínuo, manejo de sintomas, educação do paciente e prevenção de novos casos, garantindo um cuidado integral e eficaz (BARROSO *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

No presente estudo, foi possível analisar os casos de dengue no estado do Piauí notificados até o dia 29 de maio de 2024 e que obtidos e analisados pelo DATASUS/SINAN. Dessa maneira, verificou-se que, devido à maior densidade demográfica, a capital do Piauí possui maior casos notificados.

A dengue continua a ser uma ameaça significativa para a saúde pública global. O controle efetivo da doença requer uma abordagem integrada que inclui manejo dos vetores, educação pública, melhorias no sistema de saúde e desenvolvimento de vacinas e tratamento eficazes. As tendências atuais incluem a necessidade de vigilância contínua e esforços coordenados para mitigar o impacto em populações vulneráveis.

Embora haja maior compartilhamento de informações por meio da tecnologia, das mídias sociais e programas de televisão, ainda é nítida a falta de conhecimento de muitos brasileiros quanto à prevenção da dengue no Brasil.

Assim, os esforços contínuos em pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias, como mosquitos geneticamente modificados e novas vacinas, oferecem esperança para um melhor controle da dengue no Brasil. A colaboração internacional e a mobilização comunitária também são cruciais para enfrentar este desafio de saúde pública.

Este estudo possui grande relevância política, econômica e social para a sociedade, além de se tratar de um problema de saúde. Logo, servirá como base para outros estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROSO, I.L.D. *et al*. Um estudo sobre a prevalência da dengue no Brasil: análise da literatura. Brazilian Journal of Development, v. 6, p. 61878, 2020. doi: 10.34117/bjdv6n8-565.

BÖHM, A.W. *et al*. Tendência da incidência de dengue no Brasil, 2002-2012. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 25, p. 725, 2016. doi: https://www.scielo.br/j/ress/a/DVxtRGwmTrGb3sSFnZdLLpb/.

CERVO, A.L. Metodologia científica: para uso dos estudantes universitários. São Paulo: McGraw-Hill, 1983.

LIMA-COSTA, M.F.L. & BARRETO, S.M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 12, p. 189, 2003.

MARTINS, M.C.V. *et al*. Sistematização da assistência de enfermagem ao paciente com dengue. Ciências Biológicas e da Saúde, v. 4, 2018.

SANTOS, D.A.S. *et al*. Caracterização dos casos de dengue por localização no interior de Mato Grosso entre 2007 e 2016. Cogitare Enfermagem, v. 23, e56446, 2018. doi: 10.5380/ce.v23i4.56446.

SANTOS, G.A.C. *et al*. Dengue: prevenção, controle e cuidados de enfermagem: revisão integrativa da literatura 2008-2013. Revista Brasileira de Ciências da Saúde, v. 20, 2016.

SANTOS, R.J.L. *et al*. O processo de enfermagem no cuidado da dengue. Brazilian Journal of Health Review, v. 2, p. 1078, 2019.

SILVA, A.M. *et al*. Modelagem geoestatística dos casos de dengue e da variação termopluviométrica em João Pessoa, Brasil. Sociedade e Natureza, v. 27, p. 157, 2015. doi: 10.1590/1982-451320150111.5.

SILVA, E.T.C. *et al*. Análise espacial da distribuição dos casos de dengue e sua relação com fatores socioambientais no estado da Paraíba, Brasil, 2007-2016. Saúde em Debate, v. 44, 2020. doi: 10.1590/0103-1104202012514.

SOBRAL, M.F.F. & SOBRAL, A.I.G.P. Casos de dengue e coleta de lixo urbano: um estudo na Cidade do Recife, Brasil. Ciência e Saúde Coletiva, v. 24, 2019. doi: 10.1590/1413-81232018243.10702017.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 3

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ: UMA REVISÃO SOBRE MECANISMOS PATOGÊNICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

MARIA EDUARDA SEBBEN BRAZ COSTA[1]
ALANA MEYER ARRUDA[2]
AMANDA PEREIRA CORREA E SILVA[4]
ANA LUIZA FIGUEIREDO PAIVA[1]
ANA LAURA SOUZA PIVATTO[1]
ANA CAROLINA LIVINALLI[4]
ELIZANDRA HERTEL LENHARDT[1]
GABRIELA NONATO DIAS[1]
HELOÍSA JOANNA SOUZA PIVATTO[1]
JOÃO VITOR LIMA MAITELLI[2]
JULIA MARIA PRESTES CAPATTO[1]
KAUARA MARCELINO GONÇALVES[1]
RAFAEL MAITELLI FERNANDES[1]
OTÁVIO AUGUSTO GOES FERNANDEZ[3]
VICTORIA DALGALLO JOAQUIM[2]

1. Discente - Medicina na Universidade de Cuiabá (UNIC).
2. Médico(a) - Graduação pela Universidade de Cuiabá (UNIC).
3. Médico(a) - Graduação pela Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal (FACIMED).
4. Discente - Medicina no Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG).

Palavras-chave
Guillain-Barré; Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda; Síndrome de Miller-Fisher.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.3

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polineuropatia aguda inflamatória desmielinizante, caracterizada por fraqueza muscular ascendente e progressiva, que pode levar à paralisia. Primeiramente descrita por Georges Guillain, Jean Alexandre Barré e André Strohl em 1916, a síndrome foi identificada em soldados durante a Primeira Guerra Mundial, sendo associada a uma dissociação albumino-citológica no líquido cefalorraquidiano (LCR). Desde então, a SGB tem sido amplamente estudada, revelando-se uma condição autoimune, na qual o sistema imunológico ataca o sistema nervoso periférico, resultando em danos à mielina e, em alguns casos, aos próprios axônios (MALTA & RAMALHO, 2020).

O estudo da síndrome de Guillain-Barré é de extrema importância dentro da neurologia clínica devido à sua apresentação súbita e potencialmente grave. A SGB é uma emergência neurológica que, se não tratada adequadamente, pode levar a complicações severas, incluindo insuficiência respiratória, necessidade de ventilação mecânica e, em casos extremos, óbito.

Embora seja uma condição relativamente rara, com incidência de 1 a 2 casos por 100 mil habitantes por ano, o impacto na qualidade de vida dos pacientes, além da carga para os sistemas de saúde, torna sua compreensão e tratamento fundamentais (LUCCA *et al.,* 2022). A identificação precoce e o manejo adequado são essenciais para melhorar o prognóstico dos pacientes, destacando a importância de uma revisão atualizada sobre o tema.

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão abrangente da literatura sobre a Síndrome de Guillain-Barré, abordando seus aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos, compilando as evidências científicas mais recentes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão literária realizada no período de junho a agosto de 2024, por meio de pesquisas nas principais bases de dados científicos como PubMed, Google Acadêmico, Mendeley e Medline. Foram utilizados os descritores: Guillain-Barré; Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda; e síndrome de Miller-Fisher. Desta busca, foram selecionados artigos que, posteriormente, foram submetidos aos critérios de validação.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra e que foram considerados importantes para o artigo. 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 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma condição neurológica rara, com uma incidência estimada entre 1 e 2 casos por 100 mil habitantes por ano. No entanto, essa taxa pode variar significativamente de acordo com a região geográfica, fatores epidemiológicos locais e a presença de surtos de doenças infecciosas, como arboviroses e outras infecções virais (VAN DEN BERG *et al.,* 2014).

Estudos indicam que a incidência da SGB tende a ser mais alta em regiões tropicais e subtropicais, especialmente durante surtos de infecções como o vírus Zika e a dengue, que são

conhecidos por desencadear a resposta autoimune associada à SGB. No Brasil, por exemplo, um aumento importante no número de casos foi observado durante a epidemia de Zika em 2015 e 2016, com registros de até 4 casos por 100 mil habitantes, uma taxa consideravelmente maior do que a média global (SOUTO *et al.*, 2024).

Além disso, variações sazonais e geográficas na incidência da SGB também foram relatadas em outras partes do mundo. Em países desenvolvidos, a SGB é frequentemente associada a infecções respiratórias ou gastrointestinais, como as causadas por *Campylobacter jejuni* e vírus influenza, com a incidência tipicamente mais alta no inverno, representando o patógeno mais comum em pacientes com SGB. Ademais, infecções por citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV) e vírus da gripe também têm sido implicadas no desenvolvimento da SGB (SHAHRIZAILA *et al.*, 2021).

Essas variações destacam a importância do monitoramento contínuo e do estudo das condições epidemiológicas locais para entender melhor os fatores de risco e as possíveis intervenções que possam reduzir a incidência da SGB em diferentes populações. As disparidades na incidência global também apontam para a necessidade de uma abordagem personalizada no manejo e na prevenção da síndrome, levando em consideração as particularidades epidemiológicas de cada região.

Este panorama global da SGB ressalta a complexidade de sua epidemiologia, influenciada por uma combinação de fatores ambientais, infecciosos e, possivelmente, genéticos, que variam conforme a geografia e o contexto socioeconômico.

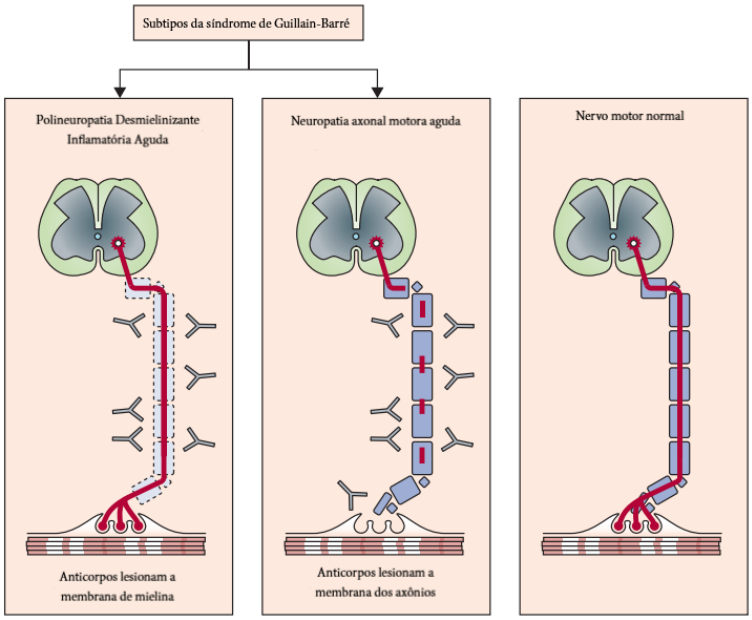
Patogênese

A SGB é considerada como uma síndrome pós-infecciosa com o desenvolvimento de fraqueza bilateral aguda e progressiva, podendo ou não afetar a musculatura respiratória e nervos cranianos. No geral, o quadro se inicia com sintomas álgicos associados à dormência e/ou parestesia de membros, evoluindo para fraqueza importante, que afetam tanto músculos distais e proximais quanto musculatura generalizada, levando a diminuição ou desaparecimento dos reflexos tendinosos no membro afetado (VAN DOORN *et al.*, 2008).

Há 20 anos atrás, a SGB era vista como um distúrbio homogêneo em que seu resultado variava de acordo com o nível de gravidade do quadro, o qual era definido através da extensão da lesão nos axônios após a desmielinização. Entretanto, estudos provam que a remielinização do nervo periférico ocorre de forma rápida e natural, diferente da regeneração axonal que costuma ser lenta e, em alguns casos, até irreversível quando há comprometimento de toda extensão da fibra nervosa (WILLISON *et al.*, 2016).

Esta descoberta possibilitou o entendimento de que certos fenótipos clínicos patológicos se encaixam dentro do campo da SGB, sendo os principais a polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda e a neuropatia axonal motora aguda, defendendo, assim, a ideia de que os axônios podem ser o alvo principal no acometimento da lesão autoimune, substituindo a noção de que a sua lesão seria uma causa secundária. Dessa forma, variantes da SGB, como a síndrome de Miller-Fisher, agora se encaixam dentro do grupo de distúrbios da SGB (**Figura 3.1**) (WILLISON *et al.*, 2016).

Figura 3.1 Subtipos da síndrome de Guillain-Barré



Fonte: WILLISON *et al.*, 2016.

Foi possível perceber que, em alguns casos, a SGB pode ser causada por uma resposta imune anormal induzida após um quadro infeccioso, levando a uma lesão dos nervos periféricos (VAN DOORN *et al.*, 2008).

Quadro clínico

Como dito previamente, A SGB é considerada uma doença autoimune com acometimento da mielina proximal dos nervos periféricos. O seu desenvolvimento ocorre principalmente após algum episódio de infecção precedente, sendo o principal a infecção por *Campylobacter jejuni*, seguido de citomegalovírus, Epstein-Barr vírus e entre outros. Além disso, outros fatores precipitantes que podem ser citados são aqueles que levam a uma alteração importante do sistema imune, como o caso de cirurgias, gestação e até mesmo vacinação, porém, com menor frequência em comparação com quadros infecciosos (BRASIL, 2021).

Os principais sinais e sintomas são decorrentes do subtipo polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda, levando ao surgimento de fraqueza muscular bilateral progressiva e ascendente (geralmente com o avanço na seguinte ordem: membros inferiores, braços, tronco, cabeça e pescoço), distúrbios sensoriais, dor neuropática (principalmente na região da coluna vertebral), ataxia, diminuição de reflexos tendinosos, disautonomias (taquicardia sinusal, bradicardia, hipertensão ou hipotensão e diaforese) (WILLISON *et al.*, 2016; LUCCA *et al.*, 2022).

O desenvolvimento da dor é causado devido ao processo inflamatório e compressivo das raízes nervosas acometidas associado ao processo de desmielinização e degeneração (LUCCA *et al.*, 2022).

Conforme Willison *et al.* (2016), o padrão ascendente e progressivo da fraqueza muscular pode levar a uma interpretação errada dos sintomas, mimetizando um quadro de lesão piramidal, porém, tal sintoma é esclarecido ao ser visto o bloqueio de condução focal nas raízes nervosas lombares e cervicais em vez do comprimento total da fibra nervosa.

A intensidade dos sintomas pode variar entre os pacientes, podendo ocorrer de forma leve até grave com surgimento de tetraplegia completa e necessidade de suporte ventilatório (BRASIL, 2021).

Diagnóstico

No diagnóstico de pacientes adultos, recomenda-se a utilização dos critérios de Brighton, os quais são avaliados de acordo com a intensidade dos sintomas e nível de certeza diagnóstica, sendo eles (ALVA-DIAZ *et al.*, 2020):

1. Fraqueza muscular bilateral e flácida nas extremidades;
2. Hiporreflexia ou arreflexia em extremidades fracas;
3. Padrão de doença monofásico;
4. Início do ponto mais baixo da fraqueza: 12 horas a 28 dias + platô subsequente;
5. Dissociação albuminocitológica no líquido cefalorraquidiano (proteína elevada e número de leucócitos menor que 50 células);
6. Achados eletrofisiológicos compatíveis com síndrome de Guillain-Barré;
7. Ausência de um diagnóstico alternativo identificado da fraqueza.

Tais achados permitem maior clareza do diagnóstico ao investigador, entretanto, o reconhecimento da patologia é essencialmente clínico, podendo ser realizados exames complementares para confirmar a hipótese diagnóstica ou descartar demais causas de paresia flácida (BRASIL, 2021).

A punção lombar costuma ser realizada nos pacientes com suspeita de SGB. Dentre os achados deste exame, pode-se citar a presença de aumento de proteínas sem aumento de leucócitos, o que é considerado normal nos casos em que a coleta foi realizada ainda na primeira semana da doença, visto que seu aumento se dá principalmente no final da segunda semana (SOUTO *et al.*, 2024).

A eletromiografia pode ser utilizada para auxiliar no diagnóstico, principalmente para aqueles pacientes com casos mais complexos e com dor extrema; já a eletroneuromiografia permite realizar a subclassificação entre as formas PDIA e NAMA através da análise das conduções nervosas, diferenciando os tipos de acometimento da mielina (SOUTO *et al.*, 2024; BRASIL, 2021). Entre os resultados encontrados na eletroneuromiografia, é necessário verificar a presença de pelo menos três dos seguintes critérios:

1. Diminuição da velocidade de condução motora em pelo menos dois nervos;
2. Bloqueio de condução do potencial de ação motor composto ou dispersão temporal anormal em pelo menos um nervo;
3. Prolongamento da latência motora distal em pelo menos dois nervos;
4. Prolongamento de latência da Onda-F ou ausência desta.

Dessa forma, pode-se dizer que entre os critérios essenciais para o diagnóstico da SGB estão abaixo citados, os demais são considerados critérios sugestivos da doença (BRASIL, 2021):

1. Fraqueza muscular progressiva em mais de um membro ou músculos cranianos, com graus variáveis de acometimento;
2. Hiporreflexia e arreflexia distal com graus variáveis de desenvolvimento.

Tratamento

Atualmente, há dois tipos de tratamento para a SGB, um realizando o controle de comorbidades associadas e outro modificando o curso da doença, para que haja menor acometimento nervoso e menor quantidade de déficit motores. Devido ao desenvolvimento da doença, pacientes diagnosticados com SGB devem ser internados em hospital para que assim recebam uma observação constante e cuidado integral (BRASIL, 2021).

O tratamento realizado é composto por terapias que permitem maior e mais rápida recuperação através do uso de plasmaferese ou imunoglobulina, auxiliando na retirada de anticorpos anormais e demais substâncias que possam estar interferindo na recuperação deste paciente. Atualmente a imunoglobulina intravenosa continua sendo o principal tratamento, porém, novas terapias já estão sendo investigadas, como a enzima imlifidase que tem como alvo terapêutico os anticorpos IgG, evitando a progressão da SGB através da redução dos níveis patogênicos de IgG, permitindo uma recuperação mais rápida do paciente e um desenvolvimento menos grave da doença (MEGLIO, 2023).

A dose preconizada de imunoglobulina intravenosa para pacientes com SGB é de 2 g/kg, sendo dividida em 2 a 5 dias, para que haja menor risco de complicações renais e/ou vasculares (BRASIL, 2021).

Outras fontes de terapia que estão sendo testadas incluem os bloqueadores de complemento e os bloqueadores de receptores Fc, que ainda estão em fase de teste, havendo um grande interesse em seu desenvolvimento para a avaliação dos pacientes com base em estudos de biomarcadores (MEGLIO, 2023).

A plasmaférese é um procedimento terapêutico em que se realiza a separação do plasma e das células sanguíneas, seguido de uma diluição em albumina com gelatina ou plasma fresco, sendo então as células sanguíneas infundidas sem a presença dos anticorpos e demais células responsáveis pelo desenvolvimento da lesão nervosa. De acordo com estudos realizados, a realização deste procedimento permite ao paciente a deambulação independente em até 4 semanas, diminuindo o tempo em ventilação mecânica e o risco de desenvolver infecções potencialmente graves (CHEVRET *et al.*, 2017).

CONCLUSÃO

Em conclusão, a síndrome de Guillain-Barré (SGB) permanece uma condição neurológica rara e desafiadora, com impacto significativo na vida dos pacientes e nos sistemas de saúde. A revisão literária apresentada destaca a complexidade de sua etiologia, patogênese e quadro clínico, evidenciando a importância de uma abordagem diagnóstica precisa e de intervenções terapêuticas eficazes para melhorar o prognóstico.

Embora os tratamentos atuais, como a imunoglobulina intravenosa e a plasmaférese, demonstrem eficácia no manejo da doença, o desenvolvimento contínuo de novas terapias e o aprimoramento das estratégias diagnósticas são essenciais para otimizar os cuidados aos pacientes. O monitoramento constante dos fatores epidemiológicos, especialmente em regiões endêmicas, aliado a pesquisas sobre novas terapias, como os bloqueadores de complemento e receptores Fc, traz esperança de avanços no tratamento da SGB. Dessa forma, é imperativo que as diretrizes clínicas continuem evoluindo, incorporando os conhecimentos mais recentes para garantir o melhor cuidado possível aos pacientes acometidos por essa síndrome debilitante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVA-DIAZ, C. *et al.* Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of Guillain-Barre syndrome. Neurología Argentina, v. 12, p. 36, 2020. doi: 10.1016/j.neuarg.2019.09.006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da síndrome de Guillain-Barré. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

CHEVRET, S. *et al.* Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. The Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 27, 2017. doi: 10.1002/14651858.CD001798.pub3.

LUCCA, M.E.T. *et al.* Síndrome de Guillain-Barré na pediatria: revisão de literatura. Residência Pediátrica, v. 12, 2022.

MALTA, J.M.A.S. & RAMALHO, W.M. Aumento das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil: estudo ecológico. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 29, 2020.

MEGLIO, M. Enrollment complete for phase 2 study of imlifidase in Guillain-Barré syndrome. Neurology Live, 11 apr. 2023.

REES, J.H. *et al.* Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barré syndrome. The New England Journal of Medicine, v. 23, p. 374, 1995. doi: 10.1056/NEJM199511233332102.

SHAHRIZAILA, N. *et al.* Guillain-Barré syndrome. The Lancet, v. 27, p. 1214, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00517-1.

SOUTO, B.L.S. *et al.* Manejo diagnóstico e terapêutico da Síndrome de Guillain-Barré: uma revisão de literatura. Revista FT, v. 28, 2024.

VAN DEN BERG, B. *et al.* Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nature Reviews Neurology, v. 10, p. 469, 2014. doi: 10.1038/nrneurol.2014.121.

VAN DOORN, P.A. *et al.* Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. The Lancet Neurology, v. 7, p. 939, 2008. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70215-1.

WEBB, A.J.S. *et al.* Seasonal variation in Guillain-Barré syndrome: a systematic review, meta-analysis and Oxfordshire cohort study. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, v. 86, p. 196, 2015. doi: 10.1136/jnnp-2014-309056.

WILLISON, H.J. *et al.* Guillain-Barré syndrome. The Lancet, v. 388, p. 717, 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 4

SISTEMATIZAÇÃO DA ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM EM PACIENTE COM HISTOPLASMOSE

DANIELLE OLIVEIRA MACIEL[1]
JOSIANE MACEDO DE OLIVEIRA RUPF[1]
ELANE MAGALHÃES OLIVEIRA[1]
REGINA RACQUEL DOS SANTOS JACINTO[2]
MAURA SIMONE LIMA DE ALMEIDA[3]
JULIANA PEREIRA PINTO CORDEIRO[4]
PATRÍCIA DA SILVA BEZERRA DE MIRANDA[5]
ANDRESSA TORRES OLIVEIRA[6]
MONIQUE CRISTINA CÉSAR PANTOJA[7]

1. Enfermeira Assistencial do Complexo Hospitalar João de Barros Barreto (UFPA) - EBSERH.
2. Enfermeira Assistencial do Hospital Universitário Presidente Dutra - EBSERH.
3. Enfermeira Intensivista pela UNIFAMAZ; Técnica de enfermagem do Complexo Hospitalar João de Barros Barreto (UFPA) - EBSERH.
4. Enfermeira especialista em Enfermagem em Clínica Médica na modalidade Residência pela UEPA - Hospital Ophir Loyola (HOL).
5. Enfermeira especialista em Epidemiologia e Controle de Infecção Hospitalar.
6. Enfermeira especialista em UTI Pediátrica e Neonatal; Enfermeira Assistencial da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - EBSERH.
7. Enfermeira especialista em Bloco Cirúrgico, CME e SRPA.

Palavras-chave
Assistência; Enfermagem; Histoplasmose.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.4

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A histoplasmose é uma infecção fúngica causada pelo *Histoplasma capsulatum*, um fungo encontrado no solo, especialmente em áreas contaminadas por fezes de aves e morcegos. A infecção ocorre principalmente por inalação de esporos, o que pode causar desde uma infecção respiratória leve até uma doença sistêmica grave, dependendo do estado imunológico do paciente (OLIVEIRA, 2017). De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2010), a histoplasmose é endêmica em diversas regiões do Brasil, sendo de particular preocupação em áreas rurais e urbanas com grande concentração de aves.

Optou-se por explorar este tema devido às experiências vivenciadas no atendimento a pacientes com histoplasmose, particularmente em contextos onde a doença apresentou-se de forma disseminada e grave. A escassez de estudos específicos sobre a sistematização da assistência de enfermagem para esses pacientes motivou a escolha do tema, destacando a importância de protocolos bem definidos para melhorar os resultados clínicos e proporcionar cuidados de qualidade (BARROSO *et al*., 2021). A relevância do tema é ainda mais evidente quando considera-se que, em muitos casos, a falta de informações detalhadas sobre a assistência de enfermagem pode levar a práticas inadequadas e resultados subótimos.

Este estudo, mostra, portanto, o seu diferencial, porém, é a introdução ao tema, em vista dos problemas elencados, que tratam desta sistematização da enfermagem a estes pacientes. A ausência de estudos detalhados dificulta a correlação entre teoria e prática profissional, resultando em lacunas significativas no cuidado desses pacientes (BATISTA *et al.*, 2021). Essa escassez literária ressalta a necessidade urgente de pesquisas que integrem conhecimentos teóricos e práticos para aprimorar a assistência. Portanto, o desenvolvimento de um protocolo específico pode contribuir significativamente para preencher essas lacunas e oferecer um cuidado mais estruturado e eficiente.

O objetivo geral deste estudo é apontar um protocolo de sistematização da assistência de enfermagem para pacientes com histoplasmose. Os objetivos específicos são: Identificar as principais manifestações clínicas da histoplasmose e os cuidados necessários; Avaliar a eficácia dos métodos de diagnóstico e tratamento utilizados na prática clínica; Propor intervenções de enfermagem baseadas em evidências que melhorem a qualidade do cuidado e a recuperação dos pacientes.

As manifestações clínicas da histoplasmose variam de leves a graves, incluindo febre, tosse, fadiga, dor torácica, e, em casos disseminados, comprometimento de múltiplos órgãos (SANTOS *et al*., 2021). A assistência de enfermagem deve focar na monitorização constante dos sinais vitais, administração correta de medicamentos antifúngicos e suporte nutricional, essencial para a recuperação do paciente (OLIVEIRA *et al*., 2020). A identificação precoce dos sintomas e a intervenção imediata são fundamentais para evitar complicações graves e melhorar o prognóstico.

Os métodos de diagnóstico incluem exames de imagem, como radiografias e tomografias, além de testes laboratoriais específicos para detectar a presença do fungo (CASTRO *et al*., 2023). O tratamento padrão envolve o uso de antifúngicos, como itraconazol e anfotericina B, cuja administração e monitorização são fundamentais para evitar efeitos adversos e garantir a eficácia do tratamento (UFTM, 2023). A eficácia desses métodos depende não apenas da precisão diagnóstica, mas também da adesão rigorosa ao regime terapêutico prescrito.

As intervenções de enfermagem devem ser baseadas em evidências científicas e adaptadas às necessidades individuais dos pacientes. Isto inclui o desenvolvimento de planos de cuidados personalizados, educação do paciente e família sobre a doença e o tratamento, e estratégias para prevenir complicações (RAPHAELA *et al*., 2017). A aplicação de protocolos baseados em evidências pode resultar em uma melhor gestão da doença e recuperação mais rápida dos pacientes. A personalização do cuidado é essencial para atender às necessidades específicas de cada paciente, garantindo um tratamento mais eficaz e humanizado.

Portanto, a sistematização da assistência de enfermagem para pacientes com histoplasmose é uma área que necessita de maior atenção e desenvolvimento. A escassez de estudos específicos sobre o tema destaca a necessidade de pesquisas adicionais e a implementação de protocolos baseados em evidências para melhorar os cuidados prestados. A formação contínua dos profissionais de saúde e a adequação dos recursos são fundamentais para garantir uma assistência eficaz e de qualidade (BARROSO *et al*., 2021; BRASIL, 2010). Assim, espera-se que este estudo contribua para a construção de um conhecimento aplicável na prática clínica, beneficiando tanto pacientes quanto profissionais de saúde.

MÉTODO

Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa bibliográfica de análise qualitativa. A escolha por este tipo de pesquisa deve-se à necessidade de compreender profundamente a literatura existente sobre a histoplasmose e a sistematização da assistência de enfermagem, bem como identificar lacunas e tendências na área.

A pesquisa bibliográfica consiste em uma revisão sistemática de materiais já publicados, como livros, artigos científicos, teses e dissertações, que abordam o tema de interesse. Segundo Gil (2002), esse tipo de pesquisa é fundamental para a construção do conhecimento, pois permite ao pesquisador compreender o estado da arte sobre um determinado assunto, identificar lacunas e embasar teoricamente seu estudo.

A pesquisa qualitativa, por sua vez, busca entender os fenômenos a partir da perspectiva dos participantes, enfatizando a interpretação e a compreensão dos dados coletados. Conforme Minayo (2017), a análise qualitativa é essencial para capturar a complexidade dos fenômenos sociais e de saúde, permitindo uma exploração mais aprofundada das experiências e percepções dos indivíduos envolvidos.

Neste estudo, a aplicação da pesquisa bibliográfica qualitativa envolve a seleção criteriosa de materiais que abordam a histoplasmose e a assistência de enfermagem. Os dados coletados foram analisados de forma interpretativa, visando identificar padrões, temas recorrentes e lacunas na literatura existente. A análise qualitativa permitiu uma compreensão mais aprofundada das práticas e desafios na assistência de enfermagem para pacientes com histoplasmose.

A utilização da pesquisa bibliográfica qualitativa é particularmente relevante para este estudo, pois permite a síntese de um grande volume de informações e a identificação de aspectos críticos que podem ser aplicados na prática clínica. Além disso, essa abordagem facilita a construção de um conhecimento teórico robusto, essencial para o desenvolvimento de protocolos de assistência de enfermagem baseados em evidências.

Os estudos foram selecionados a partir de bases de dados renomadas, incluindo Google Acadêmico, PubMed e SciELO. Os critérios de inclusão consideraram artigos publicados nos

últimos dez anos, disponíveis em texto completo e que abordassem a histoplasmose e a assistência de enfermagem. Os critérios de exclusão envolveram artigos não disponíveis em texto completo, publicações muito antigas (anteriores a 2013) e estudos que não tratassem especificamente do tema.

Quadro 4.1 Critérios de inclusão por base de dados

Base de dados	Critérios de inclusão	Indicadores booleanos
Google Academic	Publicações entre 2013 e 2023, texto completo, relevância ao tema	"Histoplasmose" AND "Assistência de Enfermagem"
SciELO	Publicações entre 2013 e 2023, revisadas por pares, texto completo	"Histoplasmose" AND "Enfermagem" AND "Cuidados"
PubMed	Publicações entre 2013 e 2023, texto completo, estudos clínicos e revisões	"Histoplasmosis" AND "Nursing Care" AND "Management"

A utilização de indicadores booleanos específicos permitiu uma busca direcionada e eficiente, garantindo a seleção de materiais altamente pertinentes ao tema estudado. A inclusão de estudos revisados por pares e disponíveis em texto completo assegura a qualidade e a confiabilidade das informações obtidas, assim como o nível de evidência dos estudos.

Quadro 4.2 Nível de evidência dos estudos

Estudo	Nível de evidência
Barroso *et al*. (2021)	Nível 1 (Revisão sistemática)
Batista *et al.* (2021)	Nível 3 (Estudo de caso)
Castro *et al*. (2023)	Nível 2 (Estudo clínico)
Oliveira *et al*. (2020)	Nível 2 (Revisão bibliográfica)
Santos *et al*. (2021)	Nível 3 (Relato de caso)

Vê-se que há uma predominância de estudos de níveis 2 e 3, indicando uma base sólida de evidências, ainda que com algumas limitações inerentes a estudos de caso e revisões bibliográficas. A presença de uma revisão sistemática (nível 1) fortalece a validade das conclusões e recomendações derivadas deste estudo.

A extração dos dados foi realizada por meio de fichamentos detalhados, nos quais foram registrados os principais pontos de cada estudo selecionado, incluindo objetivos, metodologia, resultados e conclusões. Esse processo sistemático de fichamento assegurou a organização e a clareza das informações, facilitando a subsequente análise qualitativa dos dados.

Os dados foram analisados qualitativamente, utilizando técnicas de análise de conteúdo, conforme Bardin (2011), para identificar padrões, temas recorrentes e divergências. A análise focou na compreensão das práticas de enfermagem e dos desafios enfrentados no cuidado de pacientes com histoplasmose, proporcionando informações relevantes para a construção de um protocolo de assistência de enfermagem baseado em evidências. A análise de conteúdo permitiu uma interpretação profunda e contextualizada dos dados, contribuindo para um olhar abrangente e detalhado sobre o tema estudado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Objetivando proporcionar uma perspectiva ampla dos aspectos clínicos e epidemiológicos da histoplasmose, foram selecionados estudos que exploram tanto casos raros e atípicos quanto revisões da literatura sobre a doença. O

Quadro 4.3 a seguir sintetiza os principais achados de cada estudo, oferecendo uma visão holística dos diferentes contextos e desafios associados à histoplasmose.

Quadro 4.3 Principais estudos sobre histoplasmose

Título	Autor e ano	Principais achados
Histoplasmose disseminada: manifestação clínica inicial de paciente aids com coinfecção pelo SARS-CoV2	Barroso *et al.* (2021)	A histoplasmose é uma micose oportunista crítica em pacientes com AIDS. Manifesta-se com febre, perda de peso, dispneia, entre outros. No caso relatado, a paciente com infecção pelo HIV e Covid-19 apresentou sintomas graves e foi tratada com anfotericina lipossomal e posteriormente itraconazol. A importância do diagnóstico diferencial é destacada.
Histoplasmose cutânea primária de difícil tratamento em paciente imunocompetente: relato de caso e revisão da literatura	Batista *et al.* (2021)	A histoplasmose cutânea primária é rara e geralmente associada a traumas. O estudo relata um caso de difícil tratamento em paciente imunocompetente e revisa a literatura sobre resistência a fármacos. A doença pode ser tratada com triazois, mas a resistência é uma preocupação crescente.
Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso	Brasil (2010)	A histoplasmose pode se manifestar desde formas assintomáticas até doenças disseminadas graves. A infecção pode ser causada pela inalação de microconídias, afetando pulmões e outros órgãos. A doença é descrita em diferentes formas clínicas, incluindo aguda, crônica e disseminada, com variação nos sintomas e evolução.
Um raro caso de cura de Histoplasmose disseminada em paciente com imunossupressão grave	Castro *et al.* (2023)	Relato de cura rara de histoplasmose disseminada em paciente com HIV e imunossupressão avançada. A identificação tardia da infecção é comum, o que contribui para desfechos desfavoráveis. O estudo destaca a alta morbidade e mortalidade associadas à histoplasmose em pacientes imunocomprometidos.
Paraplegia crural incompleta ocasionada por histoplasmose: relato de caso de uma doença com apresentação atípica e sua neuroreabilitação	Longato *et al.* (2020)	Caso raro de paraplegia causada por histoplasmose com acometimento do sistema nervoso central e periférico. Apesar de não ser típico, o tratamento prolongado e a reabilitação multidisciplinar mostraram-se eficazes, resultando em melhora da qualidade de vida do paciente.
Histoplasmose clássica: uma revisão bibliográfica	Oliveira (2017)	Revisão abrangente dos aspectos clínicos e epidemiológicos da histoplasmose, destacando a importância do diagnóstico precoce e correto. Erros na identificação aumentam a mortalidade, sendo crucial o uso de técnicas diagnósticas adequadas.
Aspectos clínicos e laboratoriais da histoplasmose: uma revisão bibliográfica	Oliveira *et al.* (2020)	Revisão dos aspectos clínicos e laboratoriais da histoplasmose, enfatizando a importância do diagnóstico precoce para reduzir a mortalidade. O estudo destaca a necessidade de capacitação profissional e uso de técnicas diagnósticas como exame micológico, sorológico e molecular para melhorar a ação terapêutica.
Diagnóstico de enfermagem frente a um paciente com múltiplas comorbidades	Raphaela *et al.* (2017)	Estudo de caso sobre o impacto da HIV e histoplasmose em um paciente com múltiplas comorbidades. O diagnóstico de enfermagem ajudou a identificar várias necessidades, incluindo integridade da pele, deglutição prejudicada e risco de infecção. O diagnóstico de enfermagem facilitou a intervenção e a melhoria do cuidado.
Histoplasmose pulmonar: relato de caso	Santos *et al.* (2021)	Relato de caso de histoplasmose pulmonar, uma infecção sistêmica causada por *H. capsulatum*. O estudo discute a falta de vacinas e apresenta alvos candidatos para a produção de vacinas e novos medicamentos, destacando a relevância da vacinologia reversa para o desenvolvimento de novas terapias.

Após a apresentação dos dados na tabela, observa-se uma abordagem consolidada das principais manifestações clínicas da histoplasmose, bem como das abordagens diagnósticas e terapêuticas empregadas na prática clínica. A

análise das informações coletadas revela padrões importantes nas manifestações da doença e nas intervenções de tratamento. Esta visualização permite uma compreensão mais profunda das nuances da histoplasmose e fundamenta a discussão sobre a eficácia dos métodos de diagnóstico e tratamento, além das práticas de enfermagem baseadas em evidências. A seguir, explora-se detalhadamente os resultados obtidos, destacando a relação entre as manifestações clínicas, os métodos de diagnóstico e as estratégias de tratamento, e analisa-se como as intervenções de enfermagem podem influenciar positivamente a qualidade do cuidado e a recuperação dos pacientes.

Principais manifestações clínicas da histoplasmose e cuidados necessários

A histoplasmose é uma infecção fúngica causada pelo *Histoplasma capsulatum*, que pode manifestar-se de diferentes formas, dependendo da gravidade da infecção e da resposta imunológica do hospedeiro. Os principais sintomas da histoplasmose aguda incluem febre, tosse, fadiga e dores musculares, semelhantes aos de uma infecção respiratória. Em casos mais graves, pode ocorrer uma pneumonite intersticial, caracterizada por dificuldade respiratória e dor no peito. Além disso, a histoplasmose disseminada pode afetar múltiplos sistemas, resultando em sintomas como perda de peso, hepatosplenomegalia e sintomas gastrointestinais (KAUFFMAN, 2009; WHEAT *et al*., 2016). O diagnóstico precoce é essencial para iniciar o tratamento adequado e minimizar complicações.

Os cuidados necessários para pacientes com histoplasmose envolvem a monitorização constante dos sintomas e a administração de antifúngicos específicos, como o itraconazol e a anfotericina B, dependendo da gravidade da infecção. A abordagem clínica deve incluir a avaliação regular da função pulmonar e a gestão dos efeitos colaterais do tratamento, que podem incluir hepatotoxicidade e reações adversas (TORRELLES *et al*., 2016). Além disso, a educação do paciente sobre sinais de alerta e a importância do seguimento regular são fundamentais para garantir a adesão ao tratamento e a detecção precoce de possíveis recidivas ou complicações.

Métodos de diagnóstico e tratamento da histoplasmose

A eficácia dos métodos de diagnóstico da histoplasmose tem evoluído com o avanço das técnicas laboratoriais e de imagem. O exame microscópico direto de amostras clínicas, como escarro ou aspirado de medula óssea, é um método tradicional que pode confirmar a presença do *Histoplasma capsulatum*. No entanto, métodos mais modernos, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a sorologia, têm demonstrado maior sensibilidade e especificidade, permitindo um diagnóstico mais rápido e preciso (LINDSAY *et al*., 2017). A PCR é particularmente útil na detecção de DNA fúngico em fluidos corporais e tecidos, enquanto os testes sorológicos detectam anticorpos específicos produzidos pela infecção.

Quanto ao tratamento, a escolha entre itraconazol e anfotericina B depende da gravidade da infecção. O itraconazol é eficaz no tratamento da histoplasmose leve a moderada, enquanto a anfotericina B é reservada para casos graves e disseminados devido à sua potência e ao potencial de efeitos adversos significativos (WHEAT *et al*., 2016). Estudos recentes têm mostrado que o tratamento inicial com anfotericina B seguido pela terapia de manutenção com itraconazol pode melhorar os resultados clínicos e reduzir a taxa de recidiva (TORRELLES *et al*., 2016).

Intervenções de enfermagem baseadas em evidências para melhoria da qualidade do cuidado e recuperação

As intervenções de enfermagem para pacientes com histoplasmose devem ser baseadas em evidências para promover a recuperação e a qualidade do cuidado. A monitorização contínua dos sinais vitais e da função pulmonar é essencial para avaliar a resposta ao tratamento e detectar possíveis complicações precocemente. O uso de escalas de avaliação de sintomas e a documentação cuidadosa dos dados clínicos ajudam na tomada de decisões clínicas e na adequação do tratamento (KAUFFMAN, 2009). Além disso, o suporte psicológico e a educação do paciente sobre a doença e seu tratamento são fundamentais para melhorar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida.

Programas de cuidados de enfermagem devem incluir a gestão eficaz dos efeitos colaterais dos medicamentos, como a hepatotoxicidade associada ao itraconazol e a nefrotoxicidade da anfotericina B. A implementação de práticas de controle de infecções e a educação sobre a prevenção de recaídas são também importantes para garantir a eficácia a longo prazo do tratamento e prevenir novas infecções (LINDSAY *et al*., 2017). Estudos têm mostrado que uma abordagem multidisciplinar, envolvendo enfermeiros, médicos e farmacêuticos, pode melhorar significativamente os desfechos clínicos e a recuperação dos pacientes com histoplasmose (TORRELLES *et al*., 2016).

Analisando os estudos sobre as manifestações clínicas da histoplasmose, Kauffman (2009) e Wheat *et al*. (2016) destacam que a apresentação clínica pode variar amplamente, o que torna o diagnóstico precoce e a diferenciação das formas leves e graves desafiadoras. A eficácia dos métodos de diagnóstico é amplamente discutida por Lindsay *et al*. (2017), que apontam que técnicas como a PCR e a sorologia oferecem melhores resultados em comparação com métodos tradicionais, contribuindo para um diagnóstico mais rápido e preciso. A escolha do tratamento é um tema recorrente em Torrelles *et al*. (2016), que evidenciam a importância de selecionar a terapia adequada com base na gravidade da infecção e nos efeitos colaterais associados aos antifúngicos.

Outros estudos, como os de Wheat *et al*. (2016) e Torrelles *et al*. (2016), ressaltam que, enquanto o itraconazol é eficaz para casos menos graves, a anfotericina B deve ser reservada para situações mais críticas devido a seus efeitos adversos. Esses estudos confirmam que o tratamento inicial com anfotericina B seguido de manutenção com itraconazol oferece um equilíbrio entre eficácia e segurança. Além disso, a necessidade de uma abordagem multidisciplinar na gestão de pacientes com histoplasmose, como sugerido por Lindsay *et al*. (2017), reforça a importância de uma equipe de saúde bem treinada para otimizar os resultados clínicos.

Embora haja uma quantidade significativa de estudos focados nas manifestações clínicas, métodos de diagnóstico e opções de tratamento para a histoplasmose, a literatura ainda apresenta lacunas, especialmente em relação às intervenções de enfermagem específicas e suas evidências de eficácia. Há uma escassez de informações detalhadas sobre como intervenções de enfermagem específicas podem impactar a qualidade do cuidado e a recuperação dos pacientes com histoplasmose. Adicionalmente, mais pesquisas são necessárias para explorar estratégias de longo prazo e práticas baseadas em evidências que possam melhorar a gestão da doença e a qualidade de vida dos pacientes.

CONCLUSÃO

A presente pesquisa sobre histoplasmose ofereceu uma vasta análise sobre manifestações clínicas, métodos de diagnóstico, tratamento e intervenções de enfermagem associadas a essa infecção fúngica. As principais manifestações clínicas da histoplasmose revelam a complexidade da doença, que pode variar desde formas leves e respiratórias até apresentações graves e disseminadas, afetando múltiplos sistemas do corpo. A identificação precoce e precisa dessas manifestações é fundamental para a implementação de um tratamento eficaz e para a prevenção de complicações severas, destacando a importância de uma vigilância clínica contínua e detalhada.

Os métodos de diagnóstico da histoplasmose têm evoluído significativamente com o avanço das técnicas laboratoriais. A utilização de métodos mais modernos, como PCR e testes sorológicos, mostrou-se mais eficaz em comparação com os métodos tradicionais, permitindo um diagnóstico mais rápido e preciso. No entanto, a escolha do tratamento adequado, entre itraconazol e anfotericina B, deve ser baseada na gravidade da infecção e nas características individuais do paciente, levando em consideração os possíveis efeitos adversos dos antifúngicos.

As intervenções de enfermagem, baseadas em evidências, são pertinentes para melhorar a qualidade do cuidado e a recuperação dos pacientes com histoplasmose. A monitorização contínua dos sinais vitais e da função pulmonar e a gestão dos efeitos colaterais dos medicamentos são práticas essenciais para garantir a eficácia do tratamento e a segurança do paciente. A educação do paciente e o suporte psicológico também desempenham papéis importantes na adesão ao tratamento e na melhoria da qualidade de vida.

A análise dos estudos revisados demonstra que, embora haja um avanço significativo no entendimento da histoplasmose e nas opções de tratamento, ainda existem lacunas na literatura, particularmente no que diz respeito às intervenções de enfermagem e suas evidências de eficácia. A escassez de informações detalhadas sobre práticas de enfermagem específicas e estratégias de longo prazo sugere a necessidade de mais pesquisas nessa área para aprimorar a gestão e o cuidado dos pacientes com histoplasmose.

Assim, a presente pesquisa destaca a importância de uma abordagem integrada e multidisciplinar na gestão da histoplasmose. A combinação de diagnóstico preciso, tratamento eficaz e cuidados de enfermagem bem fundamentados é essencial para otimizar os desfechos clínicos e promover uma recuperação adequada. A continuação da pesquisa e a aplicação de intervenções baseadas em evidências são fundamentais para melhorar a qualidade do cuidado e atender melhor às necessidades dos pacientes com histoplasmose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROSO, H.G.B. *et al*. Histoplasmose disseminada: manifestação clínica inicial de paciente aids com coinfecção pelo SARS-CoV-2. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 25, 2021. doi: 10.1016/j.bjid.2020.101303.

BATISTA, J.M. *et al.* Histoplasmose cutânea primária de difícil tratamento em paciente imunocompetente: relato de caso e revisão da literatura. Einstein, v. 19, 2021. doi: 10.31744/einstein_journal/2021RC5488.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

CASTRO, T.B. *et al*. Um raro caso de cura de histoplasmose disseminada em paciente com imunossupressão grave. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 6, p. 29283, 2023. doi: 10.34119/bjhrv6n6-209.

LONGATO, C.E.S. *et al*. Paraplegia crural incompleta ocasionada por histoplasmose: relato de caso de uma doença com apresentação atípica e sua neuroreabilitação. Revista Médica de Minas Gerais, v. 30, 2020. doi: 10.5935/2238-3182.20200051.

OLIVEIRA, A.N.S. Histoplasmose clássica: uma revisão bibliográfica [trabalho de conclusão de curso]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2017.

OLIVEIRA, D.G. *et al*. Aspectos clínicos e laboratoriais da histoplasmose: uma revisão bibliográfica. Research, Society and Development, v. 9, e47, 2020. doi: 10.33448/rsd-v9i7.4353.

RAPHAELA, B.S. *et al*. Diagnóstico de enfermagem frente a um paciente com múltiplas comorbidades. Revista Saúde - UNG-Ser, v. 10, p. 48, 2017.

SANTOS, A.C. *et al*. Histoplasmose pulmonar: relato de caso. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, p. 21736, 2021. doi: 10.34119/bjhrv4n5-262.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO - UFTM. Estudo da UFTM pode auxiliar na prevenção e tratamento da micose Histoplasmose. UFTM, 06 fev. 2023. Disponível em: https://www.uftm.edu.br/ultimas-noticias/4475-estudo-da-uftm-pode-auxiliar-na-prevencao-e-tratamento-da-micose-histoplasmose. Acesso em: 22 jul. 2024.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 5

ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM EM PACIENTES COM TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE

DANIELLE OLIVEIRA MACIEL[1]
JOSIANE MACEDO DE OLIVEIRA RUPF[1]
ELANE MAGALHÃES OLIVEIRA[1]
REGINA RACQUEL DOS SANTOS JACINTO[2]
MAURA SIMONE LIMA DE ALMEIDA[3]
JULIANA PEREIRA PINTO CORDEIRO[4]
PATRÍCIA DA SILVA BEZERRA DE MIRANDA[5]
ANDRESSA TORRES OLIVEIRA[6]
MONIQUE CRISTINA CÉSAR PANTOJA[7]

1. Enfermeira Assistencial do Complexo Hospitalar João de Barros Barreto (UFPA) - EBSERH.
2. Enfermeira Assistencial do Hospital Universitário Presidente Dutra - EBSERH.
3. Enfermeira Intensivista pela UNIFAMAZ; Técnica de enfermagem do Complexo Hospitalar João de Barros Barreto (UFPA) - EBSERH.
4. Enfermeira especialista em Enfermagem em Clínica Médica na modalidade Residência pela UEPA - Hospital Ophir Loyola (HOL).
5. Enfermeira especialista em Epidemiologia e Controle de Infecção Hospitalar.
6. Enfermeira especialista em UTI Pediátrica e Neonatal; Enfermeira Assistencial da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - EBSERH.
7. Enfermeira especialista em Bloco Cirúrgico, CME e SRPA.

Palavras-chave
Enfermeiro; Atenção Primária; TBMR.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.5

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A tuberculose multirresistente (TBMR) representa um desafio significativo para os sistemas de saúde globalmente, exigindo uma abordagem multidisciplinar na qual a assistência de enfermagem desempenha um papel crucial. A TBMR é causada por cepas do *Mycobacterium tuberculosis* que não respondem aos medicamentos de primeira linha, tornando o tratamento mais complexo e prolongado (MATARAZO *et al.*, 2022).

A escolha deste tema decorre da crescente preocupação com a TBMR, que, conforme Rigolin (2023), se tornou uma questão de saúde pública devido à sua alta taxa de transmissão e dificuldade de tratamento. A relevância social e acadêmica é inegável, pois afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes e impõe desafios aos profissionais de saúde, exigindo constante atualização e pesquisa.

Estudos acadêmicos recentes têm enfatizado a importância do acompanhamento de enfermagem especializado para pacientes com TBMR, como Ferreira (2024) e Ballestero *et al.* (2019), e destacam a necessidade de uma abordagem holística que considere as dimensões físicas, psicológicas e sociais do cuidado. Além disso, pesquisas como da Secretaria de Vigilância em Saúde (BRASIL, 2022) e de Guedes *et al.* (2024) têm apontado para a necessidade de estratégias de prevenção e controle de infecções, bem como para a capacitação contínua dos profissionais de enfermagem.

A problemática da TBMR envolve não apenas a resistência aos medicamentos, mas também questões socioeconômicas que dificultam o acesso ao tratamento adequado. A questão norteadora que se coloca é: Como a assistência de enfermagem pode ser otimizada para melhorar os resultados de tratamento em pacientes com TBMR?

O objetivo geral deste estudo é analisar o papel da assistência de enfermagem no manejo de pacientes com TBMR. Os objetivos específicos são: (1) identificar as principais intervenções de enfermagem que contribuem para o tratamento eficaz da TBMR; (2) avaliar o impacto das ações de enfermagem na adesão ao tratamento; e (3) propor estratégias para aprimorar a educação e o treinamento dos enfermeiros no contexto da TBMR.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura integrativa (RIL) de abordagem qualitativa, que visa investigar a temática conforme os objetivos elencados. Toda investigação deve ter suas delimitações previamente definidas, assim, em vista da necessidade de atender as pretensões apresentadas neste projeto, optou-se por esse tipo de pesquisa de natureza exploratória, já que envolve análise bibliográfica para maior aprofundamento sobre o tema e para tornar transparentes os levantamentos sobre os questionamentos suscitados (ALMEIDA, 2021).

A pesquisa foi realizada utilizando as bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico e o Portal Periódico da Capes. As palavras-chave para a pesquisa, obtidas a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS), incluíram: Assistência; Enfermagem; Tuberculose; Multirresistência.

O período de abrangência dos estudos será de 2018 a 2024, e foram considerados apenas artigos originais publicados em língua vernácula. Após a busca inicial, foi feita uma seleção dos artigos mais relevantes para o tema da pesquisa. Os critérios de inclusão foram artigos que abordam a temática, enquanto os critérios de exclusão foram artigos que não sejam originais ou que não estejam dentro do período de abrangência definido.

Os dados dos artigos selecionados foram analisados qualitativamente, com foco na identificação de temas comuns e diferenças entre os estudos. A análise também buscou identificar lacunas na literatura existente e sugerir direções para pesquisas futuras.

Em relação aos aspectos éticos, todos os artigos incluídos na revisão foram citados adequadamente para garantir o reconhecimento do trabalho original dos autores. Além disso, a revisão foi conduzida de maneira imparcial, sem preconceitos ou pré-concepções, para garantir a validade e a confiabilidade dos resultados.

A pesquisa não envolveu a coleta de dados primários, portanto, não houve questões de consentimento informado ou privacidade dos participantes. Preocupou-se em assegurar o direito autoral de todos os autores aqui citados, utilizando para as citações e referências dos autores mencionados, segundo as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), não cometendo o plágio, que, segundo Almeida (2021), é caracterizado como apropriação ou expropriação de direitos intelectuais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 5.1 Síntese dos artigos selecionados

Referência	Procedimento metodológico	Achados da pesquisa
Ballestero *et al.* (2019)	Trata-se de estudo qualitativo, descritivo, com pacientes em tratamento em duas instituições de referência. Realizaram-se entrevistas semiestruturadas e analisadas de acordo com o referencial da Análise do Discurso, de matriz francesa.	Apontou-se dois blocos discursivos "Acesso ao diagnóstico da tuberculose multirresistente" e "Acesso ao tratamento específico", ambos sob a atuação do enfermeiro.
Ballestero *et al*. (2020)	Entre agosto e outubro de 2018, foi realizada uma pesquisa documental, com busca eletrônica nos sites do Ministério da Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose, JBP e Diário Oficial da União. A coleta de dados ocorreu de forma sistematizada com roteiro construído para esta pesquisa. Os documentos foram publicados entre 2004 e 2018.	Tal análise permitiu compreender os esforços no sentido da padronização de algumas condutas no território nacional, identificando avanços quanto ao alinhamento com as prerrogativas internacionais (definição de caso, incorporação de tecnologia diagnóstica e esquemas de tratamento); porém, evidenciou-se a necessidade de maior clareza quanto aos mecanismos de proteção social e à organização da assistência no sistema de saúde nacional.
Bertolucci *et al*. **(**2024)	Trata-se de uma revisão integrativa que teve como objetivo identificar e descrever, usando-se da literatura científica, as principais ações do enfermeiro nos cuidados ao paciente infectado por tuberculose na atenção primária à saúde. Foram levantados artigos publicados no período compreendido entre 2017 e 2022.	O estudo concluiu que o enfermeiro tem papel definidor na gestão da atenção aos cuidados com o paciente de tuberculose na atenção primária à saúde, mesmo com todas as adversidades encontradas, e que este profissional é o elo permanente entre o paciente e a rede de atenção à saúde.
Freire *et al.* (2020)	Estudo qualitativo, descritivo-exploratório realizado no Centro de Referência em Tuberculose no município de Porto Alegre no Rio Grande do Sul. Nove profissionais da enfermagem responderam à en-	Identificou-se quatro categorias temáticas: a organização do serviço e o papel da enfermagem no processo de trabalho; a raiz social da tuberculose; a consulta de enfermagem como artifício para o fortalecimento da adesão ao tratamento; rede de serviços como estratégia para reduzir o abandono do tratamento.

	trevista semiestruturada e foi realizada a análise de conteúdo de Bardin.	
Germano *et al*. (2021)	Revisão integrativa da literatura com busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, CINAHL, LILACS e Scopus, de onde foram selecionados nove artigos científicos, incluídos nesta pesquisa.	Todos os artigos apresentaram orientações e acompanhamento do tratamento dos portadores de tuberculose drogarresistente. Destes, cinco destacaram a importância da adesão e do fortalecimento do regime terapêutico. Como acompanhamento, os artigos ressaltaram o tratamento diretamente observado, a participação de um conselheiro, o rastreamento ativo dos doentes e dos seus contatos domiciliares.
Guedes *et al.* (2024)	A pesquisa de natureza descritiva foi realizada através de revisão bibliográfica narrativa baseada em obras secundárias publicadas no período de 2017 a 2023 que abordam o tema em questão. A coleta do material para a pesquisa foi realizada no período de agosto de 2022 a de 2023. As obras idênticas, repetidas em bases diferentes, foram eliminadas, considerando-se apenas seu primeiro registro.	A presente pesquisa possibilitou a compreensão das ações do enfermeiro no autocuidado do paciente com tuberculose multirresistente, alcançando assim os objetivos propostos.
Matarazo *et al.* (2022)	Foram entrevistados 140 estudantes do curso de biomedicina de uma universidade do interior paulista, através de um questionário semiestruturado, composto por questões fechadas e organizado em quatro blocos relacionados à TB: Conhecimento; Atitudes e comportamentos; Atitudes e estigma; Consciência e informação. Foi realizada uma análise descritiva e de frequência dos resultados.	42,88% consideram a TB como grave e 53,57% muito grave. Sintomas indicados: 72,14% falta de ar, 60,71% cansaço, 60% tosse com sangue, 57,14% tosse seca, 55,71% dor no peito, 55,71% tosse mais de duas semanas e 55,71% febre. 96,42% indicaram que "se pega" através do ar e 97,88% que qualquer pessoa poderia "pegar". Como prevenção, 89,28% indicaram cobrir a boca e o nariz quando espirrar ou tossir. 7,14% indicaram não haver cura e 20,71% que não sabiam. Com relação ao tratamento, 2,88% não sabiam, 5,73% erraram e 33,71% não sabiam o seu valor. Com relação às atitudes e práticas, 67,86% indicam medo se tivesse TB, 35,71% desespero e 32,14% surpresa. 75,71% indicaram que procuraria ajuda no momento que os sinais e sintomas relacionados à tuberculose estivessem presentes. Com relação às atitudes e estigmas, somente 17,14% conheciam alguém com TB. 64,28% seriam solidários e desejariam ajudar o paciente; 18,57% se demonstraram solidários, mas preferem ficar longe dessas pessoas; 16,43% teriam medo, pois poderiam se infectar. Quando questionados como um paciente seria considerado por outros, indicaram que: 42,14% das pessoas na maior parte ajudam e 40,71% das pessoas são amigáveis, mas geralmente tentam evitá-lo. 92,86% consideram o HIV como fator de risco. 75% não se sentem bem-informados, apesar de 77,85% dos participantes terem recebido informações sobre TB.
Rigolin (2023)	Trata-se de um estudo dividido em duas etapas. Na primeira, foi realizado um estudo descritivo-analítico com uso de método qualitativo, obtendo uma descrição densa dos contextos envolvidos no cuidado a essa condição de saúde. A segunda foi um estudo metodológico, de abordagem qualitativa, por meio do qual foram validadas, mediante a Técnica	Os resultados descritivos permitiram a caracterização dos profissionais envolvidos na assistência, apontaram os esforços deles em suprir as fragilidades encontradas pela pessoa com TBMDR durante o tratamento, bem como o envolvimento da família no processo. Quanto à estrutura operacional, o centro comunicador foi o serviço especializado diante da falta de um sistema de informação capaz de integrar as redes de atenção, sendo que a pessoa em tratamento permanece com papel ativo na condução de informações entre os serviços de saúde, na descontinui-

	Delphi junto aos profissionais de saúde, as informações a serem compartilhadas na "Caderneta de Controle do Tratamento".	dade dos benefícios sociais que auxiliam na adesão ao tratamento. Por fim, os resultados apontam para as potencialidades da APS na condução do cuidado, marcado pelo cuidado humanizado e centrado nas necessidades das pessoas, e o apoio emocional como um forte aliado no tratamento. Nessa perspectiva, a Caderneta validada tem por objetivo proporcionar maior integração entre os profissionais envolvidos na assistência. Os juízes sugeriram mudanças quanto aos dados cadastrais e perfil da pessoa com TBMDR.
Santos (2021)	Trata-se de um estudo qualitativo exploratório, que utilizou o referencial teórico-metodológico da Análise de Discurso de Matriz Francesa, elaborado a partir do Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research, realizado em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Quatorze participantes foram elegíveis aos critérios de inclusão, entretanto, sete participantes, que estavam em tratamento no momento da entrevista, participaram do estudo. Da análise dos discursos dos participantes emergiram quatro blocos discursivos.	Considerando a complexidade envolvida na dinâmica da tuberculose multidroga-resistente, avançar em termos de equidade em saúde, ou seja, na redução de desigualdades sociais, é um desafio para as políticas públicas, principalmente no atual contexto vivenciado no Brasil, de acentuada crise econômica, política e social. Os estressores psicossociais e a falta de suporte social também devem ser destacados como determinantes intermediários da saúde. O estudo também evidenciou a situação da Covid-19, que consiste como uma importante barreira para as pessoas acometidas pela doença que buscam atendimento. Os participantes relataram medo, insegurança e preocupação em relação ao retorno às consultas médicas, o que pode contribuir para o agravamento da tuberculose no cenário em estudo.

Principais intervenções de enfermagem que contribuem para o tratamento eficaz da tuberculose multirresistente

No estudo de Ballestero *et al.* (2019), é destacada a importância do enfermeiro no acesso ao diagnóstico e tratamento da tuberculose multirresistente, ressaltando a atuação desse profissional nos dois principais blocos discursivos identificados. Por outro lado, o trabalho de Germano *et al*. (2021) enfatiza a relevância das orientações e do acompanhamento do tratamento, com cinco dos nove artigos analisados destacando a importância da adesão e do fortalecimento do regime terapêutico. Esses estudos se complementam ao demonstrar que, além do acesso ao tratamento, a continuidade e o acompanhamento são essenciais para a eficácia terapêutica.

As pesquisas de Ferreira (2014) e Guedes *et al.* (2024) abordam a gestão da atenção e o autocuidado, respectivamente. Ferreira (2014) aponta o enfermeiro como um elo permanente entre o paciente e a rede de atenção à saúde, enquanto Guedes *et al.* (2024) focam nas ações do enfermeiro no autocuidado do paciente. Ambos os estudos concordam que o enfermeiro desempenha um papel definidor na gestão da atenção e no suporte ao autocuidado, elementos cruciais para o sucesso do tratamento.

Por sua vez, Freire *et al.* (2020) identificam quatro categorias temáticas que influenciam a adesão ao tratamento, incluindo a organização do serviço e o papel da enfermagem no processo de trabalho. Rigolin (2023) complementa essa visão ao descrever a validação de uma ferramenta para a gestão do cuidado, que visa integrar os profissionais envolvidos na assistência. A combinação desses estudos sugere que a estruturação dos serviços de saúde e a utilização de ferramentas de gestão são fundamentais para o manejo eficaz da tuberculose multirresistente.

Matarazo *et al.* (2022) e Santos (2021) oferecem perspectivas sobre o conhecimento, atitudes e práticas relacionadas à tuberculose, bem como sobre os determinantes da tuberculose

multidroga-resistente e as barreiras para o cuidado em saúde. Enquanto Matarazo *et al.* (2022) se concentra na percepção dos estudantes universitários, Santos (2021) examina os desafios enfrentados pelos pacientes em tratamento. Esses estudos indicam que a educação e a compreensão dos aspectos sociais da doença são intervenções importantes que os enfermeiros podem promover para melhorar os resultados do tratamento.

O impacto das ações de enfermagem na adesão ao tratamento

Os estudos de Ballestero *et al*. (2020) e Bertolucci *et al*. (2024) abordam, respectivamente, o manejo da tuberculose multirresistente e o papel do enfermeiro na atenção primária. Ballestero *et al*. (2020) destacam os esforços para padronizar condutas no território nacional, enquanto Bertolucci *et al*. (2024) enfocam as ações do enfermeiro nos cuidados ao paciente na atenção primária. Ambos reconhecem a influência significativa das ações de enfermagem na padronização do tratamento e na atenção direta ao paciente, fatores que contribuem para a adesão ao tratamento.

Ferreira (2014) e Freire *et al.* (2020) examinam a adesão ao tratamento e a percepção da enfermagem sobre o abandono do tratamento, respectivamente. Ferreira (2014) ressalta o papel do enfermeiro na gestão da atenção aos cuidados com o paciente, enquanto Freire *et al.* (2020) identificam fatores que influenciam a adesão e o abandono do tratamento. A análise conjunta desses estudos sugere que a compreensão e o gerenciamento das percepções e atitudes dos pacientes são essenciais para a adesão ao tratamento.

Germano *et al*. (2021) e Guedes *et al*. (2024) destacam a importância da adesão e do autocuidado na tuberculose drogarresistente. Enquanto Germano *et al*. (2021) enfatizam o tratamento diretamente observado e o acompanhamento ativo, Guedes *et al.* (2024) focam nas contribuições do enfermeiro no autocuidado do paciente. A sinergia entre essas abordagens indica que o suporte ao autocuidado e o acompanhamento contínuo são estratégias eficazes para manter os pacientes engajados no tratamento.

Matarazo *et al.* (2022) e Rigolin (2023) trazem à tona a importância do conhecimento e da gestão do cuidado. Matarazo *et al.* (2022) analisam a consciência dos estudantes sobre a tuberculose, enquanto Rigolin (2023) descreve a validação de uma ferramenta para a gestão do cuidado. Esses estudos apontam que o aumento do conhecimento sobre a doença e a implementação de ferramentas de gestão podem melhorar a adesão ao tratamento.

Por fim, Santos (2021) e Freire *et al.* (2020) discutem os determinantes da tuberculose multidrogarresistente e as barreiras para o cuidado em saúde. Santos (2021) destaca os desafios das políticas públicas e os estressores psicossociais, enquanto Freire *et al.* (2020) focam na organização do serviço e no papel da enfermagem. A comparação desses estudos revela que o enfrentamento das barreiras sociais e a organização eficiente dos serviços de saúde são cruciais para a adesão ao tratamento da tuberculose multirresistente.

CONCLUSÃO

A assistência de enfermagem especializada é fundamental no tratamento da TBMR, uma condição complexa que desafia tanto pacientes quanto profissionais de saúde. Viu-se neste estudo que o papel do enfermeiro, neste contexto, vai além do cuidado direto, estendendo-se à educação do paciente, gestão do tratamento e apoio psicossocial. As intervenções de enfermagem que se mostraram eficazes incluem a administração meticulosa de medicamentos,

monitoramento de efeitos colaterais e estratégias para garantir a adesão ao tratamento. Através de uma abordagem holística e personalizada, os enfermeiros desempenham um papel crucial na melhoria dos resultados clínicos e na qualidade de vida dos pacientes com TBMR.

A adesão ao tratamento é um dos maiores desafios no manejo da TBMR, e as ações de enfermagem têm um impacto significativo nesse aspecto. A comunicação efetiva, a construção de um relacionamento de confiança e o fornecimento de informações claras e acessíveis são componentes-chave para motivar os pacientes a seguir o regime terapêutico prescrito. Avaliações regulares e intervenções adaptativas por parte dos enfermeiros podem ajudar a identificar e superar barreiras à adesão, contribuindo assim para o sucesso do tratamento.

Além disso, a educação e o treinamento contínuos dos enfermeiros são essenciais para manter a qualidade da assistência prestada. Estratégias de aprimoramento devem incluir atualizações sobre as mais recentes práticas baseadas em evidências, desenvolvimento de habilidades de comunicação e capacitação em tecnologias emergentes de saúde. Investir na formação dos enfermeiros não só eleva o padrão de cuidado, mas também fortalece o sistema de saúde como um todo no enfrentamento da TBMR.

Em conclusão, a assistência de enfermagem é um pilar na luta contra a tuberculose multirresistente. As intervenções de enfermagem são vitais para o tratamento eficaz, a adesão dos pacientes e a evolução positiva da doença. A capacitação profissional contínua e o desenvolvimento de estratégias inovadoras de cuidado são imperativos para enfrentar os desafios apresentados pela TBMR. Com dedicação, conhecimento e compaixão, os enfermeiros têm o poder de transformar a trajetória de saúde dos pacientes afetados por essa condição desafiadora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, I.D. Metodologia do trabalho científico. Recife: EdUFPE, 2021.

BALLESTERO, J.G.A. *et al.* Acesso ao diagnóstico e tratamento da tuberculose multirresistente: análise discursiva. Revista de Enfermagem UFPE On-line, v. 13, 2019. doi: 10.5205/1981-8963.2019.239406.

BALLESTERO, J.G.A. *et al*. Manejo da tuberculose multirresistente: elementos centrais das recomendações brasileiras. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 46, 2020. doi: 10.36416/1806-3756/e20190290.

BERTOLUCCI, N.M. *et al*. Papel do enfermeiro aos pacientes com infecção por tuberculose na atenção primária. Brazilian Journal of Health Review, v. 7, 2024. doi: 10.34119/bjhrv7n2-088.

BRASIL. Ministério da Saúde. Tuberculose na atenção primária: protocolo de enfermagem. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

FERREIRA, K.R. A adesão ao tratamento no caso da tuberculose multirresistente [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2014.

FREIRE, A.P.V.S. *et al.* Percepção da enfermagem sobre a adesão e o abandono do tratamento da tuberculose. Rio Grande do Sul: Revista de Enfermagem da Universidade Federal de Santa Maria, v. 10, p. 37, 2020. doi: 10.5902/2179769239456.

GERMANO, S.N.F. *et al*. Tuberculose drogarresistente, orientações e acompanhamento pela atenção primária à saúde: revisão integrativa. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v 13, e5867, 2021. doi: 10.25248/reas.e5867.2021.

GUEDES, M.F. *et al.* Contribuições do enfermeiro no autocuidado ao paciente com tuberculose multirresistente na atenção primária à saúde. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, v. 10, 2024. doi: 10.51891/rease.v10i3.13200.

MATARAZO, J.G.A. Conhecimento, atitudes e práticas sobre a tuberculose de estudantes universitários da área de saúde. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 26, p. 102543, 2022. doi: 10.1016/j.bjid.2022.102543.

RIGOLIN, I.Z. Cuidado à pessoa com tuberculose multirresistente no contexto de municípios: realidade e validação de ferramenta para a gestão do cuidado [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 2023.

SANTOS, F.L. Entremeios dos sentidos: discursividade sobre os determinantes da tuberculose multidroga-resistente e as barreiras para o cuidado em saúde [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2021.

SOUZA, R.R. & ALBÉRIO, C.A.A. Adesão medicamentosa na tuberculose multirresistente: uma revisão integrativa. Minas Gerais: Investigação, Sociedade e Desenvolvimento, v. 11, e26911528244, 2022. doi: 10.33448/rsd-v11i5.28244.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 6

ANÁLISE DOS ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA BRONQUIOLITE POR VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO EM CRIANÇAS: INFECÇÃO, PREVENÇÃO E SAZONALIDADE

BRUNO DEBONA SOUTO[1]
BÁRBARA APARECIDA BARCELOS CARVALHO[2]
MARIA CLARA TRETTEL DE OLIVEIRA[2]
LUANA ANTUNES BEZERRA DE MACEDO[2]
BRUNA TRIACCA FRIZON[2]
AMANDA CRISTINA VIEIRA DALTRO[2]
RAQUEL DA COSTA VIEIRA[2]
BRUNO RAFAELL MACHADO OLIVEIRA[2]
ALEX MARTINIANO MARTINS[2]
MATHEUS FLEURY ALVES[2]
GABRIELA BORGES VIEIRA[2]
MARIA VIRGÍNIA SILVA SANTOS[3]
CARLOS ANTÔNIO CARVALHES FILHO[4]
MAYARA STIRMA[5]

1. Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros - UNIFIMES.
2. Discente – Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Mineiros – UNIFIMES.
3. Fisioterapeuta pelo Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM; Médica pelo Centro Universitário de Mineiros – UNIFIMES. – Departamento de Parasitologia da Universidade Estadual do Piauí.
4. Farmacêutico pela Faculdades Objetivo; Pós-graduado em Urinálise e Parasitologia Clínica pela Unyleya. Médico pelo Centro Universitário de Mineiros – UNIFIMES. Pós-graduado em Saúde da Família, Saúde Mental e Psiquiatria, Docência do Ensino Superior, Medicina do Tráfego, Cannabis Medicinal, Telemedicina e Telessaúde: EHEALTH; e Perícia Médica pela Faculdade Iguaçu.
5. Odontológa pela Faculdade Mineirense – FAMP; Médica pelo Centro Universitário de Mineiros – UNIFIMES.

Palavras-chave
Bronquiolite; Vírus Sincicial Respiratório; Prevenção

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.6

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A bronquiolite aguda (BA) é uma patologia muito comum que frequentemente resulta em hospitalização de crianças, sendo causada principalmente pelo vírus sincicial respiratório (VSR) (60 a 80% dos casos). O VSR afeta os bronquíolos, o que pode resultar em complicações respiratórias graves (MUCCIOLO *et al.*, 2008).

O VSR é classificado em dois grupos principais: A (cepa dominante) e B. Este vírus atinge seu desenvolvimento ideal em ambientes com pH de 7,5, sendo sensível à temperatura. Porém, sua durabilidade em superfícies hospitalares, como luvas contaminadas com secreção nasal, permite que ele permaneça viável por mais de uma hora, tornando-se um agente importante de infecções nosocomiais. A transmissão ocorre principalmente através do contato com secreções contaminadas em olhos ou nariz (CARVALHO *et al.*, 2007).

O VSR é o principal patógeno associado a infecções do trato respiratório inferior na população pediátrica. As lesões provocadas pelo vírus seguem dois padrões: o padrão bronquiolar que se caracteriza pela obstrução dos bronquíolos por muco e detritos inflamatórios e o padrão alveolar que afeta os alvéolos pulmonares, que se enchem de detritos celulares e células gigantes contendo inclusões paranucleares (BRASILEIRO FILHO, 2021).

O VSR é um vírus de RNA de fita simples negativa, envelopado, que pertence à família Paramyxoviridae, dividido em dois subgrupos antigênicos: A e B. A infecção por VSR pode provocar manifestações agudas de doenças no trato respiratório superior e inferior, sendo mais comum em crianças menores de 2 anos de idade. No Brasil, o VSR é responsável por cerca de 64% dos casos de bronquiolite viral aguda. Estudos indicam que até os 2 anos de idade, mais de 80% das crianças já foram infectadas por esse vírus. Embora a taxa de mortalidade associada ao VSR seja baixa, as hospitalizações são frequentes (BRASIL, 2022).

Os anticorpos maternos desempenham papel crucial na proteção contra a infecção por VSR em bebês, logo, altos títulos de anticorpos séricos estão associados a menores taxas de infecção. A administração profilática de anticorpos também tem a capacidade de reduzir a gravidade das infecções causadas pelo VSR, especialmente em indivíduos com deficiência de células T, onde a infecção é mais grave e prolongada (CARVALHO *et al.*, 2007).

Entre as síndromes respiratórias agudas, a bronquiolite é uma das principais causas de hospitalização de lactentes principalmente nos menores de 6 meses, especialmente aqueles com histórico de prematuridade, cardiopatia congênita e doença pulmonar crônica associada à prematuridade. Nesses grupos, a internação pode chegar até 15%. Embora a mortalidade tenha diminuído em países em desenvolvimento, crianças com comorbidades, como as com imunodeficiências e cardiopatias congênitas, continuam apresentando alta letalidade (BARALDI *et al*., 2014).

O VSR é responsável por 83,6% dos casos globais de bronquiolite e 64% das hospitalizações infantis no Brasil. Isso leva a um impacto financeiro significativo nos sistemas de saúde devido aos custos associados às hospitalizações e aos cuidados adicionais necessários para a recuperação dos pacientes (BRASIL, 2022).

A infecção por VSR começa no epitélio da nasofaringe e rapidamente se espalha para as vias aéreas inferiores, causando descamação celular e exposição das fibras nervosas, o que intensifica o reflexo da tosse. A inflamação e a resposta imune, mediadas por citocinas como IL-1, IL-6 e IL-8, resultam em edema e produção excessiva de muco, levando à obstrução das

vias aéreas e sibilância. A gravidade da doença está diretamente relacionada à resposta imune do paciente (BARALDI *et al*., 2014).

O objetivo deste estudo foi analisar aspectos imunológicos da bronquiolite por VSR na população infantil, além de identificar ações preventivas, a fim de orientar e evitar o aumento dos casos da doença.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura realizada no período de agosto de 2023 a setembro de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Publications (PubMed), Scholar Google e Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS). Foram utilizados os descritores: Bronquiolite; Vírus Sincicial Respiratório; Crianças; Imunologia; Prevenção. Desta busca, foram encontrados 142 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2006 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram seis artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando a etiologia e patogênese da bronquiolite viral aguda, a imunologia e a resposta imune ao vírus sincicial respiratório, métodos de prevenção e o uso do palivizumabe.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre as síndromes respiratórias agudas do trato respiratório inferior, a bronquiolite é uma das causas mais comuns e responsável por um grande contingente de hospitalizações de lactentes jovens. Segundo análises epidemiológicas, nos países em desenvolvimento houve diminuição da mortalidade pela doença, entretanto, o cenário não se alterou positivamente ao se analisar crianças com comorbidades como imunodeficiências, doenças crônicas pulmonares ou cardiopatias congênitas, onde apresentam um quadro mais grave e um consequente aumento da letalidade da doença (BARALDI *et al*., 2014).

Existe apenas um sorotipo do VSR, dividido em dois subtipos antigênicos, A e B. Os principais antígenos virais relacionados à virulência da bronquiolite são a proteína de superfície F (fusão) e G (glicoproteína de ligação). A infecção se inicia no epitélio da nasofaringe, se propagando rapidamente para as vias aéreas inferiores e replicando nos bronquíolos terminais. Ao se instalar, a infecção propicia a descamação das células epiteliais necróticas, expondo a rede de fibras nervosas relacionadas ao reflexo da tosse (BARALDI *et al*., 2014).

A inflamação é secundária à ação de quimosinas (IL-1, IL-6, IL-8, RANTES, PTN-1 ligante de macrófagos) e lesa a mucosa, submucosa e adventícia, levando a edema local. As citocinas recrutam e ativam linfócitos, neutrófilos, macrófagos, eosinófilos e células NK, que levam ao aumento da permeabilidade microvascular e produção de muco, surgindo a obstrução das vias aéreas e aprisionamento de ar, que ao final, resulta em sibilância polifônica, atelectasia irregular e hiperinsuflação bilateral. A duração e a gravidade do quadro estão diretamente relacionadas à resposta imune formada pelo paciente. Em lactentes, títulos mais elevados de

anticorpos neutralizantes do VSR são responsáveis por diminuição no risco de internação por bronquiolite viral (BARALDI *et al*., 2014).

As condutas terapêuticas orientadas para a bronquiolite viral aguda se alteraram diversas vezes ao longo dos anos. Entretanto, as opções com maiores relevâncias clínicas são: higienização das narinas, oxigenoterapia e nebulização com salina hipertônica 3%. A higienização nasal pode melhorar a obstrução nasal nos quadros leves, devendo-se orientar o paciente a optar por essa via, ao contrário da aspiração nasal vigorosa e profunda que tende a agravar o quadro. A oxigenoterapia é indicada para todos os pacientes com saturação de oxigênio abaixo de 90%, podendo-se avaliar a necessidade de intubação orotraqueal, caso o paciente seja irresponsivo à ventilação não invasiva. Para a quebra das pontes iônicas do muco, tornando-o mais fluido e facilitando sua remoção através da tosse, é indicada a nebulização com salina hipertônica a 3%. Por fim, como método preventivo, indica-se o uso do palivizumabe, método de imunização passiva contra o VSR, que reduz as internações por bronquiolite viral aguda grave (DALL'OLIO *et al.*, 2019).

Uso do palivizumabe

O palivizumabe, um anticorpo monoclonal lançado em 1998, atua ligando-se à glicoproteína F presente na superfície do vírus, inibindo sua fusão com as células do hospedeiro. Em conjunto com medidas não farmacológicas e preventivas, o palivizumabe é amplamente utilizado na profilaxia da infecção por VSR, sendo capaz de reduzir o risco de internação entre 39 e 78% nos grupos mais vulneráveis às complicações causadas pelo vírus (BRASIL, 2022).

Assim, esse anticorpo monoclonal do tipo IgG1 é utilizado como método preventivo contra o VSR, sendo indicado para prematuros e crianças com comorbidades, como doenças crônicas e imunodeficiências. A administração é feita mensalmente, durante cinco meses, antes do período de sazonalidade do VSR. Além disso, uma vacina contra o VSR está em desenvolvimento, com previsão de lançamento até o final de 2024, visando proteger recém-nascidos e reduzir a incidência de bronquiolite (CARRASCOZA *et al*., 2019).

A implementação de medidas preventivas, como o uso de palivizumabe, é de grande valia para reduzir as hospitalizações de lactentes por bronquiolite viral aguda. A racionalização do entendimento da patogênese do VSR e a evolução das terapias, como a higienização nasal e a oxigenoterapia, têm o potencial de melhorar significativamente os cuidados clínicos e reduzir a morbidade. Além disso, o desenvolvimento contínuo de vacinas eficazes contra o VSR representa um avanço promissor no combate à bronquiolite em crianças, contribuindo para um futuro com menos internações e menor impacto financeiro para as famílias e nos sistemas de saúde (BRASIL, 2022).

Uso do palivizumabe durante a sazonalidade do VSR

As principais indicações para o uso do palivizumabe incluem: crianças prematuras nascidas com idade gestacional igual ou inferior a 28 semanas (até 28 semanas e 6 dias), com menos de 1 ano de idade e as crianças com menos de 2 anos que tenham doença pulmonar crônica associada à prematuridade (displasia broncopulmonar) ou cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica (BRASIL, 2022).

O palivizumabe precisa ser administrado em crianças que atendam a pelo menos um desses critérios, conforme definido pela Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 23, de 23 de outubro de 2018. Isso ainda inclui crianças hospitaliza-

das, dentre as quais a administração deve ocorrer no ambiente hospitalar, respeitando o intervalo entre as doses no hospital e após a alta. Em recém-nascidos internados que se enquadram nos critérios, a aplicação pode ser iniciada a partir de 7 dias de vida, desde que o paciente esteja estável clinicamente. O palivizumabe precisa ser prescrito pelo médico responsável, respeitando o intervalo de 30 dias entre as doses, tanto durante a hospitalização quanto após a alta, no ambiente ambulatorial. E se for necessário completar as doses após a alta, a equipe neonatal deve se responsabilizar para agendar a próxima dose na própria unidade de saúde ou em um Polo de Aplicação próximo à residência da criança. Ainda mais as doses precisam estar registradas na Caderneta da Criança e fornecer orientações por escrito sobre as doses subsequentes, com um intervalo de 30 dias entre elas, até o total de 5 doses, respeitando o período de sazonalidade do VSR. A unidade neonatal onde o recém-nascido está internado é responsável por fornecer aos pais toda a documentação necessária para a solicitação do imunobiológico. No segundo ano de vida, a profilaxia durante a sazonalidade do VSR deve ser considerada nas seguintes condições: as crianças com cardiopatia congênita que ainda apresentam repercussão hemodinâmica e necessitam de medicamentos específicos e as crianças que apresentam doença pulmonar crônica da prematuridade que continuam a usar oxigênio ou corticoides nos últimos seis meses (BRASIL, 2022).

O VSR tem uma sazonalidade predominante nos períodos de outono e inverno, com variações regionais devido às dimensões continentais do Brasil. O período de aplicação do palivizumabe precisa começar um mês antes do início da sazonalidade e se estender até o final do período (BRASIL, 2022).

CONCLUSÃO

Em síntese, as infecções causadas pelo vírus sincicial respiratório nas crianças são um desafio significativo para a saúde pública, principalmente devido à sua alta incidência entre lactentes e grupos pediátricos vulneráveis, como prematuros e crianças com comorbidades, que apresentam maior risco de complicações graves. Essa patologia é responsável por uma grande parte das hospitalizações por bronquiolite viral aguda, o que gera um impacto financeiro considerável nos sistemas de saúde, tanto público quanto privado. A profilaxia com o palivizumabe, aprovada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para grupos específicos, tem sido uma ferramenta crucial para reduzir o número de internações e, consequentemente, os custos associados ao tratamento dessas infecções.

A implementação de medidas preventivas, como o uso do anticorpo monoclonal, em conjunto com a identificação precoce de casos graves, representa um passo importante na redução da mortalidade associada à bronquiolite viral, principalmente nos países em desenvolvimento. A compreensão detalhada da patogênese da doença, incluindo o papel das citocinas e da resposta imune do paciente, é fundamental para o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes.

Essas intervenções, associadas a orientações sobre prevenção, como higienização nasal, oxigenoterapia e nebulização com salina hipertônica, oferecem um manejo clínico mais eficaz, reduzindo a morbidade e melhorando os resultados clínicos em crianças afetadas. Ainda, o avanço das pesquisas para o desenvolvimento de vacinas mais eficazes contra o vírus sinaliza um futuro promissor no combate à doença. A introdução de uma vacina para recém-nascidos pode reduzir significativamente a incidência e a gravidade dessa infecção, beneficiando não

apenas as crianças, mas também suas famílias, que poderão vivenciar uma redução no estresse e nas dificuldades associadas à hospitalização e ao tratamento prolongado.

A adoção dessas medidas pode influenciar diretamente as diretrizes clínicas, promovendo atendimento mais eficaz e personalizado para crianças com bronquiolite viral aguda. Em suma, como consequência, espera-se que, além da melhoria na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias, haja uma diminuição dos custos de saúde relacionados a essa doença, aliviando o ônus financeiro tanto para os sistemas de saúde públicos quanto para os familiares dos pacientes (BRASIL, 2022).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARALDI, E. *et al*. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. Italian Journal of Pediatrics, v. 40, 2014. doi: 10.1186/1824-7288-40-65.

BRASIL. Ministério da Saúde. Uso do anticorpo monoclonal palivizumabe durante a sazonalidade do vírus sincicial respiratório - VSR. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo patologia. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

CARRASCOZA, G.G. *et al*. Bronquiolite viral aguda e o uso de imunoprofilaxia com palivizumabe. Revista Brasileira de Cirurgia & Pesquisa Clínica, v. 27, p. 71, 2019.

CARVALHO, W.B. *et al*. Bronquiolite aguda, uma revisão atualizada. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 53, p. 182, 2007. doi: 10.1590/S0104-42302007000200027.

DALL'OLIO, C.C. *et al*. Tratamento da bronquiolite viral aguda. Residência Pediátrica, v. 11, p. 186, 2019.

MUCCIOLO, M.H. *et al.* Fisioterapia respiratória nas crianças com bronquiolite viral aguda: visão crítica. Pediatria, v. 30, p. 257, 2008.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 7

PROJETO DE INTERVENÇÃO PARA REDUÇÃO DOS CASOS DE SÍFILIS CONGÊNITA NO MUNICÍPIO DE BAURU-SP

JOÃO LUIZ ALVES DE PAULA E SILVA[1]
ANNA LAURA SANTOS VASCONCELOS[1]
SOFIA ROCHA COSTA[1]
ISABELA ALVES DINIZ[1]
ARTHUR HENRIQUE CORREA PERES[1]
HENRIQUE MARQUES DE MELO[1]
MATHEUS LUCAS BRAGA AGUIAR[1]
STEFAN VILGES DE OLIVEIRA[2]

1. Discente - Medicina Universidade Federal de Uberlândia.
2. Docente - Departamento de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Uberlândia.

Palavras-chave
Sífilis Congênita; Monitoramento Epidemiológico; Sistemas de Informação em Saúde.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.7

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A sífilis congênita consiste em uma infecção bacteriana adquirida pelo feto durante a gestação cujo agente etiológico é o *Treponema pallidum*, uma espiroqueta gram-negativa (CDC, 2021). A transmissão pode ser vertical, isto é, ocorrer por via transplacentária pela mãe com sífilis não tratada ou tratada de forma não adequada durante o pré-natal, ou pode ocorrer após a exposição do recém-nascido a lesões infecciosas durante o parto (WHO, 2020).

De modo geral, a sífilis congênita é dividida conforme a cronologia de aparecimento das manifestações clínicas. Dessa forma, pode ser precoce (quando as manifestações surgem antes dos dois anos de idade da criança) ou tardia (quando elas surgem após os dois anos de idade) (AAP, 2018). Os sinais e sintomas da sífilis congênita precoce incluem hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, icterícia, *rash* cutâneo bolhoso ou maculopapular, rinite serosa (“nariz em sela”), pseudoparalisia de Parrot (devido à osteocondrite) e alterações ósseas visíveis em radiografias (BIANCHI *et al*., 2019). Já a sífilis congênita tardia pode manifestar-se por meio de deformidades ósseas, como a tíbia em "sabre", dentes de Hutchinson, surdez neurossensorial e alterações oculares, como ceratite intersticial. As manifestações, portanto, podem ser múltiplas e afetar diversos sistemas orgânicos da criança (GOMES *et al*., 2021).

Por isso, é fundamental fazer o teste para detectar a sífilis durante o pré-natal (no primeiro e terceiro trimestre de gestação) e no momento do parto, de forma que, quando o resultado for positivo (reagente), a mulher e seu parceiro sexual sejam tratados corretamente, para evitar a transmissão (BRASIL, 2017). Além disso, nesses casos, a investigação de sífilis congênita deve acontecer desde a hora do parto até o acompanhamento dessas crianças nas consultas de puericultura, com avaliações e exames minuciosos. Isso porque o diagnóstico precoce e o tratamento efetivo são fundamentais para prevenir sequelas permanentes (JÚNIOR *et al*., 2021).

O diagnóstico da sífilis congênita é feito por exames sorológicos como o VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) no sangue ou no líquido cefalorraquidiano e por testes treponêmicos como o FTA-Abs (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test) (BRASIL, 2022). Em casos suspeitos de infecção ativa, também pode ser realizada a pesquisa direta do agente infeccioso. Já o seu tratamento é preconizado com o uso da penicilina G cristalina ou procaína, de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde, devido à sua eficácia comprovada e segurança (WHO, 2019).

No Brasil, a sífilis congênita é uma doença de notificação compulsória, o que implica que todos os casos suspeitos ou confirmados devem ser investigados pelos serviços de saúde e registrados nos sistemas oficiais de vigilância em saúde, com o intuito de monitorar o seu perfil epidemiológico e para subsidiar políticas de prevenção e controle. Nesse sentido, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), a taxa de incidência de sífilis congênita em 2021 foi de 8,2 casos por 1.000 nascidos vivos. Esse número elevado reflete os desafios enfrentados na atenção pré-natal, com diagnóstico e tratamento insuficientes em gestantes, bem como a falta de adesão ao tratamento por parte dos parceiros sexuais (SOUZA *et al*., 2023).

Diante disso, uma análise epidemiológica detalhada é essencial para compreender o cenário atual desse agravo no país, de modo a identificar lacunas no manejo clínico e promover estratégias de intervenção eficazes. Logo, o objetivo deste estudo foi descrever o perfil epidemiológico da sífilis congênita em Bauru-SP, entre

os anos de 2013 e 2023, e, a partir dessa análise, propor intervenções que visem reduzir a incidência da doença no Brasil, promover o diagnóstico precoce e minimizar a transmissão vertical da sífilis, contribuindo para a saúde materno-infantil.

MÉTODO

O município de Bauru, localizado no interior do estado de São Paulo, possui uma população de 379.146 habitantes e uma densidade demográfica de 567,85 habitantes/km^2, segundo o censo de 2022. Nesse sentido, entre 2013 e 2022, o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) calculou a média de 5.835 nascidos vivos por ano na cidade. Em 2021, o município possuía um Índice de Desenvolvimento Humano Municipal de 0,801 e um PIB *per capita* de R$43.806,93, sendo o setor de comércio e serviços a base principal da economia local.

A metodologia do presente trabalho possui duas partes, sendo a primeira uma análise descritiva epidemiológica transversal dos casos de sífilis congênita na cidade de Bauru-SP e a segunda uma revisão sistemática da literatura em busca de projetos de intervenção para esse agravo. Para avaliar o seu perfil epidemiológico no município, foram extraídos e analisados dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), disponíveis para consulta no Tabulador de dados Tabnet do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Para fins de análise, foi considerado o período entre janeiro de 2013 e dezembro de 2023 na cidade de Bauru-SP. Foram analisados os dados referentes a número de casos, internações, óbitos, taxa de mortalidade, faixa etária do paciente, faixa etária da mãe, escolaridade da mãe, realização de pré-natal, relação com a sífilis materna e evolução.

Por se tratar de uma pesquisa a partir de um banco de dados secundários, não sendo acessados dados nominais dos pacientes ou qualquer outro que estabeleça a sua identificação, não foi necessário a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) por seguimento das normas éticas do País, de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde n° 510, de 7 de abril de 2016.

Como critérios de inclusão dos dados epidemiológicos para o status de indivíduo portador de sífilis congênita, foram utilizados os mesmos critérios disponíveis da ficha de notificação desse agravo no SINAN, isto é:

- Situação 1 - todo recém-nascido, natimorto ou aborto de mulher com sífilis não tratada ou tratada de forma não adequada.
- Situação 2 - toda criança com menos de 13 anos de idade com pelo menos uma das seguintes situações: manifestação clínica, liquórica ou radiológica de sífilis congênita somado a teste não treponêmico reagente; títulos de teste não treponêmicos do lactente maiores do que os da mãe, em pelo menos duas diluições de amostras de sangue periférico, coletadas simultaneamente no momento do parto; títulos de testes não treponêmicos ascendentes em pelo menos duas diluições no seguimento da criança exposta; títulos de testes não treponêmicos ainda reagentes após seis meses de idade, em criança adequadamente tratada no período neonatal; testes treponêmicos reagentes após 18 meses de idade, sem diagnóstico prévio de sífilis congênita.
- Situação 3 - evidência microbiológica de infecção pelo *Treponema pallidum* em amostra de secreção nasal ou lesão cutânea, biópsia ou necrópsia de criança, aborto ou natimorto.

Para desenvolvimento da proposta de intervenção, considerando os dados extraídos do SINAN para o município de Bauru como base

para o perfil epidemiológico, também foi realizada uma revisão sistematizada nas bases bibliográficas PubMed e SciELO, utilizando o descritor "sífilis congênita", operado com o boleador de pesquisa "AND" com "prevenção" e "pré-natal", sem recorte temporal.

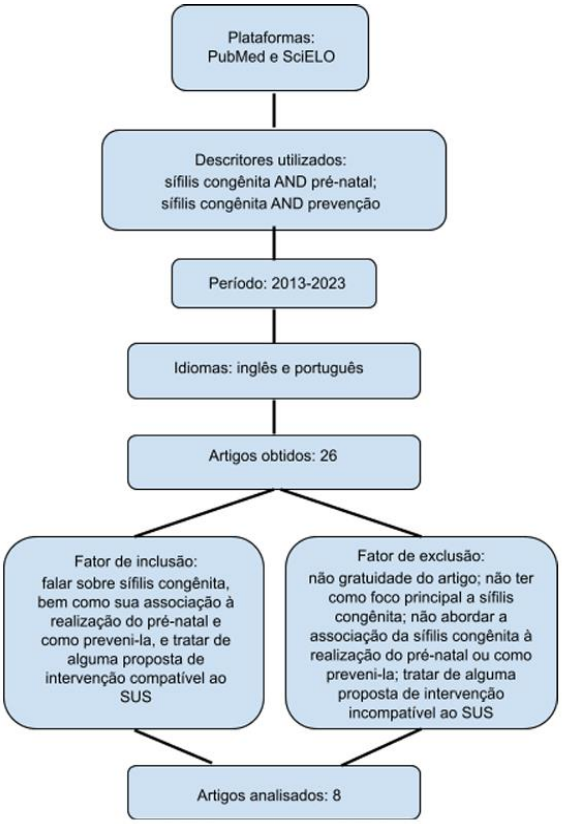
Quadro 7.1 Bases de dados e sintaxes de busca utilizadas para elaboração da proposta de intervenção

Base de dados	Sintaxe de busca
PubMed	(sífilis congênita) AND (pré-natal) e (sífilis congênita) AND (prevenção)
SciELO	(sífilis congênita) AND (pré-natal) e (sífilis congênita) AND (prevenção)

Considerando a busca na base bibliográfica supracitada, o critério de exclusão para não utilização dos artigos foi a disponibilização gratuita do artigo, a abordagem de temas como sífilis adquirida, além de artigos que trouxessem propostas a de intervenção não aplicáveis no Brasil e a relacionassem mais de um tipo de sífilis. Por outro lado, como critério de inclusão, foram selecionados artigos que trouxessem relação de ações de prevenção e redução de casos, por meio de conscientização da população, tratamento de gestantes e rastreamento em saúde referentes a sífilis congênita com seus resultados.

Após a busca, foram encontrados 42 artigos, dos quais seis eram do PubMed e 26 da SciELO. Destes, apenas 26 foram pré-selecionados para a pesquisa, com base nos títulos que atendiam ou não os critérios de exclusão e inclusão pré-estabelecidos. Então, foram analisados os resumos disponíveis, restando apenas 10 artigos, dos quais após a leitura completa foram descartados aqueles que apresentavam realidades distintas da disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) ou que não abordavam um projeto de intervenção completo. Portanto, foram analisados oito artigos no presente trabalho.

Figura 7.1 Processo de fluxo de seleção e inclusão dos estudos utilizados para elaboração da proposta de intervenção nas bases de dados PubMed e SciELO



Dessa forma, a análise visou a realização da discussão e elaboração das propostas de intervenção. Utilizou-se dados das plataformas SINAN, PubMed e SciELO, bem como o *software* Excel para a construção dos gráficos e quadros aqui expostos. Foi realizada análise estatística descritiva e os dados foram apresentados por números brutos, frequência relativa,

percentual e média dispostos em quadros e gráficos.

Para o cálculo da incidência anual, utilizou-se o número de casos confirmados de sífilis congênita recente por ano / pelo número médio de nascidos vivos por ano em Bauru entre os anos de 2013 e 2022 X mil habitantes. A informação sobre o número de nascidos vivos anual foi obtida pelas estimativas de população fornecidas pelo SINASC e disponibilizadas pelo Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os dados coletados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre os anos de 2013 e 2023, foram notificados 1170 casos suspeitos de sífilis congênita no município de Bauru, sendo que, destes, 27 tiveram o diagnóstico descartado, 79 foram classificados como natimortos ou abortos por sífilis e 1.064 tiveram o diagnóstico de sífilis congênita recente confirmado. Desse modo, o presente estudo utilizou dados secundários apenas daqueles que possuíam diagnóstico confirmado de sífilis congênita recente.

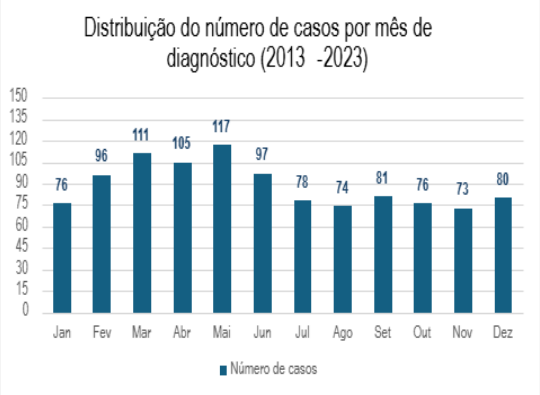
Após o levantamento dos dados evidenciou-se que em Bauru-SP, neste período, o ano que apresentou o maior número de casos confirmados foi 2016 (com 130 casos), correspondendo a 12,2% do total, ao passo que o ano que apresentou o menor número de casos confirmados foi 2023 (com 42 casos), o que representa 4% do total (**Figura 7.2**). A incidência média foi de 16,6 casos a cada mil nascidos vivos.

Os casos são distribuídos de forma relativamente homogênea em todos os meses do ano, porém, com maior frequência de registro nos meses de maio e março (21,4%) (**Figura 7.3**). Observou-se que o sexo teve pouca influência sobre o agravo, sendo 50,9% dos indivíduos acometidos pelo agravo do sexo masculino e 48,3% do sexo feminino (**Figura 7.4**). O diagnóstico foi confirmado majoritariamente na faixa etária de até 6 dias de vida (96,2%) (**Figura 7.5**) e em lactentes pardos e brancos (48% e 40,4% respectivamente) (**Figura 7.6**).

Figura 7.2 Distribuição do número de casos de sífilis congênita recente por ano de diagnóstico

Fonte: Dados coletados no SINAN.

Figura 7.3 Distribuição do número de casos de sífilis congênita recente por mês de diagnóstico

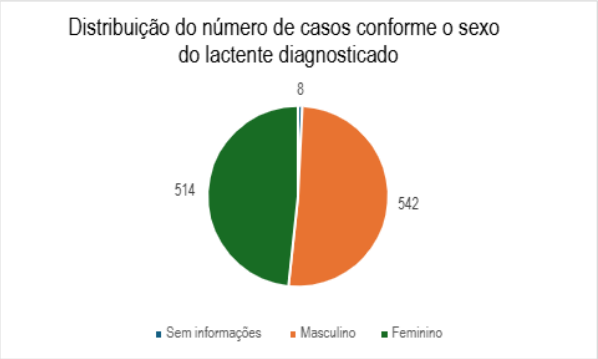


Fonte: Dados coletados no SINAN.

Com relação aos dados maternos, pode-se observar que a sífilis congênita recente acometeu mais filhos das gestantes cuja faixa etária estava entre 20 e 24 anos, com 33,08% das ocorrências. O nível de escolaridade das mães era predominantemente dentro do espectro do ensino básico brasileiro, tendo destaque o ensino fundamental incompleto (26,78% dos casos), o ensino médio incompleto (24,90% dos casos) e o ensino médio completo (24,06% dos casos). A maioria das mães, ainda, realizaram o

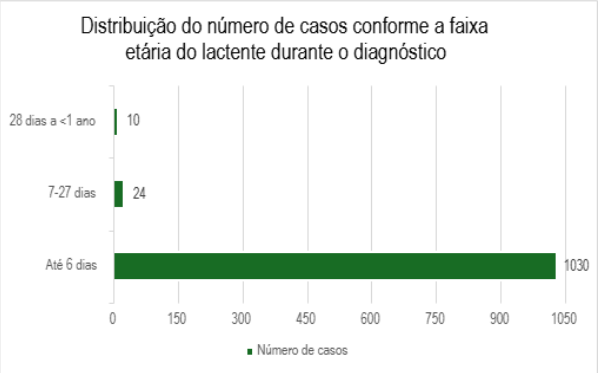
pré-natal durante a gestação (90,88% do total) e tiveram seu diagnóstico de sífilis durante tais consultas (72,65% das ocorrências) (**Tabela 7.1**).

Figura 7.4 Distribuição do número de casos de sífilis congênita recente de acordo com o sexo do lactente diagnosticado



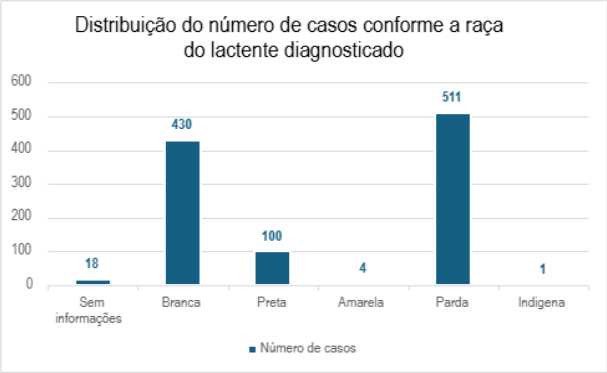
Fonte: Dados coletados no SINAN.

Figura 7.5 Distribuição do número de casos de sífilis congênita recente de acordo com a faixa etária do lactente no momento do diagnóstico



Fonte: Dados coletados no SINAN.

Figura 7.6 Distribuição do número de casos de sífilis congênita recente de acordo com a raça do lactente diagnosticado



Fonte: Dados coletados no SINAN.

Tabela 7.1 Perfil materno em casos confirmados de sífilis congênita recente, segundo dados do SINAN (Bauru, 2013-2023)

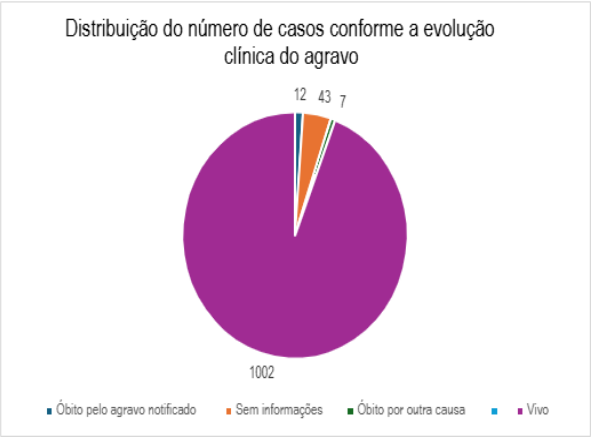
Variável	Frequência	Percentual
Faixa etária materna		
Entre 10 e 14 anos	4	0,37
Entre 15 e 19 anos	179	16,82
Entre 20 e 24 anos	352	33,08
Entre 25 e 29 anos	240	22,56
Entre 30 e 34 anos	141	13,25
Entre 35 e 39 anos	103	9,68
Entre 40 e 44 anos	24	2,25
Sem informações	21	1,97
Escolaridade materna		
Analfabeto	2	0,19
Ensino Fundamental Incompleto	285	26,78
Ensino Fundamental Completo	98	9,21
Ensino Médio Incompleto	265	24,90
Ensino Médio Completo	256	24,06
Educação Superior Incompleta	15	1,41
Educação Superior Completa	8	0,75
Sem informações	135	12,69
Pré-natal		
Realizado	967	90,88
Não realizado	79	7,42
Sem informações	18	1,69
Diagnóstico materno de sífilis		
Durante o pré-natal	773	72,65

No momento do parto/curetagem	244	22,93
Após o parto	12	1,13
Sem informações/Não realizado	35	3,29
TOTAL	**1064**	**100%**

Fonte: Dados coletados no SINAN.

A evolução do agravo foi positiva em 94,2% dos casos, que foram tratados e permaneceram vivos (**Figura 7.7**). Entretanto, 1,13% dos lactentes diagnosticados com sífilis congênita recente foram a óbito pelo agravo, traçando uma taxa de letalidade (número de óbitos entre 2013 e 2023 X por 100 / número de indivíduos acometidos pelo agravo) de 1,13%.

Figura 7.7 Distribuição do número de casos de sífilis congênita recente de acordo com a evolução clínica do agravo



Fonte: Dados coletados no SINAN.

Os resultados da presente pesquisa demonstram um número elevado de casos de sífilis congênita no município de Bauru entre 2013 e 2023, com uma incidência média de 16,6 casos a cada mil nascidos vivos. Esses achados corroboram com estudos prévios realizados em diferentes regiões do Brasil, que apontam a sífilis congênita como um grave problema de saúde pública. Em 2021, a taxa nacional foi de 8,2 casos por 1.000 nascidos vivos, segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

No contexto nacional, pode-se identificar que a falta de cobertura adequada de pré-natal é um dos principais fatores associados ao aumento da sífilis congênita no estado da Bahia. O presente estudo, no entanto, destaca que em Bauru, a maioria das mães (90,88%) realizou pré-natal, mas, ainda assim, houve a transmissão vertical da doença, sugerindo que a qualidade do acompanhamento pré-natal pode não ser suficiente ou que o tratamento inadequado das gestantes com sífilis e de seus parceiros contribui para o problema (SOARES & AQUINO, 2021).

A literatura revisada aponta que a adesão ao pré-natal e o diagnóstico precoce são fatores determinantes para reduzir a transmissão vertical de sífilis (DOMINGUES *et al*., 2021).

Em Bauru, os dados demonstram que a maioria das gestantes foi diagnosticada com sífilis durante o pré-natal (72,65%), reforçando a necessidade de intervenções voltadas para a melhoria do seguimento dessas gestantes e de seus parceiros (RIGO *et al*. 2021).

Propostas de intervenção eficazes para mitigar a sífilis congênita incluem o investimento em educação sexual e o reforço da testagem e tratamento durante o pré-natal (OLIVEIRA GUANABARA *et al*., 2017). A educação sexual pode ser um importante aliado na prevenção, especialmente em populações jovens, como demonstrado pela prevalência da doença entre mães de 20 a 24 anos, a faixa etária mais acometida (33,08%).

Adicionalmente, a utilização de tecnologias inovadoras e a capacitação de profissionais para diagnóstico laboratorial precoce podem contribuir para a redução de complicações e para o controle da transmissão da sífilis congênita (PÍCOLI & CAZOLA, 2022).

Em comparação com outras regiões do Brasil, os achados de Bauru refletem um cenário similar de desafios na atenção básica, principalmente em áreas urbanas onde a mobilidade populacional e a desigualdade social podem influenciar a adesão ao pré-natal. Além disso, as falhas na vigilância epidemiológica podem agravar a situação, especialmente em populações marginalizadas (DOMINGUES *et al.*, 2021).

As limitações desta análise incluem o uso de dados secundários e a possível subnotificação de casos, o que pode subestimar a real magnitude do problema. Além disso, a falta de informações detalhadas sobre a qualidade do atendimento pré-natal dificulta a avaliação mais precisa das falhas no acompanhamento das gestantes.

As perspectivas futuras incluem o fortalecimento da integração entre a atenção primária à saúde e a vigilância epidemiológica, com a implementação de políticas públicas que incentivem o tratamento adequado de gestantes e de seus parceiros, bem como a intensificação das campanhas educativas.

CONCLUSÃO

A análise dos dados sobre sífilis congênita em Bauru revela a necessidade urgente de intervenções específicas para combater essa condição de saúde pública. Embora a maioria das gestantes tenha realizado pré-natal, a alta incidência de sífilis congênita sugere que a qualidade do acompanhamento não é suficiente para prevenir a transmissão vertical da doença.

Nesse ínterim, o investimento em educação sexual é crucial, especialmente para jovens, que representam uma parte significativa das mães afetadas. Campanhas educativas podem aumentar a conscientização sobre a sífilis e a importância do pré-natal, promovendo comportamentos preventivos e uma compreensão mais ampla da doença e suas implicações. Além disso, o reforço da testagem e do tratamento durante o pré-natal é essencial. Melhorar a adesão a essas práticas pode reduzir a incidência de sífilis congênita e políticas públicas devem garantir que todos os profissionais de saúde estejam bem-informados e equipados para realizar testes e administrar tratamento conforme a necessidade.

Investir na formação contínua de profissionais de saúde e na implementação de tecnologias inovadoras para diagnóstico precoce também pode melhorar a detecção e o tratamento da sífilis. A utilização de ferramentas laboratoriais avançadas pode facilitar o diagnóstico rápido e eficaz, reduzindo o risco de transmissão vertical. Além disso, fortalecer a conexão entre a atenção primária e a vigilância epidemiológica pode melhorar a resposta ao surto de sífilis congênita, permitindo uma monitorização mais eficaz dos casos e a implementação de estratégias de intervenção mais coordenadas.

Outrossim, intensificar as campanhas educativas e implementar políticas públicas focadas na prevenção e no tratamento da sífilis são estratégias importantes para enfrentar o problema. As políticas devem abordar as falhas identificadas no pré-natal e garantir acesso equitativo a cuidados de saúde de qualidade, especialmente em áreas urbanas e populações marginalizadas.

Portanto, para mitigar a alta incidência de sífilis congênita em Bauru, é necessário adotar uma abordagem multifacetada que inclui a melhoria da educação sexual, a ampliação e a qualificação da testagem e tratamento durante o pré-natal, o uso de tecnologias avançadas e a capacitação dos profissionais de saúde. A integração eficaz entre diferentes níveis de atenção e a implementação de políticas públicas robustas são fundamentais para reduzir a transmissão da doença e melhorar os resultados para gestantes e recém-nascidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS - AAP. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31. ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2018.

BIANCHI, D. *et al*. Congenital syphilis: clinical and radiological findings. Pediatric Radiology, v. 49, p. 356, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sífilis: diagnóstico e tratamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos de tratamento para sífilis. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Syphilis. CDC, 2021. Disponível em: https://www.cdc.gov/std/syphilis/stdfact-syphilis.htm. Acesso em: 10 set. 2024.

DOMINGUES, C.S.B. *et al*. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis congênita e criança exposta à sífilis. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 30, e2020597, 2021. doi: 10.1590/S1679-4974202100005.esp1.

GOMES, J. R. *et al.* Clinical manifestations of congenital syphilis. Journal of Pediatrics, v. 93, p. 357, 2021.

JÚNIOR, J.M. *et al.* Follow-up of children with congenital syphilis. Brazilian Journal of Pediatrics, v. 97, p. 123, 2021.

OLIVEIRA GUANABARA, M.A. *et al*. Acesso de gestantes às tecnologias para a prevenção e controle da sífilis congênita em Fortaleza-Ceará, Brasil. Revista de Salud Pública, v. 19, p. 73, 2017. doi: 10.15446/rsap.v19n1.49295.

PÍCOLI, R.P. & CAZOLA, L.H.O. Missed opportunities in preventing mother-to-child transmission of syphilis in the indigenous population in central Brazil. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, Recife, v. 22, p. 823, 2022. doi: 10.1590/1806-9304202200040006.

RIGO, F.L. *et al*. Assistance and educational factors associated to congenital syphilis in a referral maternity: a case-control study. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, Recife, v. 21, p. 127, 2021. doi: 10.1590/1806-93042021000100007.

SOARES, M.A.S. & AQUINO, R. Associação entre as taxas de incidência de sífilis gestacional e sífilis congênita e a cobertura de pré-natal no Estado da Bahia, Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 37, e00209520, 2021. doi: 10.1590/0102-311X00209520.

SOUZA, R.A. *et al*. Challenges in prenatal care for congenital syphilis in Brazil. Journal of Brazilian Health, v. 19, p. 215, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global guidance on criteria and processes for verification of elimination of mother-to-child transmission of syphilis. Geneva: World Health Organization, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Prevention of congenital syphilis. Geneva: World Health Organization, 2020.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 8

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DA TUBERCULOSE EM PATOS DE MINAS-MG: INTERVENÇÃO PAUTADA EM REVISÃO LITERÁRIA

ISABELA ALVES DA SILVA DINIZ[1]
HENRIQUE MARQUES DE MELO[1]
ARTHUR HENRIQUE CORRÊA PERES[1]
ANNA LAURA SANTOS VASCONCELOS[1]
SOFIA ROCHA COSTA[1]
JOÃO LUIZ ALVES DE PAULA E SILVA[1]
MATHEUS LUCAS BRAGA AGUIAR[1]

1. Discente – Medicina na Universidade Federal de Uberlândia.

Palavras-chave
Tuberculose; Epidemiologia; Saúde Pública.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.8

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma das doenças infecciosas mais antigas e persistentes, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade global. Causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, a tuberculose afeta principalmente os pulmões, mas pode comprometer outros órgãos. Apesar dos avanços no tratamento e diagnóstico, a tuberculose continua a representar um desafio significativo para a saúde pública em muitos países, especialmente devido à sua alta taxa de transmissão e ao desenvolvimento de formas resistentes aos tratamentos convencionais (WHO, 2020). A luta contra a tuberculose é complexa, envolvendo fatores sociais, econômicos e comportamentais que influenciam a propagação e o controle da doença (CRISPIM *et al*., 2016).

A importância da tuberculose vai além do impacto clínico, pois ela reflete questões sociais e econômicas mais amplas (PELISSARI *et al*., 2024). Em muitas regiões, a TB afeta de maneira desproporcional pessoas em situação de pobreza, agravada por fatores como desnutrição, HIV e condições de trabalho insalubres (LÖNNROTH *et al*., 2009). Além disso, o estigma associado à doença contribui para o isolamento social e o atraso no tratamento, perpetuando o ciclo de transmissão. As campanhas globais para erradicação da tuberculose têm buscado integrar ações de prevenção, diagnóstico rápido e tratamento eficaz, com iniciativas voltadas para a melhoria da infraestrutura de saúde e conscientização pública (BRASIL, 2017). A história da TB e as lições aprendidas ao longo dos séculos são fundamentais para enfrentar desafios contemporâneos, como pandemias e outras crises de saúde global (BRASIL, 2024).

No cenário global, a tuberculose continua a ser uma das dez principais causas de morte. Em 2022, a Organização Mundial da Saúde (OMS) relatou aproximadamente 10 milhões de casos novos e recaídas de tuberculose, com cerca de 1,6 milhões de mortes associadas (WHO, 2023). No Brasil, o Ministério da Saúde registrou cerca de 70 mil casos novos em 2022, com uma taxa de incidência de 33,6 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2023). Especificamente em Minas Gerais, o estado apresentou uma taxa de incidência de 25,9 casos por 100 mil habitantes em 2022, indicando uma carga significativa de tuberculose e a necessidade urgente de estratégias de controle mais eficazes (MINAS GERAIS, 2023).

Além disso, a persistência de casos, associada ao surgimento de cepas resistentes e ao impacto de crises recentes reforça a necessidade de fortalecer os sistemas de saúde e de ampliar as estratégias de prevenção e tratamento, especialmente nas populações mais vulneráveis (SILVA JÚNIOR *et al.,* 2023). No Brasil, esforços contínuos são essenciais para reduzir a incidência da TB, garantindo diagnósticos rápidos, tratamentos adequados e campanhas de conscientização, com foco especial em áreas de maior risco, como grandes centros urbanos e regiões de maior vulnerabilidade social (CRISPIM *et al*., 2016).

A elaboração de um projeto de intervenção para a redução dos casos de tuberculose em Patos de Minas é essencial para enfrentar a prevalência da doença na região e melhorar os índices de cura e controle. A tuberculose é uma doença de notificação compulsória, e sua escolha para intervenção é fundamentada por sua alta incidência, seu potencial para graves consequências de saúde pública e pela possibilidade de estratégias efetivas de controle e prevenção (LÖNNROTH *et al.*, 2009). A análise detalhada dos dados epidemiológicos e a implementação de projetos de intervenção são fundamentais para reduzir a incidência e melhorar os resultados de

saúde na população, proporcionando uma resposta mais eficaz às necessidades locais de saúde pública.

A elaboração de projetos de intervenção para tuberculose é crucial para lidar com o subdiagnóstico e a subnotificação da doença, especialmente em regiões endêmicas. Desde 2010, políticas públicas têm focado em intensificar a vigilância e melhorar os sistemas de notificação, o que é vital para monitorar a real magnitude da tuberculose no Brasil e globalmente (SILVA *et al.*, 2023). A OMS destaca a importância de um monitoramento robusto e ações que visem reduzir o impacto da doença em grupos vulneráveis, como a coinfecção TB-HIV e a tuberculose multirresistente, áreas em que o Brasil apresenta grande desafio (WHO, 2019).

Além disso, projetos de intervenção baseados em critérios epidemiológicos ajudam a alocar recursos de forma mais eficaz, focando em áreas e grupos de maior risco. Isso é fundamental para alcançar metas globais, como as estabelecidas pela Estratégia "End TB" da OMS, que visa reduzir drasticamente a incidência e mortalidade da tuberculose até 2035. Esses projetos também trazem retorno financeiro, já que cada dólar investido na redução da mortalidade por TB pode gerar até 43 dólares em benefícios, além de melhorar a equidade na saúde (ANDRADE *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo foi descrever o perfil epidemiológico da tuberculose em Patos de Minas-MG e desenvolver um projeto de intervenção para a redução dos casos na cidade, o que é crucial para melhorar o controle da doença e otimizar os resultados de saúde pública na região.

MÉTODO

Trata-se de um estudo epidemiológico quantitativo descritivo que analisa o município de Patos de Minas, em Minas Gerais. Para a elaboração deste estudo, foram analisados dados obtidos do Sistema de Informações sobre o Sistema de Informação de Agravos e de Notificação (SINAN), referentes a casos de tuberculose, obtidos na plataforma do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) e do tabulador Tabnet, com um intervalo de tempo de janeiro de 2019 a dezembro de 2023. O critério de inclusão considerou a análise de todos os casos notificados na cidade. As variáveis estudadas incluíram raça (branca, preta, amarela, parda, indígena), sexo (ignorado, masculino, feminino), faixa etária, situação de encerramento da doença (cura, abandono, óbito por tuberculose, óbito por outras causas, transferência, mudança de diagnóstico, mudança de esquema), presença de AIDS (sim e não), teste de HIV (positivo, negativo, não realizado) forma da tuberculose (pulmonar, extrapulmonar e pulmonar mais extrapulmonar), confirmação laboratorial (com e sem) e ano do diagnóstico.

O critério de inclusão para a notificação de tuberculose, segundo a Ficha de Notificação de Agravos do SINAN, baseia-se em casos suspeitos ou confirmados da doença. Segundo o critério laboratorial, todos os casos que apresentaram pelo menos uma amostra positiva para baciloscopia de *Mycobacterium tuberculosis* foram incluídos. Já segundo o critério clínico-epidemiológico, foram incluídos os casos que não preencheram o critério de confirmação laboratorial acima descrito, mas que receberam o diagnóstico de tuberculose ativa, de acordo com dados clínicos e epidemiológicos, como história natural da doença, queixa, diagnósticos de imagem e histológico. A ficha de notificação da tuberculose garante uma coleta de dados abrangente e estruturada, incluindo informações pessoais, clínicas e sobre o tratamento dos pacien-

tes. Esses dados permitem uma análise detalhada da evolução da doença e contribuem para a gestão e controle eficaz da tuberculose.

Foi realizada uma análise epidemiológica descritiva, com as seguintes características sobre as variáveis: contagem absoluta, percentual, média e mediana dos casos. Além disso, foi vista a frequência relativa e medidas de tendência central (média, mediana e moda) dos casos de tuberculose no município de Patos de Minas-MG.

Os indicadores de saúde utilizados foram os de incidência, letalidade e mortalidade, calculados com base em fórmulas específicas que permitem avaliar a magnitude e o impacto de doenças em uma população. Os cálculos foram feitos considerando o número de casos de tuberculose notificados em Patos de Minas, o número de óbitos por tuberculose e a população do município segundo o censo de 2022 (159.235). Os *softwares* utilizados foram o Tabulador de dados Tabnet do DATASUS, Excel e o IBGE.

Segundo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 510, de 7 de abril de 2016, pesquisas que utilizam informações de acesso público, como bancos de dados e informações já publicadas, não precisam ser submetidas ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), desde que não envolvam dados identificáveis dos participantes. Esta complementa a Resolução nº 466/2012 e especifica os tipos de pesquisas em ciências humanas e sociais que podem ser isentas dessa exigência. Portanto, como o uso das informações do SINAN/DATASUS fundamenta-se nesses dados de acesso público, a submissão ao CEP não é necessária.

Para desenvolvimento da proposta de intervenção, considerando os dados extraídos do SINAN para o município de Patos de Minas como base para o perfil epidemiológico, também foi realizada uma revisão sistematizada de artigos recuperados na base de dados SciELO utilizando os descritores “Tuberculose” AND (“intervenção” OR “prevenção” OR “tratamento”) AND (“controle” OR “vacina” OR “DOTS”), com recorte temporal de 2019 a 2023.

Considerando a busca na base bibliográfica supracitada, os critérios de inclusão abrangem artigos publicados entre 2019 e 2023, publicados em inglês ou português, que abordam intervenções para prevenção ou tratamento da tuberculose ou que analisam as possíveis causas de desistências do tratamento. Foram excluídos artigos que não estejam disponíveis em texto completo, artigos de opinião, cartas ao editor e estudos de casos únicos e artigos que não respondiam à questão proposta.

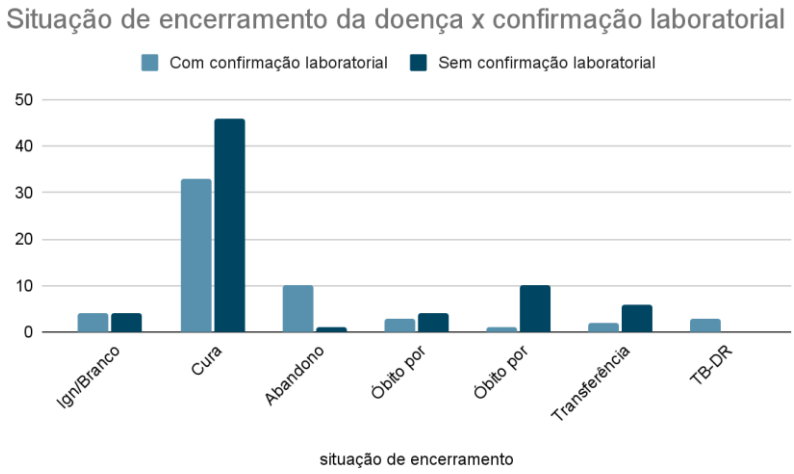
Foram recuperados 32 artigos com as sintaxes de busca supracitadas, dos quais, pela análise do título, foram selecionados 17 artigos. Pela análise do resumo, restaram dez materiais por estarem contidos nos critérios de inclusão propostos. Considerando o texto completo, foram selecionados seis artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em quadros e gráficos e de forma descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram notificados 127 casos de tuberculose em Patos de Minas-MG entre 2019 e 2023, dentre eles, 79 apresentaram cura, sete óbitos por tuberculose, 11 óbitos por outras causas e 11 abandonos (**Gráfico 8.1**).

A incidência da doença no período analisado é de aproximadamente 79,76 casos por 100 mil habitantes. Já a letalidade é de aproximadamente 5,51%, enquanto a mortalidade é de aproximadamente 4,40 óbitos por 100 mil habitantes.

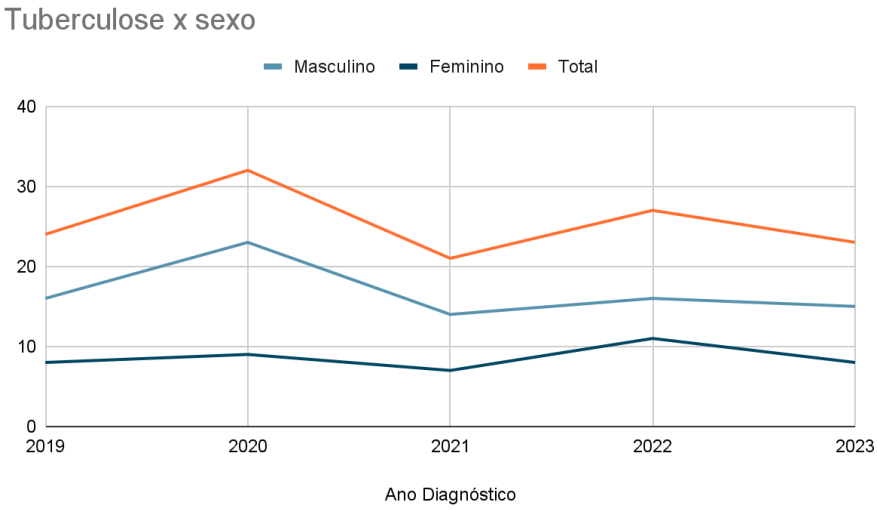
Gráfico 8.1 Situação de encerramento da tuberculose x confirmação laboratorial da tuberculose



Fonte: Dados coletados no SINAN.

A análise dos casos de tuberculose em Patos de Minas-MG, entre 2019 e 2023, revela diferenças notáveis entre os sexos. No período analisado, o número total de casos confirmados foi de 127, sendo 84 em homens e 43 em mulheres. Isso mostra que aproximadamente 66% dos casos ocorreram em homens, enquanto 34% foram em mulheres. A média anual de casos foi de 16,8 para o sexo masculino e 8,6 para o sexo feminino, indicando maior incidência entre os homens. A mediana para os casos masculinos foi de 16, enquanto para os casos femininos foi de 8, reforçando a tendência de maior frequência de tuberculose entre os homens em comparação às mulheres. Esses dados sugerem uma disparidade na incidência da tuberculose entre os sexos, que pode ser influenciada por fatores biológicos, sociais e comportamentais, necessitando de intervenções específicas para cada grupo (**Gráfico 8.2**).

Gráfico 8.2 Confirmação de diagnóstico de tuberculose por ano e sexo



Fonte: Dados coletados no SINAN.

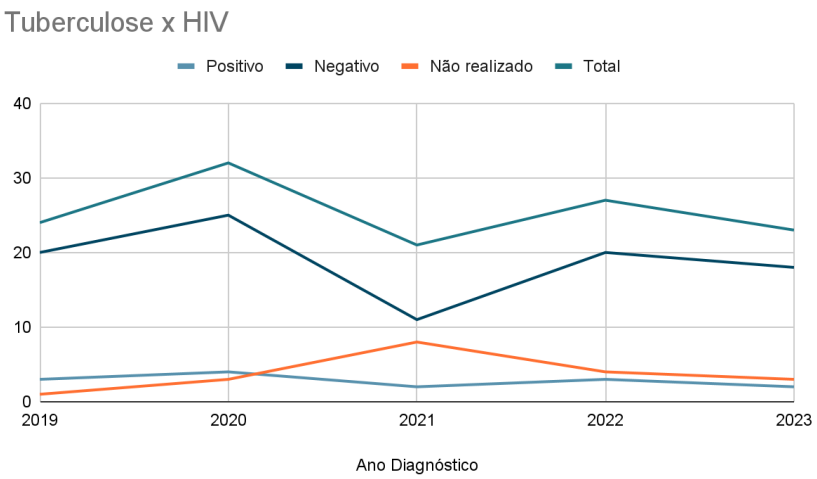
Além disso, 14 casos estavam associados a pacientes com HIV positivo, 94 a pacientes com HIV negativo e 19 a pacientes cujo status de HIV não foi realizado. A maioria dos casos de tuberculose ocorreu em pacientes com HIV negativo, representando 74,0% do total de casos. Pacientes com HIV positivo corresponderam a 11,0% dos casos, enquanto 15,0% dos casos não tiveram o teste de HIV realizado (**Gráfico 8.3**).

A análise das medidas de tendência central mostra que a média de casos anuais de tuberculose em pacientes com HIV positivo foi de 2,8, com uma mediana de três casos por ano. Para pacientes com HIV negativo, a média foi de 18,8 casos anuais, com uma mediana de 20 casos. Nos casos em que o teste de HIV não foi realizado, a média foi de 3,8 casos por ano, com uma mediana de três casos. Esses resultados indicam maior incidência de tuberculose entre pacientes com HIV negativo e fornecem informações valiosas para ações de saúde pública, especialmente no manejo de coinfecção tuberculose/HIV.

Essas análises ajudam a compreender a distribuição dos casos de tuberculose em relação ao status de HIV e podem informar ações de saúde pública direcionadas, especialmente para o manejo de coinfecção tuberculose/HIV.

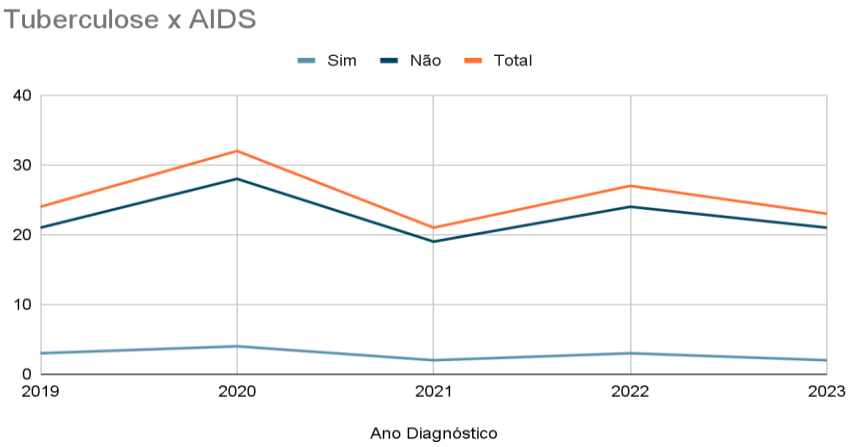
Ademais, vale ressaltar a diferença entre os portadores de HIV e os pacientes em fase AIDS da doença, sendo que 14 casos estavam associados à AIDS, enquanto 113 casos não tinham relação com a doença. A maioria dos casos de tuberculose ocorreu em pacientes sem AIDS, representando 89,0% do total, enquanto 11,0% dos casos foram em pacientes com AIDS. A média anual de casos de tuberculose em pacientes com AIDS foi de 2,8, com uma mediana de três casos por ano. Entre os pacientes sem AIDS, a média anual foi de 22,6 casos, com uma mediana de 21 casos. Esses dados indicam que, embora a tuberculose seja mais comum entre pacientes sem AIDS, a coinfecção com AIDS ainda representa uma parte importante dos casos, ressaltando a necessidade de estratégias de prevenção e controle específicas para esse grupo (**Gráfico 8.4**).

Gráfico 8.3 Casos confirmados de tuberculose por ano, diagnóstico e coinfecção de HIV



Fonte: Dados coletados no SINAN.

Gráfico 8.4 Casos confirmados de tuberculose por ano, diagnóstico e coinfecção de AIDS

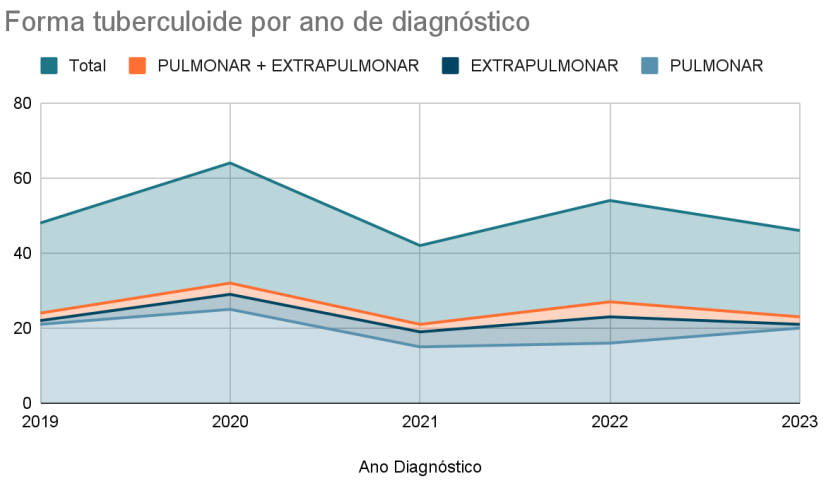


Fonte: Dados coletados no SINAN.

Sobre as formas da tuberculose, 97 casos foram de tuberculose pulmonar, 17 foram de tuberculose extrapulmonar e 13 casos apresentaram ambas as formas, pulmonar e extrapulmonar. A tuberculose pulmonar foi a forma mais comum da doença, representando 76,4% dos casos, enquanto os casos extrapulmonares representaram 13,4% e os casos com ambas as formas, 10,2%.

A média de casos de tuberculose pulmonar foi de 19,4 por ano, com uma mediana de 20 casos. Para a forma extrapulmonar, a média foi de 3,4 casos por ano, com uma mediana de quatro casos. Nos casos que apresentaram ambas as formas de tuberculose, a média foi de 2,6 casos por ano, com uma mediana de dois casos. Esses resultados indicam que a tuberculose pulmonar é a forma predominante da doença em Patos de Minas, e que as formas extrapulmonar e mista são menos frequentes, o que é relevante para direcionar estratégias de controle e prevenção da tuberculose, especialmente no manejo das diferentes formas da doença (**Gráfico 8.5**).

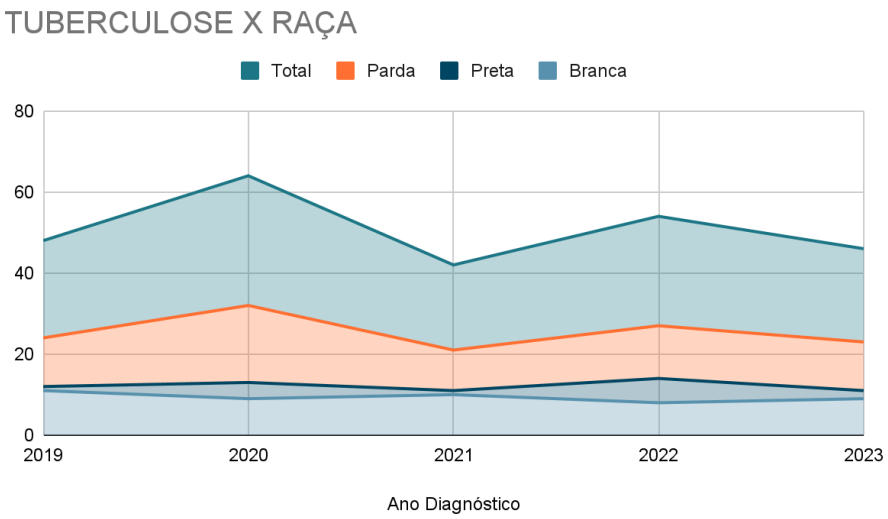
Gráfico 8.5 Casos confirmados de tuberculose por ano, diagnóstico e forma da tuberculose



Fonte: Dados coletados no SINAN.

É importante realizar uma comparação racial. Entre 2019 e 2023, foram registrados 127 casos de tuberculose em Patos de Minas, distribuídos por raça da seguinte forma: 47 casos em pessoas brancas, 14 casos em pessoas pretas e 66 casos em pessoas pardas. A maioria dos casos ocorreu em pessoas pardas, representando 52,0% do total, seguida por pessoas brancas com 37,0% e pessoas pretas com 11,0%. A média anual de casos de tuberculose foi de 9,4 em pessoas brancas, 2,8 em pessoas pretas e 13,2 em pessoas pardas. As medianas foram: 9 casos para pessoas brancas, 2 casos para pessoas pretas e 12 casos para pessoas pardas. Esses resultados sugerem que a tuberculose afeta predominantemente pessoas pardas em Patos de Minas, o que pode ser relevante para o desenvolvimento de estratégias de saúde pública focadas na prevenção e tratamento da doença em diferentes grupos raciais (**Gráfico 8.6**).

Gráfico 8.6 Casos confirmados de tuberculose por ano, diagnóstico e raça



Fonte: Dados coletados no SINAN.

A faixa etária com o maior número de casos foi a de 40-59 anos, com 49 casos, representando 38,6% do total, seguida pela faixa de 20-39 anos, com 40 casos (31,5%). As faixas etárias de 60-64 anos e 65-69 anos somaram 8 e 7 casos, respectivamente. Faixas etárias mais jovens (< 1 ano, 5-14 e 15-19 anos) tiveram menos casos, com 2, 1 e 3 casos, respectivamente. A média anual de casos varia de 0,2 casos por ano na faixa de 5-14 até 9,8 casos por ano na faixa de 40-59 anos. As medianas dos casos indicam uma predominância de casos nas faixas de 20-39 anos e 40-59 anos, com medianas de 8 e 9 casos, respectivamente. Esses dados mostram que a tuberculose afeta mais frequentemente adultos de meia-idade, o que é importante para orientar políticas de saúde pública e estratégias de prevenção (**Tabela 8.1**).

Revisão sistematizada

No **Quadro 8.1** apresentaremos as propostas de intervenções para a redução dos casos e da mortalidade por tuberculose (TB) que foram identificadas por meio de busca sistematizada de literatura. O quadro apresenta as propostas, os recursos necessários para sua implementação e os resultados esperados.

Tabela 8.1 Casos confirmados de tuberculose por ano, diagnóstico e faixa etária

Ano de diagnóstico	< 1 Ano	5-14	15-19	20-39	40-59	60-64	65-69	70-79	80 e +	Total
2019	-	1	1	8	9	2	-	3	-	24
2020	1	-	-	8	14	3	1	5	-	32
2021	1	-	1	6	5	2	2	3	1	21
2022	-	-	1	8	12	-	4	-	2	27
2023	-	-	-	10	9	1	-	2	1	23
Total	2	1	3	40	49	8	7	13	4	127

Fonte: Dados coletados no SINAN.

Quadro 8.1 Propostas de intervenção baseadas na revisão sistematizada da literatura

Proposta de intervenção	Recursos necessários	Resultados esperados	Referência
Desenvolvimento de um aplicativo móvel para acompanhamento do tratamento de pessoas com tuberculose	Tecnologia de Informação e Comunicação (TIC), equipe de desenvolvimento de *software*, profissionais de saúde para validação	Melhora na adesão ao tratamento de TB, controle efetivo de doses, monitoramento de efeitos colaterais e redução de abandono	Araújo *et al.* (2023)
Implementação de treinamento para capacitação em TB para toda a equipe de saúde	Programas de treinamento, instrutores qualificados	Melhor desempenho no tratamento e controle da TB, com maior envolvimento dos profissionais do NASF	Rabelo *et al.* (2021)
Implementação de um sistema integrado para contrarreferência das informações sobre pacientes	Desenvolvimento e manutenção de sistemas informatizados	Melhor acompanhamento dos pacientes e maior eficiência nos processos de controle da TB, com redução de falhas na comunicação entre os níveis de atenção à saúde	Rabelo *et al.* (2021)
Realizar busca ativa de sintomáticos respiratórios e acompanhamento de casos através de visitas domiciliares	Treinamento para realização de VD, recursos para transporte e logística, tempo e dedicação dos ACS	Diagnóstico precoce de SR, melhora no acompanhamento e orientação sobre o tratamento, redução do coeficiente de incidência e mortalidade	Braga *et al.* (2021)
Integrar a família no processo de vigilância e controle da TB	Programas de educação para a família, recursos para suporte e orientação familiar, comunicação efetiva entre profissionais e familiares	Aumento da adesão ao tratamento pela participação familiar, redução do estigma associado à TB, melhora na qualidade do cuidado	Braga *et al.* (2021)
Exigir o exame e tratamento profilático de 100% dos contatos identificados com ILTB, conforme diretrizes do Ministério da Saúde	Implementação rigorosa das diretrizes do MS, Recursos para rastreamento e monitoramento, Formação contínua para profissionais de saúde	Redução significativa no número de novos casos de tuberculose, maior detecção e tratamento de ILTB, cumprimento das metas do Plano Nacional	Teixeira *et al.* (2020)
Integração entre programas de controle da TB e HIV/aids	Coordenação entre programas, treinamento de profissionais, recursos para monitoramento e avaliação	Melhoria no seguimento dos casos de coinfecção TB-HIV, redução do abandono do tratamento e aumento das taxas de cura	Magnabosco *et al.* (2019)

Descentralizar e horizontalizar as ações de vigilância, prevenção e controle da TB em todo o Brasil	Coordenação entre diferentes níveis de serviços de saúde, recursos para implementação de estratégias locais	Melhoria no controle da TB em todas as regiões, melhor articulação entre serviços de saúde	Baumgarten *et al.* (2019)
Investir em melhorias na infraestrutura das UBSs para o controle da TB	Recursos financeiros para reformas e equipamentos, medicamentos, protocolos atualizados, sala de acolhimento	Melhoria na capacidade das UBSs de controlar a TB, maior eficiência no tratamento e acompanhamento dos pacientes	Baumgarten *et al.* (2019)

CONCLUSÃO

Segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre 2019 e 2023, Patos de Minas-MG registrou 127 casos de tuberculose, com uma incidência aproximada de 79,76 casos por 100 mil habitantes. A taxa de cura foi significativa, com a maioria dos pacientes se recuperando, embora a letalidade tenha sido de 5,51% e a mortalidade de 4,40 óbitos por 100 mil habitantes. A análise revelou uma predominância de casos em homens em comparação às mulheres, com uma média anual de casos significativamente maior entre os homens. Além disso, a tuberculose afeta predominantemente pacientes com HIV negativo (74% dos casos), enquanto a coinfecção com HIV positivo representou menor proporção. Casos associados à AIDS foram menos frequentes, mas, ainda assim, relevantes para entender o controle da tuberculose. A forma pulmonar da doença foi a mais comum, representando a maioria dos casos, em contraste com as formas extrapulmonares e mistas.

A distribuição etária dos casos mostrou que a tuberculose afeta predominantemente adultos de meia-idade, especialmente nas faixas etárias de 40-59 anos e 20-39 anos. A análise racial indicou que pessoas pardas foram mais afetadas pela doença em comparação a pessoas brancas e pretas. Esses dados sugerem a necessidade de estratégias de saúde pública diferenciadas para a prevenção e tratamento da tuberculose, considerando fatores como gênero, faixa etária, status de HIV e características raciais.

Essa análise destaca a necessidade urgente de intervenções direcionadas para reduzir a incidência da doença e melhorar os indicadores de saúde. A taxa de incidência e a taxa de letalidade refletem desafios importantes para a saúde pública local. Apesar das taxas de cura significativas, esses dados evidenciam a persistência da tuberculose como um problema crítico de saúde.

A predominância de casos em homens (66%) e em adultos de meia-idade (faixas etárias de 40-59 anos e 20-39 anos) sugere a necessidade de intervenções focadas nesses grupos específicos. Estudos semelhantes em outras regiões do Brasil confirmam que a tuberculose afeta predominantemente homens adultos de meia-idade, o que reforça a necessidade de estratégias de saúde pública adaptadas a essas características demográficas (PELISSARI *et al.*, 2024). A alta prevalência de tuberculose pulmonar, que representa 76,4% dos casos, sublinha a importância de focar em medidas de controle de doenças e diagnóstico precoce para essa forma da doença.

Campanhas de conscientização direcionadas a homens e adultos de meia-idade são fundamentais para abordar os fatores comportamentais e sociais que destacam para a maior vulnerabilidade desses grupos. Tais campanhas devem enfatizar a importância do diagnóstico

precoce e da adesão ao tratamento, além de trabalhar na desestigmatização da tuberculose (CRISPIM *et al.*, 2016).

A implementação de estratégias de rastreamento e diagnóstico precoce é crucial, especialmente para a tuberculose pulmonar. Programas de rastreamento focados em adultos de meia-idade, especialmente aqueles com sintomas respiratórios persistentes, podem ajudar a reduzir a carga da doença e melhorar os resultados do tratamento.

A análise também revela uma necessidade significativa de integração de serviços para o manejo simultâneo de tuberculose e HIV. Embora a maioria dos casos tenha sido registrada em pacientes com HIV negativo (74%), a coinfecção com HIV positivo representa uma proporção menor, mas ainda relevante (11%). Estratégias integradas para o tratamento simultâneo dessas condições são essenciais. A realização sistemática do teste de HIV em pacientes com tuberculose pode ajudar a identificar coinfecções e ajustar o tratamento conforme necessário.

Além disso, a maior incidência de tuberculose em pessoas pardas (52% dos casos) sugere que estratégias específicas devem ser desenvolvidas para atender essa população. Isso inclui fortalecer os serviços de saúde em áreas predominantemente pardas e reduzir as barreiras ao acesso ao tratamento. Políticas que abordem desigualdades raciais e melhorem a cobertura de saúde são fundamentais para reduzir as disparidades na prevalência da tuberculose (BRASIL, 2017).

A falta de informações sobre o status do HIV em 15% dos casos limita a compreensão completa da coinfecção e da eficácia das intervenções. Outros estudos enfrentam desafios semelhantes na coleta de dados, o que pode impactar a eficácia das estratégias de controle (LIMA *et al*., 2024). Melhorar a coleta e análise de dados é essencial para obter uma visão mais precisa da epidemiologia da tuberculose e para o desenvolvimento de políticas de saúde pública mais eficazes. Estudos longitudinais e uma integração mais robusta de dados epidemiológicos com fatores sociais e econômicos podem fornecer *insights* adicionais para ajustar as intervenções locais às características epidemiológicas específicas.

Por fim, a análise dos dados sobre tuberculose em Patos de Minas entre 2019 e 2023 destaca a persistência e a complexidade dessa doença, que continua a representar um desafio significativo para a saúde pública local. A implementação de intervenções específicas, como programas de conscientização, rastreamento precoce e suporte às populações mais afetadas, é crucial para melhorar os resultados de saúde e reduzir a incidência da tuberculose. A melhoria na coleta de dados e a consideração de fatores sociais e econômicos adicionais serão fundamentais para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes e para enfrentar as disparidades na prevalência da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, K.V.M. *et al*. Time trend, social vulnerability, and identification of risk areas for tuberculosis in Brazil: An ecological study. PlosONE, 2021.

ARAÚJO, M.P.S. *et al*. Aplicativo SARA para tratamento de pessoas com tuberculose: estudo metodológico. Acta Paulista de Enfermagem, v. 36, eAPE03391, 2023. doi: 10.37689/acta-ape/2023AO03391.

BAUMGARTEN, A. *et al.* Ações para o controle da tuberculose no Brasil: avaliação da atenção básica. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 22, e190031, 2019. doi: 10.1590/1980-549720190031.

BRAGA, R.S. *et al.* Enfoque na família sobre tuberculose sob a ótica dos agentes comunitários de saúde. Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 31, e310134, 2021. doi: 10.1590/S0103-73312021310134.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 13 jun. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 24 maio 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Saúde Integral da População Negra: uma política para o SUS. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2023. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

CRISPIM, J.À. *et al*. Adaptação cultural para o Brasil da escala Tuberculosis-related stigma. Ciência & Saúde Coletiva, v. 21, p. 2233, 2016. doi: 10.1590/1413-81232015217.10582015.

LIMA, L.V. *et al.* Clusters of heterogeneity of tuberculosis-HIV coinfection in Brazil: a geospatial study. Revista de Saúde Pública, v. 58, p. 10, 2024. doi: 10.11606/s1518-8787.2024058005531.

LÖNNROTH, K. *et al*. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. Social Science & Medicine, v. 68, p. 2240, 2009. doi: 10.1016/j.socscimed.2009.03.041.

MAGNABOSCO, G.T. *et al*. Desfecho dos casos de tuberculose em pessoas com HIV: subsídios para intervenção. Acta Paulista de Enfermagem, v. 32, p. 554, 2019. doi: 10.1590/1982-0194201900077.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2023. Belo Horizonte: SES-MG, 2023.

PATOS DE MINAS (Município). Prefeitura. História e economia. Patos de Minas, 2023. Disponível em: https://www.patosdeminas.mg.gov.br. Acesso em: 10 set. 2024.

PELISSARI, D.M. *et al*. Time until tuberculosis recurrence and associated factors in Brazil: a population-based retrospective cohort study using a linked database. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 27, p. e240016, 2024. doi: 10.1590/1980-549720240016.

RABELO, J.V.C. *et al*. Avaliação do desempenho dos serviços de atenção primária à saúde no controle da tuberculose em metrópole do Sudeste do Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 37, 2021. doi: 10.1590/0102-311X00112020.

SILVA, R.S. A importância do agronegócio na economia de Patos de Minas. Revista de Economia Regional, v. 14, p. 45, 2021.

SILVA JÚNIOR, J.N.B. *et al*. Trends in tuberculosis incidence and mortality coefficients in Brazil, 2011-2019: analysis by inflection points. Revista Panamericana de Salud Pública, v. 47, 2023. doi: 10.26633/RPSP.2023.152.

TEIXEIRA, A.Q. *et al*. Tuberculose: conhecimento e adesão às medidas profiláticas em indivíduos contatos da cidade do Recife, Pernambuco, Brasil. Cadernos Saúde Coletiva, v. 28, p. 116, 2020. doi: 10.1590/1414-462X202028010332.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global Tuberculosis Report 2019. Geneva: WHO, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: WHO, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global Tuberculosis Report 2023. Geneva: WHO, 2023.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 9

ASPECTO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA TUBERCULOSE NA PANDEMIA DE COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ADELSON JUNHO CARVALHO DA SILVA[1]
ALEX LADISLAU MIRANDA[1]
ANTHONY AUGUSTO DE SOUSA TELES[1]
CARLOS JÔNATHAS FOICINHA DE SOUSA[1]
CÁSSIO FREITAS MORAES[2]
DANIEL CORRÊA AMANAJÁS[5]
FABIANA DE CÁSSIA LIMA CONDURÚ[3]
ITALO RANGEL SOARES WAUGHAN[1]
JOELSON SANTANA DE LIMA[1]
LORRANA GIOVANNA DOS SANTOS WASSALLY[3]
LUCAS DA SILVA VINAGRE[1]
MAURIVAN EVANGELISTA VILANOVA[1]
MARÍLIA DE JESUS DA COSTA SÁ PEREIRA[4]
MARINA MEIRA BASTOS[3]
SOFIA DE MENEZES ALVES[2]

1. Discente - Medicina na Universidade Federal do Pará, Campus Belém.
2. Discente – Medicina na Universidade do Estado do Pará, Campus Belém.
3. Discente - Medicina na Universidade do Estado do Pará, Campus Marabá.
4. Discente - Medicina no Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Campus Belém.
5. Discente - Medicina no Centro Universitário do Pará, Campus Belém.

Palavras-chave
Covid-19; Tuberculose; Manejo.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.9

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa, causada por qualquer uma das bactérias que formam o complexo *Mycobacterium tuberculosis,* como *M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG, M. africanum, M. microti, M. caprae, M. pinnipedii, M. mungi, M. origys e M. suricatta*, que acomete as vias aéreas pela propagação de aerossois da fala, tosse ou espirro da pessoa com doença ativa. Sua forma pulmonar é a mais comumente apresentada (PINHEIRO *et al.,* 2022).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) destacou a tuberculose como uma emergência global, enfatizando-a como uma prioridade de saúde pública que, até os dias atuais, continua entre as dez principais causas de morte por doenças infecciosas provocadas por um único agente no mundo. Por esse motivo, a infecção é notada como um sério problema de saúde pública (OLIVEIRA *et al.,* 2023).

Com a declaração da Covid-19 como emergência de saúde pública, diversos artigos sobre o assunto foram publicados, inclusive que a associam à tuberculose. Portanto, algumas infecções por vírus podem tornar mais grave ou, ainda, reativar a TB, o que também ocorreria na infecção por SARS-CoV-2 (MANÇANO *et al.,* 2022).

Vale citar que a pandemia de Covid-19 interrompeu anos de avanços no combate à tuberculose. Pela primeira vez em mais de dez anos, o número de mortes pela doença aumentou, e a queda na incidência registrada em anos anteriores foi revertida. Cerca de metade das pessoas com tuberculose não conseguiu acessar os serviços de saúde em 2020, resultando na subnotificação desses casos. Além disso, os recursos humanos e financeiros foram redirecionados devido à massiva demanda em função da pandemia, o que resultou na interrupção de alguns programas de saúde, principalmente os relacionados às doenças pulmonares, incluindo, nesse caso, o programa de combate à tuberculose (PINHEIRO *et al.,* 2022).

No contexto social brasileiro, uma das grandes mudanças em relação ao tratamento da tuberculose, ocasionada pela pandemia, foi o acompanhamento próximo entre o paciente e o profissional da saúde: com o grave cenário sanitário causado pela Covid-19, o paciente passou a levar para casa a medicação suficiente para um período semanal ou quinzenal. Instituiu-se, portanto, um distanciamento no tratamento, pois, anteriormente, os profissionais da unidade entregavam e observavam o paciente utilizando a medicação no ambiente da unidade de saúde. A nova medida gerou então imprecisão e dúvida em relação à adesão do tratamento (ACOSTA *et al.,* 2023).

Ademais, em virtude do isolamento social imposto pela pandemia, os diagnósticos de tuberculose reduziram nos primeiros meses do primeiro semestre da pandemia. Consequentemente, aumentou-se a taxa de mortalidade em pacientes acometidos por essa enfermidade, provavelmente ocasionada por esse atraso no diagnóstico da tuberculose (PINHEIRO *et al.,* 2022).

Outrossim, destaca-se que entre 2018 e 2021 houve 361.742 casos e 58.688 internações por tuberculose registrados no Brasil. De 2019 a 2021, houve uma redução de cerca de 10% no número de notificações da doença, enquanto a taxa de mortalidade aumentou no mesmo período (7,93% para 11,38%) (OLIVEIRA *et al.,* 2023).

Com relação às notificações, internações e taxa de mortalidade por região, há um número mais elevado de notificações e internações na região Sudeste, 45,2% e 53,6% respectivamente, e menos na região Centro-Oeste, 4,7% e 7,6%.

A taxa de mortalidade foi mais acentuada na região Sudeste, com 9,71%, e menor na região Sul, 8,02%. Fazendo um comparativo entre antes e depois da pandemia do Covid-19, houve uma redução no número de notificações (OLIVEIRA *et al.,* 2023).

Por outro lado, cabe citar que a pandemia do Covid-19 teve um impacto profundo no tratamento de diversas doenças, incluindo a tuberculose. Assim, diante da reestruturação do sistema de saúde frente ao cenário pandêmico, muitos programas de controle da TB foram despriorizados, afetando o processo de diagnóstico clínico e acompanhamento do paciente. Logo, a negligência nas ações de controle da TB levou a uma série de consequências, seja aos pacientes graves, ou aos não diagnosticados, especialmente em países onde a tuberculose é endêmica (OLIVEIRA *et al.,* 2023).

Além disso, podemos destacar que as crianças são parte vulnerável, expostas às consequências desse quadro. Isso acontece pois a transmissão da TB em menores se dá, primordialmente, pelo contato familiar. Assim, diante das medidas de isolamento da Covid-19, esse contato se tornou mais intenso, propiciando o adoecimento dessa parcela populacional. Logo, sem a manutenção das medidas de controle e diagnóstico da TB, há aumento no número de mortes, especialmente em crianças e imunodeprimidos (HINO *et al.,* 2021).

Contudo, a tuberculose ainda representa um problema global que necessita de acompanhamento contínuo e prolongado, visto que a pandemia da Covid-19 aumentou a vulnerabilidade social, que está diretamente relacionada ao aumento dos casos da doença (HINO *et al.,* 2021).

Em suma, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos da tuberculose e suas manifestações diante da pandemia do Covid-19.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica, com intuito de pesquisar os aspectos clínicos e epidemiológicos da tuberculose na pandemia de Covid-19, sob o ponto de vista teórico, através de materiais que foram publicados sobre o tema, mediante análise e interpretação da literatura, de forma ampla com foco na descrição e discussão do tema proposto. A pesquisa foi realizada no período de 2020 a 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: SciELO e BVS. Foram utilizados os descritores: Covid-19, Tuberculose, Manejo. Desta busca, foram encontrados 11.364 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados no período de 2020 a 2024, e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, revisão sistemática, ensaios clínicos e meta-análises disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: trabalhos repetidos, disponibilizados na forma de resumo, estudos que não possuíam enfoque no tema do trabalho, e também os estudos que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram oito artigos, os quais foram submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados. Além disso, também utilizou-se livros, revistas e sites para detalhar as informações acerca desse assunto. Todos os artigos selecionados foram lidos na íntegra e apresentados na seção a seguir.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Coutinho *et al.* (2024) analisaram a recuperação parcial das notificações e tratamentos preventivos da tuberculose (TB) no Brasil após o impacto da Covid-19. Usando dados de 11 cidades até 2022, observou-se uma redução de 93%

nas notificações de tratamento preventivo em 2020. Em 2021, sete cidades, incluindo São Paulo e Rio de Janeiro, mostraram recuperação parcial, com aumentos sustentados nas notificações. No entanto, as taxas de conclusão dos tratamentos foram de 65%, variando entre as cidades. Apenas Rio de Janeiro e Manaus mantiveram aumentos na conclusão, enquanto em outras cidades houve quedas. São Paulo e Rio de Janeiro concentraram 66% das notificações, destacando a monoterapia com isoniazida e o regime 3HP como os mais usados. O estudo aponta os impactos da pandemia na prevenção da TB, a resiliência parcial dos sistemas de saúde e a importância de políticas públicas para retomar as ações. A baixa conclusão dos tratamentos preocupa, sendo necessário investigar fatores que afetam a adesão. O atraso nas notificações sugere desafios operacionais, que precisam ser resolvidos para melhorar a vigilância.

Acosta *et al.* (2023) analisaram as práticas de cuidado de enfermeiras da Estratégia Saúde da Família (ESF) a pessoas com tuberculose (TB), destacando os obstáculos e mudanças trazidas pela pandemia de Covid-19. O vínculo entre profissionais e pacientes, baseado em confiança, acolhimento humanizado, privacidade e priorização no atendimento, é essencial para a adesão ao tratamento. No entanto, barreiras como sobrecarga das enfermeiras, condições socioeconômicas precárias dos pacientes e uso de substâncias dificultam essa adesão. Também foram identificadas falhas na orientação sobre transmissibilidade e isolamento. A pandemia afetou o acompanhamento devido ao distanciamento social, mas o uso de máscaras ajudou a reduzir o estigma da TB. O estudo aponta a necessidade de melhorar a integração dos serviços de saúde e capacitar melhor os profissionais sobre a complexidade da doença, pois problemas como falta de preparo e escassez de recursos impactam negativamente a qualidade do cuidado.

Outrossim, vale ressaltar que Jezus *et al*. (2023) realizaram estudos com refugiados e migrantes que encontravam-se em situação de vulnerabilidade no país de origem com intuito de avaliar o histórico de TB e de contatos com casos índices. Participaram desse estudo 553 migrantes e refugiados, sendo observada prevalência de 3,07% de casos de tuberculose autorreferida. 11,2% tiveram contato com alguém com TB, e apenas 6% tiveram avaliação por um profissional de saúde. Quando relacionado à pandemia de Covid-19, 7,2% dos migrantes e refugiados responderam que foram contaminados com o vírus SARS-CoV-2 e 5,2% foram examinados por um profissional de saúde diante da doença autorreferida. Destes, foram testados para a Covid-19 apenas 22,6% e 5,8% referiram teste positivo para a doença.

O estudo realizado por Antunes *et al*. (2024) procurou analisar a associação entre a oferta de ações de tratamento para tuberculose com as características sociodemográficas e clínicas dos casos durante a pandemia da Covid-19. Participaram do estudo 134 pacientes do Centro de Referência para TB do município de Pelotas. Desses, 74,6% (100) apresentavam a forma pulmonar, 23,9% (32) a extrapulmonar e 1,5% (2) associação de ambas as formas. Foi observado que 12,7% realizou pelo menos três baciloscopias de controle, 16,7% realizaram baciloscopia ao final do tratamento, 48,5% realizou radiografia de tórax no sexto mês e 49% cultura de escarro. Com relação às consultas médicas e de enfermagem, 52,9% não atingiram seis de enfermagem e 83,3% não atingiram seis consultas médicas. Com isso, foi possível relacionar a menor oferta de serviços com o aumento de recidivas e reingresso após abandono de tratamento.

De acordo com Pinheiro *et al.* (2022), a pandemia de Covid-19 instaurou uma transformação significativa no diagnóstico e tratamento da tuberculose. Em pesquisa realizada no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), hospital universitário referência em pediatria na cidade do Rio de Janeiro, analisou 51 pacientes (crianças e adolescentes) entre os dias 1 de janeiro de 2019 a 1 de março de 2021. Foi detectado aumento de 50% dos casos de tuberculose em comparação ao ano anterior a 2019. Além disso, constatou-se que, devido ao período pandêmico, as taxas de TB tiveram números alarmantes, como de casos de óbitos, que podem aumentar a 20% para o próximo quinquênio. Outro fato preocupante é que em 2020, houve um declínio significativo na taxa de cura para casos confirmados em 60,1%. Além disso, entre 2019 e 2020, o pico de mortes foi crescente e casos de abandono de tratamento entre 2017 a 2021 foram desfavoráveis. O contexto da pandemia trouxe uma pungente realidade e escassez de recursos, com acesso à saúde fragilizado e notificações para TB não realizadas. Em consequência disso, obtêm-se esse déficit, que precisa de uma reação estratégica para equacionar a grande demanda de casos de tuberculose que se criou pós-pandemia.

A pandemia da Covid-19 afetou as diretrizes de saúde mundiais, repercutindo em todas as áreas de saúde (FURTADO *et al.,* 2021). A Covid-19 alterou os protocolos de tratamento e diagnóstico para tuberculose de forma global devido às escassas economias que impactaram na questão de insumos e no redirecionamento de recursos e profissionais para o combate da pandemia. Portanto, alguns pontos são levantados: a queda nas notificações de 37 centros de tuberculose no mundo e a rede global de tuberculose que obteve declínios de notificações, tais pontos seriam potenciais subnotificações, sem contar os casos de abandono de tratamento. No entanto, vale destacar que o estudo traz à tona alguns questionamentos oportunos, como a relação da Covid-19 e a tuberculose. Haveria a possibilidade de progressão da Covid-19 para tuberculose ativa? A fibrose pulmonar induzida pela Covid-19 dificultaria o tratamento de tuberculose? São interrogações, segundo os autores, que ainda estão muito recentes para serem respondidas devido à insuficiência de constatações científicas. Fica bastante evidente que há muitas perguntas em contraste a poucas respostas. Um exemplo disso é que a tuberculose, que até em abril de 2020 era a causadora do maior número de óbitos por dia no mundo, no pós-pandemia apresentou números reduzidos. Assim, é possível entender que as subnotificações e abandono de tratamento de tuberculose aumentam. Em suma, é necessário ressignificar os protocolos para diagnóstico e tratamento de forma local e mundial para que haja a supressão da tuberculose.

No estudo realizado por Silva *et al.* (2023), que avaliou o impacto da Covid-19 na morbimortalidade associada à tuberculose resistente a medicamentos (DR-TB), observou-se o aumento da gravidade dos quadros de tuberculose (TB) nos países com maior prevalência da doença, pois o período pandêmico reduziu significativamente o acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento da TB, gerando uma subnotificação dos casos e a interrupção de tratamentos em andamento, contribuindo para o surgimento de maiores casos de DR-TB e do aumento de mortes relacionadas à TB. Outro fato importante observado no estudo é que pacientes com sequelas pulmonares decorrentes de TB tendem a apresentar exacerbações ao contrair Covid-19, principalmente os casos de DR-TB, no entanto, a literatura ainda carece de estudos que forneçam uma compreensão abrangente relacionado a associação entre essas doenças.

Ademais, Hino *et al.* (2021), a partir da análise de 30 estudos, ressaltam a interação entre TB e Covid-19, destacando as preocupações dos pesquisadores sobre o potencial comprometimento de décadas de avanços no controle da TB. As consequências na organização dos serviços de saúde revelaram semelhanças entre as duas doenças, como a importância do diagnóstico precoce e o estigma associado a ambas. No entanto, os investimentos destinados ao controle da Covid-19 foram desproporcionais em relação aos recursos alocados para a TB. A pandemia trouxe novos desafios à vigilância epidemiológica e evidenciou a necessidade de políticas públicas que abordem as desigualdades no acesso aos serviços de saúde.

A resposta à Covid-19 levou à reorganização dos serviços de saúde, causando escassez de materiais e falta de treinamento para profissionais de TB, enquanto o distanciamento social e as limitações econômicas dificultaram o acesso a serviços essenciais. Para mitigar esses impactos, as publicações recomendaram estratégias como o monitoramento remoto, a priorização de atendimentos presenciais e a garantia de um fornecimento adequado de medicamentos. Um estudo comparativo entre o Reino Unido e a África destacou que a ênfase nas ações de combate à Covid-19 prejudicou os esforços de controle da TB, sublinhando a necessidade de aprendizado colaborativo entre comunidades, profissionais de saúde e formuladores de políticas.

Além do mais, um estudo analisou 51 pacientes atendidos entre 2019 e 2021, divididos em dois grupos. O Grupo A (março de 2020 a março de 2021) foi composto por 32 pacientes, dos quais 60% eram homens, com idade variando de 2 a 205 meses (mediana de 109 meses). O Grupo B (janeiro de 2019 a fevereiro de 2020) incluiu 19 pacientes, sendo 58% mulheres, com idades de 4 a 182 meses (mediana de 84 meses). O Grupo A apresentou um aumento de 68% nos casos de tuberculose em comparação com o ano anterior (Grupo B), com uma prevalência maior de adolescentes (PINHEIRO *et al.*, 2022).

Os resultados mostraram que três pacientes do Grupo A faleceram, enquanto nenhum paciente do Grupo B morreu. Os dados clínicos indicaram que o Grupo A teve uma variedade maior de casos extrapulmonares e um tempo maior para diagnóstico em comparação com o Grupo B. Além disso, 33% dos pacientes do Grupo B e 25% do Grupo A foram diagnosticados durante a hospitalização. As manifestações clínicas incluíram pneumonia expansiva e derrame pleural. O tempo médio para diagnóstico foi de 56 dias no Grupo A e 42 dias no Grupo B. Em suma, foi concluído que a pandemia de Covid-19 atrasou o diagnóstico de tuberculose em crianças e adolescentes, exacerbando a situação em áreas com alta densidade populacional. Os dados também indicaram uma diminuição nas notificações de tuberculose, especialmente durante os primeiros meses da pandemia. As mortes aumentaram no Grupo A, possivelmente devido ao atraso no diagnóstico e ao acesso reduzido aos serviços de saúde. O estudo ressalta a necessidade urgente de restaurar o acesso aos serviços essenciais de tuberculose, sem negligenciar o atendimento a outras doenças, como Covid-19 e AIDS.

CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos da tuberculose durante a pandemia de Covid-19 revela um cenário alarmante e multifacetado. Os desafios identificados são variados e incluem a sobrecarga dos profissionais de saúde, barreiras socioeconômicas enfrentadas pelos pacientes, e falhas na orientação sobre a transmissibilidade da tuberculose. A interação entre as duas doenças

trouxe à tona a necessidade de políticas públicas mais robustas e uma integração eficaz dos serviços de saúde, visando melhorar o acesso ao tratamento e garantir a continuidade das ações de combate à tuberculose.

Além disso, a pandemia exacerbou a vulnerabilidade de grupos específicos, como migrantes e refugiados, que relataram um baixo acesso aos serviços de saúde, destacando a urgência em desenvolver estratégias de saúde pública que atendam às necessidades dessa população. Os dados sugerem que a reconfiguração dos serviços de saúde, promovida pela resposta à Covid-19, resultou em um aumento nos casos de tuberculose resistente e um crescimento significativo na morbimortalidade associada à doença.

Em suma, a necessidade de ressignificação dos protocolos de diagnóstico e tratamento de tuberculose, tanto em nível local quanto global, se torna evidente. O enfrentamento da tuberculose requer um esforço conjunto que priorize o acesso a cuidados de saúde de qualidade, previna a subnotificação de casos e mitigue o impacto das crises de saúde pública futuras. É imperativo que os aprendizados obtidos durante a pandemia sejam utilizados para reforçar as estruturas de controle da tuberculose, garantindo um futuro mais seguro e saudável para a população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOSTA, D.F. *et al.* Práticas de cuidado prestadas por enfermeiras da estratégia saúde da família ao usuário com tuberculose. Cogitare Enfermagem, v. 28, 2023. doi: 10.1590/ce.v28i0.87678.

ANTUNES, L.B. *et al.* Tratamento da tuberculose durante a pandemia de COVID-19: ações ofertadas e perfil dos casos. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 45, e20230127, 2024. doi: 10.1590/1983-1447.2024.20230127.en.

COUTINHO, I. *et al*. Recuperação parcial do tratamento preventivo da tuberculose no Brasil após retrocesso pandêmico. Cadernos de Saúde Pública, v. 40, e00192923, 2024. doi: 10.1590/0102-311XEN192923.

FURTADO, I. *et al*. Getting back on the road towards tuberculosis elimination: lessons learnt from the COVID-19 pandemic. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 47, e20210123, 2021. doi: 10.36416/1806-3756/e20210123.

HINO, P. *et al*. Impacto da COVID-19 no controle e reorganização da atenção à tuberculose. Acta Paulista de Enfermagem, v. 34, 2021. doi: 10.37689/acta-ape/2021ar021.

JEZUS, S.V. *et al*. Prevalence of tuberculosis, COVID-19, chronic conditions and vulnerabilities among migrants and refugees: an electronic survey. Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 31, e3690, 2023. doi: 10.1590/1518-8345.5928.3690.

MANÇANO, A.D. *et al.* Concomitant COVID-19 and pulmonary tuberculosis: computed tomography aspects. Radiologia Brasileira, v. 55, 2022. doi: 10.1590/0100-3984.2021.0070.

OLIVEIRA, G.M. *et al*. Impacto da Covid-19 na morbimortalidade da tuberculose no Brasil. PsychTech & Health Journal, v. 6, p. 18, 2023. doi: 10.26580/pthj.art47-2023.

PINHEIRO, M.A.S. *et al.* Clinical forms and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents during the COVID-19 pandemic. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 48, e20220240, 2022. doi: 10.36416/1806-3756/e20220240.

SILVA, B.P.M. *et al.* Drug-resistant tuberculosis and COVID-19: a scoping review on a new threat to antimicrobial resistance. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 76, e20220803, 2023. doi: 10.1590/0034-7167-2022-0803.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 10

IMPACTO DAS DOENÇAS INFECCIOSAS NA MICROBIOTA INTESTINAL

MARIA FERNANDA FLORES BARBOSA[1]
GABRIELA SEQUEIRA DE CAMPOS MORAIS[1]
LAURA ZANATTA[1]
MARIANA DA ROSA GRUBER[1]
NICOLE KLEIN MULLER[1]

1. Discente - Medicina na Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS.

Palavras-chave
Microbiota; Doenças Infecciosas; Antibióticos.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.10

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na modulação do sistema imunológico, influenciando tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. As interações entre a microbiota e as células imunológicas, como as células dendríticas (DCs), são cruciais para que ocorra equilíbrio imunológico, promovendo tolerância ou inflamação conforme necessário. As células dendríticas, por exemplo, atuam como pontes entre a imunidade inata e adaptativa. Substâncias derivadas da microbiota, incluindo padrões moleculares associados a microrganismos (MAMPs) e metabólitos bacterianos, modulam a atividade das DCs, regulando sua maturação e capacidade de apresentar antígenos, o que impacta diretamente na polarização das respostas adaptativas (SHVETS *et al*., 2024).

No âmbito da imunidade inata, a microbiota interage com células epiteliais intestinais e com células imunes inatas, como macrófagos e DCs, criando uma relação simbiótica e de equilíbrio, onde o sistema imunológico tolera a microbiota intestinal a fim de preservar a homeostase e a integridade da barreira mucosa enquanto, ao mesmo tempo, mantém sua capacidade de responder de maneira pró-inflamatória a patógenos invasores. Essas interações são críticas para prevenir a translocação de patógenos e controlar a ativação imune, regulando a produção de citocinas e quimiocinas cruciais para a resposta inflamatória local (ANSALDO *et al*., 2021). Já na imunidade adaptativa, a microbiota desempenha um papel determinante na diferenciação e função dos linfócitos T, especialmente das células T reguladoras (Tregs) e das células T efetoras, como Th1 e Th17. A presença de microrganismos comensais específicos pode estimular a expansão de Tregs, sendo essenciais para a manutenção da tolerância imunológica e para a prevenção de respostas inflamatórias excessivas. A disbiose, ou desequilíbrio na composição microbiana, tem sido associada a respostas imunes desreguladas, com contribuições relevantes para o desenvolvimento de doenças inflamatórias e autoimunes (WANG *et al.*, 2019).

Essas interações entre a microbiota e o sistema imunológico não apenas salientam a importância de uma microbiota equilibrada para a saúde imunológica, mas também sugerem potenciais alvos terapêuticos para o tratamento de doenças imunomediadas e inflamatórias. Assim, o presente trabalho busca explorar de forma aprofundada o impacto das doenças infecciosas e dos tratamentos antibióticos na composição e funcionalidade da microbiota intestinal e como essas alterações influenciam diretamente a saúde gastrointestinal e a resposta imunológica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão criteriosa da literatura disponível, realizada no período de setembro a novembro de 2024 por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: “Intestinal Microbiota” ou “Gut Flora”, “Infectious Diseases” ou “Bacterial Infections”, “Antibiotics” ou “Antimicrobials” e “Gastrointestinal Diseases” ou “Gastrointestinal Health”, combinados com o operador booleano AND. Desta busca, foram encontrados artigos científicos que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2015 a 2024, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise, estudo de coorte e ensaio clínico randomizado, 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, os artigos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados, priorizando estudos que abordam aspectos de fisiopatologia, fatores imunológicos e as consequências clínicas gastrointestinais mais frequentes associadas ao uso de antibióticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Impacto das doenças infecciosas na microbiota intestinal

Nas últimas décadas, a comunidade científica tem reconhecido cada vez mais a importância da microbiota intestinal para a saúde humana. Essa complexa comunidade de microrganismos, residente no trato digestivo, desempenha funções fundamentais na fisiologia, como metabolismo, defesa e nutrição (RAMIREZ *et al*., 2020). Nesse contexto, a microbiota intestinal é essencial para a resistência à colonização por patógenos entéricos, atuando como uma barreira natural contra infecções.

Essa proteção ocorre por meio de diversos mecanismos, como a competição por nutrientes e a modulação do sistema imunológico (McKENNEY & PAMER, 2015). Assim, a microbiota contribui ativamente para a prevenção de doenças infecciosas no intestino. É importante destacar que a composição da microbiota varia entre indivíduos e ao longo do trato gastrointestinal, sendo influenciada por fatores como genética, dieta, idade e histórico de saúde. Essa variabilidade confere singularidade à microbiota de cada indivíduo, influenciando sua suscetibilidade a doenças infecciosas.

A integridade dessa comunidade complexa é essencial para a manutenção da homeostase do hospedeiro. No entanto, um desequilíbrio na composição da microbiota, conhecido como disbiose, tem sido associado a várias condições patológicas, incluindo doenças inflamatórias intestinais, doenças metabólicas e até distúrbios neurológicos.

Doenças infecciosas, causadas por bactérias, vírus ou parasitas, podem perturbar significativamente o delicado equilíbrio da microbiota, resultando em disbiose. Essa disbiose é caracterizada por alterações na composição e na função da microbiota, com consequente proliferação de microrganismos patogênicos e aumento da inflamação. Um exemplo clássico é a infecção por *Clostridium difficile*, que pode levar a disbiose severa, com risco de colite pseudomembranosa. A infecção por *C. difficile* é um dos exemplos mais evidentes de como a microbiota pode ser afetada por doenças infecciosas, especialmente após o uso de antibióticos (McKENNEY & PAMER, 2015). Infecções, particularmente as agudas, como a diarreia infecciosa, podem causar mudanças abruptas na diversidade microbiana, com impacto temporário ou, em alguns casos, permanente.

Um dos principais fatores que contribuem para a disbiose associada a doenças infecciosas é o uso de antibióticos. Embora esses fármacos sejam essenciais para o tratamento de infecções bacterianas, eles também podem eliminar membros benéficos da microbiota intestinal, reduzindo sua diversidade e alterando o equilíbrio das espécies microbianas. A infecção por *Clostridium difficile* (CDI) ilustra bem esse impacto, sendo uma das principais ameaças nosocomiais. Geralmente, a CDI é precedida pelo uso de antibióticos que perturbam a microbiota normal, criando um ambiente favorável para a germinação de esporos de *C. difficile*, sua proliferação e produção de toxinas, o que leva à doença diarreica (BINYAMIN *et al*., 2021).

A redução da diversidade microbiana induzida pelos antibióticos enfraquece a resistência

à colonização, tornando o hospedeiro mais vulnerável a patógenos oportunistas. Além disso, os antibióticos podem alterar a atividade metabólica da microbiota, afetando processos cruciais como a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que desempenham papéis importantes na saúde do hospedeiro (RAMIREZ *et al*., 2020).

As doenças infecciosas também impactam a microbiota ao alterar a disponibilidade de nutrientes, gerando uma competição entre as espécies microbianas. Durante a disbiose, certos nutrientes podem se tornar mais abundantes, permitindo que patógenos prosperem em detrimento de membros benéficos da microbiota (HORROCKS *et al*., 2023). Por exemplo, o tratamento com antibióticos pode favorecer a expansão de Enterobacteriaceae, um grupo de bactérias que inclui muitos patógenos, ao aumentar a disponibilidade de oxigênio e nitrato no intestino.

Efeitos dos antibióticos na microbiota intestinal

A prescrição de antimicrobianos depende de várias variáveis acerca do paciente e exige uma análise criteriosa, considerando fatores como idade, história médica pregressa, histórico de hipersensibilidade, função renal e hepática, gravidez, imunidade, uso de antibióticos recente e tempo de hospitalização (FORTUNATO *et al*., 2023).

O uso indiscriminado de antibióticos pode provocar mudanças significativas na microbiota intestinal, gerando consequências tanto a curto quanto a longo prazo. A suscetibilidade a patógenos e os impactos na microbiota variam conforme a atividade antimicrobiana e sua absorção no intestino. Entre as principais consequências estão infecções gastrointestinais, obesidade, doenças inflamatórias intestinais, câncer colorretal e o desenvolvimento de resistência bacteriana (RAMIREZ *et al*., 2020). Além disso, a exposição prolongada aos antimicrobianos pode causar alteração na metabolização de ácidos graxos de cadeia curta que são importantes para a saúde do intestino (FORTUNATO *et al*., 2023).

A administração excessiva de antibióticos como gentamicina, meropenem e vancomicina em adultos pode reduzir drasticamente a diversidade microbiana e desencadear disfunções metabólicas, maior vulnerabilidade à proliferação bacteriana e estimular a resistência bacteriana, favorecendo, assim, a proliferação de Enterobacteriaceae e reduzindo populações de Bifidobacterium. Essa alteração favorece a colonização por bactérias patogênicas, como o Clostridium difficile, causador de diarreia grave, principalmente em pacientes hospitalizados (RAMIREZ *et al*., 2020).

A resistência bacteriana aos antibióticos é uma questão preocupante, pois torna as infecções mais difíceis e onerosas de tratar. Além disso, o uso de antibióticos pode eliminar micróbios benéficos, reduzindo a exposição a padrões microbianos essenciais e diminuindo a produção de peptídeos antimicrobianos. Isso pode afetar a integridade das junções estreitas do epitélio intestinal, comprometendo a função de barreira e tornando o intestino mais suscetível a danos (RAMIREZ *et al*., 2020). Essa mudança na composição da microbiota intestinal pode resultar no desequilíbrio entre as bactérias patogênicas e as benéficas, denominado disbiose, a qual geralmente está associada a doenças inflamatórias intestinais, obesidade e diabetes tipo 2. Devido à resistência aos antibióticos, observa-se a necessidade de usar fármacos mais potentes e tóxicos que são reservados para infecções severas, o que causa a dificuldade de tratar infecções comuns (CUNHA *et al*., 2023).

Ademais, quando a microbiota é desregulada pelo uso de antibióticos, a inflamação, que é uma resposta ao processo infeccioso, é alterada. Sendo assim, devido à disbiose, ocorre uma inflamação crônica que está associada a várias doenças, incluindo câncer e doença cardiovascular (CUNHA *et al*., 2023). A longo prazo, o uso de antibióticos pode estar associado ao desenvolvimento de alergias, asma e obesidade, especialmente em crianças expostas a esses medicamentos (RAMIREZ *et al.*, 2020).

Dessa forma, os antibióticos devem ser usados com responsabilidade, através da prescrição adequada pelo profissional de saúde, para que a incidência de resistência bacteriana diminua (CUNHA *et al.*, 2023).

Resposta imunológica e disbiose

A disbiose, que é uma perturbação persistente da microbiota intestinal, pode afetar a resposta imunológica do hospedeiro ao alterar tanto a composição quanto a função do microbiota. Isso pode sobrecarregar as capacidades de resistência e resiliência do ecossistema microbiano, o que, por sua vez, pode estar implicado na patogênese de várias doenças não transmissíveis e na transição dessas condições para a cronicidade. Estudos mostraram que mudanças na composição da microbiota intestinal estão associadas a doenças como doenças inflamatórias intestinais (IBD) e câncer colorretal, além de contribuírem para a inflamação e a progressão de doenças autoimunes (ZHANG *et al.*, 2020).

A microbiota intestinal desempenha um papel crucial na indução e regulação do sistema imunológico adaptativo, estimulando o crescimento de estruturas linfoides e a diferenciação de células T e B, o que demonstra sua importância para a imunidade do hospedeiro (ZHANG *et al*., 2020). Além disso, a disbiose pode alterar a ativação dos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), influenciando a resposta imune e comprometendo a resistência à colonização por patógenos, resultando em uma resposta imune inadequada (SHAH *et al*., 2021). A interação entre a microbiota intestinal e a resposta imune inata do hospedeiro é essencial para a defesa contra patógenos, e alterações na microbiota podem prejudicar essa interação.

A composição e a diversidade da microbiota têm um papel relevante nas variações da resposta imunológica do hospedeiro, incluindo as flutuações diurnas nos subconjuntos de células imunes e na expressão de receptores de sinalização imune nas células epiteliais intestinais. A microbiota exerce funções inter-relacionadas, como a regulação da resposta imune, que contribui para a resistência à colonização por microrganismos exógenos, mantendo o equilíbrio do ecossistema microbiano (McKENNEY &, 2015). A disbiose pode impactar a resposta imunológica através dessas alterações, aumentando a suscetibilidade a infecções e inflamações crônicas.

Estudos experimentais demonstraram que a colonização de camundongos *germ-free* com a bactéria *Bacteroides fragilis* promove o desenvolvimento de linfócitos T CD4, que são cruciais na resistência à colonização por patógenos, mas também estão associados a patologias autoimunes. Da mesma forma, bactérias do grupo Clostridium cluster XIVa contribuem para o desenvolvimento de células T regulatórias com efeito anti-inflamatório, indicando que a composição da microbiota influencia tanto a inflamação quanto o desenvolvimento de doenças autoimunes (McKENNEY & PAMER, 2015).

Além disso, a disbiose pode levar à criação de novos nichos de nutrientes, especialmente após tratamentos com antibióticos, que causam uma significativa disfunção da microbiota in-

testinal. A diminuição da diversidade microbiana e a alteração nos nutrientes disponíveis podem favorecer a colonização por patógenos. Esse desequilíbrio compromete a resistência a esses organismos, uma vez que a microbiota saudável compete por nutrientes e ocupa nichos intestinais, prevenindo a colonização por patógenos. Tais mudanças têm sido associadas ao aumento da inflamação e ao desenvolvimento de doenças autoimunes (NAQVI *et al.*, 2021).

Por fim, as alterações na microbiota intestinal podem impactar significativamente a saúde do hospedeiro, resultando em anomalias mediadas pelo sistema imunológico que podem contribuir para o desenvolvimento de condições como alergias, doenças autoimunes e infecções, além de afetar as respostas vacinais. A literatura aponta que comensais presentes no microbiota podem atuar como gatilhos para a autoimunidade, reforçando o papel da microbiota como moduladora central da imunidade e sua importância na prevenção de doenças imunomediadas (LESHEM *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Este capítulo explorou a relação intrínseca entre a microbiota intestinal, o uso de antibióticos e a saúde do hospedeiro. A microbiota intestinal, uma comunidade complexa e diversificada de microrganismos, desempenha um papel crucial na manutenção da saúde humana, especialmente na proteção contra patógenos intestinais. Essa proteção é mediada principalmente pela competição por nutrientes, onde a microbiota residente compete com microrganismos invasores por recursos essenciais, limitando seu crescimento e proliferação.

No entanto, o uso de antibióticos, embora essencial para combater infecções bacterianas, pode interferir significativamente no equilíbrio da microbiota intestinal, principalmente se o seu uso for indiscriminado. Os antibióticos, especialmente os de amplo espectro, como gentamicina, meropenem e vancomicina, eliminam indistintamente bactérias benéficas e nocivas, criando um ambiente propício para a disbiose, um desequilíbrio na composição da microbiota. A disbiose induzida por antibióticos pode ter consequências de longo prazo para a saúde do indivíduo, que incluem a redução da resistência à colonização por patógenos oportunistas, a proliferação de bactérias resistentes a antibióticos e o aumento da suscetibilidade a diversas doenças, como doenças inflamatórias intestinais, obesidade e diabetes mellitus tipo 2.

Nesse sentido, a infecção por *Clostridium difficile* é um exemplo pertinente desse cenário. O tratamento com antibióticos pode eliminar bactérias benéficas que competem por nutrientes, permitindo desfechos graves como a colite pseudomembranosa. Em conclusão, o uso de antibióticos pode ter um impacto significativo na microbiota intestinal, levando à disbiose e aumentando o risco de infecções por patógenos resistentes. O desenvolvimento de novas terapêuticas, como o TMF e os consórcios microbianos sintéticos, oferece esperança para restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal e combater a crescente ameaça da resistência aos antibióticos. A pesquisa contínua nesta área é fundamental para melhorar a compreensão atual sobre o assunto e desenvolver estratégias eficazes para modular sua composição e função, visando promover a saúde de maneira primária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSALDO, E. *et al*. Control of immunity by the Microbiota. Annual Review of Immunology, v. 39, p. 449, 2021.

BINYAMIN, D. *et al*. The microbial diversity following antibiotic treatment of Clostridioides difficile infection. BMC Gastroenterology, v. 21, p. 166, 2021. doi: 10.1186/s12876-021-01754-0.

CUNHA, I.S. *et al*. Os efeitos do uso de antibióticos na microbiota intestinal. Centro Universitário FAMETRO, Brasil, 2023.

FORTUNATO, Y.F. *et al*. Impacto do uso de antimicrobianos na microbiota intestinal de adultos hospitalizados. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 5, 2023.

HORROCKS, V. *et al*. Role of the gut microbiota in nutrient competition and protection against intestinal pathogen colonization. Microbiology, v. 169, p. 001377, 2023. doi: 10.1099/mic.0.001377.

LESHEM, A. *et al*. Immune-Microbiota Interplay and Colonization Resistance in Infection. Molecular Cell, v. 78, n. 4, p. 597-613, 21 maio 2020. doi: 10.1016/j.molcel.2020.03.001.

McKENNEY, P.T. & PAMER, E.G. From Hype to Hope: The Gut Microbiota in Enteric Infectious Disease. Cell, v. 163, n. 6, p. 1326-1332, 2015. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.032.

RAMIREZ, J. *et al*. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 10, p. 1-9, 2020.

SHAH, T. *et al.* The Intestinal Microbiota: Impacts of Antibiotics Therapy, Colonization Resistance, and Diseases. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, 2021. doi: 10.3390/ijms22126597.

SHVETS, Y. *et al.* Microbiota substances modulate dendritic cells activity: a critical view. Heliyon, v. 10, e27125, 2024.

WANG, L. *et al*. Gut Microbiota modulation on intestinal mucosal adaptive immunity. Journal of Immunology Research, v. 2019, p. 4735040, 2019.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 11

A VACINAÇÃO EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS E COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS AUTOIMUNES

AGNES DE QUEIROZ RIVERA PALMEIRA[1]
ALEFF KURY BERTHIER[1]
GEISA GABRIELLI PESSUTO[1]
GUILHERME BOEIRA SOARES[1]
JOÃO HENRIQUE RIBEIRO BEMFICA[2]
JOÃO PEDRO UGLIONE DA ROS[1]
MANOELA GUIMARÃES ALVES DA SILVA[1]
MARIA LÍVIA ECKERT[1]
MARCOS IDALINO COSTA GUASSELLI[1]
ROMULO GOMES DA SILVEIRA[3]

1. Discente - Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).
2. Discente - Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).
3. Docente - Departamento de Reumatologia da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

Palavras-chave
Vacinação; Imunossupressão; Doenças Reumáticas.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.11

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As doenças reumáticas são condições caracterizadas, entre outros mecanismos, por um processo inflamatório crônico mediado pelo sistema imunológico. Seus principais exemplos são o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a artrite reumatoide (AR), a esclerose sistêmica (ES), as espondiloartrites (EAs) e as vasculites. Os pacientes que cursam com essas comorbidades apresentam dez vezes mais risco de infecções e hospitalizações em comparação com a população geral. O risco elevado decorre tanto do próprio reumatismo quanto das terapias imunossupressoras empregadas em seu tratamento.

A vacinação é uma das principais formas de proteção e prevenção individual e coletiva de doenças infecciosas, pois confere efeito direto no paciente/indivíduo vacinado e também na redução de transmissões comunitárias, denominada imunidade de rebanho. A imunização é a medida mais eficaz para controle, eliminação ou erradicação de uma doença infectocontagiosa. Além disso, é uma medida universal, aplicável a todos os grupos populacionais, sendo de caráter obrigatório no território nacional através do esquema vacinal chamado Programa Nacional de Imunização (PNI).

No entanto, o esquema vacinal para pacientes com doenças reumáticas possui peculiaridades. Existem diretrizes específicas que levam em consideração a posologia dos imunossupressores, sua associação com outros medicamentos, a gravidade e o índice de atividade da doença. Até o momento, não há contraindicação formal à vacinação de pacientes com doenças reumáticas caso sejam tratados com medicamentos que não induzam a imunossupressão e que estejam com a doença de base controlada.

Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia, são considerados pacientes sem imunossupressão aqueles que se encontram clinicamente estáveis, em tratamento com sulfassalazina e/ou antimaláricos (ex: hidroxicloroquina), ou com uso de corticoides tópicos, inalatórios ou intra-articulares. Pacientes com baixo grau de imunossupressão são aqueles que recebem doses iguais ou inferiores a 0,4 mg/kg/semana de metotrexato, até 20 mg/dia de leflunomida ou corticoides em doses abaixo de 20 mg/dia. Já os pacientes classificados como de alto grau de imunossupressão incluem os que utilizam corticoides diariamente em doses superiores a 20 mg, fazem uso de pulsoterapia com metilprednisolona ou estão em tratamento com micofenolato e imunobiológicos.

Reconhecendo que a prescrição médica vacinal influencia diretamente a taxa de cobertura vacinal, o profissional de saúde deve estar preparado para fornecer orientações adequadas a todos os pacientes reumatológicos sobre o tema em questão (JAMESON *et al.*, 2018; MOREIRA *et al.*, 2023; WINTHROP & BINGHAM, 2024; BASS *et al.*, 2023).

Quadro 11.1 Graus de imunossupressão de acordo com a terapia utilizada

Pacientes não imunossuprimidos	Sem tratamento e clinicamente estáveis	Em uso apenas de sulfassalazina ou antimaláricos	Em uso de corticoides tópicos, inalatórios, periarticulares ou intra-articulares
Pacientes sob baixo grau de imunossupressão	Em uso de metotrexato ≤ 0,4 mg/kg/semana	Em uso de leflunomida em doses de até 20 mg/dia	Em uso de corticoides em doses ≤ 20 mg/dia
Pacientes sob alto grau de imunossupressão	Tratamento diário com corticosteroides em doses ≥ 20 mg/ dia	Pulsoterapia com metilprednisolona	Em uso de imunomoduladores biológicos e/ou micofenolato e/ou biossimilares

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no ano de de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Medline e Upto-Date, utilizando os descritores "immunosuppression", "vaccine", "rheumatic diseases", e em livros. Foram encontrados 32 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2010 a 2024 e que abordavam esquema vacinal e pacientes reumatológicos. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo de literatura, meta-análises, estudos não relacionados ao tema proposto e que não tratavam de pacientes reumatológicos.

Após os critérios de seleção, restaram quatro artigos e dois capítulos do livro, que foram submetidos à análise minuciosa para coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e através de quadros.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Vacinas de vírus inativado (VVI)

Com relação às vacinas inativadas, que oferecem maior segurança relacionada ao risco de desenvolver a infecção através da vacinação, em comparação às vacinas ativas, os pacientes reumatológicos sem tratamento imunossupressor e com atividade de doença controlada devem seguir o mesmo esquema vacinal da população geral. Contudo, a resposta imunológica desse grupo pode ser reduzida, o que pode demandar a administração de proteínas transportadoras e/ou doses de reforço. Naqueles em uso de tratamento imunossupressor, a administração das vacinas deve acontecer pelo menos duas semanas antes do início do fármaco, podendo apresentar, ainda assim, resposta insatisfatória (JAMESON *et al*., 2018).

A vacina contra o vírus da influenza deve ser administrada anualmente em pacientes reumatológicos ≥ 65 anos e naqueles imunossuprimidos acima de 18 anos, em dose alta ou com adjuvante ao invés da vacina regular, pois esses indivíduos apresentam maior risco de contaminação e de gravidade em comparação com a população geral. Quando disponível, a vacina quadrivalente (4V) é preferível à trivalente (3V), devido à maior cobertura das cepas circulantes. No entanto, quando a vacina 4V não está disponível, qualquer vacina é considerada melhor do que nenhuma dose, não devendo ser postergada a vacinação (MOREIRA *et al.*, 2023).

As vacinas anti-pneumocócicas existentes são: pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13), pneumocócica conjugada 15 valente (VPC15), além da vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente (VPP23). Elas previnem quadros de pneumonia, meningite e otite causados pelo pneumococo. A vacinação contra o pneumococo deve ser administrada de rotina nos pacientes reumatológicos. Porém, há recomendação específica aos pacientes com médio ou alto grau de imunossupressão. Tal esquema deve ser iniciado com a VPC13 ou VPC15, seguida pela VPP23, com intervalo de dois meses entre elas. É importante destacar que a vacinação acontece de forma sequencial, pois há risco elevado devido à maior morbidade relacionada às infecções pneumocócicas nessa população (MOREIRA *et al.*, 2023).

A vacina da hepatite A deve ser administrada em indivíduos que não foram vacinados anteriormente ou que possuem risco ocupacional. Já a vacina contra a hepatite B deve ser administrada em três doses (0-1-6 meses) para pacientes com sorologia anti-HBs negativa ou com títulos ≤ 10 mUI/mL, sendo necessário

avaliar a resposta sorológica de 4-6 semanas após a última dose; caso continue negativa, o esquema vacinal deve ser repetido uma única vez (MOREIRA *et al.*, 2023).

A vacina meningocócica conjugada C ou ACWY é indicada de maneira similar a da população geral em pacientes com baixo grau de imunossupressão e de recomendação especial em pacientes de médio e alto grau. Deve ser administrada em duas doses com intervalo de dois meses em imunossuprimidos, caso não anteriormente vacinados. Importante ressaltar que, enquanto durar a terapia imunossupressora, o paciente deve fazer dose de reforço a cada cinco anos (MOREIRA *et al.*, 2023).

A vacina contra o papilomavírus humano (HPV) é de caráter rotineiro para baixos graus de imunossupressão e de recomendação especial para médio e alto grau de imunossupressão. Deve ser administrada em todos os imunossuprimidos, obrigatoriamente em esquema de três doses, dos 9 aos 45 anos (MOREIRA *et al.*, 2023).

A vacina contra herpes zóster deve ser administrada com a sua forma inativada recombinante (VZR) em esquema de duas doses. Esta é uma recomendação especial para todos os pacientes imunossuprimidos a partir de 18 anos. A partir dos 50 anos, considera-se de rotina. Essa população apresenta risco maior de desenvolver herpes zóster, seja por idade, sexo, uso prolongado de corticoide e/ou imunobiológicos. Se possível, deve ser realizada anteriormente ao uso do imunossupressor, para melhor imunogenicidade (MOREIRA *et al.*, 2023).

A vacina contra Covid-19 deve ser realizada de rotina em todos os pacientes reumatológicos, de acordo com as indicações de cada região. Se possível, deve ser realizada antes do uso do imunossupressor, visto que tais medicamentos podem reduzir a resposta vacinal. De qualquer maneira, devido ao alto risco dessa população, mesmo o paciente já imunossuprimido deve realizar a vacinação, visto que as atuais incertezas quanto à resposta vacinal são superadas pelo seu benefício. Deve ser reforçada em todos os pacientes imunossupressos após quatro meses do término do esquema primário de imunização em vista do impacto negativo do uso de medicações imunossupressoras na síntese de anticorpos neutralizantes contra o vírus, resultando, consequentemente, em mais complicações e hospitalizações neste grupo. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda pelo menos mais duas doses de reforço, com intervalo mínimo de 16 semanas entre elas (CONNOLLY & PAIK, 2022).

Vacinas de vírus vivo atenuado (VVA)

Em relação às vacinas com vírus vivo atenuado (VVA), os pacientes reumatológicos podem utilizá-las, porém, devem ser de indicação individualizada, a depender de uma análise cautelosa da relação risco-benefício. Pacientes com alto grau de imunossupressão ou com doença grave ativa não devem realizar as VVAs. Preferencialmente, pacientes reumáticos devem receber tais vacinas antes de iniciar a terapia imunossupressora, durante períodos de baixa atividade da doença, recomendando-se um intervalo mínimo de 4 semanas entre a administração da VVA e o início do fármaco imunossupressor. Além disso, é importante respeitar o tempo de segurança entre a interrupção do imunossupressor e a aplicação da vacina, que varia conforme a classe e meia-vida do medicamento: um mês para corticoides, três a seis meses para biológicos, três meses para imunossupressores e de um a três meses para os sintéticos convencionais. Após início da terapia imunossupressora, as VVAs devem ser evitadas, a não ser que seja imprescindível realizá-las, como possível relação ocupacional e viajar ou residir em áreas endêmicas (WINTHROP & BINGHAM, 2024).

A vacina contra herpes zóster ativa, por exemplo, pode ser aplicada antes do início da imunossupressão e também para aqueles que estão em tratamento com doses baixas de medicamentos imunossupressores, caso a versão recombinante (RZV) não esteja disponível. Porém, vale reforçar que para esse grupo de pacientes, a RZV é a primeira escolha (WINTHROP & BINGHAM, 2024).

A vacina contra rubéola e a tríplice viral (MMR), que protege contra sarampo, caxumba e rubéola, deve ser aplicada em pacientes que não foram previamente vacinados e/ou que não possuem imunidade comprovada (testes IgG negativos) ou que tenham potencial de exposição ao vírus, como em situações de trabalho ou viagens (WINTHROP & BINGHAM, 2024).

A vacina quádrupla viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) deve ser administrada com duas doses no intervalo de 3 meses, sendo indicada caso o paciente não tenha recebido a tríplice viral e a varicela anteriormente (MOREIRA *et al.*, 2023).

A vacina contra a febre amarela é recomendada para pacientes que residem em áreas endêmicas ou que planejam viajar para essas regiões, desde que seja aplicada antes do início da imunossupressão. Assim como as outras vacinas de vírus vivo atenuado, é contraindicada para pacientes que já estão imunossuprimidos (MOREIRA *et al.*, 2023).

É importante ressaltar que, considerando a peculiaridade do esquema vacinal nesses pacientes, foram criados centros de referência de imunobiológicos especiais (CRIEs) a partir de incentivos do PNI. Estes centros vacinam pessoas com necessidades especiais, facilitando o acesso, independente da idade, a vacinas, soros e imunoglobulinas. O território nacional contava com 51 unidades em 2023, representando um avanço para a saúde pública (BRASIL, 2023).

Quadro 11.2 Esquema vacinal de VVIs em pacientes imunossuprimidos e/ou com doenças reumatológicas

Vacinas inativadas	Dose	Indicações
Influenza (gripe)	Uma dose anualmente, independente do nível de imunossupressão	Quando disponível, a quadrivalente (4V) é preferível à trivalente (3V). Se indisponível, utilizar a 3V.
Pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13), pneumocócica conjugada 15 valente (VPC15) e pneumocócica 23-valente (VPP23)	Uma dose da VPC13 ou VPC15, seguida de uma dose da VPP23, 02 meses após, em pacientes com médio/alto grau de imunossupressão	Deve ser administrada como rotina em baixos e médios graus de imunossupressão e em caráter especial em altos graus.
Hepatite B	Três doses (0-1-6 meses) após sorologia anti-Hbs negativa; avaliação da resposta sorológica após última dose; se ainda negativa, deve-se repetir as três doses	Deve ser administrada em todos os pacientes em caso de sorologia anti-Hbs negativa.
Meningocócica conjugada C ou ACWY	Duas doses com intervalo de 2 meses entre elas. Dose de reforço a cada 5 anos, enquanto durar a terapia imunossupressora	Deve ser administrada como rotina em baixo grau de imunossupressão e de recomendação especial em médio e alto grau.
HPV	Três doses, dos 9 aos 45 anos	Deve ser administrada como rotina em baixo grau de imunossupressão e de recomendação especial em médio e alto grau.
Herpes zóster (VZR)	Duas doses, com intervalo de 2 meses entre elas	Deve ser administrada obrigatoriamente para todos os pacientes, independente do grau de imunossupressão, a partir dos 18 anos. De rotina a partir dos 50 anos.

Covid-19	Três doses: segunda dose 4 semanas após a primeira e terceira dose 8 semanas após. Duas doses de reforço: 4 meses após o primeiro esquema vacinal, com intervalo mínimo de 16 semanas entre elas	Deve ser administrada obrigatoriamente para todos os pacientes, independente do grau de imunossupressão.

Quadro 11.3 Esquema vacinal de VVAs em pacientes imunossuprimidos e/ou com doenças reumatológicas

Vacinas vivas atenuadas	Dose	Indicações
Febre amarela	Dose única	Residentes de áreas endêmicas ou que planejam viajar para essas regiões. Deve ser aplicada antes do início da imunossupressão
Tríplice viral (sarampo caxumba e rubéola)	2 doses com intervalo de 3 meses	Pacientes que não foram previamente vacinados e/ou que não possuem imunidade comprovada ou que tenham potencial de exposição ao vírus
Quádrupla viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela)	2 doses com intervalo de 3 meses	Caso não tenha recebido a tríplice viral e varicela anteriormente
Varicela	2 doses intervalo de 3 meses	Suscetíveis não vacinados anteriormente

CONCLUSÃO

Indivíduos que apresentam doenças reumatológicas são, de forma geral, mais propensos a infecções do que pacientes saudáveis, portanto, a importância da cobertura vacinal é ainda maior do que na população geral. Isso se mostra de forma ainda mais evidente em pacientes que fazem a utilização de fármacos que causam a imunossupressão. Há adequações do esquema vacinal individual que devem ser feitas de acordo com o grau de resposta imunológica que cada indivíduo apresenta, como a utilização ou não de vacinas de vírus atenuados, a recomendação de doses de reforço, bem como a aplicação de acordo com o estágio do tratamento que o paciente se encontra. Dada a importância do assunto, o conhecimento pelos profissionais atuantes é fundamental para a saúde coletiva em vista da influência direta que exercem sobre a imunização ativa e passiva da população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBER, M.R.W. & CLARKE, A.E. Systemic lupus erythematosus and risk of infection. Expert Review of Clinical Immunology, v. 16, p. 527, 2020. doi: 10.1080/1744666X.2020.1763793.

BASS, A.R. *et al.* 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Care & Research, v. 75, p. 449, 2023. doi: 10.1002/acr.25045.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

CONNOLLY, C.M. & PAIK, J.J. SARS-CoV-2 vaccination in the immunocompromised host. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 150, p. 56, 2022. doi: 10.1016/j.jaci.2022.05.001.

FURER, V. *et al*. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 79, p. 39, 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.

JAMESON, J.L. *et al*. Medicina interna de Harrison. 20. ed. [S.l.]: McGraw Hill Brasil, 2018.

MOREIRA, C. *et al*. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. São Paulo: Manole, 2023.

WINTHROP, K.L. & BINGHAM, C.O. Immunizations in autoimmune inflammatory rheumatic disease in adults. UpToDate, 18 sep. 2024.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 12

SOROPREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DE ENCEPHALITOZOON CUNICULI EM COELHOS (ORYCTOLAGUS CUNICULUS) EM MERCADOS DE QUITO, EQUADOR

FERNANDO ANDRÉS PAZMIÑO GALARZA[1,2]
GEOMARA GISSELA GARCÍA BARRIGA[2]
KARLA ELIZABETH NOVOA MEDINA[1]
STEFAN MICHAEL GEIGER[3]

1. Docente – Departamento de Parasitologia da Universidade Central do Equador.
2. Docente – Departamento de Parasitologia da Universidade UTE.
3. Docente – Departamento de Parasitologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Palavras-chave
Encephalitozoon cuniculi; *Coelhos; Risco.*

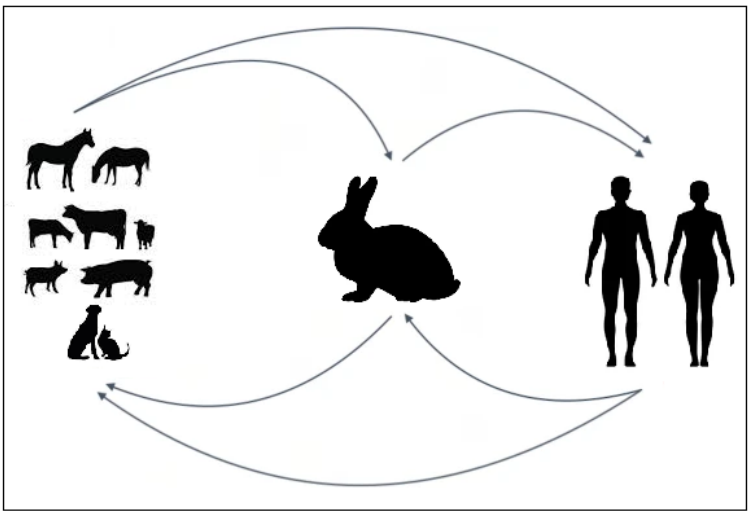
DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.12

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A encefalitozoonose é uma doença zoonótica causada pelo *Encephalitozoon cuniculi*, um parasita intracelular obrigatório e oportunista, pertencente ao *Phylum Microsporidia* da família *Unikaryonidae*, caracterizado por produzir esporos infectantes (DOBOSI *et al*., 2024). Este microrganismo possui ampla distribuição global e grande variedade de hospedeiros, sendo o coelho (*Oryctolagus cuniculus*) seu maior reservatório (DOBOSI *et al*., 2022). Além disso, ocorre em roedores selvagens, carnívoros, ruminantes, primatas não humanos e no homem (**Figura 12.1**). A microsporidiose, causada por este patógeno, tem adquirido relevância tanto na medicina veterinária como na saúde pública, devido ao seu potencial zoonótico e à crescente identificação de casos em animais domésticos (CODECEIRA *et al*., 2023; SAK *et al*., 2021).

Figura 12.1 Transmissão de *E. cuniculi* entre diferentes hospedeiros



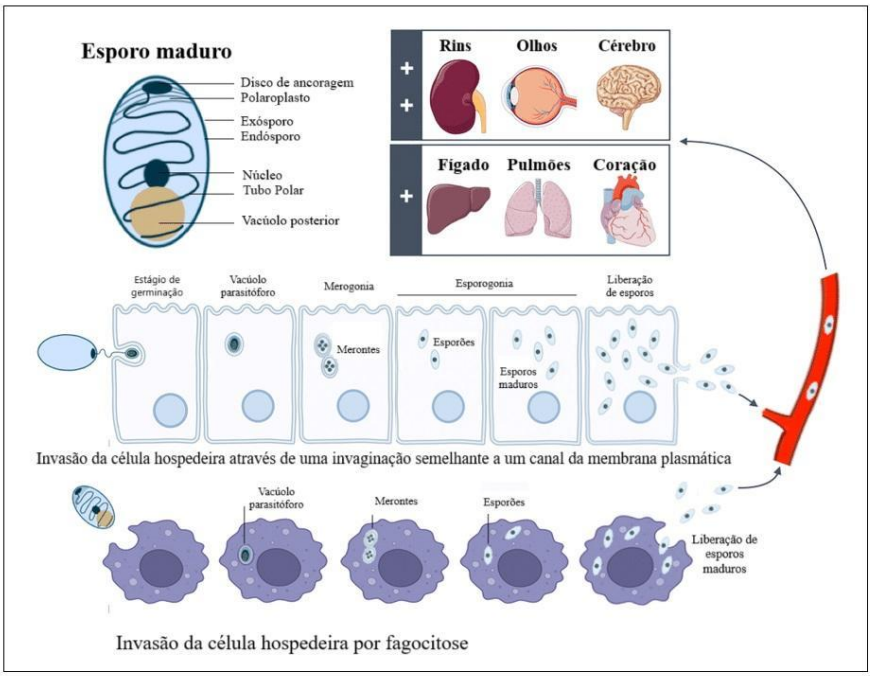
Fonte: MAGALHÃES *et al.*, 2022.

Biologia e ciclo de vida

O parasita *E. cuniculi* não possui mitocôndrias e outras organelas típicas de células eucarióticas e seu ciclo de vida é baseado na esporulação e invasão intracelular (SAK *et al.*, 2022). Os esporos de *E. cuniculi* são resistentes ao meio ambiente e são eliminados na urina de hospedeiros infectados, facilitando sua transmissão. Uma vez ingeridos ou inalados pelo hospedeiro, a espora é pressionada através de um conjunto de estímulos que resulta em um aumento da pressão osmótica que conduz à eversão e à extrusão mecânica do tubo polar e à consequente invasão da célula quebrada, através de um invaginação na forma do canal da membrana plasmática da célula hospedeira, (**Figura 12.2**) (HAN *et al.*, 2020; BOHNE *et al.*, 2011). Posteriormente, os merontes se diferenciam no interior através da aquisição da parede de esporas resistentes e do tubo polar específico em seu interior, dando lugar à formação de esporas e, posteriormente, esporas maduras (esporogonia) (BOHNE *et al.*, 2011). Com a formação e o acúmulo de esporas dentro do espaço intracelular, as células eventualmente se rompem e liberam esporas nos espaços extracelulares, propagando a infecção em nível local para células veias e em nível geral por meio da invasão do sistema vascular. Assim, órgãos brancos de *E. cuniculi* são aqueles que apresentam

grande fluxo sanguíneo que contém a formação de lesões granulomatosas no nível renal, ocular, fígado, coração, pulmões e cérebro (CODECEIRA *et al*., 2023; SAK *et al*., 2021; HAN *et al.*, 2020; LATNEY *et al.*, 2014). Em coelhos, foram identificadas duas vias principais de transmissão: a via horizontal, através da contaminação de excreções ou inalação de esporos, e a via vertical ou transplacentária, da mãe para a prole (DOBOȘI *et al*., 2024; MAGALHÃES *et al.*, 2022).

Figura 12.2 Invasão da célula hospedeira por *E. Cuniculi*



Fonte: MAGALHÃES *et al.*, 2022.

Patogenia

Em coelhos, *E. cuniculi* tem predileção especial por sistema nervoso central (SNC), rins e olhos, mas também já esteve previamente localizado no fígado e no coração. A inflamação granulomatosa nesses órgãos é a manifestação típica da infecção. A patogênese baseia-se na capacidade do parasita de escapar das defesas imunológicas do hospedeiro e persistir cronicamente nos tecidos, causando dano celular progressivo (SAK *et al*., 2024; SAK *et al*., 2021). Em resposta à infecção por microsporídios, o sistema imunológico inato serve como primeira linha de defesa e permite a eliminação parcial do parasita através de células imunes inatas (macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células *natural killer*) (CARRIERE *et al*., 2023). Após a infecção, as células infectadas induzem a liberação pelos linfócitos T tipo 1 $CD4^+$, de citocinas como interleucina 12 (IL-12) e interferon gama (IFN-γ), estabelecendo uma resposta imune mediada por linfócitos T citotóxicos $CD8^+$, que destroem células infectadas, através da via da perforina (KHAN *et al.*, 2001). A imunidade humoral através da produção de imunoglobulinas contra este patógeno também está presente. Na verdade, parece que os maiores títulos de anticorpos estão relacionados à fase aguda da infecção, pois, nesta fase, é esperada uma multiplicação mais acentuada de esporos (DALBONI *et al.*, 2021).

Os sintomas clínicos expressos no coelho são principalmente:

1. Neurológico: a invasão do SNC pode causar encefalite, levando a sintomas neurológicos como inclinação da cabeça, ataxia, nistagmo, paresia, tremores, convulsões com ou sem balanço e paralisia dos membros posteriores com incontinência urinária (DOBOȘI *et al*., 2024; MEREDITH & RICHARDSON, 2015).

2. Renal: infecção renal, que se manifesta como nefrite intersticial crônica, poliúria, polidipsia e insuficiência; geralmente é difícil de observar, mas contribui para a excreção prolongada de esporos (DOBOȘI *et al*., 2024; ÖZKAN *et al*., 2021).

3. Ocular: o envolvimento ocular é outra manifestação específica, podendo causar uveíte, catarata ou cegueira (LIN *et al*., 2022).

Diagnóstico

O diagnóstico de *E. cuniculi* em coelhos e outros animais domésticos inclui diversas técnicas:

- Sorologia: método padrão que pode ajudar a avaliar se houve exposição do animal ao patógeno ou infecção ativa. As técnicas sorológicas utilizadas são o ensaio imunoenzimático (ELISA), o teste de anticorpo por fluorescência indireta (RIFI), imunoensaio de carbono (CIA), análise de *Western blot* e medição de proteína C reativa (DOBOȘI *et al*., 2024; WANG *et al*., 2022).

- PCR: PCR *nested* e em tempo real provaram ser as mais bem-sucedidas na detecção de DNA do microrganismo parasita a partir de amostras de tecidos ou fluidos corporais, mas a sensibilidade deste método ainda está sendo questionada (DOBOȘI *et al*., 2024)

- Histopatologia: são constatadas lesões de meningoencefalite granulomatosa e nefrite intersticial crônica, bem como a presença de esporos em órgãos-alvo (DOBOȘI *et al*., 2024: DOBOȘI *et al*., 2022).

Tratamento e controle

O tratamento para *E. cuniculi* em coelhos baseia-se no uso de antiparasitários, como albendazol e fenbendazol por via oral em doses de 20 mg/kg de peso corporal por dia durante 28 dias, mas também em conjunto com anti-inflamatórios esteroides, antibióticos, sedativos, antieméticos, medicamentos tópicos oculares e terapia de suporte, dependendo da gravidade do caso. Foi demonstrado que eles reduzem a carga parasitária e aliviam os sintomas clínicos. No entanto, o tratamento pode não erradicar completamente o parasita e os animais infectados podem permanecer portadores crónicos (SAK *et al.*, 2021; LATNEY *et al.*, 2014).

A prevenção da infecção é um aspecto muito importante e deve ser levado em conta, uma vez que uma doença aguda pode causar a morte. O controle da microsporidiose em populações animais inclui medidas de biossegurança, como isolamento de animais infectados, desinfecção de áreas contaminadas e melhoria das condições de manejo (DOBOȘI *et al*., 2022; WANG *et al*., 2022).

Epidemiologia

A soroprevalência de *E. cuniculi* no coelho doméstico (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) varia amplamente de 7,7 a 71%. Os surtos em colônias de coelhos geralmente são resultado de má higiene, elevada densidade populacional e estresse imunológico (WILCZYŃSKA *et al.*, 2023; MÄKITAIPALE *et al.*, 2022; MENG *et al.*, 2015). A prevalência geral da microsporidiose em humanos é de cerca de 10%, com frequências altamente variáveis dependendo da população considerada (origem geográfica, faixas etárias, estado imunológico, sintomas) ou do método de diagnóstico utilizado (sorologia, biologia molecular, microscopia). *E. cuniculi* é um agente oportunista

que afeta principalmente pessoas com sistemas imunitários enfraquecidos, como pacientes com VIH/SIDA, ou indivíduos submetidos a tratamentos imunossupressores (CARRIERE *et al.*, 2023).

No Equador, a produção de coelhos está em constante crescimento, sendo uma fonte de renda familiar, portanto, as medidas de biossegurança, manejo e interação do coelho com o homem desde a criação, produção, comercialização, consumo ou manutenção como animal de estimação, constituem um fator de risco considerável para seu contágio. Por estas razões, é importante destacar o potencial zoonótico uma vez que sua transmissão é realizada através de esporos que estão presentes na urina, nas fezes, nos alimentos contaminados e através do consumo de carne de coelho contaminada.

Portanto, o objetivo deste estudo foi verificar a presença ou a ausência de anticorpos contra *E. cuniculi* em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*), aparentemente hígidos ou com sintomas nervosos associados à doença, por meio de imunoensaio enzimático ELISA e estimar os fatores de risco associados à apresentação da doença em quatro mercados do Distrito Metropolitano de Quito.

MÉTODO

O estudo transversal foi feito em quatro mercados do Distrito Metropolitano de Quito (DMQ), na província de Pichincha, no norte do Equador (**Figura 12.3**). Os mercados foram eleitos em razão dos que comercializam grande quantidade de animais.

Procedimentos de pesquisa

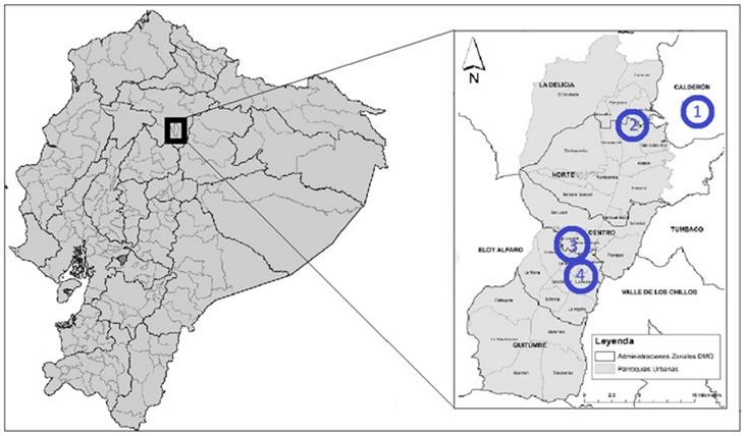
Foram estudadas 385 amostras de sangue coletadas de coelhos, assintomáticos e com sintomas nervosos compatíveis com a doença, da seguinte maneira: La Ofelia (90 amostras), Chiriyacu (90), Calderón (95) e San Roque (90). Todos os proprietários dos animais deram seu consentimento para coletar amostras de sangue dos coelhos. Ademais, um documento com informações sobre o estudo e um consentimento informado foram entregues a cada proprietário voluntário. O estudo atendeu aos critérios de pesquisa envolvendo amostras de animais foi aprovado pelo Comitê de Ética Veterinária da Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia da Universidad Central del Ecuador (FMVZ-UCE). O quadro clínico foi classificado em sintomático, apresentando sinais específicos de encefalitozoonose (sintomas neurológicos, renais ou oculares), ou assintomático, quando os coelhos eram clinicamente saudáveis ou apresentavam sintomas inespecíficos (doenças dentárias, ópticas, gastrointestinais, respiratórias ou cutâneas). Como passo inicial, os coelhos receberam 0,01 mg/kg de maleato de acepromazina e 3 mg/kg de tramadol por via intramuscular para tranquilização. Posteriormente, foram coletados 1,5 ml de sangue de cada animal em frascos sem anticoagulante, por punção da veia jugular. As amostras de sangue foram marcadas e centrifugadas a 2500 rpm para extração do soro e congeladas a -8 °C. Todas as amostras foram analisadas por imunoensaio enzimático ELISA. Para o processamento foi utilizado o kit comercial ELISA *E. cuniculi* da Medicago AB Laboratórios, de acordo com o protocolo fornecido.

Análise de dados

Os dados dos coelhos amostrados (idade, sexo, tipo de abastecimento de água, alimentação) foram mantidos no registro e assinado um código por mercado no Microsoft Excel® através do uso de tabelas dinâmicas. Além disso, utilizou-se o *software* SPSS® versão

19.0 para a distribuição de frequências e prevalência. A análise multivariada foi realizada em relação às variáveis determinadas versus aquelas positivas para *E. cuniculi*, por meio do cálculo do *Odds ratio (OR),* com intervalos de confiança (IC) de 95%. No estudo, todos os valores de p menores que 0,05 ($p < 0.05$) foram considerados estatisticamente significativos.

Figura 12.3 Mapa guia dos mercados do Distrito Metropolitano de Quito, Pichincha, Equador (2024)



Legenda: Mercados do DMQ, 1. Calderón, 2. La Ofelia, 3. San Roque 4. Chiriyacu. **Fonte:** Geoportal Quito, 2024.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

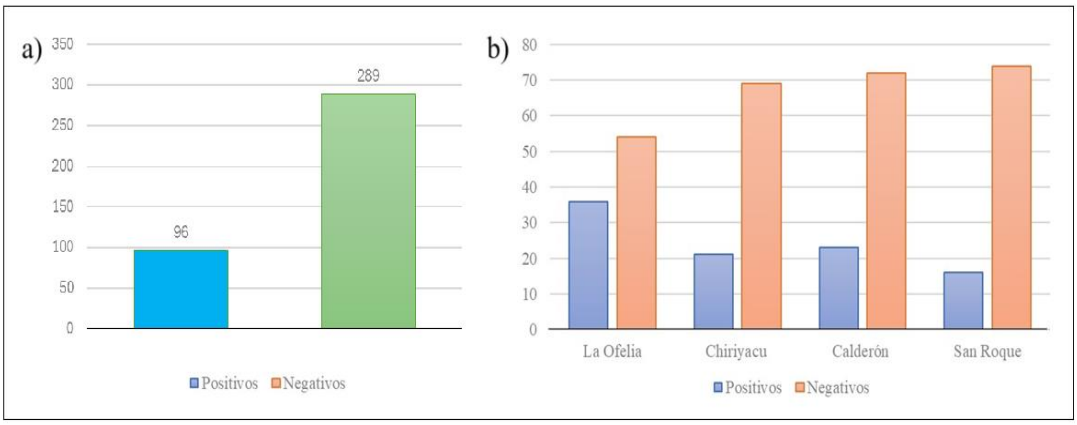
Soroprevalência

Dos 385 coelhos selecionados, 96 foram positivos (24,93%, IC 95% 22,3 a 27,4). No Mercado La Ofelia, os casos positivos foram 36/90 (40%, IC 95% 37,9 a 44,3), no Mercado Chiriyacu 21/90 (23,33%, IC 95% 22,1 a 24,7), no Calderón 23/95 (24.21%, IC 95% 22,9 a 28,2), e San Roque 16/90 (17.18%, IC 95% 13,7 a 20,4) (**Figura 12.4**). Este estudo determinou a soroprevalência de *E. cuniculi*, sendo os valores obtidos inferiores às médias estimadas em vários estudos em nível regional e mundial. Estudos na Romênia determinaram a prevalência na região noroeste através de diagnóstico sorológico, onde 35,5% dos coelhos domésticos foram determinados como positivos para a doença (DOBOSI *et al*., 2024). Em populações da Alemanha, foi detectado em 43,5% mediante imunofluorescência indireta (HEIN *et al.,* 2014). Valores ainda mais elevados foram determinados na Itália, com 67,2% de animais positivos (DIPINETO *et al.*, 2008), Eslovênia, com 65,6% (ŠKRBEC *et al.*, 2023), e Reino Unido, com 51,5% (KEEBLE & SHAW, 2006). Na América do Sul, especificamente no Brasil, o estudo realizado por Berger *et al*. (2015), através da técnica de ELISA, determinou um total de 81,7% de um total de 186 coelhos de estimação.

A prevalência por idade apresentou diferenças significativas (32/273 vs 64/112, $p < 0,05$), coelhos de mais de três meses foram positivos em um 57,14% (IC 95% 48,2 a 65,7) e menores a três meses 11,72% (IC 95% 9,5 a 13,8), Com relação à idade, nosso estudo apresenta semelhança com Dipineto *et al.* (2008) e Lavazza *et al*. (2016), nos quais coelhos com mais de 3 meses apresentaram soropositividade maior em comparação aos animais mais jovens, uma vez que a imunidade passiva através de anticorpos maternos simplesmente deixou de estar presente. A prevalência por gênero não apresentou diferenças significativas

(43 vs 53, p > 0,05). Os coelhos femininos foram positivos em um 27,56% (IC 95% 24,2 a 30,8) e os coelhos masculinos em 23,14% (IC 95% 21,5 a 24,8). Com relação ao gênero, não parece haver associação estatística observada nos estudos de Keeble e Shawn (2006), Dipineto *et al.* (2008) e Shin *et al.* (2014), onde diferentes raças foram afetadas na mesma medida sem condição de gênero.

Figura 12.4 Soroprevalência de *E. cuniculi* em coelhos de mercados da Cidade de Quito, Equador (2024)



Legenda: Percentagem de animais positivos para *E. cuniculi* (a), positivos por mercado (b).

Análise de risco

As informações sobre as características da população de coelhos e as análises de regressão logística multivariada das associações entre anticorpos para *E. cuniculi* e os diferentes critérios consultados são apresentadas na **Tabela 12.1**. A análise multivariada mostrou que o risco aumentou na faixa etária ≥ 3 meses, onde foram significativos (OR 2.9, IC 95% 1.3 – 5.2) a presença de sinais nervosos (OR 3.2, IC 95% 0.90 – 11.1), os cubículos com acesso limitado ao exterior (OR 3.42, 2.34 – 7.42) e as plantas coletadas no mesmo criadouro (OR 3.1, IC 95% 1.4 – 6.8).

Tabela 12.1 Análise de regressão logística multivariada

Variáveis		Total (n)	Soropositivo (n)	Valor p	OR (IC 95 %)
Idade	< 3 meses	273	32	-	Referência
	≥ 3 meses	112	64	0,005**	2.9 (1.3–5.2)
Sexo	Feminino	156	43	-	Referência
	Masculino	229	53	0,442	0,8 (0,4–1,4)
Raça de coelho	Mestiço	230	69	0,464	1,3 (0,7–2,6)
	Californiana	87	12	0,224	1,6 (0,8–3,1)
	Outro	68	4	-	Referência
Sinais nervosos	Sim	15	12	0,006**	3,2 (0,9–11,1)
	Não	370	84	-	Referência
Alojamento	Cubículos com acesso limitado ao exterior	342	91	0,032*	3,42 (2,34–7,42)
	Livre acesso ao exterior	43	5	-	Referência

Alimentação	Plantas coletadas no mesmo criadouro	314	92	0,004**	3.1 (1.4–6.8)
	Plantas adquiridas em feiras de comercialização	71	4	-	Referência
Plantas selvagens são dadas diariamente	Sim	282	64	0,911	1.0 (0.5–2.0)
	Não	32	28	-	Referência
As raízes são fornecidas diariamente	Sim	48	37	0,151	0,6 (0,3–1,0)
	Não	337	59	-	Referência
Legumes são dados diariamente	Sim	24	15	0,505	1,3 (0,6–2,6)
	Não	361	81	-	Referência
As frutas são dadas diariamente	Sim	15	6	0,212	0,6 (0,2–1,4)
	Não	370	90	-	Referência
Uso de água potável	Sim	345	89	0,214	0.19 (0,10-2.8)
	Não	40	7	-	Referência

Legenda: *Diferença significativa $p < 0.05$; ** Diferença altamente significativa $p < 0.010$.

Analisando os fatores de risco estimados, os cubículos com acesso limitado ao exterior ($p < 0,05$) e a coleta de plantas do mesmo incubatório apresentaram maior positividade para *E. cuniculi* ($p < 0,010$), isso se deve ao fato de que no ambiente o esporo é bastante resistente devido à sua parede formada por uma camada interna com quitina e uma camada externa enriquecida em proteínas (BOHNE *et al.*, 2011). O esporo pode sobreviver até 6 semanas a 22 °C fora do corpo do hospedeiro e ainda mais tempo em ambientes aquáticos, como águas de valas e águas de rios, na temperatura adequada (LI *et al.*, 2003). Somado a isto, a superlotação das explorações artesanais, com uma elevada taxa de densidade animal, onde os coelhos têm contacto contínuo com fezes e urina contaminadas, ao contrário das explorações comerciais, facilita a infecção, devido às condições sanitárias mais baixas que normalmente são geridas (WANG *et al.*, 2018; NEUMAYEROVÁ *et al.*, 2014).

Em relação à alimentação com dietas suplementadas com tubérculos, frutas e hortaliças, não houve significância estatística, o que diverge dos resultados apresentados por Wang *et al.* (2018), possivelmente pela sua baixa suplementação devido aos custos que representam.

CONCLUSÃO

A encefalitozoonose é uma doença soro prevalente em coelhos nos mercados de Quito, causada por *E. Cuniculi* o que representa um risco significativo tanto para a saúde dos animais como para a zoonose em humanos, especialmente em pessoas imunossuprimidas. A detecção de 24,94% de casos positivos sugere uma elevada circulação do parasita neste ambiente, o que pode estar relacionado a práticas inadequadas de manejo, falta de controle sanitário e más condições higiênicas. É crucial implementar programas de vigilância epidemiológica, educação para vendedores e criadores e melhores condições sanitárias nos mercados para reduzir a propagação desta doença e melhorar o bem-estar animal. Além disso, seria necessário gerar novos estudos que avaliassem a possibilidade de transmissão entre animais e humanos em diferentes mercados e desenvolver estratégias preventivas para minimizar o seu impacto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERGER, B.S. *et al.* Seroprevalence of Encephalitozoon cuniculi infection in pet rabbits in Brazil. Journal of Exotic Pet Medicine, v. 24, p. 435, 2015.

BOHNE, W. The parasitophorous vacuole of Encephalitozoon cuniculi: biogenesis and characteristics of the host cell-pathogen interface. International Journal of Medical Microbiology, v. 301, p. 395, 2011. doi: 10.1016/j.ijmm.2011.04.006.

CARRIERE, E. *et al*. A mouse ear skin model to study the dynamics of innate immune responses against the microsporidian Encephalitozoon cuniculi. Frontiers in Microbiology, v. 14, 2023. doi: 10.3389/fmicb.2023.1168970.

CODECEIRA, J.F. *et al.* Heat-killed Malassezia pachydermatis suspension modulates the activity of macrophages challenged with Encephalitozoon cuniculi. Journal of Medical Mycology, v. 332023. doi: 10.1016/j.mycmed.2022.101338.

DALBONI, L.C. *et al.* Encephalitozoon cuniculi takes advantage of efferocytosis to evade the immune response. PLoS One, v. 16, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0247658.

DIPINETO, L. *et al.* Serological survey for antibodies to Encephalitozoon cuniculi in pet rabbits in Italy. Zoonoses Public Health, v. 55, p. 173, 2008. doi: 10.1111/j.1863-2378.2007.01097.x.

DOBOȘI, A. *et al.* A review of Encephalitozoon cuniculi in domestic rabbits (Oryctolagus cuniculus): biology, clinical signs, diagnostic techniques, treatment, and prevention. Pathogens 2022, v. 11, p. 1486, 2022. doi: 10.3390/pathogens11121486.

DOBOȘI, A.I. The prevalence of Encephalitozoon cuniculi in domestic rabbits (Oryctolagus cuniculus) in the north-western region of Romania using serological diagnosis: a preliminary study. Microorganisms, v. 12, 2024. doi: 10.3390/microorganisms12071440.

GEOPORTAL – QUITO. Disponível em: https://geoportal.quito.gob.ec/visor/. Acesso em: 23 set. 2024.

HAN, B. *et al.* Invasion of host cells by Microsporidia. Frontiers in Microbiology, v. 11, p. 172, 2020. 10.3389/fmicb.2020.00172.

HEIN, J. *et al.* Encephalitozoon cuniculi in rabbits in Germany: prevalence and sensitivity of antibody testing. Veterinary Record, v. 174, p. 350, 2014. doi: 10.1136/vr.102126.

KHAN, I.A. *et al.* Immune response to Encephalitozoon cuniculi infection. Microbes and Infection, v. 3, p. 401, 2001. doi: 10.1016/S1286-4579(01)01397-1.

KEEBLE, E.J. & SHAW, D.J. Seroprevalence of antibodies to Encephalitozoon cuniculi in domestic rabbits in the United Kingdom. Veterinary Record, v. 158, p. 539, 2006.

LATNEY, L.V. *et al.* Encephalitozoon cuniculi in pet rabbits: diagnosis and optimal management. Veterinary Medicine, v. 5, p. 169, 2014. doi: 10.2147/VMRR.S49842.

LAVAZZA, A. *et al.* G. Serological Investigation on Encephalitozoon cuniculi in pet rabbits in North-Central Italy. Journal of Exotic Pet Medicine, v. 25, p. 52, 2016. doi: 10.1053/j.jepm.2015.12.004.

LI, X. *et al.* Infectivity of microsporidia spores stored in water at environmental temperatures. Journal of Parasitology, v. 89, p. 185, 2003. doi: 10.1645/0022-3395(2003)089[0185:IOMSSI]2.0.CO;2.

LIN, J. *et al*. Feline intralenticular Encephalitozoon cuniculi: three cases from California. Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports, v. 8, 2022. doi: 10.1177/20551169221106721.

MAGALHÃES, T.R. *et al.* A multidisciplinary review about Encephalitozoon cuniculi from a One Health perspective. Parasitology Research, v. 121, p. 2463, 2022. doi: 10.1007/s00436-022-07562-z.

MÄKITAIPALE, J. *et al.* Seroprevalence of Encephalitozoon cuniculi and Toxoplasma gondii antibodies and risk-factor assessment for Encephalitozoon cuniculi seroprevalence in finnish pet rabbits (Oryctolagus cuniculus). Acta Veterinaria Scandinavica, v. 64, 2022. doi: 10.1186/s13028-022-00622-5.

MENG, Q.F. *et al.* Seroprevalence of Encephalitozoon cuniculi and Toxoplasma gondii in domestic rabbits (Oryctolagus cuniculus) in China. Korean Journal of Parasitology, v. 53, p. 759, 2015. doi: 10.1051/parasite/2018010.

MEREDITH, A.L. & RICHARDSON, J. Neurological diseases of rabbits and rodents. Journal of Exotic Pet Medicine, v. 24, p. 21, 2015. doi: 10.1053/j.jepm.2014.12.007.

NEUMAYEROVÁ, H. *et al.* Seroprevalence of Toxoplasma gondii and Encephalitozoon cuniculi in rabbits from different farming systems. Veterinary Parasitology, v. 204, p. 184, 2014. doi: 10.1051/parasite/2018010.

ÖZKAN, Ö. *et al.* Seroprevalence of Encephalitozoon cuniculi, Francisella tularensis and Toxoplasma gondii in Zoonotic Diseases in European Hares (Lepus europaesus). Turkiye Parazitoloji Dergisi, v. 45, p. 171, 2021. doi: 10.4274/tpd.galenos.2021.7237.

SAK, B. *et al.* The course of infection of Encephalitozoon cuniculi genotype I in mice possess combination of features reported in genotypes II and III. Experimental Parasitology, v. 224, 108101, 2021. doi: 10.1016/j.exppara.2021.108101.

SAK, B. *et al.* Comparison of the concentration of Encephalitozoon cuniculi genotypes I and III in inflammatory foci under experimental conditions. Journal of Inflammation Research, v. 15, p. 2721, 2022. doi: 10.2147/JIR.S363509.

SAK, B. *et al.* Microsporidia (Encephalitozoon cuniculi) in patients with degenerative hip and knee disease, Czech Republic. Emerging Infectious Diseases, v. 30, p. 469, 2024. doi: 10.3201/eid3003.231263.

SHIN, J.C. *et al.* Seroprevalence of Encephalitozoon cuniculi in pet rabbits in Korea. Korean Journal of Parasitology, v. 52, p. 321, 2014. doi: 10.3347/kjp.2014.52.3.321.

ŠKRBEC, M. *et al.* Encephalitozoon cuniculi infection of domestic rabbits (Oryctolagus cuniculus) in Slovenia between 2017 and 2021. Pathogens, v. 12, p. 516, 2023. doi: 10.3390/pathogens12040516.

WANG, Y. *et al.* Serological survey for antibodies to Encephalitozoon cuniculi and Toxoplasma gondii in pet rabbits in eastern coastal areas of China. The Journal of Veterinary Medical Science, v. 84, p. 777, 2022. doi: 10.1292/jvms.21-0660.

WILCZYŃSKA, A. *et al.* Prevalence of Encephalitozoon cuniculi infection in guinea pigs (Cavia porcellus) in Poland with different clinical disorders: a pilot study. Animals, v. 13, p. 1992, 2023. doi: 10.3390/ani13121992.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 13

HEPATITE AUTOIMUNE E A PERSPECTIVA FUTURA DOS MEDICAMENTOS

LETÍCIA SCORTEGAGNA[1]
FRANCIELI SOUZA DOS REIS[1]
LEONARDO DELGADO PAGNUSSAT[1]
JULIA SCHMIDT OSCAR[1]
VITÓRIA SALDANHA[1]

1. Discente - Medicina na Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS.

Palavras-chave
Hepatite Autoimune; Hepatologia; Tratamento.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.13

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença inflamatória e crônica do fígado, de etiologia e patogênese ainda não completamente esclarecidas, sendo resultado da perda de tolerância autoimune em indivíduos geneticamente predispostos, o que causa uma resposta imunológica anormal que ataca os hepatócitos. Essa condição, se não tratada adequadamente, leva à inflamação persistente e pode progredir para cirrose e insuficiência hepática (MURATORI *et al*., 2023).

Essa doença pode se manifestar de forma aguda ou crônica. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas como fadiga, icterícia, náuseas e dor abdominal (SHIFFMAN, 2024).

A HAI acomete todas as faixas etárias, sendo mais frequente em mulheres do que em homens, afetando significativamente a qualidade de vida e a sobrevida desses pacientes. A doença pode ocorrer em qualquer idade, mas picos de incidência são observados entre 10-30 anos e entre 40-60 anos (CORPECHOT & CHAZOUILLÈRES, 2010).

A hepatite autoimune não possui uma característica de diagnóstico exclusiva, portanto, requer a presença de um conjunto de características típicas que podem variar entre pacientes com a mesma doença e podem ocorrer em outras doenças hepáticas. Os marcadores de diagnóstico são baseados em uma combinação de achados clínicos, laboratoriais e histológicos, que incluem níveis elevados de transaminase e imunoglobulina G, soropositividade para anticorpos e hepatite de interface. A biópsia hepática é essencial para confirmar o diagnóstico e avaliar a gravidade da inflamação (STRASSBURG, 2006).

Além disso, mudanças promissoras são esperadas nos próximos anos, à medida que novos medicamentos serão disponibilizados e novos testes imunológicos permitirão que os tratamentos sejam personalizados para os pacientes.

Com base em uma análise aprofundada de artigos científicos, este estudo tem como objetivo examinar e sintetizar as evidências disponíveis sobre a hepatite autoimune, destacando as perspectivas futuras acerca dos medicamentos, métodos de diagnóstico e tratamentos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão criteriosa da literatura disponível, realizada no período de setembro a outubro de 2024, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: "autoimmune hepatitis", "immunological response" e "pharmacological treatment". Desta busca, foram encontrados artigos científicos que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2008 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática, meta-análise, estudo de coorte e ensaio clínico randomizado, 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, os artigos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados, priorizando estudos que fornecessem uma visão abrangente e atualizada sobre o diagnóstico da condição seguindo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Hepatologia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A hepatite autoimune apresenta incidência global aproximada de 1,28 casos a cada 100 mil habitantes por ano. Além disso, parece apresentar maior predisposição em pacientes do sexo feminino do que masculino, com 2,79 e 0,9 casos por 100 mil habitantes por ano, respectivamente. Ademais, a incidência da doença aumenta conforme a longevidade da população, podendo chegar a 3,59 casos por 100 mil habitantes em indivíduos com mais de 65 anos (HAHN *et al.*, 2023).

Estima-se que a prevalência global da HAI seja de 15,65 casos por 100 mil habitantes, mantendo a mesma predileção por pacientes que possuam as características relatadas acima: mulheres, acima dos 65 anos. Entretanto, torna-se importante relatar que essa patologia pode atingir indiscriminadamente qualquer indivíduo (HAHN *et al.*, 2023).

Além disso, para tal doença, temos índices de sobrevida de 10 anos em média de 89% para os pacientes tratados e de 67% para os não tratados (MURRAY & BALISTRERI, 2024).

Fatores de risco

Apesar dos fatores de risco não serem completamente compreendidos, percebe-se que a HAI está fortemente correlacionada com predisposição genética, fatores ambientais e imunológicos. Dessa forma, vemos que certas características individuais, como sexo feminino e idade mais avançada, colaboram para o desenvolvimento da patologia.

Ainda assim, o diagnóstico de hepatite autoimune é um diagnóstico de exclusão, onde devem ser descartadas outras patologias hepáticas que estejam mimetizando o quadro clínico.

Além disso, existem fatores desencadeantes como infecções virais e bacterianas, vírus da hepatite, Epstein-Barr, assim como *Helicobacter pylori*, e uso de medicamentos, por exemplo, minociclina e nitrofurantoína, que podem desencadear a patogênese em indivíduos geneticamente suscetíveis (MURRAY & BALISTRERI, 2024).

Fisiopatologia

A hepatite autoimune (HAI) é caracterizada como uma doença crônica e inflamatória do fígado que envolve diversos critérios diagnósticos e trata-se de uma patologia que encontra-se em expansão permanente na medicina. Atualmente, a fisiopatogenia da doença ainda é pouco conhecida.

A apresentação típica é com início insidioso de letargia e astenia, com alterações laboratoriais e achados do exame físico sugestivos de hepatopatia crônica. Alguns pacientes podem apresentar icterícia. Em pacientes jovens, manifesta-se de forma aguda, mimetizando hepatite viral ou tóxico-medicamentosa (TERRABUIO, 2011). A lesão hepática nesta doença pode ocorrer por um processo de autoimunidade, secundária a uma perda de tolerância imunológica contra antígenos hepáticos, resultando na destruição progressiva do parênquima hepático. A HAI possui um curso flutuante, o que explica parcialmente o atraso entre os primeiros sinais e sintomas e o diagnóstico da doença, corroborando para o tratamento imunossupressor tardio e, por conseguinte, aumentando o risco de desenvolvimento de cirrose e insuficiência hepática (ALVAREZ, 2006).

A HAI tipo I é a forma mais comum, afeta principalmente mulheres e é geralmente caracterizada pela presença de anticorpos antinucleares (ANA) e anticorpos anti-músculo liso (SMA), podendo ocorrer em qualquer idade. Já a HAI tipo II é marcada pela presença de anticorpos anti-LKM1 (microssomos de fígado-rim) e anti-LC1, sendo mais frequente em crianças e

adolescentes, geralmente se manifestando entre os 2 e os 14 anos de idade (AHA, 2023).

Os achados laboratoriais caracterizam-se principalmente pelo aumento das transaminases, cujos níveis podem atingir valores acima de 50 vezes o limite superior da normalidade. Os valores da fosfatase alcalina se mantêm normais ou discretamente elevados. A hipergamaglobulinemia é policlonal, com aumento dos níveis de imunoglobulina G, que são mais altos na HAI tipo 1 (HAI-1) em comparação à HAI tipo 2 (HAI-2) e à HAI sem marcador. Podem ser observados graus variáveis de disfunção hepática, caracterizada por hiperbilirrubinemia, alargamento do tempo de protrombina e hipoalbuminemia. Os autoanticorpos mais pesquisados são antinúcleo (ANA), antimúsculo liso (SMA), antimicrossoma de fígado e rim tipo 1 (ALKM-1), anticitosol hepático (anti-LC1) e antimitocôndria (AMA) (TERRABUIO, 2011).

Quanto à histologia, o aspecto costuma ser de infiltrado de mononucleares nos espaços porta, podendo avançar para o interior dos lóbulos hepáticos, porém, tipicamente poupando as estruturas biliares e a formação de rosetas hepáticas, definida como o alinhamento dos hepatócitos em torno de espaços luminares claros. Assim, é possível observar necrose em ponte ou cirrose já estabelecida (MORAL *et al.*, 2024).

Tratamento

O tratamento da hepatite autoimune é realizado com medicamentos. Os objetivos do tratamento são controlar sintomas, normalizar exames e a inflamação do fígado, reduzir a fibrose e a progressão da doença, sempre com a menor dose possível de medicamentos para atingir esses objetivos. Nem sempre o tratamento precisa ser contínuo, algumas vezes pode ser suspenso por tempo indeterminado, mas só em pessoas sem qualquer sinal de inflamação e com acompanhamento médico rigoroso (JORGE, 2023).

Há diversas estratégias de tratamento da HAI com pequenas variações, sendo que todas são igualmente eficazes, divididas em duas fases: a de indução, quando a pessoa controla a inflamação, e a de manutenção, quando a pessoa evita que a inflamação volte (JORGE, 2023).

De modo geral, o tratamento começa com um glicocorticoide. O mais usado em nosso meio é a prednisona. Os europeus preferem prednisolona, mas não há nenhuma diferença prática e há a possibilidade de budesonida 3 mg 3 vezes por dia, mas não em casos graves nem quando há cirrose, entretanto, é bem mais cara e às vezes difícil de achar. Geralmente a prednisona em monoterapia utiliza-se uma dose de 60 mg/dia em adultos e 1-2 mg/kg/dia, reavaliando a cada 4 a 8 semanas até a inflamação desaparecer. A azatioprina é outra medicação muito utilizada. Podemos começar junto com a prednisona ou apenas ela se não for percebida melhora adequada só com o uso do glicocorticoide (JORGE, 2023). No entanto, apesar da possibilidade do uso isolado da azatioprina como forma de tratamento de manutenção para pacientes com resposta incompleta ao tratamento indutor de remissão ou com múltiplas recaída, a prednisona é preferencialmente usada isoladamente ou em dose baixa de 30 mg/d associada à azatioprina (AZA) 1-2 mg/kg/d (BRASIL, 2018; SBH, 2019). Ambos os esquemas de tratamento são equivalentemente eficazes na indução da remissão, sendo que a terapia combinada permite uso de metade das doses de prednisona e, consequentemente, tende a associar-se à menor ocorrência de efeitos colaterais (10% quando comparado com a prednisona em monoterapia, 44% particularmente em pacientes cirróticos) (BRASIL, 2018; SBH, 2019).

O micofenolato de mofetila é uma opção à azatioprina quando não há resposta adequada à azatioprina ou quando há toxicidade da medula

óssea por essa medicação, entretanto, é caro e possui maior risco de predispor a infecções secundárias. Outros imunossupressores potentes, como a ciclosporina e o tacrolimus, têm os mesmos riscos mas foram menos estudados na hepatite autoimune (JORGE, 2023).

Uma vez que a inflamação está controlada (exames laboratoriais normais e, preferencialmente, biópsia normal), tenta-se reduzir a dose aos poucos até prednisona 5 a 10 mg/dia. Se estiver usando azatioprina, suspender a prednisona. Recomenda-se não suspender completamente o tratamento com menos de dois meses de exames completamente normais. É importante ter em mente que o retorno da doença ocorre na maioria das pessoas em algum momento; isto pode ser completamente assintomático até a cirrose, portanto, o acompanhamento médico é obrigatório (JORGE, 2023).

Avanços no tratamento

Apesar de tratamentos baseados em imunodepressores aumentarem a taxa de sobrevida dos pacientes, terapias biológicas representam uma nova fronteira no tratamento da hepatite autoimune. Ao contrário dos imunossupressores tradicionais, as terapias biológicas utilizam proteínas específicas que atuam em alvos moleculares precisos para modular a resposta imunológica. Estudos clínicos indicam que essas terapias podem não apenas controlar a doença de maneira mais eficaz, mas reduzir os efeitos colaterais associados aos tratamentos tradicionais **(**CARNEIRO, 2024).

A terapia biológica oferece a promessa de um tratamento mais personalizado e direcionado, com menor impacto sobre o sistema imunológico geral. A personalização do tratamento para hepatite autoimune está se tornando cada vez mais possível graças aos avanços na genética e na identificação de biomarcadores. Estudos genéticos têm revelado variações específicas associadas à predisposição e à resposta ao tratamento em pacientes com hepatite autoimune. A identificação de biomarcadores específicos, como certos perfis de expressão gênica e proteínas inflamatórias, pode ajudar a prever quais pacientes responderão melhor a determinados tratamentos **(**CARNEIRO, 2024).

Por exemplo, variações nos genes HLA (antígeno leucocitário humano) têm sido correlacionadas com a resposta ao tratamento imunossupressor. A utilização desses dados genéticos e biomarcadores permite aos médicos o desenvolvimento de planos de tratamento mais eficazes e personalizados (CARNEIRO, 2024).

CONCLUSÃO

A hepatite autoimune é caracterizada como uma doença necroinflamatória crônica do fígado, cuja causa ainda não foi identificada. Se não tratada, pode evoluir para complicações graves, como a cirrose hepática. A doença pode ocorrer em qualquer faixa etária, sendo mais frequente em mulheres. Entre os sintomas mais comuns estão cansaço extremo, icterícia (amarelamento da pele) e dor abdominal. O diagnóstico é feito por meio de exames laboratoriais que identificam anticorpos específicos, exames de imagem e biópsias hepáticas, que auxiliam na confirmação da doença.

Foi identificada uma predisposição genética para o desenvolvimento da HAI, além da influência de fatores ambientais e imunológicos. Um dos pontos mais relevantes destacados é a importância de iniciar o tratamento precocemente, utilizando medicamentos que atuam no sistema imunológico para reduzir a inflamação no fígado. O curso da doença pode ser irregular, o que exige acompanhamento médico contínuo.

Mesmo após décadas de estudos sobre a hepatite autoimune e outras doenças autoimunes,

ainda não se sabe exatamente o que desencadeia o processo inflamatório. Descobrir a causa da inflamação poderia não apenas ampliar nossa compreensão da doença, mas também ajudar a desenvolver tratamentos imunológicos mais específicos e eficazes. É essencial que centros especializados ao redor do mundo colaborem em estudos clínicos, especialmente para tratar pacientes com casos mais complexos.

Desta forma, é crucial aumentar a conscientização de que a hepatite autoimune deve ser considerada na investigação diagnóstica de qualquer alteração nas enzimas hepáticas. Além disso, é necessário ajustar o tratamento imunossupressor conforme as necessidades individuais de cada paciente. Embora descobrir a causa da doença seja um grande desafio científico, o maior obstáculo é de caráter educacional: identificar, diagnosticar e tratar a HAI com precisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVAREZ, F. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. Clinical Liver Disease, v. 10, p. 89, 2006. doi: 10.1016/j.cld.2005.10.009.

AUTOIMMUNE HEPATITIS ASSOCIATION - AHA. Type 1 and type 2 AIH may not be that different after all. Autoimmune Hepatitis Association, 30 jun. 2023. Disponível em: https://aihep.org/type-1-and-type-2-aih-may-not-be-that-different-after-all/. Acesso em: 29 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: hepatite autoimune. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

CARNEIRO, L. Pesquisas e avanços no tratamento da hepatite autoimune. Professor Luiz Carneiro, 2024. Disponível em: https://profluizcarneiro.com.br/pesquisas-e-avancos-no-tratamento-da-hepatite-autoimune/. Acesso em: 29 out. 2024.

CORPECHOT, C. & CHAZOUILLÈRES, O. Autoimmune hepatitis: diagnostic and therapeutic. Revue de Médecine Interne, v. 31, p. 606, 2010. doi: 10.1016/j.revmed.2009.05.015.

HAHN, J.W. *et al*. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970–2022: a systematic review and meta-analysis. eClinicalMedicine, v. 65, p. 102280, 2023. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102280.

JORGE, S.G. Hepatite autoimune. HepCentro, 8 jan. 2023. Disponível em: https://hepcentro.com/hepatite_autoimune/. Acesso em: 29 out. 2024.

MORAL, K. *et al*. Comparison of the recommendation of international autoimmune hepatitis pathology group 2022 and the simplified criteria for autoimmune hepatitis 2008: a preliminary study. Hepatology Forum, v. 5, p. 100, 2024. doi: 10.14744/hf.2023.2023.0061.

MURATORI, L. *et al*. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. BMJ, v. 380, e070201, 2023. doi: 10.1136/bmj-2022-070201.

MURRAY, K.F. & BALISTRERI, W.F. Hepatite crônica. *In*: SOUTHERLAND, J.L. *et al*., organizadores. Harrison Medicina Interna. 21. ed. Porto Alegre: AMGH, 2024.

SHIFFMAN, M.L. Autoimmune hepatitis: epidemiology, subtypes and presentation. Clinical Liver Disease, v. 28, 2024. doi: 10.1016/j.cld.2023.06.002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA - SBH. Fascículo de Hepatologia, n. 33. São Paulo: SBH, 2019.

STRASSBURG, C.P. Autoimmune liver diseases and their overlap syndromes. Praxis, v. 95, p. 1363, 2006. doi: 10.1024/1661-8157.95.36.1363.

TERRABUIO, D.R.B. Definição e aspectos clínicos: hepatite autoimune. Fascículo de Hepatologia, n. 33, p. 3, Sociedade Brasileira de Hepatologia, 2011.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 14

ANÁLISE DO IMPACTO DAS ARBOVIROSES EMERGENTES PARA A POPULAÇÃO

AMANDA BASSANI PACHECO[1]
BRENDDA CINTRA SODRÉ[1]
CAMILLA SILVA AMENO[1]
CARINA MAGALHÃES PÁDUA[1]
DANIELA ALTOE GARSCHAGEN[1]
DANIEL RAMOS LEITE SOARES[1]
DÉBORA BARREIROS DA SILVA[1]
ISADORA DOS REIS TASSIS[1]
IURI CORDEIRO SIQUEIRA[2]
JOÃO VITOR FERREIRA RODRIGUES[1]
JULIA DA SILVA ELEOTERIO[1]
LÍVIA ANDREATTA RIBEIRO MELO[1]
LUANA PEREIRA DE SOUZA OLIVEIRA[3]
SOFIA DONATELI ARMANI[1]
SOFIA DUARTE KROK[1]

1. Discente – Medicina da Faculdade Brasileira Multivix Vitória, Vitória, ES, Brasil.
2. Discente – Medicina da Universidade Vila Velha, Vila Velha, ES, Brasil.
3. Discente – Medicina da Faculdade Brasileira Escola Superior de Ciência da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, Vitória, ES, Brasil.

Palavras-chave
Dengue; Chikungunya; Zika.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.14

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As arboviroses são patologias que apresentam um evidente crescimento, de forma exponencial, na saúde pública. Isso ocorre devido a sua grande capacidade de provocar epidemias, acometendo boa parte da população e originando morbidades importantes (MENDONÇA *et al.*, 2023). Nos últimos anos, a morbidade e a mortalidade provocadas pelas arboviroses nas Américas e na região do Caribe cresceram de maneira expressiva, sendo que em 2019 foram relatados mais de 2,7 milhões de casos apenas de dengue nas Américas. Entretanto, foi em 2015 que o vírus apareceu e se espalhou em outros países da América do Sul e Central (SANTOS *et al.*, 2023).

Na última década, a presença abundante de mosquitos Aedes e a elevada mobilidade humana permitiram o rápido estabelecimento e disseminação de arbovírus emergentes em vários países tropicais. No Brasil, por mais de 30 anos, as ações públicas foram insuficientes para controlar a dengue, uma arbovirose que causou mais de 1,5 milhão de casos prováveis em 2019, de acordo com o Ministério da Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde. Entre 2015 e 2016, os vírus Zika e Chikungunya, também transmitidos pelos mosquitos Aedes, causaram epidemias no país, ao lado de uma epidemia de dengue, num fenômeno que tem sido chamado de "epidemia tripla" (SCHMIDT *et al.*, 2022).

A chikungunya, um tipo de arbovirose, tem como fatores de risco: arritmias cardíacas, nefrite, diabetes mellitus tipo 2 e idade avançada. Por outro lado, idosos e pessoas com doenças crônicas têm maior predisposição para desenvolver dengue hemorrágica (grave) e maior probabilidade de óbito. Entretanto, devido ao fato de não ter sintomas específicos para esses dois tipos de arboviroses, há uma dificuldade para a identificação da causa de morte, ainda mais se não for durante epidemias (MENDONÇA *et al.*, 2023).

De modo geral, a ocorrência de casos de arboviroses é influenciada por diversos fatores, como o controle dos vetores, a transmissão do vírus e a exposição de pessoas vulneráveis à infecção. Além disso, fatores ambientais, como o aumento das temperaturas e o clima seco, bem como fatores socioeconômicos, também foram associados à incidência dessas doenças (SANTOS *et al.*, 2023).

Nesse contexto, o estudo tem como objetivo avaliar o impacto das arboviroses emergentes na população, dando ênfase aos aspectos clínicos, epidemiológicos e socioeconômicos, além de explorar como a tecnologia pode ser utilizada para a prevenção e controle dessas doenças. Com isso, espera-se contribuir para o desenvolvimento de estratégias que não só minimizem o impacto das arboviroses emergentes na sociedade, mas também garantam um sistema de saúde resiliente.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada entre setembro e outubro de 2024, com base em pesquisas nas seguintes bases de dados: LILACS e MEDLINE. Para isso, os descritores utilizados foram: “Dengue” AND “Chikungunya” AND “Zika” AND “Brasil”. Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos envolveram: artigos em inglês e português, disponibilizados na íntegra, publicados entre 2022 e 2024, que abordavam os temas propostos para esta pesquisa. Já os critérios de exclusão foram artigos duplicados, fora do tema, incompletos e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a análise dos critérios de seleção, oito artigos foram selecionados e submetidos à leitura detalhada para coleta de dados e apresentação dos resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O aumento das arboviroses, como dengue, chikungunya e zika, apresenta impacto crescente na saúde pública. Esse aumento está ligado a fatores como urbanização, mudanças climáticas e mobilidade populacional, que favorecem a proliferação de mosquitos transmissores, como o *Aedes aegypti*. A carga de doenças inclui tanto casos agudos quanto complicações crônicas, pressionando os sistemas de saúde e causando impactos sociais e econômicos (NICÁCIO *et al*., 2022; DALVI *et al.*, 2022).

As arboviroses aumentam hospitalizações e sobrecarregam emergências, dificultando o atendimento adequado. Trabalhadores de saúde, expostos ao vetor, são especialmente vulneráveis, e as populações mais pobres e rurais enfrentam maiores desafios de acesso a cuidados (ARAÚJO *et al.*, 2023). Ademais, a inovação tecnológica na Atenção Primária à Saúde (APS), como aplicativos de monitoramento, tem ajudado a combater surtos, mas ainda há desafios infraestruturais (ELIDIO *et al*., 2024).

Aumento de incidência, carga geral de doenças e impactos na saúde pública

As arboviroses emergentes, como dengue, chikungunya e zika, têm se tornado uma preocupação crescente em saúde pública devido ao aumento da sua incidência e à sua capacidade de causar surtos significativos. A carga de doenças associada a essas infecções não se limita apenas aos casos agudos, mas inclui complicações crônicas e sequelas que podem afetar a qualidade de vida dos indivíduos e sobrecarregar os sistemas de saúde (NICÁCIO *et al.*, 2022).

O aumento da incidência de arboviroses está diretamente relacionado a fatores ambientais, sociais e econômicos, como urbanização descontrolada, mudanças climáticas e mobilidade populacional (DALVI *et al.*, 2022). Esses fatores contribuem para a proliferação dos vetores, como o *Aedes aegypti*, e facilitam a transmissão viral. A carga de doenças é medida não apenas pela morbilidade e mortalidade, mas também pelo impacto econômico e social que essas doenças impõem às comunidades.

Estudos demonstram que as arboviroses emergentes estão associadas a um aumento significativo nas hospitalizações e nas visitas a serviços de emergência. Por exemplo, a dengue, que apresenta formas graves, pode levar a internações prolongadas e requerer cuidados intensivos, resultando em uma pressão considerável sobre os recursos hospitalares. Além disso, a chikungunya tem sido associada a incapacidades persistentes, aumentando a carga de doenças crônicas na população (MENDONÇA *et al.*, 2023).

O impacto das arboviroses na saúde pública é multifacetado. Primeiramente, a alta taxa de incidência dessas doenças pode resultar em surtos que sobrecarregam os sistemas de saúde, levando à escassez de leitos hospitalares e à saturação dos serviços de emergência (LIM *et al.*, 2023). Em muitos países, especialmente aqueles com recursos limitados, essa situação pode comprometer a capacidade de resposta a outras emergências de saúde, exacerbando a vulnerabilidade da população.

Além disso, as arboviroses emergentes têm implicações diretas na saúde pública em termos de vigilância epidemiológica e controle de vetores. A necessidade de monitoramento constante e intervenções rápidas para controlar surtos demanda investimentos significativos em infraestrutura de saúde e capacitação de profissionais (SANTOS *et al.*, 2023). A falta de recursos adequados pode levar a uma resposta inadequada, perpetuando ciclos de transmissão e aumentando a carga geral de doenças.

A crescente carga de arboviroses impacta diretamente os recursos hospitalares e os serviços de emergência. O aumento no número de pacientes com sintomas semelhantes, como febre, dor articular e exantema, pode dificultar o diagnóstico diferencial e atrasar o tratamento adequado. Isso não só afeta a qualidade do atendimento prestado, mas também aumenta o tempo de espera nos serviços de emergência, gerando insatisfação entre os pacientes. Adicionalmente, a necessidade de testes laboratoriais para confirmação diagnóstica e a implementação de protocolos de manejo clínico para casos graves exigem uma alocação eficiente de recursos, que muitas vezes é desafiada pela alta demanda durante surtos. Essa situação pode levar à priorização inadequada de casos, comprometendo o cuidado de outras condições médicas (ARAÚJO *et al.*, 2023).

Efeitos da morbidade da população e trabalhadores da saúde

Os fatores relacionados à qualidade dos domicílios e às características socioambientais das regiões que os circundam são considerados determinantes para a ocorrência de doenças transmitidas por vetores. Dentre os principais fatores, estão a alta densidade populacional, as habitações inadequadas, o abastecimento precário de água e o descarte de resíduos, a alta mobilidade urbana e as variáveis climáticas, como temperatura e pluviosidade. Todos estão correlacionados entre si e com maior infestação de *Aedes aegypti* (DALVI *et al.*, 2022).

Os dados revelam um padrão complexo de transmissão do vírus entre as estações epidêmicas, destacando que a propagação interregional do vetor pode ter sido impulsionada por uma combinação de vários fatores, incluindo: população completamente suscetível, condições climáticas favoráveis e mobilidade humana sustentada. Esses resultados destacam a utilidade dos métodos genômicos, epidemiológicos e evolutivos para compreender as epidemias transmitidas por mosquitos (GIOVANETTI *et al.*, 2022).

Tradicionalmente, o risco de infecção está associado ao cuidado direto aos pacientes infectados ou à manipulação de material biológico. As categorias ocupacionais, geralmente consideradas de baixo risco, foram altamente afetadas por arboviroses. Como esperado, a prevalência de infecção foi maior entre técnicos de saúde, geralmente trabalhando em laboratórios, mas também foi alta entre agentes comunitários de saúde e de controle de endemias. As atividades desenvolvidas por esses profissionais, principalmente em ambientes externos, os expõem aos criadouros do *Aedes aegypti*, aumentando o risco de infecções. Esses trabalhadores muitas vezes são insuficientemente treinados para se proteger contra arboviroses ou apresentam condições precárias de trabalho. A falta de acesso a medidas preventivas, como repelentes, também pode aumentar o risco de infecção (ARAÚJO *et al.*, 2023).

Sob outra perspectiva, foi evidenciada maior frequência de arboviroses entre os agentes de saúde. Ainda que residam na comunidade onde trabalham, é questionado se o risco ambiental pode ser semelhante ao da população em geral e não relacionado ao trabalho. Ademais, é importante ressaltar que o deslocamento constante no território, bem como as visitas domiciliares, muitas vezes em áreas com alta circulação de vetores e pessoas infectadas, podem aumentar o tempo e a variedade da exposição ambiental e, consequentemente, o risco de infecção. Assim, mesmo expostos às condições gerais de risco das populações, é provável que a exposição ocupacional obrigatória e diária aumente o risco de infecção. É sempre um desafio para os trabalhadores, especialmente aqueles de

zonas rurais, separar a parcela de exposição exclusiva decorrente do trabalho. Nesses casos, o princípio da precaução é útil: se o trabalho pode aumentar o risco, recomenda-se a adoção de medidas preventivas (ARAÚJO *et al.*, 2023).

Sendo assim, o risco de infecção aumenta quando os fatores de risco ocupacionais são adicionados, ressaltando a importância da vigilância de doenças infecciosas entre trabalhadores da saúde. As lacunas de vigilância no contexto do trabalho contribuem para a invisibilidade dos riscos ocupacionais, aumentando a vulnerabilidade à infecção. Ademais, consequências sociais e econômicas resultam dessa realidade, onde trabalhadores e população endêmica sofrem perturbações na sua saúde e vida profissional (ARAÚJO *et al.*, 2023).

Outro aspecto que merece atenção e reforça a necessidade de investigação e monitoramento é a baixa cobertura vacinal observada nos últimos anos entre esses trabalhadores no Brasil. Dessa forma, incluir a abordagem de análise das doenças infecciosas em todos os tipos de serviços e locais de trabalho onde atuam os trabalhadores ajuda a dar visibilidade a esta problemática e reforçar a necessidade de atenção e monitoramento (ARAÚJO *et al.*, 2023).

Impacto em grupos vulneráveis

As pessoas em baixas condições socioeconômicas geralmente vivem em locais com saneamento básico precário, o que pode levar a maior proliferação de mosquitos e, consequentemente, exposição e incidência dessas doenças (DALVI *et al.*, 2022). Além disso, a falta de acesso a serviços de saúde de qualidade dificulta o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, resultando em complicações mais severas e aumento da mortalidade. Assim, a vulnerabilidade econômica traduz-se em maior exposição ao risco e piores desfechos clínicos.

As populações rurais também enfrentam desafios únicos no contexto das arboviroses. Muitas vezes, essas comunidades têm acesso limitado a informações sobre prevenção e controle de doenças, além de recursos escassos para lidar com surtos dessas doenças. Com a mobilidade reduzida, pode dificultar o acesso aos centros de saúde durante epidemias, agravando a situação. Viver no campo e trabalhar ao ar livre, como em uma fazenda com animais, foram facilitadores da infecção aguda por dengue em adultos (SANTOS *et al.*, 2023).

Em indivíduos com comorbidades, como diabetes, hipertensão e doenças respiratórias, há um risco elevado de desenvolver formas graves de arboviroses. Além disso, o aumento das infecções por arbovírus gera maior risco de complicações ou doenças graves, principalmente em populações mais velhas e com comorbidades (NICACIO *et al.*, 2022). A presença dessas condições preexistentes pode comprometer a resposta imunológica do organismo, levando a complicações mais sérias e aumentando a necessidade de hospitalização.

Tecnologia e inovação no controle na Atenção Primária à Saúde (APS)

O envolvimento da APS com novas tecnologias tem ajudado no combate às arboviroses, como zika, dengue e chikungunya. Com os diversos instrumentos digitais, como aplicativos de monitoramento e sistemas de georreferenciamento, pode-se ter um olhar mais assertivo sobre os focos do mosquito *Aedes aegypti*, facilitando a intervenção imediata. Em conjunto, os sistemas utilizados, como os de notificação em tempo real, ajudam a garantir de maneira rápida respostas aos surtos e melhorar a distribuição dos recursos nas regiões consideradas em estado crítico (ELIDIO *et al*., 2024).

Além da vigilância, a APS também envia agentes comunitários de saúde às casas das pessoas e faz campanhas para ensinar e prevenir problemas de saúde no próprio bairro. Esses agentes são equipados com dispositivos móveis que facilitam a comunicação com as unidades básicas, tornando-a mais ágil, a fim de fornecer informações necessárias que alimentam os sistemas de vigilância. Ademais, outro ponto importante é o papel da APS nas campanhas de vacinação com a disponibilidade de vacinas contra as arboviroses, como a dengue. Assim, as unidades básicas de saúde assumem um papel essencial na imunização, aproveitando a relação próxima com a comunidade e garantindo a alta cobertura vacinal (ELIDIO *et al*., 2024).

No entanto, mesmo diante de diversas inovações, ainda persistem alguns desafios, como a sobrecarga das unidades básicas, evidenciando a necessidade de uma preparação contínua das equipes e de infraestrutura adequada, que são obstáculos a serem superados para garantir as ações tecnológicas. A mistura de novas tecnologias e a forma estrutural da APS é uma importante tática contra as arboviroses, com chance de trazer respostas rápidas e eficazes para garantir maior força do sistema de saúde em frente a futuras epidemias (ELIDIO *et al*., 2024).

CONCLUSÃO

As arboviroses apresentam um aumento exponencial de casos abordados na saúde pública, no qual enquadram-se como emergência de epidemias por acometer parcela considerável da população. Esse cenário, principalmente para a dengue, decorre de diversas condições, destacando fatores ambientais, como clima seco e aumento das temperaturas, fatores socioeconômicos, exposição de populações mais vulneráveis ao contágio e pouca disponibilidade de recursos para o tratamento, além de fatores de contágio, exemplificado pelo controle insuficiente de vetores e pela alta transmissibilidade do vírus. Acerca de tais tópicos, ressalta-se que as arboviroses não apresentam apenas manifestações agudas, podendo ser crônicas e afetar o estilo de vida do indivíduo, deixando sequelas após a infecção, situação comum e significativa no que tange à infecção de chikungunya.

Como consequência do surto de infecções, a sobrecarga dos sistemas de saúde e o aumento do número de hospitalizações e internações são fatores preocupantes ao Estado, uma vez que necessita de internações prolongadas e cuidados intensivos. Nesse viés, o preparo dos profissionais é indispensável, assim como a disponibilidade dos recursos de saúde, destacando investimentos mais direcionados ao tratamento, como aumento no número de leitos e preparo dos profissionais. Ademais, investimentos na área de vigilância epidemiológica e estudos evolutivos influenciam no controle dos vetores, sendo de extrema importância para o monitoramento constante das taxas para a adequação do sistema de saúde e no controle dos surtos. Entretanto, salienta-se a vigilância da contaminação de arboviroses entre os trabalhadores das áreas de saúde, visto que os fatores de riscos ocupacionais elevam as infecções entre os profissionais, contribuindo para a vulnerabilidade desses indivíduos. Além disso, o controle da cobertura vacinal entre os profissionais promove a visibilidade do problema em questão e reforça a importância do monitoramento.

Ao analisar o impacto sobre os grupos vulneráveis foi observado que as baixas condições socioeconômicas e das populações rurais favorecem a exposição e a incidência de doenças, dado que ocorre uma falta de acesso a serviços de saúde adequados, como saneamento básico,

e serviços públicos eficazes. Além disso, indivíduos com comorbidades, como diabetes, hipertensão e doenças respiratórias, são mais suscetíveis às complicações devido ao comprometimento da resposta imunológica do organismo, aumentando a necessidade de hospitalização.

Diante disso, a Atenção Primária à Saúde (APS) com suas novas tecnologias, utiliza aplicativos de monitoramento e sistemas de georreferenciamento para combater arboviroses, como zika, dengue e chikungunya, visando intervenções rápidas em focos do mosquito *Aedes aegypti*. Atrelado a isso, a APS envia agentes comunitários de saúde, com o objetivo de fazer campanhas e ajudar na vigilância, ou seja, fornecem informações e contribuem para conscientizar a população, incentivando as campanhas de vacinação contra arboviroses. Com isso, a eficiência da abordagem por parte das equipes de saúde demanda apoio contínuo e integral do governo e uma articulação entre as diversas instâncias de atenção à saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, T.M. *et al*. Elevada prevalência de doenças infecciosas entre trabalhadores da saúde indica a necessidade de melhorar a vigilância. Revista Brasileira de Saúde Ocupacional, v. 48, e17, 2023. doi: 10.1590/2317-6369/23021pt2023v48e17.

DALVI, A.P.R. *et al*. Sociodemographic and environmental factors associated with dengue, Zika, and chikungunya among adolescents from two Brazilian capitals. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 17, e0011197, 2022. doi: 10.1371/journal.pntd.0011197.

ELIDIO, G.A. *et al*. Atenção primária à saúde: a maior aliada na resposta à epidemia da dengue no Brasil. Revista Panamericana de Salud Publica. v. 48, 2024. doi: 10.26633/RPSP.2024.47.

GIOVANETTI, M.A. *et al*. Retrospective overview of Zika virus evolution in the midwest of Brazil. Zika Virus Evolution in the Midwest Brazil, v. 10, 2022. doi: 10.1128/spectrum.00155-22.

LIM, A.Y. *et al*. A systematic review of the data, methods and environmental covariates used to map Aedes-borne arbovirus transmission risk. BMC Infectious Diseases. v. 23, 2023.

MENDONÇA, M.F.S. *et al*. Factors associated with death from dengue and chikungunya virus infection during an epidemic period in Northeast Brazil: a retrospective cohort study. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 56, 2023. doi: 10.1590/0037-8682-0030-2023.

NICACIO, J.M. *et al*. Heart disease and arboviruses: a systematic review and meta-analysis. Viruses, v. 14, p. 1988, 2022. doi: 10.3390/v14091988.

SANTOS, L.L.M. *et al*. Dengue, chikungunya, and Zika virus infections in Latin America and the Caribbean: a systematic review. Revista Panamericana de Salud Publica, v. 47, e34, 2023. doi: 10.26633/RPSP.2023.34.

SCHMIDT, A.M.A. *et al*. Poisson-multinomial spatial model for simultaneous outbreaks with application to arboviral diseases. Statistical Methods in Medical Research, v. 31, p. 1590, 2022. doi: 10.1177/09622802221102628.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 15

DOENÇA ANTI-GBM: REVISÃO ABRANGENTE SOBRE EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

THALES DE FIGUEIREDO KAMIMURA[1]
LUIZA MACHADO BRISSAC[1]
MARCOS IDALINO COSTA GUASSELLI[1]
CAROLINA MARQUES RACHE[1]
ELISA BRUNSTEIN GENOVESE[1]
GABRIELLA FELICIANO POTRICH[1]
JOÃO PEDRO DA SILVA KIPPER[1]
JULIA GIARETTA[1]
LEONARDO KINDLEIN SPIEGELBERG[1]
RODRIGO DA ROCHA HESS[1]
YASMIN YMAY GIRARDI[1]

1. Discente – Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

Palavras-chave
Autoimune; Síndrome de Goodpasture; Síndrome Pulmonar-Renal.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.15

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A doença antimembrana basal glomerular (anti-GBM) é uma vasculite de pequenos vasos, rara e com risco de vida, que afeta predominantemente os capilares dos rins e pulmões. É uma doença autoimune caracterizada pela presença de autoanticorpos que atacam antígenos intrínsecos à membrana basal glomerular (MBG) e à membrana basal alveolar (MBA), resultando em glomerulonefrite rapidamente progressiva e, em 40 a 60% dos casos, hemorragia alveolar concomitante (REGGIANI *et al*., 2023).

Historicamente, os termos "síndrome de Goodpasture" e "doença de Goodpasture" eram usados de forma intercambiável para descrever a condição mediada por anticorpos anti-GBM, bem como a manifestação clínica de glomerulonefrite e hemorragia pulmonar, independentemente da patogênese subjacente. No entanto, o termo "doença anti-GBM" é atualmente o mais preciso, uma vez que destaca a participação direta dos autoanticorpos na doença.

A patogênese da doença anti-GBM envolve a deposição de autoanticorpos na membrana basal glomerular e alveolar, direcionados contra antígenos específicos de cadeias do colágeno tipo IV (GULATI & MCADOO, 2018). Embora o mecanismo exato que leva à formação desses autoanticorpos ainda não seja totalmente compreendido, acredita-se que fatores ambientais, infecções ou danos diretos aos rins e pulmões possam desencadear a resposta autoimune em indivíduos geneticamente predispostos (REGGIANI *et al*., 2023).

O diagnóstico é confirmado pela detecção de anticorpos anti-GBM circulantes, que são patogênicos e centrais para a identificação da doença. Clinicamente, os pacientes costumam apresentar glomerulonefrite rapidamente progressiva, com ou sem hemorragia alveolar, o que exige diagnóstico rápido e tratamento precoce para prevenir a mortalidade e preservar a função renal (GULATI & MCADOO, 2018).

O tratamento inicial inclui o uso de corticosteroides e ciclofosfamida para inibir a produção de autoanticorpos, além da plasmaférese para remover os anticorpos circulantes. A resposta ao tratamento está diretamente relacionada ao momento da intervenção, sendo que resultados renais favoráveis podem ser obtidos quando o tratamento é iniciado precocemente. No entanto, pacientes que apresentam insuficiência renal grave, necessitando de diálise, ou com alta proporção de crescentes glomerulares na biópsia, geralmente têm um prognóstico renal desfavorável (REGGIANI *et al*., 2023).

O objetivo deste trabalho é conduzir uma revisão teórica abrangente sobre a doença anti-GBM, com foco em sua caracterização detalhada. Serão abordados aspectos relacionados à epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, etiologias, além das principais estratégias de diagnóstico e tratamento, a fim de proporcionar uma visão aprofundada e atualizada sobre esta condição autoimune.

MÉTODO

Este estudo é uma revisão de literatura com foco na síndrome de Goodpasture, abrangendo diversos aspectos da doença, tais como epidemiologia, fisiopatologia, fatores de risco, etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, prognóstico e tratamento. A busca foi realizada na base de dados PubMed, uma das principais fontes de artigos científicos da área, entre os anos de 2014 a 2024. Para a realização da pesquisa, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: "Goodpasture syndrome", "Autoimmune" e "Pulmonary-renal syndrome". Os termos foram combinados com o uso de operadores booleanos, conforme as necessidades da

busca. Apenas artigos que tratavam dos temas previamente definidos foram incluídos na análise. Artigos que não continham discussões relevantes sobre os aspectos mencionados foram excluídos. Os resultados foram analisados de forma descritiva e apresentados em categorias temáticas, agrupando as informações conforme os principais tópicos de interesse. Essa categorização foi realizada para facilitar a compreensão dos achados e organizar o conteúdo de forma lógica e coerente. Os resultados foram sintetizados e discutidos no contexto do conhecimento atual sobre a síndrome de Goodpasture.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

As frequências estimadas variam de 0,5 a 1 caso por milhão de habitantes por ano. Não são encontradas grandes diferenças entre populações asiáticas e caucasianas, como observado em muitas outras doenças. Existem dois picos de incidência dependentes da idade, na 3ª e na 7ª décadas. A doença é incomum antes da puberdade e a razão entre homens e mulheres é praticamente igual em séries modernas de caucasianos, mas em séries mais antigas e em relatos da China, os homens predominam (HELLMARK & SEGELMARK, 2014).

É raro encontrar casos de doença anti-GBM em populações africanas, mas ela foi bem descrita em outras populações brancas e asiáticas. No entanto, a doença anti-GBM é uma causa bastante comum de GNRP (GULATI & MCADOO, 2018).

Fisiopatologia

A doença anti-GBM é um distúrbio autoimune caracterizado pela presença de autoanticorpos que atuam contra um antígeno específico da membrana basal glomerular (MBG). Na forma mais comum da doença, o autoanticorpo é uma imunoglobulina G policlonal (IgG), predominantemente das subclasses IgG1 e IgG3, que atacam os epítopos EA e EB do domínio não colagenoso (NC1) da cadeia alfa-3 do colágeno tipo IV (alfa-3(IV) NC). Casos raros com subclasses IgG4 e IgA ou imunoglobulinas monoclonais também foram relatados. Os anticorpos anti-GBM podem se dirigir a outras cadeias alfa. A presença desses anticorpos na membrana basal provoca inflamação, ativação do sistema complemento e liberação de espécies reativas de oxigênio, resultando na necrose e ruptura da MBG.

Esse ambiente inflamatório leva ao vazamento de proteínas para o espaço de Bowman, o que ativa e prolifera células parietais, que perdem a polaridade. Esses processos, juntamente com a infiltração de linfócitos e macrófagos, contribuem para a formação de crescentes celulares. As duas características histológicas mais relevantes da doença anti-GBM são a presença de crescentes e a localização dos anticorpos anti-GBM na membrana basal. Na microscopia óptica, a glomerulonefrite crescêntica, que pode ser focal ou difusa e/ou necrotizante, é comum. Cerca de 95% dos pacientes apresentam evidências de formação de crescentes na biópsia renal, com mais de 50% dos glomérulos afetados em 80% dos casos.

Além disso, podem ser observados diferentes graus de proliferação intraglomerular ou inflamação intersticial. A inflamação intraglomerular pode resultar na ruptura da cápsula de Bowman, uma lesão que pode ser irreversível e prejudicial ao prognóstico, como demonstrado em outras formas de glomerulonefrite crescêntica. Em estágios mais avançados, as lesões inflamatórias podem se transformar em fibrosas, gerando crescentes fibrosos, glomerulosclerose, fibrose intersticial e/ou atrofia tubular. Na imunofluorescência, depósitos lineares de IgG1 e

IgG3 (raramente IgG4 ou IgA) e C3 são considerados patognomônicos.

Até 1964, o diagnóstico da doença anti-GBM baseava-se apenas em dados clínicos, mas com o desenvolvimento da imunofluorescência, Scherr e Grossman descreveram a deposição linear típica de IgG na MBG, o que alterou a abordagem para essa doença. Na microscopia eletrônica, não se observa depósito denso, mas é possível identificar sinais de glomerulonefrite crescentica, como a ruptura da MBG e a presença de fibrina e células proliferativas fora da cápsula. A biópsia pulmonar não é geralmente realizada para o diagnóstico da doença anti-GBM; se feita, podem ser vistos depósitos lineares de IgG na membrana alveolar basal (ABM), embora a imunofluorescência no tecido pulmonar frequentemente não forneça informações relevantes (REGGIANI *et al*., 2023).

Manifestações clínicas

A apresentação clássica da doença é a síndrome renopulmonar, caracterizada pela combinação de insuficiência renal e pulmonar. No entanto, diversos outros tipos de apresentação têm sido relatados. A maioria dos pacientes refere sintomas prodrômicos gerais, como fadiga e mal-estar, que costumam ocorrer nas semanas ou meses que antecedem o diagnóstico. Em alguns estudos, mais de 50% dos pacientes apresentam apenas comprometimento renal. Quase todos eles têm hematúria microscópica (muitos também mostram hematúria macroscópica) e a insuficiência renal progressiva é uma característica comum. Em alguns casos, essa progressão pode ser rápida, resultando em anúria em poucos dias, enquanto uma minoria apresenta um quadro mais prolongado, com a função renal mantida por vários meses. A proteinúria geralmente é moderada, mas alguns pacientes podem desenvolver síndrome nefrótica.

Os sinais de comprometimento pulmonar incluem tosse, dispneia, hemoptise, dor torácica e hipoxia, embora alguns pacientes possam estar assintomáticos. A hemorragia alveolar frequentemente causa anemia, que pode ser severa. A radiografia de tórax geralmente revela consolidação extensa dos espaços aéreos bilaterais, que normalmente se resolve em 2 a 3 dias, sendo substituída por um padrão reticulonodular e espessamento septal interlobular. Às vezes, a radiografia pode aparecer normal, apesar da hemorragia pulmonar difusa. Utilizando a lavagem broncoalveolar como padrão-ouro, Encontrou-se sensibilidade de 86% na radiografia de tórax, enquanto os resultados da tomografia computadorizada de alta resolução apresentaram uma sensibilidade de 80%.

Os sintomas pulmonares podem surgir semanas ou meses antes do diagnóstico de doença renal, mas também podem começar apenas após o início do tratamento de diálise. Uma pequena minoria dos pacientes é diagnosticada com função renal normal, mesmo na presença de hemorragia alveolar severa. No contexto da doença renal, a gravidade e o prognóstico estão relacionados aos níveis de anti-GBM circulantes; essa relação, por outro lado, não foi observada na doença pulmonar (HELLMARK & SEGELMARK, 2014).

Etiologia

Apesar dos avanços significativos na identificação do autoantígeno e dos epítopos, o mecanismo molecular subjacente à etiologia da doença de Goodpasture ainda não está totalmente claro. Acredita-se que a patogênese das doenças autoimunes decorra de agressões ambientais em indivíduos geneticamente predispostos, resultando em uma comunicação inadequada entre os sistemas imunológicos inato e adaptativo, quebra da tolerância e reconhecimento de antígenos próprios como alvos de uma resposta

imune prejudicial. No entanto, os tipos de gatilhos ambientais e sua relação com os fatores genéticos de suscetibilidade à doença de Goodpasture ainda não foram elucidados. A hipótese de que a exposição ambiental atua como um fator desencadeante para a doença foi reforçada por um estudo recente na Irlanda, que mostrou um agrupamento significativo de casos clínicos ao longo do tempo e em determinadas regiões.

Embora os fatores que iniciam a doença não tenham sido claramente identificados, possíveis gatilhos como o tabagismo ou a inalação de hidrocarbonetos podem estar associados ao desenvolvimento de hemorragia pulmonar, levando a inflamação local e alterando a rede de colágeno IV na membrana basal alveolar, o que expõe epítopos e permite a ligação de anticorpos. Além disso, infecções virais ou bacterianas podem facilitar o início da doença por meio do mimetismo molecular de proteínas ou peptídeos dos patógenos.

A primeira evidência experimental que sugere esse mimetismo molecular na doença anti-GBM foi obtida ao demonstrar que peptídeos microbianos que imitam o epítopo da célula T do domínio α3 NC1 do colágeno IV podem induzir glomerulonefrite e hemorragia pulmonar em ratos WKY. Essa teoria é apoiada pela recente descoberta de anticorpos no soro de pacientes com Goodpasture, que reagem a peptídeos microbianos semelhantes ao peptídeo derivado do α3 NC1 humano, correspondente ao principal epítopo linear de células B (PEDCHENKO *et al.*, 2018).

Diagnóstico

Apesar dos avanços consideráveis na identificação do autoantígeno e dos epítopos, o mecanismo molecular que explica a etiologia da doença de Goodpasture ainda não é completamente compreendido. Acredita-se que a patogênese das doenças autoimunes resulte de agressões ambientais em indivíduos com predisposição genética, o que leva a comunicação inadequada entre os sistemas imunológicos inato e adaptativo, quebra da tolerância e reconhecimento de antígenos próprios como alvos de uma resposta imune prejudicial.

Contudo, os tipos de gatilhos ambientais e sua relação com os fatores genéticos que conferem suscetibilidade à doença de Goodpasture permanecem incertos. A ideia de que a exposição ambiental atua como um fator desencadeante foi reforçada por um estudo recente na Irlanda, que revelou um agrupamento significativo de casos clínicos ao longo do tempo e em certas regiões. Embora os fatores que desencadeiam a doença não tenham sido claramente identificados, possíveis gatilhos, como o tabagismo ou a inalação de hidrocarbonetos, podem estar ligados ao desenvolvimento de hemorragia pulmonar, resultando em inflamação local e alterações na rede de colágeno IV da membrana basal alveolar, o que expõe epítopos e facilita a ligação de anticorpos.

Além disso, infecções virais ou bacterianas podem contribuir para o início da doença por meio do mimetismo molecular de proteínas ou peptídeos dos patógenos. A primeira evidência experimental sugerindo esse mimetismo molecular na doença anti-GBM foi obtida ao mostrar que peptídeos microbianos que imitam o epítopo da célula T do domínio α3 NC1 do colágeno IV podem induzir glomerulonefrite e hemorragia pulmonar em ratos WKY. Essa teoria é corroborada pela recente descoberta de anticorpos no soro de pacientes com Goodpasture, que reagem a peptídeos microbianos semelhantes ao peptídeo derivado do α3 NC1 humano, que representa o principal epítopo linear de células B (HELLMARK & SEGELMARK, 2014).

Tratamento

O tratamento recomendado para a doença anti-GBM envolve a utilização de plasmaférese para remover rapidamente os anticorpos patogênicos, juntamente com ciclofosfamida e corticosteroides (ASIM & AKHTAR, 2022; MCADOO & PUSEY, 2018).

Este regime visa inibir a produção de novos anticorpos e reduzir a inflamação e os danos nos tecidos, conforme detalhado no **Quadro 15.1**.

Quadro 15.1 Tratamento farmacológico

Agente	Detalhes
Plasmaférese	• Troca diária de 60 ml/kg (máximo de 4 L) por solução de albumina humana a 5%.
	• Adicionar plasma humano fresco (300-600 mL) dentro de 3 dias após procedimento invasivo (ex.: biópsia renal) ou em pacientes com hemorragia alveolar.
	• Continuar até que os níveis de anticorpos estejam totalmente suprimidos. Monitorar regularmente os níveis de anticorpos após a cessação do tratamento, pois a troca de plasma pode ser retomada se os níveis de anticorpos aumentarem novamente.
	• Monitorar e corrigir conforme necessário: contagem de plaquetas, objetivo > 70 x 10^9/L; fibrinogênio, objetivo > 1 g/L (pode ser necessária suplementação de crioprecipitado); hemoglobina, objetivo > 90 g/L; cálcio corrigido, objetivo manter dentro da faixa normal.
Ciclofosfamida	• 2 mg/kg/dia administrados oralmente por 2-3 meses.
	• Parar se a contagem de leucócitos cair para < 4 x 10^9/L e reiniciar com dose reduzida após recuperação.
	• Não há evidências suficientes para recomendar o uso de ciclofosfamida IV.
Corticosteroides	• Prednisolona 1 mg/kg/dia (máximo de 60 mg) administrada oralmente.
	• Reduzir a dose semanalmente para 20 mg até 6 semanas, depois reduzir gradualmente até a interrupção completa em 6-9 meses.
	• Não há evidências que apoiem o uso de metilprednisolona, e pode aumentar o risco de infecção.

Fonte: Adaptado de MCADOO & PUSEY, 2018.

Diversos estudos, corroboram a eficácia da plasmaférese combinada com imunossupressão no tratamento da doença anti-GBM. A plasmaférese demonstrou melhorar significativamente os resultados renais e a sobrevida dos pacientes. No entanto, este método resulta na remoção não seletiva de proteínas séricas, podendo ocasionar efeitos colaterais adversos. Para mitigar esses riscos, outras terapias, como o rituximabe, estão sendo investigadas.

O tratamento precoce é crucial para melhores prognósticos, e há uma diversidade significativa entre os pacientes, variando de formas leves a graves, incluindo pacientes com características híbridas. Cuidados de suporte são essenciais em casos mais críticos (PEDCHENKO *et al.*, 2018).

Rituximabe como terapia adjuvante

O rituximabe, um anticorpo quimérico contra o antígeno CD20 presente nas células B, tem emergido como uma opção terapêutica complementar. Ambos os estudos mencionados destacam o uso de rituximabe na doença anti-GBM, relatando aproximadamente 20 casos na literatura onde o rituximabe foi utilizado como complemento à terapia convencional. Embora o rituximabe facilite a eliminação mais rápida dos autoanticorpos patogênicos, ele não afeta diretamente as células T autorreativas, monócitos e

neutrófilos, que contribuem para a patogênese da doença. Portanto, apesar de seu potencial, não há evidências suficientes para recomendar o rituximabe como terapia de primeira linha isolada. Contudo, pode ser considerado uma alternativa em casos de contraindicações fortes ao uso de ciclofosfamida ou como adjuvante em doenças graves (COUSER, 2016).

Tratamentos profiláticos e suporte orgânico

Além da imunossupressão, é essencial implementar tratamentos profiláticos para prevenir efeitos colaterais induzidos por corticosteróides e infecções oportunistas. Isso inclui medidas preventivas para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, úlcera péptica, candidíase orofaríngea e osteoporose.

Em pacientes com apresentação grave da doença, pode ser necessário suporte orgânico imediato. Aproximadamente metade dos pacientes requer terapia de substituição renal aguda no momento do diagnóstico, e uma pequena porcentagem necessita de ventilação artificial devido à hemorragia alveolar. Em casos de hemorragia pulmonar severa, a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) pode ser considerada, mostrando resultados favoráveis apesar da necessidade de anticoagulação sistêmica (MCADOO & PUSEY, 2018).

Transplante renal

O transplante renal é uma opção segura e eficaz quando os anticorpos anti-GBM estão indetectáveis por pelo menos seis meses e não há doença pulmonar ativa. Em pacientes sem ANCA, a recidiva da doença após transplante é rara, não necessitando de imunossupressão de manutenção. Entretanto, para aqueles com positividade dupla para anti-GBM e ANCA, a recorrência de sintomas vasculíticos é comum, requerendo imunossupressão de manutenção (COUSER, 2016).

Terapias promissoras

Além da plasmaférese tradicional, técnicas mais avançadas como a imunoadsorção (AI) e a plasmaférese de dupla filtração (DFPP) têm sido utilizadas para uma remoção mais seletiva e eficiente dos anticorpos patogênicos, especialmente em pacientes com níveis muito elevados de anticorpos ou persistência após plasmaférese convencional.

O uso de vírus adeno-associados e IdeS (imlifidase) está sendo explorado para a dessensibilização de pacientes altamente sensibilizados submetidos a transplante renal, com sucesso em modelos animais (PEDCHENKO *et al.*, 2018; WU *et al*., 2024).

Terapias baseadas em células T reguladoras (Tregs) também mostram potencial na restauração da tolerância imunológica na doença anti-GBM. Adicionalmente, a tirosina quinase do baço tem sido identificada como potencial alvo terapêutico, representando uma nova fronteira no manejo imunológico desta condição (LI *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

Por fim, a Síndrome de Goodpasture - uma condição autoimune rara - constitui um desafio significativo tanto para pacientes quanto para profissionais de saúde. Sua manifestação está associada à presença de anticorpos anti-membrana basal glomerular, e a fatores genéticos como os alelos HLA-DRB11501 e DRB11502. Estudos mostram que essa síndrome é mais recorrente em pessoas mais velhas, raramente ocorrendo antes da puberdade. Ademais, fatores ambientais, como infecções virais e tabagismo, podem atuar como o início da doença

em indivíduos que tem em sua genética predisposição.

Clinicamente, a síndrome de Goodpasture é definida principalmente por glomerulonefrite de progressão rápida, onde mais de 90% dos pacientes podem evoluir rapidamente para insuficiência renal. Dentre as manifestações renais, hematúria, proteinúria e, em casos avançados, anuria estão presentes. No aspecto pulmonar, tosse e falta de ar até hemorragias alveolares são sintomas presentes. Esses sinais, tanto renais quanto pulmonares, refletem a gravidade da inflamação nos capilares e o impacto que a doença tem sobre a qualidade de vida dos pacientes.

O tratamento da síndrome de Goodpasture envolve condutas agressivas, como plasmaférese, ciclofosfamida e corticosteroides, que visam eliminar os autoanticorpos e reduzir a inflamação. Recentemente, o uso de rituximabe como terapia adjuvante tem sido explorado, porém, sua eficácia isolada ainda não está completamente esclarecida.

Além dos tratamentos mencionados, o transplante renal é considerado uma opção viável em casos em que a doença está controlada, com anticorpos anti-GBM indetectáveis. Entretanto, o manejo dessa condição continua a evoluir com a investigação de novas terapias, incluindo imunoadsorção e tratamentos baseados em células T reguladoras. Compreender os fatores genéticos e ambientais envolvidos na síndrome de Goodpasture é crucial para desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes, melhorando os desfechos clínicos para os pacientes afetados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASIM, M. & AKHTAR, M. Epidemiology, impact, and management strategies of anti-glomerular basement membrane disease. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease, v. 15, p. 129, 2022. doi: 10.2147/IJNRD.S326427.

COUSER, W.G. Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis-an update. Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 38, 2016. doi: 10.5935/0101-2800.20160016.

GULATI, K. & MCADOO, S.P. Anti-glomerular basement membrane disease. Rheumatic Disease Clinics of North America, v. 44, p. 651, 2018. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.011.

HELLMARK, T. & SEGELMARK, M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). Journal of Autoimmunity, v. 48, p. 108, 2014. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.024.

LI, Y. *et al.* Research advances on targeted-treg therapies on immune-mediated kidney diseases. Autoimmunity Reviews, v. 22, p. 103257, 2023. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103257.

MCADOO, S.P. & PUSEY, C.D. Antiglomerular basement membrane disease. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, v. 39, p. 494, 2018. doi: 10.1055/s-0038-1669413.

PEDCHENKO, V. *et al*. Goodpasture's autoimmune disease: a collagen IV disorder. Matrix Biology, v. 71, p. 240, 2018. doi: 10.1016/j.matbio.2018.05.004.

REGGIANI, F. *et al.* Goodpasture syndrome and anti-glomerular basement membrane disease. Clinical and Experimental Rheumatology, v. 41, p. 964, 2023. doi: 10.55563/clinexprheumatol/tep3k5.

WU, G. *et al.* Adeno-associated virus-based gene therapy treats inflammatory kidney disease in mice. Journal of Clinical Investigation, v. 134, 2024. doi: 10.1172/JCI174722.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 16

DOENÇA DE CHAGAS: DESAFIOS NA MORTALIDADE, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO NO BRASIL

MICHELLE CHAVES OTTONI[1]
BIANCA CAJÉ NUNES[1]
MARIANA JORDAN ALGARANAZ[1]
ELAINE DA SILVA CHALES[1]
LÍVIA SOARES E MELO[1]
YASMIN MIRALLES MARTINEZ[2]
BRUNA MACEDO LÚCIO[3]
ALEX DE SOUZA BORGES[4]
GUSTAVO RAMOS MILHEIRO[5]
ANECI CALIXTO DA ROCHA BARBOSA[6]
CAROLINA CHAVES NOGUEIRA[7]
MARJORY MONT ALVERNE BEZERRA[8]
ALIANDRO WILLY DUARTE MAGALHÃES[9]
ANDREZA WERLI[10]
KAWÃ REZENDE SANTOS[1]

1. Discente – Graduanda em Medicina da Universidade Paulista (UNIP) campus Alphaville.
2. Discente – Graduanda em Medicina do Centro Universitário São Camilo campus São Paulo.
3. Graduada em Medicina pela Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) campus Ribeirão Preto.
4. Mestre em Química Biológica pela Universidade Regional do Cariri (URCA), campus Pimenta – Crato.
5. Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) campus Ministro Petrônio Portella – Teresina.
6. Médica na Secretaria de Saúde do Estado do Acre (SESACRE).
7. Discente - Graduanda em Medicina no Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), campus Alcindo Cacela.
8. Discente – Graduanda em Medicina no Centro Universitário Unichristus, campus Medicina.
9. Graduado em Medicina pelo Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA).
10. Docente da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), mestre e doutora pela EE/UFMG, Belo Horizonte.

Palavras-chave
Doença de Chagas; Mortalidade; Diagnóstico.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.16

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), reconhecida há mais de um século, constitui um problema de saúde endêmico prevalente em mais de 21 países nas Américas, com impacto significativo nas comunidades marginalizadas, particularmente em áreas economicamente desfavorecidas (BRASIL, 2020). Esta doença existe há milhões de anos como uma infecção zoonótica na vida selvagem, transmitida inadvertidamente aos humanos quando eles invadem os habitats naturais desses animais. Achados arqueológicos sugerem a presença da doença em múmias do deserto do Atacama, no Chile, com origens que remontam a aproximadamente cinco milênios a.C. (BRASIL, 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a DC como uma das doenças tropicais negligenciadas (DTN) que afetam principalmente as populações mais vulneráveis, com sua prevalência ligada a vários determinantes sociais, como pobreza, moradia precária e acesso educacional restrito (WHO, 2024). A caracterização inaugural da DC foi conduzida em 1909 por Carlos Chagas, que identificou o parasita responsável em um paciente de dois anos de idade de Minas Gerais (CONITEC, 2018).

Atualmente, embora a prevalência da doença permaneça abaixo de 0,1% nas áreas rurais endêmicas, como resultado de estratégias eficazes de controle de vetores, ela persiste como um desafio significativo de saúde pública na América Latina e é reconhecida como uma das doenças endêmicas mais prevalentes no continente (BRASIL, 2020). Em 2006, o Brasil recebeu a certificação da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) pela interrupção bem-sucedida da transmissão vetorial do *Triatoma infestans*, uma espécie invasora que foi a principal responsável pela transmissão histórica (BRASIL, 2020).

Em 2020, o Brasil se tornou o primeiro país do mundo a exigir a notificação da fase crônica da DC (MSF, 2018). Estima-se que entre 6 e 7 milhões de indivíduos estejam infectados pelo *Trypanosoma cruzi*, causando aproximadamente 6 mil mortes anualmente devido a complicações associadas à fase crônica da doença (WHO, 2024).

O objetivo deste estudo é investigar as questões relacionadas à mortalidade, metodologias diagnósticas e estratégias terapêuticas pertinentes à DC no contexto brasileiro. Esta investigação busca analisar o impacto da doença na população afetada, com foco particular nas estratégias de controle e nos desafios enfrentados para facilitar o diagnóstico imediato e o tratamento eficaz.

A doença de Chagas continua representando um desafio significativo de saúde pública na América Latina, particularmente no Brasil, onde milhões sofrem as ramificações da doença, principalmente durante seu estágio crônico. Apesar do progresso considerável na diminuição da transmissão vetorial devido ao Programa de Controle da Doença de Chagas iniciado na década de 1980 e à cessação da transmissão vetorial reconhecida pela OPAS em 2006, novos desafios surgem perpetuamente (CORASSA *et al*., 2017).

No Brasil, a recente imposição da notificação obrigatória para a fase crônica da doença ressalta a necessidade premente de aprimorar a vigilância epidemiológica, as abordagens diagnósticas e os protocolos terapêuticos (SIRIANO *et al*., 2020). Essa medida não apenas esclarece a deficiência de dados históricos sobre o alcance real da doença, mas também enfatiza a necessidade de fortalecer os recursos humanos e melhorar a comunicação entre as entidades de saúde pública (SIRIANO *et al*., 2020). Além disso, as repercussões sociais e econômi-

cas da doença de Chagas no Brasil são significativas, com notáveis disparidades regionais que exigem uma resposta integrada e sistemática (DIAS *et al.*, 2016).

Embora o Brasil tenha experimentado uma diminuição na carga da doença de 1990 a 2016, particularmente em relação aos anos de vida ajustados à incapacidade, a doença de Chagas persiste como a principal causa de morbidade e mortalidade, especialmente entre homens e idosos em regiões endêmicas (COURA *et al*., 2002). Os desafios no diagnóstico precoce e no acesso ao tratamento são exacerbados pela falta de conscientização dos profissionais de saúde e pela educação pública insuficiente sobre a doença (MILLS, 2020). Consequentemente, este capítulo busca explorar os principais desafios associados à mortalidade, diagnóstico e tratamento da doença de Chagas no Brasil, enfatizando a necessidade de estratégias mais eficazes para lidar com esse problema de saúde pública em constante evolução.

MÉTODO

Neste capítulo, realizamos uma revisão narrativa da literatura existente, concentrando nos desafios multifacetados relativos à mortalidade, diagnóstico e tratamento da doença de Chagas no contexto brasileiro. A metodologia empregada abrangeu uma análise minuciosa de documentos oficiais, diretrizes internacionais e literatura científica pertinente, com o objetivo de fornecer um exame abrangente e crítico dos obstáculos encontrados no combate a essa doença.

A seleção das fontes de dados incorporou o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (2020), que forneceu informações atualizadas sobre a prevalência, as taxas de mortalidade e a distribuição geográfica da doença de Chagas no Brasil (BRASIL, 2020). O Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Chagas foram utilizados para examinar as diretrizes diagnósticas e terapêuticas nacionais, enriquecendo a análise com informações pertinentes sobre o manejo clínico da doença (CONITEC, 2018). Além disso, as diretrizes emitidas pela Organização Mundial da Saúde foram consultadas para apresentar uma perspectiva global sobre a doença e facilitar comparações sobre as metodologias adotadas em várias regiões globais (WHO, 2024). Relatórios de organizações não governamentais, como Médicos Sem Fronteiras (2018), foram integrados à análise para avaliar a acessibilidade do diagnóstico e do tratamento no Brasil, uma preocupação essencial destacada pela organização em suas operações no país.

A coleta de dados foi realizada de forma sistemática, utilizando documentos acessíveis por meio de bancos de dados de acesso aberto e sites institucionais. Fontes publicadas entre 2000 e 2024, com foco concentrado no Brasil, foram incluídas na revisão. Documentos que abordavam apenas as circunstâncias de outras regiões da América Latina ou continham dados antiquados foram excluídos para garantir a especificidade e relevância das informações para o contexto brasileiro.

Durante a fase de análise dos dados, a questão da subnotificação de casos crônicos surgiu como uma preocupação crítica, conforme evidenciado pelos achados de Siriano *et al*. (2020). A ausência de notificação obrigatória em alguns estados brasileiros contribui para um "silêncio epidemiológico", complicando assim a implementação de políticas efetivas (SIRIANO *et al*., 2020). Além disso, mudanças no perfil epidemiológico da doença de Chagas foram investigadas, incluindo o surgimento de novos surtos na região amazônica, conforme observado por Coura *et al.* (2002), o que ressalta a necessidade de adaptação nas estratégias de vigilância e

controle da doença.

O exame crítico das fontes facilitou a avaliação das barreiras encontradas na execução de políticas públicas relativas ao diagnóstico e tratamento da doença de Chagas no Brasil, destacando as deficiências no acesso às tecnologias diagnósticas e à terapia farmacológica. A pesquisa conduzida por Corassa *et al.* (2017) ofereceu uma perspectiva epidemiológica detalhada sobre esses desafios, enfatizando as dificuldades persistentes no controle da doença, apesar dos avanços nos ambientes urbano e rural. Concluímos que, apesar da existência de diretrizes nacionais e internacionais bem definidas, a eficácia dessas políticas é prejudicada por deficiências estruturais e falta de recursos em regiões endêmicas.

Consequentemente, este capítulo aprimora a compreensão dos desafios predominantes enfrentados na gestão da doença de Chagas no Brasil, enfatizando o imperativo de melhorias nas políticas públicas e a ampliação do acesso ao diagnóstico e tratamento para as populações afetadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A DC continua sendo um desafio importante de saúde pública no Brasil, principalmente devido à sua alta prevalência em segmentos da população mais vulneráveis e economicamente desfavorecidos. Todos os dados analisados indicam que, mesmo que as ações de controle de vetores tenham sido eficazes em reduzir a disseminação em várias áreas endêmicas, a taxa de mortalidade e as complicações relacionadas à fase crônica da doença ainda representam um desafio para o sistema de saúde. A falta de recursos para identificar casos crônicos foi identificada como um dos principais desafios na luta contra a doença de Chagas no Brasil. Em 2020, foi determinada a obrigatoriedade de informar este estágio da doença, com a finalidade de melhorar a vigilância epidemiológica e fornecer dados mais exatos sobre o número real de indivíduos infectados (SIRIANO *et al*., 2020).

No entanto, a vigilância ainda é inadequada, especialmente em áreas rurais e remotas, onde o acesso aos serviços de saúde é limitado e as informações muitas vezes não são precisas. Isso confirma a "tranquilidade epidemiológica" identificada em pesquisas anteriores e destaca a importância de um sistema de notificação mais eficiente e abrangente (SIRIANO *et al*., 2020).

Outro ponto essencial é a persistência das disparidades regionais no acesso ao diagnóstico e à terapia. Apesar do Brasil ter recebido validação da OPAS em 2006 pelo controle da propagação vetorial de *Triatoma infestans*, a transmissão por outras espécies de triatomíneos ainda persiste em certas regiões, especialmente nas regiões Norte e Nordeste do país, onde as condições socioeconômicas são menos vantajosas. Todos esses componentes reforçam a necessidade de vigilância contínua e estratégias regulatórias apropriadas às condições locais, englobando a ampliação do monitoramento inicial e do tratamento, principalmente em regiões de difícil alcance. Os desafios no diagnóstico precoce foram ressaltados, principalmente devido à falta de experiência por parte dos profissionais de saúde e à deficiência estrutural em diversos centros de saúde em regiões endêmicas. O atraso no reconhecimento resulta no aparecimento de complicações graves, como a cardiomiopatia chagásica, uma das principais causas de morte relacionadas à DC (CONITEC, 2018).

Pesquisas analisadas apontam que, embora existam procedimentos diagnósticos eficazes, como o emprego de metodologias sorológicas e moleculares, sua disponibilidade é limitada em várias áreas endêmicas, o que impacta na prestação de cuidados terapêuticos adequados

(WHO, 2024). Em relação ao tratamento, observou-se que os remédios atualmente disponíveis, incluindo benznidazol e nifurtimox, possuem restrições em sua eficácia, especialmente para pacientes em estágio crônico da doença. Além disso, os efeitos colaterais significativos desses remédios frequentemente levam à interrupção do tratamento, o que é especialmente preocupante levando em conta o impacto devastador da doença em fases avançadas (CONITEC, 2018).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec, 2018) enfatiza a importância da vigilância contínua dos pacientes e a necessidade urgente de novos medicamentos que sejam mais eficazes e seguros no que diz respeito à taxa de mortalidade. As complicações cardíacas são as mais frequentes entre os indivíduos com patologia cardíaca crônica. O estudo analisado evidenciou que a doença de Chagas continua sendo uma das principais causas de doença e morte na América Latina, afetando, sobretudo, homens e pessoas de idade avançada, principalmente em regiões mais afetadas (MILLS, 2020).

Estes dados indicam que, apesar dos avanços no controle da propagação, a doença ainda representa um fardo significativo para o sistema de saúde do Brasil. A discussão sobre as disparidades regionais evidenciou que a prevalência da doença é agravada por fatores socioeconômicos. As condições habitacionais deficientes e a falta de acesso a serviços de saúde continuam a ser elementos-chave para a propagação da doença (WHO, 2024).

Assim, ademais das medidas de controle vetorial, é fundamental que as políticas públicas abordem referidas questões estruturais com o intuito de minimizar os efeitos da enfermidade em um horizonte temporal mais extenso. Conclui-se que, apesar de ter alcançado progressos significativos no controle da propagação da enfermidade de Chagas, o Brasil ainda enfrenta obstáculos relevantes em relação a mortalidade, diagnóstico e tratamento. É fundamental que as orientações governamentais sejam fortalecidas, com foco na ampliação da identificação precoce, na melhoria dos tratamentos já disponíveis e na luta contra as desigualdades regionais e socioeconômicas que perpetuam a disseminação da doença.

CONCLUSÃO

A DC, apesar de ser uma das enfermidades mais antigas e reconhecidas na América Latina, continua a ser um desafio persistente e complexo para os serviços de saúde, especialmente no Brasil. Ao longo deste capítulo, analisamos as diferentes faces deste problema, desde as ações para reduzir a disseminação vetorial até os obstáculos ainda existentes nas fases crônicas da doença. Os avanços significativos na vigilância da disseminação do *Trypanosoma cruzi* por meio de triatomíneos, especialmente após a implementação de programas governamentais de monitoramento e a aprovação pela OPAS em 2006, foram marcos importantes na história da saúde pública do Brasil. No entanto, os desafios atuais, como a falta de notificação de casos crônicos, as barreiras para o diagnóstico precoce e a limitação ao tratamento eficaz, destacam a necessidade de um esforço contínuo e sistemático.

A comunicação necessária da etapa prolongada da enfermidade de Chagas, aplicada recentemente, simboliza um progresso essencial na maneira do que tem sido denominado como "quietude epidemiológica" em diversas áreas do Brasil (SIRIANO *et al*., 2020). Essa falta de comunicação revela extensos períodos de não relato e negligência da doença em seu estágio crônico, especialmente em áreas rurais e grupos

excluídos. No entanto, o aviso em si não é suficiente para resolver as questões profundamente enraizadas de subdiagnóstico e tratamento inadequado. É fundamental um sistema de monitoramento epidemiológico mais robusto e organizado, que inclua informações tanto em nível nacional quanto regional, com o objetivo de oferecer uma visão mais ampla e precisa sobre a ocorrência e as particularidades da doença.

No que se refere ao diagnóstico, a persistente carência de informação entre os profissionais de saúde, juntamente com a infraestrutura deficiente em várias regiões endêmicas, mantém o ciclo de atraso na terapia. Isso é particularmente grave, porque a doença de Chagas é frequentemente diagnosticada tarde, quando as complicações já estão em estágio avançado, sobretudo em relação às manifestações do coração que causam altas taxas de mortalidade entre os pacientes (CONITEC, 2018; MILLS, 2020).

Apesar da existência de testes sorológicos precisos e da ampliação da gama de métodos moleculares para diagnóstico, a ausência de consistência na utilização destas técnicas em todo o país apresenta um obstáculo que demanda políticas públicas mais justas. É crucial assegurar que as comunidades mais suscetíveis tenham acesso equitativo ao diagnóstico precoce. Além disso, o cuidado da enfermidade de Chagas, atualmente fundamentado principalmente em benznidazol e nifurtimox, mostra-se ineficaz em várias situações, particularmente para indivíduos em fase crônica. As reações adversas severas desses remédios frequentemente resultam na interrupção do tratamento, o que aumenta a vulnerabilidade dos pacientes a complicações graves (CONITEC, 2018).

Isso destaca a necessidade imediata de desenvolver novos remédios que sejam mais eficazes e seguros, bem como estabelecer programas de suporte para ajudar os pacientes durante o tratamento. A fusão de tratamentos complementares que abordem os sinais clínicos avançados da enfermidade também é fundamental. A taxa de óbitos ligada à doença cardíaca, principalmente em decorrência de complicações no coração, é mais um aspecto que gera preocupação. Apesar de ter havido uma diminuição na ocorrência da enfermidade ao longo das últimas décadas, ela permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em diversas regiões do Brasil, afetando de maneira desigual homens e idosos. Para diminuir essa influência, é crucial investir em iniciativas de prevenção secundária que envolvam a monitorização habitual dos doentes identificados, juntamente com medidas voltadas para a formação na saúde pública para promover a conscientialização sobre a seriedade da patologia e a relevância do cuidado. Os elementos sociais influentes na saúde, como escassez, habitações precárias e carência de educação e assistência médica, influenciam a incidência de problemas cardíacos em grupos mais suscetíveis (WHO, 2024).

Deste modo, para além das medidas biomédicas, é fundamental que o combate à DC incorpore estratégias que abordem discrepâncias estruturais. Todas as políticas governamentais que promovam melhorias nas condições de vida e no acesso aos cuidados de saúde são fundamentais para garantir a diminuição do impacto da doença a longo prazo. Em síntese, mesmo com os notáveis avanços no enfrentamento da doença de Chagas, principalmente no que se refere à redução da transmissão pelo vetor, a enfermidade ainda constitui um risco relevante para a saúde coletiva no Brasil, especialmente devido às barreiras que permanecem na etapa crônica.

A eficiente luta contra a tripanossomíase de Chagas requer uma abordagem multidimensio-

nal que inclua melhorias nas estratégias de vigilância epidemiológica e identificação precoce, bem como o desenvolvimento de novos tratamentos e a atenção às desigualdades socioeconômicas que contribuem para sua disseminação. Apenas por meio de uma colaboração coordenada entre órgãos governamentais, especialistas da saúde e público em geral será possível alcançar um controle eficaz e sustentável da doença de Chagas no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas: 14 de abril - Dia Mundial. Boletim Epidemiológico, v. 51, 2020.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a doença de Chagas. Brasília, 2018.

CORASSA, R. *et al*. Evolution of Chagas' disease in Brazil. Epidemiological perspective and challenges for the future: a critical review. Perspectives in Public Health, v. 137, p. 289, 2017. doi: 10.1177/1757913916671160.

COURA, J. *et al*. Emerging Chagas disease in Amazonian Brazil. Trends in Parasitology, v. 18, p. 171, 2002. doi: 10.1016/S1471-4922(01)02200-0.

DIAS, J. *et al*. Brazilian consensus on Chagas disease, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 25, p. 7, 2016. doi: 10.5123/S1679-49742016000500002.

MÉDICOS SEM FRONTEIRAS - MSF. Avaliação participativa sobre a situação do acesso ao diagnóstico e tratamento da doença de Chagas no Brasil. Conexões Brasília, 2018.

MILLS, R. Chagas disease: epidemiology and barriers to treatment. American Journal of Medicine, v. 133, p. 1262, 2020. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.022.

SIRIANO, L. *et al*. Mandatory notification of chronic Chagas disease: confronting the epidemiological silence in the State of Goiás, Brazil. Tropical Medicine and Infectious Disease, v. 5, 2020. doi: 10.3390/tropicalmed5020092.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Chagas disease (American trypanosomiasis), WHO, 2024.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 17

O IMPACTO DO COMPLEXO TENÍASE-CISTICERCOSE NA SAÚDE ÚNICA

IURY APARECIDO LIMA DE FREITAS[1]
ANA LARISSA DA SILVA SANTOS[1]
ANNA SILVIA LOPES CORREIA[1]
ANNA BEATRIZ ALVES DE LIMA[1]
JOAO GUILHERME BEZERRA CAETANO[1]
JOSÉ JEREMIAS DO NASCIMENTO[1]
JOSIANE SILVA CONÇALVES[1]
MARIA BRENA LEAL DOS SANTOS[1]
TAINÁ MARQUES BERTUZZI[1]
WEIBSON PAZ PINHEIRO ANDRÉ[2]

1. Discente – Medicina Veterinária da Universidade Federal do Cariri.
2. Discente – Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Cariri.

Palavras-chave
Teníase; Cisticercose; Saúde Única.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.17

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Ao longo da história da evolução do ser humano, o contato com parasitos e parasitoses foi e continua sendo inevitável. Atualmente, existem cerca de 300 espécies de helmintos e 70 de protozoários causadores de doenças, sendo que a maioria ocorre em regiões tropicais (COX, 2002). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), na última década, as parasitoses foram responsáveis por infectar mais de 4,5 bilhões de pessoas, muitas capazes de acarretar sérios riscos de morte. O tipo mais frequente de parasitoses encontrado mundialmente é o das helmintoses, sendo um grande problema a saúde pública (SOARES *et al.*, 2015). A cisticercose bovina e a teníase por *Taenia saginata* são disseminados em vários países em desenvolvimento e industrializados na Europa (LARANJO-GONZÁLEZ *et al*., 2016), África (DERMAUW *et al*., 2018), Américas (BRAAE *et al*., 2018), Federação Russa BOBIC *et al*., 2011) e Ásia (TORGERSON *et al*., 2019).

A teníase e a cisticercose são consideradas endêmicas em muitos países, nos quais a persistência dessas zoonoses está relacionada a fatores culturais e socioeconômicos, tais como, condições higiênico-sanitárias deficientes, sistemas precários de criação e não inspeção da carne, além da ausência de medidas de controle dessas doenças (PHIRI *et al*., 2001; GUTIERREZ *et al*., 2002). A teníase consiste na ocorrência da enfermidade pela presença da forma adulta dos parasitos nos humanos, os quais são hospedeiros definitivos para ambas as espécies e se infectam ao ingerirem cisticercos viáveis. Já a cisticercose é causada pelas formas larvares desses mesmos parasitas, que possuem como hospedeiros intermediários os bovinos, no caso da *T. saginata*, e os suínos e humanos, no caso da *Taenia solium*, que se infectam ao ingerirem água ou alimentos contaminados com ovos do parasito (PFUETZENREITER & ÁVILA-PIRES, 2000; SANTOS & BARROS, 2009).

A importância do complexo teníase/cisticercose para a saúde pública deve-se ao fato de o homem ser o hospedeiro definitivo de *T. solium* ou o hospedeiro intermediário, ao abrigar a fase larval, *Cysticercus cellulosae*, principalmente no sistema nervoso central, desenvolvendo a neurocisticercose (SOULSBY, 1997; REY, 2002). Portanto, ter um programa de saúde animal efetivo é necessário para o controle de enfermidades que acometem os animais e oferecem riscos à saúde humana (SOUZA *et al.*, 2013).

Além de atuar como uma medida de controle eficaz, a inspeção sanitária de bovinos é uma fonte de informação sobre os casos ocorridos. Durante o exame *post mortem* são avaliadas as características morfológicas macroscópicas dos cisticercos, sendo classificados como vivos ou mineralizados, segundo os procedimentos padronizados de acordo com o artigo 185 do Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal (RIISPOA) (BRASIL, 2017). De acordo com Rodrigues (1993), é essencial o papel do serviço de inspeção na prevenção em saúde pública no momento que carcaças com potencial infectante são vetadas ao consumo humano.

Os registros gerados e disponibilizados aos serviços de saúde pública e saúde animal permitem a identificação retrospectiva de focos enzoóticos da parasitose e, mediante estudo epidemiológico, ajudam a concentrar esforços no combate desta zoonose (PINTO, 2008; SANTOS & FUKUDA, 2014). O complexo teníase-cisticercose tem a sua epidemiologia subestimada, uma vez que há falta de estudos epidemiológicos e ausência de notificações (PINTO *et al.*, 2002). O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica abordando os principais tópicos sobre essas zoonoses, como

epidemiologia, etiologia, patogenia, diagnóstico e os principais desafios para o controle deste complexo de zoonoses.

MÉTODO

Este trabalho foi realizado por meio de uma revisão de literatura de artigos científicos acerca da teníase e cisticercose. Para seleção dos estudos de intervenção, foi adotada uma abordagem que contemplou uma revisão de literatura através de publicações online disponíveis nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde, SciELO, Pubmed, Science Direct, Scopus e do Portal de Periódicos CAPES, abrangendo o período de 1993 a 2024.

Na pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores "infecção por *Taenia solium*", "tênia de carne suína", "tênia de suínos", "infecção por *Taenia saginata*" e "tênia de carne bovina". No cruzamento das palavras, adotou-se a expressão booleana "and" e "or". Os termos indexadores foram extraídos dos sistemas de vocabulários controlados MeSH (*Medical Subject Headings*) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), amplamente reconhecidos por fornecerem descritores padronizados. Essas plataformas instituem os vocábulos mais frequentes na literatura científica, desenvolvendo a busca e aprimorando a exatidão e a credibilidade dos estudos, contribuindo para a recuperação de informações relevantes e atualizadas. Os seguintes critérios de inclusão adotados foram: (a) artigos publicados nos idiomas inglês e português; (b) artigos completos e disponíveis gratuitamente na íntegra; (c) que abordavam o tema central da pesquisa. Como critérios de exclusão, foram excluídos comentários, cartas ao editor e aqueles que não abordavam o objeto de estudo da pesquisa.

A pesquisa foi realizada usando os filtros para título, resumo e assunto. Cada artigo do banco de dados foi lido na íntegra e suas informações foram organizadas em uma planilha, incluindo ano de publicação, autores, base de dados e revista ou jornal no qual foi publicado. Os dados foram compilados no programa computacional Microsoft Office Word e as informações analisadas correlacionando os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi realizado por meio de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos selecionados, sendo o produto da análise apresentado de forma dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etiologia

Os agentes etiológicos *T. saginata* e *T. solium* são platelmintos da classe Cestoda, ordem Cyclophyllidea e família Taeniidae. A anatomia de ambas inclui o escólex, colo, corpo e estróbilos, compostos por proglotes, que são segmentos hermafroditas que carregam os ovos. Quando as proglotes são ingeridas pelos hospedeiros intermediários (bovinos e suínos), desenvolvem-se as formas larvais *Cysticercus bovis* e *C. cellulosae*, respectivamente, causando cisticercose. Em humanos, hospedeiros definitivos, as tênias parasitam o intestino delgado, caracterizando-se como teníase (ROLINDO, 2022).

A tênia na sua fase adulta se desenvolve no intestino humano, onde milhares de ovos são excretados e descarregados nas fezes (ASEES *et al*., 2024). Desta forma, o gado pode ser infectado ao consumir alimentos ou água contaminados com esses ovos, pastando em pastagens poluídas ou ambos. As oncosferas circulam no sangue e após a eclosão penetram na parede do intestino, logo, acabam se dispersando por todo o corpo, onde amadurecem em cisticercos. Os locais comuns de predileção para cisticercos *de T. saginata* incluem os músculos cardíaco e masseter (EL-DAKHLY *et al*., 2023).

Epidemiologia

O complexo teníase-cisticercose decorre da infecção por meio de alimentos ou água contaminados com ovos dos parasitos *T. saginata* e *T. solium* (ROSSI *et al.*, 2015). A teníase e a cisticercose são transmitidas pela *Taenia*, porém, em diferentes fases do seu ciclo de vida. Assim, quando em sua forma adulta, parasitando o intestino delgado dos humanos, ela é chamada de teníase; nos tecidos de seus hospedeiros, é conhecida como cisticercose (TOLEDO *et al*., 2018). A teníase humana é causada principalmente pelas espécies *T. saginata*, *T. solium* e *T. asiatica*. Esses parasitos têm como hospedeiro definitivo o humano, enquanto seus hospedeiros intermediários são os bovinos (*T. saginata*) e suínos (*T. solium* e *T. asiatica*), onde esses parasitos se alojam sob a pele e nos músculos dos hospedeiros intermediários ocasionando nesses a cisticercose (HOU *et al*., 2023).

Quanto à sua distribuição, esse parasito é distribuído globalmente, apresentando recorrências específicas de cada espécie em determinadas regiões do mundo (ASEES *et al*., 2024). A infecção pelo complexo teníase é mais prevalente em comunidades subdesenvolvidas, justamente pela precariedade do saneamento básico e a deficiência na educação, o que facilita a disseminação da doença, tendo em vista sua transmissão fecal-oral (ROSSI *et al.*, 2015). Embora a recorrência dessa enfermidade seja maior em países subdesenvolvidos, países desenvolvidos sofrem com a contaminação por *Taenia* em seus rebanhos (PORNY *et al.*, 2012).

Sua distribuição abrange a América Latina, Ásia Ocidental e Oriental, e o continente africano (ESTEVES *et al*., 2005). Estudos de identificação da *Taenia* comprovam a presença do parasito em diferentes países, como Indonésia, Laos, Filipinas, Tailândia e Vietnã. Além disso, nações com restrições no consumo de carne de porco também tiveram ocorrências, como Afeganistão e Paquistão. Da mesma forma, houve a comprovação de diferentes índices de presença do parasito em regiões como Laos, Mongólia, Paquistão e Vietnã (EICHENBERGER *et al*., 2020).

Patogenia

A patogenia do complexo teníase-cisticercose está intrinsecamente relacionada aos dois estágios distintos do parasito cestoide *T. solium*, que, na fase adulta é responsável pela teníase e na fase larval, pela cisticercose. Além disso, o estágio adulto da *T. saginata* também está associado à teníase (ROSSI *et al.*, 2015). Desse modo, a tênia que acomete suínos, *T. solium*, pode causar duas infecções diferentes em humanos: a teníase intestinal (infecção intestinal com a tênia adulta) e a cisticercose (infecção tecidual pelas larvas císticas ou cisticerco). Particularmente, a localização de cisticercos no sistema nervoso denominada de neurocisticercose, é uma das principais causas de convulsões e outros sinais neurológicos em regiões endêmicas, incluindo a maioria dos países em desenvolvimento, como o Brasil (BANDI *et al*., 2024).

Os segmentos grávidos das tênias (proglotes) são excretados nas fezes, contendo, em cada um, por volta de 40 mil ovos (PEIXOTO *et al*., 2018). Ao serem ingeridos pelos hospedeiros intermediários, os ovos sofrem a ação do suco gástrico, pancreático e biliar, além de enzimas como pepsina e tripsina. Esses fatores digerem a membrana dos ovos e ativam o embrião, que é liberado cerca de 24 a 72 horas após a ingestão. O embrião atravessa a parede da submucosa intestinal, chega à via sanguínea ou linfática, alcançando a corrente circulatória e seguindo para o fígado, coração, pulmões, olho(os), rins e cérebro onde ficam alojados na forma de cisticercos (EICHENBERGER *et al*., 2020). O ciclo se completa quando o cisticerco alojado no

hospedeiro intermediário é ingerido pelo hospedeiro definitivo e sofre ação dos sucos gástricos que ativam o embrião, então ele fixa-se entre as vilosidades do intestino delgado e ocorre o desenvolvimento até a fase adulta com a liberação das proglotes (EICHENBERGER *et al*., 2020).

Embora as tênias *T. solium* e *T. saginata* sejam longas, medindo entre 2 e 4 metros na forma adulta, a infecção intestinal por esses parasitos geralmente é assintomática. No entanto, sinais clínicos como inchaço, dor abdominal e distensão abdominal, foram relatados ocasionalmente (GONZALES *et al*., 2016). Cistos alojados em outras regiões do corpo humano como cistos subcutâneos podem causar, em algumas ocasiões, inchaço e dor no hospedeiro, mas tendem a regredir espontaneamente. Ainda, cistos no tecido cardíaco também são aparentemente assintomáticos na maioria dos casos e mais frequentemente encontrados em pacientes com infecções cisticercais disseminadas (GONZALES *et al*., 2016).

Por outro lado, a cisticercose oftálmica é frequentemente um problema clínico. Cistos no espaço orbital, particularmente aqueles que comprometem os músculos oculomotores, podem causar desvios no olhar; cistos na câmara anterior ou flutuando no vítreo podem bloquear os campos visuais, e cistos subretinais ou retinais afetam a acuidade visual. Estes últimos (cistos retinais ou subretinais) podem ser considerados como invadindo o sistema nervoso central e, portanto, pertencendo à neurocisticercose (GARCIA *et al*., 2020). Os mecanismos patogênicos na neurocisticercose variam de acordo com a localização dos parasitos, seu volume e a resposta inflamatória do paciente, que, por sua vez, está relacionada ao estágio evolutivo dos parasitos e sua localização dentro ou fora do parênquima cerebral (GARCIA *et al*., 2020).

Os cistos parasitários sobrevivem por um período variável, que pode ir de meses a muitos anos quando eventualmente involuem e, geralmente, são encontrados como uma cicatriz calcificada (PANZIERA *et al*., 2017). A neurocisticercose pode ser classificada em intraparenquimatosa (substância branca e cinzenta), que está predominantemente associada a convulsões, e extraparenquimatosa (ventrículos cerebrais ou espaço subaracnoideo), que está associada à hidrocefalia e hipertensão intracraniana causada pela obstrução do fluxo do líquido cefalorraquidiano (LCR), sendo uma complicação frequente da neurocisticercose extraparenquimatosa (PRAY *et al*., 2020).

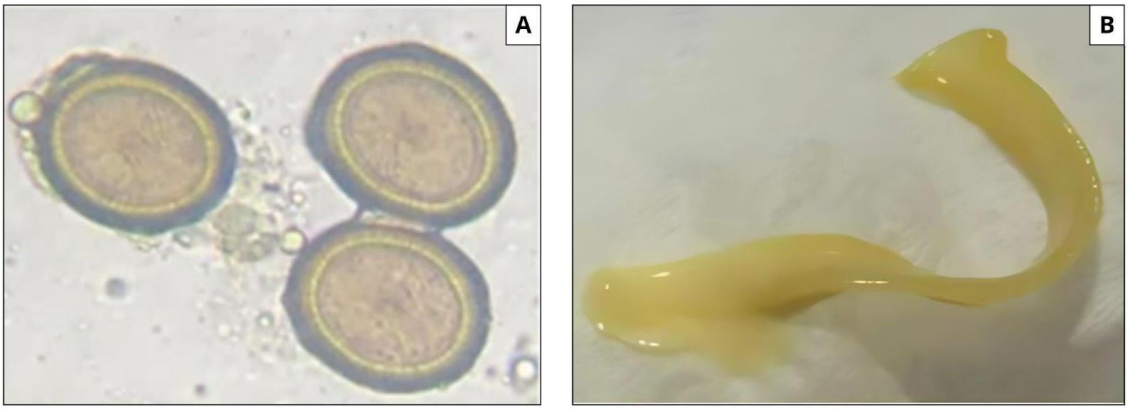
Diagnóstico

Um dos métodos de diagnóstico da teníase é a análise microscópica das amostras de fezes de seres humanos infectados. Através desse exame coprológico, é possível visualizar os ovos da *Taenia* e seus proglotes. Para a identificação da espécie, utiliza-se a reação em cadeia da polimerase (PCR) (ASEES *et al*., 2024).

Em relação à teníase e à neurocisticercose humana, informações diagnósticas podem ser obtidas, respectivamente, por meio de exames coprológicos e de tomografia computadorizada de crânio, permitindo a posterior visualização dos cistos viáveis no sistema nervoso (SILVA *et al*., 2007).

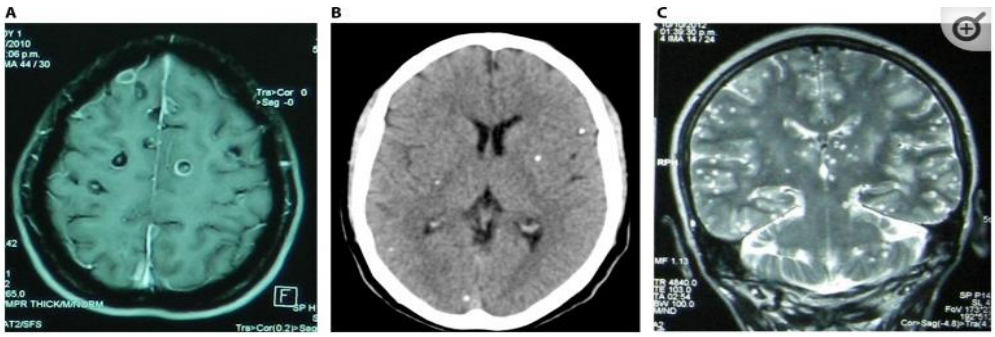
A neuroimagem é mais valiosa que a sorologia quando se trata da neurocisticercose, pois oferece informações sobre quantidade, dimensões, localização e estágio das lesões, além de evidenciar a inflamação ao redor delas. Decisões terapêuticas, além do tratamento sintomático, não podem ser realizadas sem esses dados (GARCIA *et al*., 2020).

Figura 17.1 Óvulos de *Taenia* diagnosticados após exame de amostras de fezes em preparações de esfregaço úmido com ampliação de 100× (A). Proglotes de *Taenia* spp. (B)



Legenda: Imagens de ovos e proglotes de *Taenia* spp. **Fonte:** Adaptado de ASEES, 2024.

Figura 17.2 Cistos viáveis e degenerados (A); lesões calcificadas (B); encefalite por cisticercose (C)



Legenda: Neuroimagem de neurocisticercose parenquimatosa. **Fonte:** GARCIA *et al*., 2020.

Por fim, com relação ao diagnóstico realizado nos animais, a inspeção higiênico-sanitária de carnes em abatedouros é um método eficaz de controle da teníase-cisticercose, realizado pelos serviços de inspeção oficial. O diagnóstico da cisticercose nos animais ocorre na inspeção *post mortem*, avaliando áreas como coração, músculos da mastigação e diafragma. Contudo, a sensibilidade é baixa, especialmente em infecções leves. Por isso, testes imunológicos como ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) e *Immunoblot*, que utilizam antígenos de larvas de *Taenia*, estão sendo usados experimentalmente para diagnóstico *ante mortem* da cisticercose (GARRO *et al.*, 2015).

Desafios para o controle do complexo teníase-cisticercose

Conforme mencionado anteriormente, a importância do complexo teníase-cisticercose se dá pelos impactos negativos que é capaz de provocar na saúde pública e na economia do país. Costa *et al.* (2012) relatam que a cisticercose é a zoonose de maior ocorrência no exame *post mortem* de bovinos, acarretando prejuízos aos pecuaristas devido a tratamentos condicionais e condenações de carcaças, além de restringir a comercialização dos frigoríficos, principalmente em relação ao mercado externo.

Dentre os desafios relacionados à propagação de tal enfermidade, alguns fatores podem ser citados, como: higiene precária, saneamento

inadequado, uso de resíduos humanos não tratados ou parcialmente tratados na agricultura, falta de conhecimento sobre os riscos e consumo de carne bovina crua ou malcozida (EICHENBERGER *et al*., 2020).

Modelos produtivos que utilizam práticas sanitárias inadequadas durante a produção animal estão mais suscetíveis à infecção por *T. saginata* em rebanhos bovinos e *T. solium* em criações de suínos. A falta de fossas ou de tratamento do esgoto favorece a contaminação de mananciais por ovos dos parasitos, que podem ser dispersos por longas distâncias e permanecerem viáveis no meio hídrico (GARRO *et al.*, 2015). Sendo assim, é necessário ter maior atenção a criações em sistemas extensivos, pois os animais poderão consumir água proveniente de nascentes, rios e córregos que, possivelmente, não receberam tratamento adequado e servirão como fonte de infecção.

Segundo Valle (2006), a fim de evitar a ocorrência de cisticercose bovina, medidas devem ser tomadas, como: os bovinos de rebanhos com histórico da doença devem receber o tratamento conforme as recomendações técnicas, deve-se combater o abate clandestino, utilizar fossas higiênicas e tratamento de esgoto para evitar que fezes humanas contaminem águas e pastagens, além de disponibilizar banheiros em pontos estratégicos na propriedade, para evitar a disseminação dos agentes patogênicos.

A inspeção sanitária em matadouros destaca-se como uma medida importante e eficaz na detecção de carcaças contaminadas com parasitos, assegurando a qualidade dos produtos cárneos e identificando os agentes que representam riscos à saúde do consumidor. Tal prática consiste em fonte de informação aos serviços de saúde pública e animal por disponibilizar dados de ocorrência através dos registros de casos detectados, dependendo da detecção grosseira de cisticercos vivos/mortos/calcificados na musculatura da cabeça, coração ou mesmo em toda a carcaça (EL-DAKHLY *et al*., 2023; ROSSI *et al.*, 2015).

Os prejuízos econômicos causados por animais positivos para cisticercose são significativos, gerando perdas tanto para a indústria quanto para os produtores. Bovinos diagnosticados com a doença são desvalorizados pelos frigoríficos. Dependendo do grau de infecção da carcaça, a fim de que a carne possa ser consumida, é gerado um custo elevado, que onera o frigorífico e, como penalização ao pecuarista, há redução do valor pago pelo animal (BRUM *et al*., 2023).

Conforme Nickele & Busato (2014), o estabelecimento de medidas de controle e prevenção de zoonoses parasitárias é tarefa complexa que exige uma abordagem integrada e multidisciplinar. Dessa forma, apesar da redução da carga parasitária em produtos de origem animal ser um dos maiores objetivos, a educação em saúde e as mudanças de comportamento são fundamentais para garantir a segurança alimentar.

Algumas propostas táticas que facilitam a população a não contaminação são a instrução sobre consumo correto dos alimentos, alertando sobre os riscos e a forma de transmissão, com trabalhos educativos em escolas e comunidades, conscientizando as pessoas sobre higienização pessoal e fatores de risco e vulnerabilidade da doença (ROLINDO, 2022).

CONCLUSÃO

O complexo teníase-cisticercose representa um grande desafio tanto para a saúde pública quanto para a economia, principalmente em países onde as condições de saneamento e educação sanitária são deficitárias. A persistência dessa zoonose, associada a fatores como a falta

de medidas eficazes de controle e a precariedade das inspeções sanitárias, evidencia a necessidade de políticas mais rigorosas para a prevenção e combate à doença. Embora métodos de diagnóstico e intervenções tenham avançado, os desafios permanecem, principalmente em áreas rurais e em sistemas de criação extensivos, onde a contaminação ambiental e o consumo de carne malcozida ainda prevalecem.

É essencial, portanto, que haja uma abordagem integrada, envolvendo a melhoria das condições de saneamento, a educação da população sobre os riscos da doença e o fortalecimento das medidas de inspeção sanitária. O impacto econômico da cisticercose bovina, com a desvalorização de carcaças e os prejuízos aos pecuaristas, também reforça a importância de sistemas produtivos mais seguros e eficientes. Por fim, o controle dessa zoonose depende de uma conjugação de esforços entre governo, produtores e consumidores, visando a implementação de boas práticas sanitárias e de manejo, bem como a conscientização da população sobre a necessidade de hábitos alimentares mais seguros. Apenas assim será possível minimizar os impactos desse complexo parasitário na saúde e na economia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASEES, M. *et al.* Diagnóstico molecular de *Taenia saginata* de dois pacientes na Palestina: dois relatos de caso. Journal of Medical Case Reports, v. 18, p. 96, 2024. doi: 10.1186/s13256-024-04351-3.

BANDI, V. *et al.* Prevalence of *Taenia solium* cysticercosis in domestic pigs following albendazole deworming intervention in rural communities of Mbulu district, Tanzania. Food and Waterborne Parasitology, v. 36, 2024. doi: 10.1016/j.fawpar.2024.e00234.

BRASIL. Decreto nº 9.013, de 29 de março de 2017. Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal (RIISPOA). Brasília, 2017.

BRUM, J.G.S. *et al*. Perfil profissional e técnico dos fiscais de inspeção sanitária do RS relacionado à cisticercose bovina. Higiene Alimentar, v. 37, e1126, 2023. doi: 10.37585/HA2023.02cisticercose.

COX, F.E. History of human parasitology. Clinical Microbiology Reviews, v. 15, p. 595, 2002. doi: 10.1128/CMR.15.4.595-612.2002.

DERMAUW, V. *et al.* Epidemiology of Taenia saginata taeniosis/cysticercosis: a systematic review of the distribution in southern and eastern Africa. Parasites & Vectors, v. 11, p. 578, 2018. doi: 10.1186/s13071-018-3163-3.

EICHENBERGER, R.M. *et al.* Epidemiology of Taenia saginata taeniosis/cysticercosis: a systematic review of the distribution in East, Southeast and South Asia. Parasit Vectors, v. 13, p. 234, 2020. doi: 10.1186/s13071-020-04095-1

EL-DAKHLY, K.M. *et al*. The prevalence and molecular detection of bovine cysticercosis and its impact on slaughtered cattle in Egypt. Journal of Parasitic Diseases, v. 47, p. 527, 2023. doi: 10.1007/s12639-023-01596-5.

ESTEVES, F.M. *et al*. Inquérito epidemiológico sobre teníase em população do programa saúde da família no município de Uberaba, MG. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 38, p. 530, 2005. doi: 10.1590/S0037-86822005000600017.

GARCIA, H.H. *et al*. *Taenia solium* cysticercosis and its impact in neurological disease. Clinical Microbiology Reviews, v. 33, p. 10, 2020. doi: 10.1128/CMR.00085-19.

GARRO, F.L. *et al*. Diagnóstico do complexo teníase-cisticercose bovina em São João Evangelista, Minas Gerais, Brasil. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 67, p. 1063, 2015. doi: 10.1590/1678-4162-8196.

GONZALES, I. *et al*. Pathogenesis of Taenia solium taeniasis and cysticercosis. Parasite Immunology, v. 38, p. 136, 2016.

GUTIERREZ, E.S. *et al.* Epidemiologic observations on porcine cysticercosis in a rural community of Michoacan state, Mexico. Veterinary Parasitology, v. 41, p. 195, 2002. doi: 10.1016/0304-4017(92)90079-o.

HOU, J. *et al.* A rare case of human taeniasis caused by Taenia saginata with species undetermined cysticercosis. Parasitology, v. 150, p. 240, 2023. doi: 10.1017/S003118202200169X.

LARANJO-GONZÁLEZ, M. *et al.* Epidemiology, impact and control of bovine cysticercosis in Europe: a systematic review. Parasites & Vectors, v. 9, 2016. doi: 10.1186/s13071-016-1362-3.

NICKELE, E.P. & BUSATO, M.A. Medidas de prevenção e controle da cisticercose bovina: um estudo Delphi. Semina: Ciências Agrárias, v. 37, p. 4139, 2016. doi: 10.5433/1679-0359.2016v37n6p4139.

PANZIERA, W. *et al*. Aspectos macroscópicos e histológicos da cisticercose bovina. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 37, p. 1220, 2017. doi: 10.1590/S0100-736X2017001100006.

PEIXOTO, R. *et al.* Perfil da implantação de cisticercos de Taenia saginata em sítios musculares não usuais e sua importância para a Saúde Pública. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 38, p. 23, 2018. doi: 10.1590/S0100-736X2018000100004.

PFUETZENREITER, M.R. & ÁVILA-PIRES, F.D. Epidemiologia da teníase/cisticercose por Taenia solium e Taenia saginata. Ciência Rural, v. 30, p. 541, 2000. doi: 10.1590/S0103-84782000000300030.

PINTO, P.S.A. Inspeção e higiene de carnes. Viçosa: Editora UFV, 2008.

PINTO, P.S.A. *et al*. Cysticercosis occurrence and sanitary risk in groups of inspected and not inspected pig in Brazil. Parasitología Latinoamericana, v. 57, p. 129, 2002.

PHIRI, I.K. *et al.* The prevalence of porcine cisticercose in Eastern and Southern provinces of Zambia. Veterinary Parasitology, v. 108, p. 31, 2001. doi: 10.1016/s0304-4017(02)00165-6.

PRAY, I.W. *et al*. Understanding transmission and control of the pork tapeworm with CystiAgent: a spatially explicit agent-based model. Parasites & Vectors, v. 13, 2020. doi: 10.1186/s13071-020-04226-8.

REY, L. Bases da parasitologia médica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

RODRIGUES, L.V.C. Inspeção sanitária e critérios de julgamento da cisticercose bovina calcificada infecção leve. Santa Maria. Ciência Rural, v. 23, 1993. doi: 10.1590/S0103-84781993000300017.

ROLINDO, G.B. Cisticercose bovina: desafios e soluções da cisticercose bovina e a importância da inspeção sanitária para diagnóstico e controle da doença. Gama: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos, 2022.

ROSSI, G.A.M. *et al*. Cisticercose suína e bovina-ocorrência em abatedouros do Estado de São Paulo, Brasil. Revista Brasileira de Ciência Veterinária, v. 22, p. 202, 2015.

SANTOS, J.M.G. & BARROS, M.C.R.B. Endoparasitas de importância no comércio da carne. Revista Agronegócio e Meio Ambiente, v. 2, p. 21, 2009.

SILVA, M.C. *et al.* Cisticercose suína, teníase e neurocisticercose humana no município de Barbalha, Ceará. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 59, p. 371, 2007. doi: 10.1590/S0102-09352007000200016.

SOARES, L.M. *et al.* Complexo Teníase-Cisticercose na visão de alunos da Graduação. Revista Prevenção de Infecção e Saúde, v. 1, p. 11, 2015.

SOULSBY, E.J.L. Parasitologia y enfermidades parasitarias en los animales domésticos. 7. ed. México: Nueva Editorial Interamericana, 1997.

SOUZA, L.D. *et al.* O complexo teníase-cisticercose: indicadores de fatores de risco em propriedades rurais com a criação artesanal de suínos em Uberlândia-MG. Veterinária Notícias, v. 19, p. 23, 2013.

TOLEDO, R.C.C. *et al*. Complexo teníase/cisticercose: uma revisão. Higiene Alimentar, v. 32, p. 31, 2018.

TORGERSON, P.R. *et al*. Epidemiology of Taenia saginata taeniosis/cysticercosis: a systematic review of the distribution in central and western Asia and the Caucasus. Parasites & Vectors, v. 12, 2019. doi: 10.1186/s13071-020-04095-1.

VALLE, E.R. Boas práticas agropecuárias: bovinos de corte. Campo Grande: Embrapa Gado de Corte, 2006.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 18

DESAFIOS PARA A PREVENÇÃO DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

MARILIA SUGAI OGAMA[1]
PATRÍCIA REIS FUÃO[1]
JASON HENRIQUE BATISTA[2]
DAYELLE SIMÕES DA SILVA[2]
LUDMYLLA EMANUELE SILVA CAMPOS GONÇALVES[2]
GABRIEL BOVOLON DE LIMA[2]
CRISTINA GOMES RAMOS DE SOUZA[2]
CLEO BORGES[3]

1. Médica residente em Medicina de Família e Comunidade do Hospital Geral - UNIC.
2. Discente - Medicina pela Universidade Federal de Mato Grosso.
3. Docente - coordenador do programa de residência em Medicina de Família e Comunidade do Hospital Geral - UNIC.

Palavras-chave
Toxoplasmose Congênita; Atenção Primária à Saúde; Prevenção.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.18

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma doença infecciosa causada pelo protozoário intracelular *Toxoplasma gondii* que pode afetar o sistema retículo endotelial e o sistema nervoso. A maioria dos indivíduos infectados se apresentam assintomáticos, porém, alguns podem apresentar febre, linfadenopatia, anemia e fadiga (CHAUDHRY *et al.*, 2014).

A toxoplasmose na gravidez pode conferir risco em casos de infecção aguda, em que se tem a chance de transmissão vertical por meio da placenta, podendo ocasionar problemas fetais como hidrocefalia, calcificações intracranianas, coriorretinite e até morte fetal (INCEBOZ *et al*., 2021). A transmissão aumenta com o decorrer da gestação, devido ao desenvolvimento da placenta, enquanto a severidade da doença com soroconversão é maior no início da gestação (RAJAPAKSE *et al.*, 2017).

O método mais eficaz para realizar o diagnóstico de toxoplasmose se faz através da realização de exame sorológico, sendo detectadas no sangue periférico as imunoglobulinas do tipo G, que são mais comumente associadas a casos de infecção antiga, ou as imunoglobulinas do tipo M, relacionadas a infecções de caráter agudo (GOMES *et al*., 2023). Seu diagnóstico precoce é essencial para minimizar os riscos para a gestante, mas principalmente para o feto, sendo recomendado o direcionamento para o pré-natal de alto risco, em vista das inúmeras alterações fetais decorrentes da infecção pelo parasito (HIRSCH *et al.*, 2023).

O objetivo fundamental do tratamento é controlar a infecção aguda do protozoário na gestante e concomitantemente impedir a replicação do parasito no feto o mais rápido possível (SERAFIM *et al.*, 2023). Dessa forma, são utilizados alguns medicamentos para o controle da doença, como a espiramicina, a pirimetamina e a sulfadiazina, drogas de primeira escolha para pacientes acometidos com toxoplasmose. Um fato relevante acerca dessas drogas é a possibilidade de causar toxicidade para a medula óssea, sendo necessária a associação com ácido folínico para prevenir complicações hematológicas (GOMES *et al*., 2023).

No que tange a profilaxia, ela é recomendada pela Ministério da Saúde logo no início do pré-natal quando detectada a suscetibilidade da gestante, principalmente com o foco em ações relacionadas à educação em saúde e conscientização das pacientes, tendo como principal foco a forma de contaminação, sendo necessária a desmistificação de falas populares sobre a doença e o reforço das informações cientificamente comprovadas (SAMPAIO *et al*., 2020). A prevenção da infecção materna se dá principalmente pelo controle dos fatores que expõem a gestante ao protozoário, como carne crua ou mal passada, consumo de frutas e vegetais mal lavados, má higienização das mãos, consumo de água não filtrada, exposição a gatos filhotes ou viajar para áreas com alta prevalência. Essa prevenção é baseada no ciclo de vida do parasita. A educação materna quanto à prevenção da infecção se mostra significante na profilaxia da toxoplasmose congênita (RAJAPAKSE *et al.*, 2017).

O objetivo do estudo foi abordar as formas de prevenção da toxoplasmose congênita no âmbito da Atenção Primária à Saúde e avaliar os desafios encontrados para proporcionar um acompanhamento pré-natal de qualidade.

MÉTODO

Este artigo é uma revisão bibliográfica realizada a partir de artigos recuperados em bases de dados bem difundidas na comunidade médica e acadêmica: PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

(LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), com complementação dos materiais do Ministério da Saúde (MS). Foram utilizados os descritores: toxoplasmose congênita; Atenção Primária à saúde; prevenção; desafios.

A formulação e pesquisa do estudo foi feita em etapas, as quais: definição do tema, definição dos descritores, busca na literatura, análise crítica dos estudos incluídos e discussão dos resultados. Os critérios de inclusão foram: documentos em inglês e português que abordavam as temáticas de importância para esta pesquisa de forma abrangente e atualizada, estudos do tipo revisão e relato de caso, disponibilizados na íntegra, publicados entre 2004 e 2024. Os critérios de exclusão foram: artigos que não abordavam diretamente a proposta estudada, artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo e que não atendiam aos critérios de inclusão. Ao final, obtivemos uma amostra de 20 referências que foram submetidas à leitura minuciosa para a coleta de dados para confecção do presente estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Prevenção

O pré-natal na atenção primária à saúde desempenha um papel vital na promoção da saúde materno-infantil, especialmente na prevenção e no manejo de infecções congênitas, como a toxoplasmose.

Todas as gestantes devem ser orientadas visando a prevenção da infecção pelo *Toxoplasma gondii*. A prevenção primária, nestes casos, deve ser baseada nas orientações de promoção e educação em saúde, munindo a paciente com informações que possibilitem manter o autocuidado, reduzindo as taxas de soroconversão (ELIAS *et al*., 2021; TORQUATO *et al.*, 2022; AMENDOEIRA & CAMILLO-COURA, 2010). É preciso fornecer o conhecimento sobre a doença, as formas de prevenção e os danos para o feto em caso de infecção congênita. Há estudos demonstrando que as medidas profiláticas podem diminuir em até 70% a infecção fetal pelo protozoário (SAMPAIO *et al*., 2020).

Ademais, somam-se os níveis de prevenção secundária com a solicitação de exames sorológicos de rotina, pelo menos uma vez a cada trimestre, a fim de rastrear e fazer o diagnóstico precoce, possibilitando o início oportuno da medicação adequada. Já a prevenção terciária ocorre quando há necessidade de tratamento medicamentoso após diagnóstico estabelecido (SANTOS *et al*., 2020).

Embora o gato faça parte do ciclo de vida do *T. gondii*, não é ele o maior responsável pelas infecções. Estas já estão muito bem estabelecidas e devem ser enfatizadas a cada consulta de pré-natal, especialmente para as gestantes consideradas suscetíveis (MONTAÑO *et al.*, 2010).

Sabe-se que as principais vias de transmissão envolvem a questão higieno-dietética, abrangendo o consumo de carne crua ou mal passada contendo cistos do parasita, ou através dos oocistos esporulados presentes no solo, que contaminam frutas, verduras, leite e água, além da manipulação de terra e atividade de jardinagem. Não só isso, a contaminação cruzada durante manipulação dos alimentos também representa papel importante (OLIVEIRA & FELTRIN, 2024; MONTAÑO *et al.*, 2010).

Entretanto, ainda hoje, o gato é visto como fonte transmissora e muitas vezes acaba sendo abandonado. Sabe-se que a probabilidade de infecção ao tocar ou acariciar gatos é mínima, ao passo que ingerir carne crua ou mal passada corresponde a uma taxa que varia entre 30 e 63%. Além disso, nem todo gato é portador e aqueles que estão contaminados eliminam oocistos apenas na primoinfecção, tornando-se imunes (MONTAÑO *et al.*, 2010).

Dentre as recomendações profiláticas mais importantes, Montaño *et al.* (2010) destaca:

- Não ingerir carne crua ou parcialmente cozida, principalmente a suína. Além disso, considera-se que o preparo no microondas não seja eficaz de inativar os cistos devido ao cozimento desigual.
- Lavar cuidadosamente as mãos, tábuas de carne, superfícies de pias e outros utensílios que entraram em contato com a carne crua (cistos), frutas e/ou verduras (oocistos) com água e sabão.
- Lavar cuidadosamente frutas e verduras antes do consumo, pois podem estar sujas de terra contaminada com oocistos.
- Não ingerir leite cru, nem água de procedência desconhecida.
- Evitar atividades de jardinagem que exijam contato com terra ou usar luvas para evitar contato com oocistos presentes no solo, além de lavar bem as mãos logo após essa atividade.
- Remover diariamente as fezes das caixas de areia com auxílio de uma pá, pois os oocistos serão removidos antes que possam esporular; lavar bem as mãos em seguida.
- Não fornecer carne crua, vísceras ou ossos para os gatos, e evitar ao máximo atividades de risco como a caça.
- Combater os vetores mecânicos (baratas e outros insetos).

Diagnóstico

No que diz respeito ao diagnóstico da toxoplasmose adquirida durante a gestação, a Atenção Primária à Saúde (APS) desempenha papel crucial, pois pode contribuir para sua detecção precoce por meio dos exames realizados no pré-natal, sendo de suma importância para definir o esquema de tratamento e reduzir a chance de transmissão fetal (GOMES *et al.*, 2023).

Essa enfermidade pode ser assintomática ou apresentar poucos sintomas, porém, o risco de infecção congênita independe dos sintomas manifestados pela mulher. Por essa razão, é fundamental iniciar o pré-natal no primeiro trimestre da gravidez, permitindo o diagnóstico precoce dos casos agudos (MANDELBROT, 2020).

O diagnóstico é feito por meio da detecção de anticorpos específicos das classes imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM) contra o *T. gondii* em amostras de soro. Porém, esse exame nem sempre é útil, pois altos títulos de anticorpos podem persistir por muitos meses ou até anos e não indicam, necessariamente, infecção recente (ANDRADE *et al*., 2004).

A gestante com IgG positiva antes da gestação é considerada imunocompetente e o risco de acometimento fetal é raro, não havendo necessidade de novos exames sorológicos. Caso seja negativa para IgG e IgM, está suscetível à infecção e, portanto, deve ser orientada a seguir medidas de prevenção e os exames devem ser repetidos nos próximos dois trimestres para monitorar o surgimento de infecção (BRASIL, 2022).

Um caso de toxoplasmose gestacional é identificado quando o IgG é negativo e o IgM é positivo, ou quando ambos, IgG e IgM, estão positivos, mas com um teste de avidez de IgG baixo, sugerindo uma possível infecção aguda (ANDRADE *et al*., 2004). De acordo com o protocolo do Ministério da Saúde, o teste de avidez pode ser útil no diagnóstico, porém, apresenta limitações. Após a 16ª semana de gestação, independentemente do resultado, esse teste não é capaz de determinar com precisão o momento da infecção. Isto se torna um problema no Brasil, já que muitas mulheres iniciam seu pré-natal de forma tardia (BRASIL, 2022).

Outra barreira encontrada diz respeito à preferência de o teste de avidez ser realizado na primeira amostra ou na amostra do diagnóstico. No entanto, em alguns municípios do Brasil,

não há protocolo para armazenamento de amostras, o que pode dificultar a análise diagnóstica (HIRSCH *et al.*, 2023).

A gravidade da doença para o feto é mais elevada quando a infecção acontece no primeiro trimestre da gestação. Diante disso, um dos principais obstáculos na assistência é o acesso tardio da gestante na APS. Apesar da Rede Cegonha, uma rede de cuidados humanizados que busca garantir a captação precoce das gestantes, ter sido retomada em 2023, ainda existem falhas na assistência ao pré-natal adequado (BRASIL, 2022).

Outro ponto de deficiência na APS se relaciona com os profissionais de saúde que prestam assistência pré-natal, já que deveriam ser devidamente treinados nos aspectos clínicos, diagnósticos e preventivos das doenças de transmissão materno-fetal (SOUSA *et al*., 2017). Ainda no âmbito da APS, há a necessidade de maiores investimentos na educação em saúde voltada para as mulheres em idade fértil, como forma de garantir que busquem o início precoce do pré-natal e, consequentemente, o diagnóstico dessa condição possa ser feito em momento mais oportuno (SAMPAIO *et al*., 2020).

Tratamento

O tratamento da toxoplasmose congênita é uma intervenção crucial para minimizar os danos ocasionados pela infecção no feto e no recém-nascido, sendo realizado com diferentes abordagens, dependendo da fase, para distinguir o tipo de medicamento específico. É necessário ressaltar que não há tratamento para a fase crônica da doença (RAJAPAKSE *et al.,* 2017). Quando não há tratamento, a chance da infecção resultar em doença congênita é de cerca de 44%, em contrapartida, com a intervenção adequada pode reduzir para até 29% (SAMPAIO *et al.*, 2020).

A administração de espiramicina durante a gestação é iniciada de forma imediata em casos de toxoplasmose aguda, sendo o fármaco mais comumente empregado nas mães infectadas (BRASIL, 2014). Esse medicamento é um antibiótico macrolídeo, ou seja, que não atravessa a barreira placentária. Seu principal mecanismo de ação é atenuar a carga parasitária na mãe, prevenindo assim a probabilidade de transmissão vertical do *T. gondii* para o feto (ELLIE *et al.*, 2008).

De acordo com o Ministério da Saúde, quando a infecção do feto é confirmada ou altamente suspeita, é indicado o esquema terapêutico tríplice para tratamento fetal, contendo pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico. No entanto, toda criança ao nascer, com toxoplasmose congênita comprovada, deve manter o esquema terapêutico por pelo menos um ano. A pirimetamina é administrada nos primeiros dois dias, sendo 2 mg/kg/dia, seguido por 1 mg/kg/dia por dois a seis meses, e depois 1 mg/kg/dia três vezes por semana. A sulfadiazina deve ser dividida em duas doses, ou seja, a cada 12 horas, sendo 100 mg/kg/dia. O ácido folínico, por sua vez, deve ser administrado entre 10 a 20 mg/dia, três vezes por semana, com o objetivo de prevenir a toxicidade da pirimetamina na medula óssea (BRASIL, 2014).

Dessa forma, por meio do pré-natal eficaz na Atenção Primária à Saúde, é possível adotar medidas de promoção e prevenção, identificando gestantes infectadas pelo rastreamento e diagnóstico precoce. Assim, inicia-se a intervenção contínua para prevenir complicações, com orientação e uso de medicamentos adequados e sem custos adicionais fornecidos pelo Sistema Único de Saúde, assegurando o cuidado integral e de qualidade às gestantes para a redução da transmissão vertical e infecção fetal pelo *T. gondii* (BRASIL, 2023).

CONCLUSÃO

A infecção por toxoplasmose se apresenta como uma preocupação significativa durante a gestação, dada sua ampla distribuição geográfica e alta infectividade, além das graves consequências que afetam diretamente a formação e o desenvolvimento do feto, podendo levar a restrições no crescimento intrauterino, morte fetal, prematuridade, assim como lesões oculares e cerebrais, comorbidades que irão impactar diretamente a qualidade de vida da criança. Tendo em vista os riscos ao futuro do feto, medidas de prevenção eficazes são necessárias no decorrer da gestação.

A implementação de orientações durante todo o acompanhamento gestacional é imprescindível, com destaque para a identificação de fatores de risco e a adoção de medidas preventivas voltadas para todas as gestantes, em especial àquelas soronegativas em sorologia realizada no primeiro trimestre. Essas ações visam não apenas reduzir a soroconversão, mas também minimizar o risco de transmissão vertical durante a gestação.

Adicionalmente, a datação precisa da infecção primária é crucial para um manejo adequado, especialmente em cenários onde as medidas preventivas falham. Nesse contexto, a atuação da Atenção Primária à Saúde (APS) se torna fundamental, pois desempenha um papel vital na prevenção primária e secundária da toxoplasmose. Profissionais de saúde bem treinados e constantemente atualizados em aspectos clínicos, diagnósticos e preventivos são essenciais para abordar efetivamente a toxoplasmose gestacional.

Portanto, investimentos em educação em saúde voltado à equipe técnica e a mulheres em idade fértil são necessários para assegurar que estas tenham acesso ao pré-natal precoce e de qualidade. Com um pré-natal eficaz na APS, é possível não apenas promover a saúde materna e fetal, mas também implementar medidas eficazes de prevenção primária através de orientações e cuidados, além de implementar estratégias de rastreamento e diagnóstico precoce fundamentais para a redução dos impactos adversos da toxoplasmose na gestação. Assim, a abordagem integrada da toxoplasmose gestacional pode servir como um modelo de cuidado, garantindo melhores desfechos para mães e bebês.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMENDOEIRA, M.R.R & CAMILLO-COURA, L.F. Uma breve revisão sobre toxoplasmose na gestação. Scientia Medica, v. 20, p. 113, 2010.

ANDRADE, G.M.Q. *et al*. Toxoplasmose congênita: orientação prática sobre prevenção e tratamento. Revista Médica de Minas Gerais, v. 14, p. 85, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual técnico: gestação de alto risco. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretriz nacional para a conduta clínica, diagnóstico e tratamento da Toxoplasmose Adquirida na Gestação e Toxoplasmose Congênita. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

CHAUDHRY, S.A. *et al*. Toxoplasmosis and pregnanc. Canadian Family Physician, v. 60, p. 334, 2014.

ELIAS, T.F. *et al*. Prevenção da toxoplasmose gestacional: uma revisão integrativa da literatura. Revista Thêma et Scientia, v. 11, p. 63, 2021.

ELLIE, J.C. *et al*. Gestão da infecção por Toxoplasma gondii durante a gravidez. Doenças Infecciosas Clínicas, v. 47, p. 554, 2008. doi: 10.1086/590149.

GOMES, D.S. *et al*. The role of Primary Health Care in assisting pregnant women with toxoplasmosis and children with congenital toxoplasmosis: an integrative literature review. Research, Society and Development, v. 12, 2023. doi: 10.33448/rsd-v12i6.42261.

HIRSCH, S.L. *et al.* Atenção Primária à Saúde como coordenadora do cuidado no atendimento pré-natal de alto risco para toxoplasmose gestacional: relato de caso. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, v. 27, p. 2195, 2023. doi: 10.25110/arqsaude.v27i6.2023-006.

INCEBOZ, T. *et al.* Acute toxoplasmosis during pregnancy: a hard call. Turkish Journal of Parasitology, v. 45, p. 223, 2021.

MANDELBROT, L. Congenital toxoplasmosis: what is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection? Prenatal Diagnosis, v. 40, p. 1693, 2020. doi: 10.1002/pd.5758.

MONTAÑO, P.Y. *et al*. Contato com gatos: um fator de risco para a toxoplasmose congênita? Clínica Veterinária, v. 86, p. 78, 2010.

OLIVEIRA, M.H.M. & FELTRIN, A.A. Prevenção e tratamento da toxoplasmose na gravidez: revisão integrativa. Revista Multidisciplinar em Saúde, v. 5, 2024. doi: 10.51161/conbrapah2024/31659.

RAJAPAKSE, S. *et al.* prophylaxis of human toxoplasmosis: a systematic review. Pathogens and Global Health, v. 111, p. 342, 2017.

SAMPAIO, G.L. *et al.* Toxoplasmose congênita na atenção primária à saúde: importância da prevenção no controle de uma doença negligenciada. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, v. 10, p. 104, 2020. doi: 10.17058/reci.v10i4.15323.

SANTOS, B.L. *et al.* Ações de extensão com profissionais da saúde na atenção primária para a prevenção da toxoplasmose gestacional e congênita. Revista Brasileira de Extensão Universitária, v. 11, p. 407, 2020.

SOUSA, J.A.S. *et al*. Knowledge and perceptions on toxoplasmosis among pregnant women and nurses who provide prenatal in primary care. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 59, e31, 2017. doi: 10.1590/S1678-9946201759031.

TORQUATO, J.V.M.B. *et al.* Toxoplasmose e gestação: revisão de literatura. Brazilian Journal of Development, v. 8, p. 35265, 2022.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 19

ACOMPANHAMENTO EPIDEMIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA EM MUNICÍPIOS DO NORDESTE PARAENSE

DEBORA LOHANA LIMA GOMES[1]
PATRÍCIA DA SILVA LEITÃO LIMA[1]

1. Bióloga – Universidade Federal Rural da Amazônia.

Palavras-chave
Doença de Chagas; Saúde Pública; Pará.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.19

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As doenças transmitidas por vetores representam um desafio significativo para as populações em todo o mundo, com estimativas sugerindo que cerca de 80% da população global está em risco de contrair pelo menos uma dessas doenças (GROMEK *et al*., 2020). Um exemplo proeminente é a doença de chagas, também conhecida como tripanossomíase americana, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e transmitida pelo inseto vetor triatomíneo, conhecido como barbeiro (ARGOLO *et al.*, 2008; CHAGAS, 1909). A doença de Chagas é caracterizada por duas fases, aguda e crônica, e pode ser transmitida por diferentes vias, incluindo vetorial, oral e outras (BRASIL, 2019; BRASIL, 2021).

Apesar de ser conhecida há mais de um século, a doença de Chagas ainda persiste como um problema de saúde pública, especialmente na região amazônica do Brasil, onde a transmissão oral, muitas vezes associada ao consumo de açaí contaminado, tem sido observada como um importante via de infecção (BRASIL, 2008; RODRIGUES *et al*., 2021). O estado do Pará se destaca como epicentro dessa problemática, sendo responsável por uma grande parte dos casos notificados na região (TAVARES *et al*., 2022).

Diante desse cenário, este estudo busca compreender a epidemiologia da doença de Chagas aguda na região nordeste do Pará, fornecendo informações valiosas para o planejamento e a implementação de estratégias de prevenção e controle. O objetivo principal é analisar os aspectos epidemiológicos ligados da doença de Chagas aguda, por meio das incidências de casos notificados e confirmados pelo 4° centro regional de saúde (CRS) da Secretaria de Saúde do Pará (SESPA), na região Nordeste do estado do Pará, visando acompanhar os últimos cinco anos epidemiológicos (2019-2023).

MÉTODO

O estudo foi delineado para investigar a epidemiologia da doença de Chagas aguda na região nordeste do estado do Pará, utilizando dados do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) em 16 municípios pertencentes ao domínio do 4º Centro Regional de Saúde (CRS). Esses municípios incluem: Capanema, Augusto Corrêa, Bonito, Bragança, Cachoeira do Piriá, Nova Timboteua, Ourém, Peixe-Boi, Primavera, Quatipuru, Salinópolis, Santa Luzia do Pará, Santarém Novo, São João de Pirabas, Tracuateua e Viseu.

A população estudada compreende casos suspeitos e confirmados de doença de chagas aguda notificados ao SINAN nos anos de 2019 a julho de 2023. O estudo foi conduzido na Divisão de Vigilância e Saúde (DVS) do 4º CRS, especificamente no setor de epidemiologia de Chagas, responsável pela notificação e encaminhamento dos casos.

Os métodos empregados integraram análise bibliográfica, documental e mapeamento, com base em dados secundários extraídos do SINAN. O delineamento metodológico envolveu estudo de caso, abrangendo dados quantitativos e qualitativos. A coleta de dados ocorreu durante um estágio presencial na 4ª CRS entre maio e julho de 2023, utilizando a ficha de investigação de doença de Chagas aguda do SINAN.

Os dados obtidos foram digitalizados em planilhas no Microsoft Excel e selecionados conforme critérios de interesse do estudo. Foi utilizado o dicionário de dados do SINAN para associar cada situação epidemiológica com as classificações indicadas, facilitando a organização e a análise dos dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise revela que, dos 16 municípios avaliados, somente 10 realizaram a notificação de DCA nos anos de 2019 a 2023. Esses casos investigados ocorreram nas seguintes cidades: Augusto Corrêa, Bragança, Tracuateua, Capanema, Salinópolis, Cachoeira do Piriá, Santa Luzia, São João de Pirabas, Ourém e Quatipuru, resultando em um total de 83 casos suspeitos registrados durante esse período. Dessas notificações, 33 casos foram classificados como suspeitos em 2019, sendo três confirmados como DCA.

No ano de 2019, foram notificados casos suspeitos da doença em quatro cidades (Augusto Corrêa, Bragança, Salinópolis e Tracuateua). A maioria dos casos suspeitos foram notificados na zona urbana de Salinópolis, totalizando 14 casos investigados, dos quais somente um foi confirmado como DCA. Além disso, na mesma cidade, porém, na zona rural, houve notificação de três casos suspeitos, dos quais um foi confirmado como DCA.

Além de Salinópolis, na cidade de Augusto Corrêa, também na zona rural, foram registrados cinco casos suspeitos, resultando na confirmação de um caso. Esses dados indicam variações na distribuição de casos entre áreas urbanas e rurais, com uma concentração significativa de casos suspeitos na zona urbana de Salinópolis no ano de 2019.

Em 2020, foram notificados 13 casos suspeitos da DCA; destes, dois casos foram confirmados. Nesse período, a investigação abrangeu cinco cidades distintas: Augusto Corrêa, Bragança, Capanema, Salinópolis e Tracuateua. Na cidade de Capanema, na zona urbana, foram investigados dois casos, e todos eles resultaram na confirmação da DCA.

É importante observar que a partir de 2020 a quantidade de casos investigados reduziu muito. Esse declínio pode ser atribuído em grande parte à pandemia da doença do coronavírus (Covid-19). A crise da Covid-19 demandou uma reorganização prioritária dos recursos de saúde, incluindo a atenção da SESPA, que concentrou seus esforços no enfrentamento dessa emergência global.

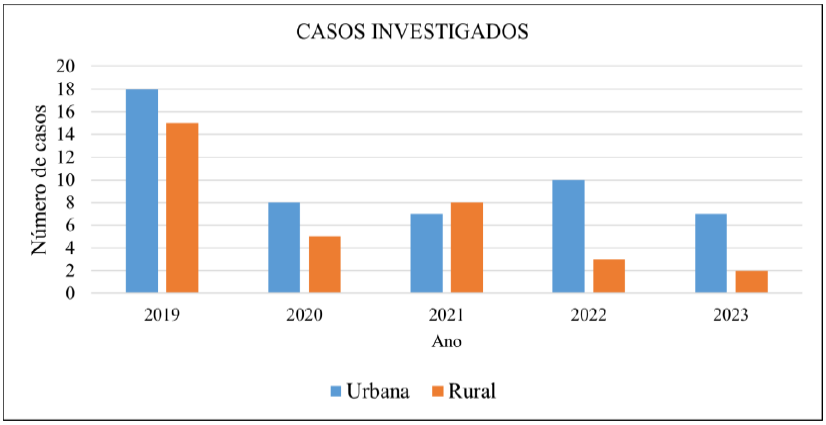
No ano de 2021, foram registrados 15 casos suspeitos de DCA, dos quais quatro casos suspeitos foram confirmados. Essas notificações ocorreram nas seguintes cidades: Augusto Corrêa, Bragança, Capanema, Salinópolis, Tracuateua, Cachoeira do Piriá, Santa Luzia e São João de Pirabas. No entanto, a presença da doença foi confirmada em apenas três dessas cidades, totalizando quatro casos confirmados. Na cidade de Augusto Corrêa, zona rural, foram investigados três casos, dos quais dois foram confirmados como DCA. Em Bragança, zona urbana, houve um caso investigado e confirmado. Além disso, na zona urbana de Cachoeira do Piriá, um caso foi investigado e confirmado como DCA.

No ano de 2022, houve registro de 13 casos suspeitos, dos quais apenas um foi confirmado. As cidades submetidas à investigação incluíram Augusto Corrêa, Bragança, Ourém, Salinópolis e São João de Pirabas. É relevante destacar que a única cidade com um caso confirmado foi Salinópolis, especificamente na zona urbana, onde foram investigados seis casos e apenas um deles foi confirmado como positivo para a doença.

No ano de 2023, foram notificados nove possíveis casos; desses, dois casos foram confirmados até o mês de julho de 2023. As cidades investigadas incluem Bragança, Capanema, Salinópolis e Quatipuru. Em Bragança, na zona urbana, houve dois casos investigados, dos quais um foi confirmado como a doença. Já em Quatipuru, zona rural, um caso foi investigado e confirmado.

Ao analisar os casos nos anos em pesquisa, tanto na zona rural quanto na urbana, com a finalidade de identificar em qual dessas áreas ocorreu o maior número de casos, a zona urbana apresentou maior incidência de notificações relacionadas à DCA, totalizando 48 casos investigados, em comparação com 32 notificações na zona rural, durante o período de 2019 a 2023 (**Gráfico 19.1**).

Gráfico 19.1 Casos investigados da doença de Chagas na zona rural e na zona urbana



Fonte: SINAN, 2023.

Ao verificar os dados do formulário de registro com o objetivo de verificar se a presença do vetor da DCA foi confirmada, observou-se que em apenas 23% dos 83 casos foram investigou-se se o vetor estava presente ou não, enquanto 29% dos casos não foram investigados se havia a presença do vetor. Em 5% dos casos, não houve registro da pesquisa e em 43% dos casos a informação foi ignorada.

Conforme a **Tabela 19.1**, os casos suspeitos via transmissão oral foram classificados em três categorias: "sim", para possível contaminação por algum alimento, contabilizando 33 casos, "não", descartando qualquer infecção via oral, que foram apenas 11 casos", e "ignorado", contemplando as faltas de informações importantes, apresentando 39 casos. O maior número de casos suspeitos de contaminação foi notificado em 2019, contabilizando 15 casos, enquanto 2023 foi o ano com menor número para contaminação via oral. É importante ressaltar que os dados foram coletados até julho de 2023.

Tabela 19.1 Transmissão via oral

Ano	Sim	Não	Ignorado
2019	15	1	17
2020	5	4	4
2021	8	1	6
2022	3	4	6
2023	2	1	6
Total	**33**	**11**	**39**

Fonte: SINAN, 2023.

Nos locais prováveis de infecção da DCA, a ficha do SINAN registrou exclusivamente os casos ocorridos em domicílio, ou seja, no local onde a pessoa reside habitualmente. Além disso, a categoria "ignorado" foi utilizada para indicar que a informação sobre o local de infecção não

estava disponível ou não havia sido registrada. Assim como nas informações anteriores, foi possível observar um grande volume de dados ignorados, o que representa 90,4% dos casos investigados no local provável de infecção, enquanto os casos que foram confirmados em domicílio representam apenas 9,6%.

As ações implementadas com o objetivo de conter a disseminação dos casos positivos e suspeitos, bem como prevenir novas infecções (**Tabela 19.2**), representaram apenas 13,3% dos registros. Essas intervenções incluíram a realização de duas fiscalizações em pontos de venda de açaí, duas campanhas educacionais em saúde, uma inspeção sanitária e três investigações epidemiológicas abrangentes.

Tabela 19.2 Casos suspeitos da doença de Chagas segundo medidas realizadas

Ano	Sim	Não	Ignorado	Não Se Aplica
2019	3	11	19	0
2020	2	5	5	1
2021	4	4	7	0
2022	2	0	9	2
2023	0	2	7	0
Total	**11**	**22**	**47**	**3**

Fonte: SINAN, 2023.

Por outro lado, 83,1% dos registros demonstraram a ausência de medidas ou a falta de documentação adequada sobre as ações tomadas, o que sugere uma significativa lacuna na coleta de dados e notificações nos últimos 5 anos. Além disso, 3,6% dos registros indicaram que não foram necessárias medidas adicionais. Ao cruzar essas informações com os dados dos casos confirmados, observa-se que em 1 dos 12 casos comprovados nos diferentes anos da pesquisa não foi especificado se alguma medida foi tomada ou se não foi necessária tomar medidas, pois essa informação não consta nos dados disponíveis.

A maior incidência da doença ocorreu no ano de 2021, quando foram confirmados quatro casos. No entanto, o ano com o maior número de notificações foi 2019, com um total de 33 casos suspeitos registrados. Quanto aos municípios, Augusto Corrêa e Salinópolis apresentaram o maior número de casos confirmados, totalizando três casos cada. No que diz respeito às notificações de casos suspeitos, Salinópolis liderou com um total de 34 notificações. O número de casos confirmados em todos os municípios totalizou 12, o equivalente a 14,5% dos 83 casos que foram investigados.

Fica evidente que houve uma incidência maior de notificações relacionadas à DCA na zona urbana, o que está em consonância com as conclusões de Gomes *et al.* (2020), que apontaram em seu estudo uma maior incidência de casos em áreas urbanas. Moreno (2017) e Arrais *et al.* (2019) evidenciam que a DCA historicamente esteve predominantemente associada a ambientes rurais. No entanto, devido ao êxodo rural, ao desmatamento e às melhorias nas condições de habitação da população, observamos a urbanização dessa enfermidade. Atualmente, ela afeta predominantemente as zonas urbanas e as áreas periféricas do interior.

Em 77% dos casos investigados não há informações que confirmem ou neguem a presença do vetor da DCA. Essa lacuna de infor-

mações pode impactar negativamente a precisão do número real de casos confirmados ao longo dos 5 anos da pesquisa.

A grande quantidade de casos ignorados da DCA representa uma lacuna significativa nas informações disponíveis. Isso indica a falta de registro ou documentação adequada sobre a forma de transmissão para esses casos específicos. Essa ausência pode prejudicar a compreensão completa da doença e a implementação eficaz de medidas preventivas. De acordo com Peret (2017) e Silva *et al.* (2023), o estado do Pará apresenta maior números de casos da DCA e a principal fonte de transmissão é o fruto contaminado. Tal fato está associado ao mercado de açaí da região, que se destaca por sua grande produtividade e fonte de renda, já que o Pará é o maior produtor de açaí, o que contribui para o surgimento de novos casos da DCA no estado. Gomes *et al.* (2020) destacam que este fruto é cultivado para garantir a subsistência e a forma oral de transmissão está altamente associada com os costumes dos paraenses, uma vez que a população, no geral, tem como hábito o consumo do açaí.

A lacuna de informações sobre a doença demonstra uma subnotificação dos dados utilizados, o que pode representar um potencial risco para a saúde pública no Pará. Segundo as informações de Rodrigues *et al*. (2021), há subnotificação de informações importantes, como local de infecção, onde em 23,60% dos casos esta informação foi demarcada na ficha de notificação compulsória como "ignorado".

Com base nos dados, foi possível estabelecer uma relação entre as medidas tomadas e os casos confirmados (**Tabela 19.3**). Destaca-se que de 2019 a 2021 foram implementadas medidas para todos os casos confirmados. No ano de 2021, uma medida adicional foi tomada em relação aos casos confirmados, enquanto no ano de 2023 não foi registrada nenhuma medida preventiva para conter o aumento das infecções. A qualidade dessas informações, em grande parte, depende da coleta precisa de dados originados. É necessário que os dados sejam tratados e organizados de forma adequada, transformando-se em uma ferramenta poderosa: informação. A informação é fundamental para respaldar um processo dinâmico que envolve planejamento, avaliação, manutenção e melhoria contínua das medidas adotadas (BRASIL, 2005).

Tabela 19.3 Relação entre os casos confirmados e as medidas tomadas

Ano	Casos confirmados	Medidas tomadas
2019	3	3
2020	2	2
2021	4	4
2022	1	2
2023	2	0
Total	**12**	**11**

Fonte: SINAN, 2023.

CONCLUSÃO

Este estudo indica a baixa investigação da presença do vetor, o que pode acarretar sérios problemas de saúde pública na região devido à falta de ações de mitigação acerca do mesmo, podendo influenciar em microepidemias familiares. Mesmo com um número relativamente

baixo de casos confirmados em 5 anos, é possível notar a falta de uma resposta eficaz das autoridades competentes, das quais a mesma depende da informação correta passada pelos municípios através da ficha de notificação.

Também, constatou-se a falta de medidas de prevenção e controle implementados para casos suspeitos ocasionada pela ausência de investigações epidemiológicas adequadas. Há um notório número de casos "ignorados" em todas as etapas de notificação, classificando um problema de saúde pública: a subnotificação. A adequada coleta de dados é fundamental para orientar as estratégias de saúde pública, só assim o conhecimento do perfil epidemiológico estará correto e viabilizará a redução da ocorrência de DCA. Medidas efetivas de prevenção e controle somente poderão ser tomadas com o apoio governamental para melhor planejamento e ação dos centros regionais da Secretaria de Saúde no Pará e região.

É necessária a incorporação constante de ações de educação em saúde e engajamento da comunidade, bem como a cooperação ativa dos municípios e outros órgãos, de maneira contínua nas medidas preventivas e no processo de notificação de insetos. Isso ganha relevância ainda maior quando levamos em consideração a irregularidade na ocorrência de vetores recebidos no 4° CRS, onde se encontra de forma esporádica, tornando essencial o compromisso e abrangente com essa abordagem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARGOLO, A.M. *et al*. Doença de Chagas e seus principais vetores no Brasil [monografia]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2008.

ARRAIS, F.M.A. *et al*. Perfil entomológico da doença de Chagas no município de Potengi-CE, Brasil. Saúde, v. 45, p. 9, 2019. doi: 10.5902/2236583428905.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe nº 35 de 2008, de 19 de junho de 2008. Gerenciamento do Risco Sanitário na Transmissão de Doença de Chagas Aguda por Alimentos. Ministério da Saúde. 16 nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Secretaria de Saúde Pública. Nota técnica nº 01 de 2021, de 27 de setembro de 2021. Vigilância, identificação e infecção natural de triatomíneos: transmissores de doença de chagas. Governo do Pará, 2021.

CHAGAS, C. Nova tripanossomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo de Schozotrypanum cruzi n. gen., n. sp. agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 1, p. 159, 1909. doi: 10.1590/S0074-02761909000200008.

GOMES, G. *et al*. Perfil epidemiológico da Doença de Chagas aguda no Pará entre 2010 e 2017. Pará Research Medical Journal, v. 4, p. 2, 2020. doi: 10.4322/prmj.2019.029.

GROMEK, K. *et al*. Doenças transmitidas por vetores: um manual para os farmacêuticos. Haia: Federação Internacional Farmacêutica, 2020.

PERET, E. Safra de açaí foi de 1,1 milhão de toneladas em 2016. Agência IBGE Notícias, 21 set. 2017.

MORENO, A.M.H. Mecanismos de transmissão da doença de Chagas. Portal da Doença de Chagas FioCruz, 2017.

SILVA, A.G. *et al*. Guia para notificação de doença de chagas crônica (DCC). 3. ed. [S.l.]: E-SUS Notifica, 2023.

RODRIGUES, A.D.D.P.S. *et al*. Doença de chagas aguda: o impacto da transmissão oral no estado do Pará. Brazilian Journal of Development, v. 7, p. 86187, 2021. doi: 10.34117/bjdv7n8-700.

TAVARES, G.S. *et al.* Análise da produção e comercialização de açaí no estado do Pará, Brasil. In: HOMMA, A.K.O. (ed.). Sinergias de mudança da agricultura amazônica: conflitos e oportunidades. Brasília: Embrapa, 2022.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 20

RAIVA: ASPECTOS DA DOENÇA EM SERES HUMANOS, PANORAMA ATUAL E PERSPECTIVAS PARA UMA POSSÍVEL CURA

GABRIEL DIEHL DE BRITTO[1]

1. Discente - Medicina Universidade de Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.

Palavras-chave
Raiva; Tratamento; Perspectivas.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.20

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A raiva, doença viral com altíssima letalidade, é uma das patologias infecciosas mais antigas que se tem registro, sendo descrita pela primeira vez há cerca de 4 mil anos atrás (ANDRADE *et al*., 2019). Acomete mamíferos, inclusive humanos, caracterizando-se nestes como uma encefalite progressiva e aguda (ESTIMA *et al*., 2022). O homem adquire a doença através da inoculação do vírus, que está presente na saliva do mamífero infectado, principalmente por meio de mordeduras. Os animais transmissores são divididos de acordo com seu habitat: o ciclo urbano (composto por animais comumente presentes no convívio diário com humanos nas cidades, como por exemplo cães e gatos), o ciclo rural (representado tipicamente por bovinos, equinos e caprinos) e o ciclo silvestre (morcegos, primatas, raposas, etc). Em nosso país, devido a políticas de saúde pública e vigilância, a raiva humana relacionada ao ciclo urbano apresentou uma queda expressiva nos últimos anos. Porém, devido às características ecológicas e ambientais, infecções relacionadas ao ciclo silvestre merecem especial atenção na atualidade (DUARTE *et al*., 2021). Os estudos em microbiologia do cientista francês Louis Pasteur no fim do século XIX levaram a uma revolução no curso de tal doença em humanos, devido à descoberta da vacina antirrábica, método utilizado na profilaxia da raiva até os dias de hoje. O objetivo deste estudo foi trazer o panorama atual no que se refere ao diagnóstico e tratamento dessa patologia, assim como inovações e perspectivas para melhoras terapêuticas em um futuro próximo.

MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura realizada a partir de livros didáticos e de artigos disponíveis em plataformas online, como o UpToDate, PubMed e SciELO, a partir dos descritores: “raiva”, “raiva humana”, “raiva animal” e seus correspondentes. As buscas foram realizadas nos idiomas inglês, português e espanhol.

Os trabalhos selecionados possuem data de publicação entre 2016 e 2024. Foram incluídos na revisão artigos que contemplassem o tema e estivessem disponíveis no formato online. Foram excluídos artigos que não contemplassem o tema abordado, que estivessem fora do período proposto e que estivessem repetidos em diferentes bases de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Em estudo realizado no Brasil, no período de 2000 a 2017, foram identificados 188 casos de raiva humana, sendo que a maioria dos casos afetava homens jovens residentes de zonas rurais. As principais regiões nacionais envolvidas foram o nordeste, com 55% das notificações, e o norte, com 34%, observando-se altas taxas de infecção nas regiões de fronteiras internacionais (VARGAS *et al*., 2019). Mais de 90% dos casos foram relacionados a mordeduras de cães e morcegos. Vale ressaltar que a grande maioria dos casos ocorreu entre os anos de 2000 e 2008 (85,6%), notando-se uma queda muito positiva e importante nos anos seguintes. Em nível mundial, a raiva humana apresenta-se como um desafio à saúde pública em mais de 150 países em desenvolvimento, ainda sendo uma importante causa de morte, principalmente em nações africanas e asiáticas. Em países desenvolvidos, o número de casos e mortes é extremamente reduzido e em quase sua totalidade representam casos importados de países onde a doença ainda é frequente (CONCEIÇÃO & ABREU, 2021).

Fisiopatologia

Único membro de importância médica da família dos rabdovírus, o vírus da raiva possui como material genético RNA de fita simples, que por sua vez é envolto por um capsídeo e circundado por um envelope lipoproteico (LEVINSON, 2016). A contaminação humana, como já comentado, se dá pela mordedura do animal infectado. A partir disso, o vírus se multiplica no local da mordida, onde infecta os neurônios sensitivos e se desloca, por via axônica, para o sistema nervoso central (SNC) (LEVINSON, 2016). O período de incubação da doença é muito variável, podendo ocorrer de poucos dias até vários anos após o contato com o vírus, e o local da mordedura costuma afetar esse tempo para mais ou para menos. Fatores como inervação da região afetada e distância do SNC geralmente são os mais decisivos nessa questão, sendo que ferimentos em cabeça, pescoço (proximidade com o SNC), mãos e genitais (alta inervação) estão associados com períodos de incubação mais breves (CONCEIÇÃO & ABREU, 2021). Já no SNC, o vírus multiplica-se e, então, desloca-se pelos nervos periféricos até as glândulas salivares e alguns outros órgãos, o que explica alguns dos sintomas da doença que serão abordados mais adiante. Nas glândulas salivares, ocorrerá novamente replicação e excreção viral na saliva, possibilitando que o infectado contamine novas vítimas.

Manifestações clínicas

Pacientes infectados pela raiva podem ter uma grande variedade de apresentações clínicas. A chamada raiva clássica, forma de apresentação mais comum da doença, pode ser dividida em cinco etapas progressivas e debilitantes: incubação, pródromos, fase neurológica aguda, coma e morte. Muito dificilmente o paciente escapará dessa progressão típica da doença, e quase que em sua totalidade acabam indo a óbito (FRANTCHEZ & MEDINA, 2018). A seguir são abordadas, detalhadamente, cada fase clínica da raiva.

Fase 1: incubação

O tempo de incubação da raiva, como já mencionado anteriormente, é muito variável e fatores como o local de inoculação do vírus (local da mordedura) podem aumentar ou diminuir esse tempo. O mais comum é que ocorra de um a três meses, mas já foram relatados casos em que a fase de incubação ficou dentro da faixa de poucos dias até vários anos.

Fase 2: pródromos

Pródromo é o termo utilizado na medicina para determinar um sinal ou um grupo de sintomas que pode indicar o início de uma doença antes que sintomas específicos da enfermidade em questão surjam. No caso da raiva, os pródromos têm duração média de dois a dez dias. Febre, cefaleia, mal-estar, irritabilidade, náuseas e vômitos são os sintomas gerais mais comuns dessa fase. No local de inoculação do vírus também foram relatados sintomas como parestesias, dor neuropática e prurido.

Fase 3: fase neurológica aguda

Nessa fase, o vírus chega ao SNC e a outros órgãos e tecidos, caracterizando uma progressiva disfunção neurológica no paciente. Aqui aparecem, pela primeira vez, alguns dos sinais e sintomas mais clássicos da raiva, como hipersalivação, sudorese excessiva, instabilidade hemodinâmica e arritmias cardíacas. A fase costuma durar em média até 7 dias. A fase neurológica aguda pode apresentar-se como raiva encefalítica ou raiva paralítica. A raiva paralítica, que representa cerca de 20% das formas de apresentação da fase neurológica aguda, caracteriza-se, como o próprio nome já diz, pela paralisação da extremidade do sítio de inoculação

do vírus, podendo evoluir para tetraplegia e consequentemente à incontinência urinária e fecal. Na raiva encefalítica, responsável por 80% das apresentações nessa fase, é onde teremos os sinais e sintomas mais clássicos da doença: salivação excessiva, aerofobia e hidrofobia, esses dois últimos devido a espasmos faríngeos e laríngeos quando o paciente tenta beber água. Curiosamente, devido a esse fato, a raiva também é conhecida como hidrofobia (medo da água) em algumas regiões e por algumas pessoas, mas esse sinal clínico de repulsa a água não se deve a um medo em si, mas, como já mencionado, a espasmos dos músculos da garganta devido a uma irritabilidade da área cerebral responsável pela deglutição e respiração, o que faz com que o paciente não consiga se hidratar ou se alimentar por via oral.

Fase 4: coma

Fase gerada pelo progressivo dano nas regiões do hipotálamo e do tronco cerebral, sendo caracterizada pela insuficiência de múltiplos órgãos e instabilidade autonômica.

Fase 5: morte

Por ser uma doença que acomete vários órgãos e tecidos, a causa da morte costuma ser multifatorial, destacando-se, porém, as alterações patológicas no sistema cardiovascular, principalmente insuficiência cardíaca, e no sistema respiratório, como hipóxia e depressão respiratória. Outro sinal característico da chegada e instalação dessa fase final é a hematêmese (vômito com sangue), que acomete cerca de 60% dos pacientes.

Existe também uma forma de apresentação alternativa da doença, conhecida como raiva não clássica, onde alguns sinais e sintomas descritos acima podem não aparecer durante a evolução do quadro. Dor neuropática, dor radicular, déficit motor ou sensitivo e movimentos coreiformes podem estar presentes, evoluindo com alucinações e convulsões.

Diagnóstico

No animal, o diagnóstico geralmente é realizado por análise do tecido cerebral do mesmo, por meio de PCR, anticorpos fluorescentes contra o vírus da raiva ou por coloração histológica dos corpúsculos de Negri localizados no citoplasma de neurônios hipocampais. Apesar de a cultura celular também ser um método diagnóstico efetivo, não costuma ser utilizada na prática em razão de sua demora, contrariando a rápida tomada de decisão quanto à administração ou não da vacina que é necessária nesse caso (LEVINSON, 2016). O diagnóstico em humanos se baseia em dois pilares fundamentais: a presença dos sinais e sintomas clássicos da doença, já comentados acima, e a informação epidemiológica sobre a exposição em si, aliando dados como casos da doença na região, situação do acidente, dados relativos ao animal envolvido, entre outros. Para o diagnóstico definitivo, existem diversas ferramentas disponíveis, como por exemplo busca do antígeno viral, isolamento viral, anticorpos neutralizantes em soro e líquido cefalorraquidiano (LCR) e biologia molecular (PCR). Porém, nenhuma é capaz de detectar a doença antes do início da fase clínica (FRANTCHEZ & MEDINA, 2018), salientando, portanto, a importância do detalhamento dos sinais e sintomas do paciente durante a anamnese e o exame físico, visando tomar as medidas definitivas o mais rápido possível (muitas vezes sem a prova laboratorial definitiva em mãos). Em relação aos exames de imagem, a ressonância magnética pode ser útil para detectar alterações cerebrais, corroborando para o diagnóstico definitivo e início do tratamento.

Tratamento

Pela agressividade e altíssima letalidade da raiva, não é comum falar em um tratamento que vise a cura nesse caso. No mundo, há cerca de 70 mil registros de casos da doença, e apenas cinco desses sobreviveram, mas, mesmo assim, com sequelas gravíssimas. O protocolo atual de atendimento para pacientes acometidos por essa enfermidade tem por objetivo impedir que o vírus chegue ao sistema nervoso, visto que antes disso o quadro ainda é reversível e o paciente pode ser salvo na maioria dos casos. Depois que o vírus adentra o sistema nervoso, as medidas tomadas costumam ser paliativas, objetivando menor sofrimento do paciente em seus últimos dias. Nesse caso, as medicações administradas são sintomáticas e não curativas (FRANTCHEZ & MEDINA, 2018).

No quadro clássico de atendimento de pacientes vítimas de mordeduras ou arranhaduras, este vai procurar o atendimento médico pouco tempo após o acidente, o que nos dá tempo hábil para a instituição do protocolo adequado. Se o paciente puder acompanhar o comportamento do animal (cão ou gato) nos próximos dias (é dono dele ou é o animal de estimação de um vizinho, por exemplo) a conduta inicial pode ser apenas realização de lavagem da lesão, além de observação da conduta do animal nos próximos 10 dias. É muito importante nesse caso orientar o paciente para que seja observada qualquer alteração no comportamento do animal (irritabilidade, agressividade, salivação excessiva, desaparecimento, morte) devendo-se nesse caso procurar atendimento médico novamente e realizar o protocolo de profilaxia pós-exposição. Se após os 10 dias não houver nenhum sinal de alarme quanto à conduta do animal, pode-se encerrar o caso sem a necessidade de profilaxia. Por outro lado, caso o animal em questão não seja passível de observação, devemos avaliar o acidente e instituir medidas profiláticas com vacina ou soro + vacina, a depender da extensão e localização do ferimento. Geralmente, mordeduras ou arranhaduras em mucosas, no segmento cefálico, em mãos ou em pés, de larga extensão e/ou profundas em qualquer área corporal, assim como lambeduras de lesões profundas ou de mucosas classificam o acidente como grave, necessitando de realização de lavagem associada à administração de soro antirrábico e vacina antirrábica. Já mordeduras ou arranhaduras superficiais em tronco e membros (excluindo mãos e pés) e lambeduras de lesões superficiais classificam o acidente como leve, devendo ser realizada lavagem associada à administração de vacina antirrábica, nesse caso não sendo necessário o soro. Caso o acidente seja com mamíferos domésticos de interesse econômico (bovídeos, equídeos, caprinos, suínos e ovinos), deve-se sempre classificar o incidente como leve ou grave e instituir medida de acordo, não podendo ser realizada, nesse caso, apenas a lavagem do ferimento e observação do animal por 10 dias, mesmo que o animal seja passível de observação. Se o acidente envolver animal silvestre, a conduta será sempre lavagem e administração de vacina + soro, sem necessidade, nesse cenário, de classificar o acidente como leve ou grave. É importante lembrar também que em contatos indiretos com animais (tocar, alimentar, lambedura em pele íntegra ou contato de pele íntegra com secreções ou excreções) não está indicada profilaxia com soro e/ou vacina, sendo necessária apenas a lavagem.

A exceção nesse cenário está para contatos indiretos com morcegos, sendo que, nesse caso, realiza-se lavagem associada com administração de soro e vacina. É válido mencionar que não se deve realizar sutura em ferimentos por mordedura. Se a ferida for muito extensa ou profunda, com exposição de tecidos e estruturas profundas, pode ser realizado um ponto para a

aproximação das bordas da ferida, visando uma cicatrização por segunda intenção. Em relação à vacina antirrábica, nos casos em que ela está devidamente indicada, deverá ser aplicada por via IM, no músculo deltoide ou vasto lateral da coxa em crianças menores de 2 anos, na dose de 0,5mL ou 1,0 mL, dependendo do laboratório produtor. Deverão ser realizadas quatro doses da vacina, nos dias 0, 3, 7 e 14.

Em relação ao soro, temos duas opções disponíveis: o soro antirrábico (SAR) e a imunoglobulina humana antirrábica (IGHAR). Independentemente do tipo escolhido ou disponível, o soro deve ser administrado no dia 0. Caso não esteja disponível, deve ser utilizado o mais precocemente possível até o 7º dia após a aplicação da 1ª dose da vacina, sendo que depois desse período ele passa a ser contraindicado. A infiltração do soro deve ser feita dentro ou ao redor da lesão. Se não for possível aplicar todo o volume no local, o restante deve ser feito via IM, respeitando o volume máximo de cada grupo muscular mais próximo da lesão. Referente a doses, utiliza-se 40 UI/kg de peso corporal no SAR e 20 UI/kg de peso corporal no IGHAR.

Profilaxia

A profilaxia pré-exposição (antes do contato de risco) é indicada geralmente para grupos de risco para infecção (veterinários, cuidadores de animais e trabalhadores de laboratórios que manipulam o vírus em questão). Também devem considerar a profilaxia de pré-exposição pessoas que viajarão para áreas endêmicas da doença, onde a circulação do vírus ainda é relativamente alta (FRANTCHEZ & MEDINA, 2018). É importante lembrar que a realização da profilaxia pré-exposição não elimina a necessidade de profilaxia pós-exposição no caso de um acidente e possível contaminação, apenas simplifica o esquema necessário. A técnica de profilaxia pré-exposição baseia-se na aplicação de três doses de vacina por via intradérmica ou intramuscular, nos dias 0, 7 e 28. Além disso, grupos de risco que mantêm contato constante com o vírus da raiva devem realizar a titulação de anticorpos antirrábicos a cada 6 meses, com um reforço vacinal sempre que a titulação estiver abaixo de 0,5 UI/ml (MOTA *et al*., 2016).

Caminhos para a cura

Um dos principais impeditivos para a cura da raiva é que atualmente não há terapia eficaz depois que o vírus atinge o SNC, pois tanto vacinas como soros disponíveis não penetram a barreira hematoencefálica. Estudos em ratos tentam aumentar a permeabilidade da BHE para que as medidas terapêuticas possam agir.

Apesar de ter se notado um aumento na sobrevida destes ratos durante o estudo, levantou-se dúvidas sobre a segurança e o comprometimento da integridade do SNC durante a realização do protocolo. Outra opção promissora são os anticorpos biespecíficos, que, teoricamente, seriam capazes de atravessar a BHE e neutralizar o vírus da raiva no SNC, porém, ainda faltam estudos que comprovem tal teoria (CONCEIÇÃO & ABREU, 2021).

CONCLUSÃO

Por ser uma doença de altíssima letalidade e 100% prevenível, é de vital importância que a comunidade tenha consciência das medidas a serem tomadas em casos de possível infecção pelo vírus. Como ainda não há, no momento, uma terapia curativa disponível, o foco na clínica deve ser em medidas preventivas, tanto pré como pós-exposição, porém, sem deixar de lado as pesquisas que buscam um tratamento seguro e resolutivo para a raiva neurológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, B.F.M.C. *et al*. Tratamento antirrábico humano pós-exposição em relação à situação epidemiológica da doença. Ciência e Saúde Coletiva, v. 24, p. 315, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde divulga novos documentos com orientações sobre a raiva. Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/julho/ministerio-da-saude-divulga-novos-documentos-com-orientacoes-sobre-a-raiva. Acesso em: 24 ago. 2024.

CONCEIÇÃO, P. & ABREU, C. Raiva humana: optimização da prevenção e caminhos para a cura. Acta Medica Portuguesa, v. 33, 2019. doi: 10.20344/amp.10657.

DUARTE, N.F.H. *et al*. Epidemiology of human rabies in the state of Ceará, Brazil, 1970 to 2019. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 30, e2020354, 2021.

ESTIMA, N.M. *et al*. Descrição das notificações de atendimento antirrábico humano para profilaxia pós-exposição no Brasil, 2014-2019. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 31, 2022. doi: 10.1590/S2237-96222022000200002.

FRANTCHEZ, V. & MEDINA, J. Rabia: 99,9% mortal, 100% prevenible. Revista Médica del Uruguay, v. 34, p. 164, 2018. doi: 10.29193/rmu.34.3.5.

LEVINSON, W. Microbiologia médica e imunologia. 13 ed. São Paulo: Editora AMGH, 2016.

MOTA, R.S.S. *et al*. Perfil da profilaxia antirrábica humana pré-exposição no estado do Rio Grande do Sul, 2007-2014. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 25, p. 511, 2016. doi: 10.5123/S1679-49742016000300007.

NEIVA, J.C. *et al.* Resumo: raiva com mapa mental - ligas. SanarMED, 2020.

VARGAS, A. *et al*. Raiva humana no Brasil: estudo descritivo, 2000-2017. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 28, e2018275, 2019. doi: 10.5123/S1679-49742019000200001.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 21

HTLV: ASPECTOS VIROLÓGICOS, FISIOPATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

YARA REBECA ARAÚJO DOS SANTOS[1]
LAIANE KELLY CHAVES DE SOUZA[1]
LAURA CAVALHEIRO VALÉRIO[1]
ANA LAURA DE SOUZA GONÇALVES[1]
MARÍLIA DIAS BEZERRA SANTOS[1]
DANTON DANTAS ARAGÃO[1]
TIAGO LANDIM D'AVILA[2]

1. Discente - Medicina do Centro Universitário UNIME em Lauro de Freitas
2. Docente - Medicina do Centro Universitário UNIME em Lauro de Freitas.

Palavras-chave
HTLV; Retroviroses; Fisiopatogenia.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.21

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O HTLV (do inglês, *human T-cell lymphotropic virus*) pertence à mesma família do HIV, apresentando similaridade genômica, mas imunopatologia e consequências clínicas distintas. A patogenia do HTLV é complexa e não é totalmente elucidada. Este vírus tem a capacidade de promover uma proliferação exacerbada de linfócitos T, cuja ativação é desencadeada pelo aumento de interleucinas do perfil Th1. Esse processo resulta em células com deficiências gênicas associadas à imortalização e a neoplasias, podendo desencadear diversas patologias clínicas.

Estima-se que de 15 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus linfotrópico de células T humanas no mundo. A transmissão ocorre por três vias: vertical, sexual e sanguínea. Embora a maioria dos pacientes infectados se apresentem de forma assintomática, alguns desenvolvem doenças graves e progressivas comprometendo negativamente sua capacidade funcional e qualidade de vida. Este vírus está associado a manifestações, como mielopatia, leucemia e linfoma de células T, polimiosite, miosite, fibromialgia, acometimento oftalmológico, dermatite infecciosa, artrite, sinovite e doenças infecciosas e parasitárias. Para a confirmação do diagnóstico dessa infecção, é realizado o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), necessitando da confirmação com o teste *Western blotting*. Em relação ao tratamento, os pacientes sintomáticos devem ser tratados de acordo com o grau de comprometimento e associações.

Em face à morbidade associada às manifestações clínicas do HTLV, o controle dessa infecção depende de estratégias preventivas voltadas para evitar a transmissão. Assim, o presente estudo objetivou aprofundar o conhecimento sobre as características epidemiológicas, patológicas e clínicas da infecção por HTLV, além de discutir as abordagens diagnósticas e terapêuticas existentes, contribuindo para o aprimoramento das práticas de manejo clínico e das políticas de saúde pública.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura, com diversas fontes, realizada no período de junho de 2023 a junho de 2024, nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e BVS. Foram utilizados os descritores: Infecções por HTLV-1; Infecções por HTLV-2; Saúde Pública. A seleção abrangeu estudos que abordavam os aspectos epidemiológicos da infecção pelo HTLV, bem como aspectos fisiopatológicos, virais, de diagnóstico e tratamento. O uso de múltiplos idiomas (inglês, espanhol e português) permitiu a inclusão de estudos em diferentes línguas, evitando assim a exclusão de informações relevantes. A comparação dos dados obtidos de diferentes fontes possibilitou uma análise mais abrangente e consistente. Com essa abordagem metodológica, almeja-se fornecer um panorama completo e atualizado sobre a infecção pelo HTLV, contribuindo para o embasamento de políticas de saúde e o direcionamento de ações de prevenção e controle dessa infecção. Os resultados foram apresentados de maneira descritiva, organizados em categorias temáticas que tratam de: aspectos virológicos e transmissão, fisiopatogenia e manifestações clínicas, mielopatia associada ao HTLV, leucemia/linfoma de células T do adulto, polimiosite, miosite por corpúsculos de inclusão de fibromialgia, fibromialgia, disfunção erétil e sintomas urinários, acometimento oftalmológico das glândulas lacrimais e salivares, dermatite infecciosa, artrite e sinovite, doenças infecciosas e parasitárias e gravidez e HTLV.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos virológicos e transmissão

O HTLV é um vírus de RNA de fita simples, também chamado de vírus linfotrópico de células T humana devido a sua capacidade de infectar e matar as células do sistema imune, como os linfócitos TCD4+ e TCD8+; consequentemente, tende a gerar certa disfunção imunológica (COTRIM & YAMASHIRO, 2015).

É importante ressaltar que esse vírus possui quatro facetas: HTLV-1 (subtipo causador de mais doenças associadas), HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4. O HTLV-1 e HTLV-2 são os subtipos que recebem maior atenção dos pesquisadores e foram descobertos em 1980 e 1982, respectivamente, em pacientes com enfermidades no sistema imunológico. Já o HTLV-3 e HTLV-4 são subtipos de descoberta mais recente, em 2005, de forma isolada e em populações da África Central que tinham contato com primatas e cujo potencial patogênico ainda não foi esclarecido (COTRIM & YAMASHIRO, 2015).

O HTLV-1 e HTLV-2 fazem parte da família Retroviridae e apresentam uma similaridade genética muito grande, cerca de 65%, o que dificulta a distinção diagnóstica nos testes sorológicos de triagem. Sabe-se que o HTLV-1 é o patógeno humano mais oncogênico, sendo o agente causador de doenças como leucemia-linfoma de células T do adulto (ATL), bem como a mielopatia associada ao HTLV-1, por exemplo. Sua viremia é extremamente baixa quando comparada à infecção por HIV.

Embora haja essa semelhança, os subtipos genômicos desse vírus têm procedência geográfica diferente, como por exemplo os subtipos de HTLV-1, os quais são separados em seis outros tipos: A, mais cosmopolita, endêmico na Europa, sul da América do Norte e Caribe, por exemplo; B, D e F, comuns na África Central; C, na Melanésia, uma região na Oceania, e E, comum na África central e setentrional. De forma análoga, o HTLV-2 também possui subtipos A e B. No Brasil, há maior prevalência de HTLV-2A com variações, em que se propõe uma nova denominação 2C, a qual ainda não é aceita. Os vírions do HTLV-1 e HTLV2 possuem partículas esféricas que se multiplicam por brotamento direto nas superfícies das células infectadas (COTRIM & YAMASHIRO, 2015). Seu envelope glicoproteico é constituído por multímeros de proteínas p21 e gp46.

Além disso, seus genomas são constituídos por duas moléculas de fita simples de RNA em espiral com polaridade positiva, aproximadamente 9 mil nucleotídeos e sete regiões genômicas: LTR-5', gag, pro, pol, env, pX e LTR-3 e, dessa maneira, cada um desses genes têm uma função específica. Vale ressaltar o papel da região pX, uma vez que, por meio dela, é possível distinguir o HTLV dos demais retrovírus pela codificação de proteínas regulatórias com quatro fases de leituras abertas: pX-I e pX-II, codificadoras das proteínas p12 e p30; pX-III, que contém o gene rex, codificador da proteína p27; pX-IV, que contém o gene tax e codifica a proteína p40 (COTRIM & YAMASHIRO, 2015).

Sabe-se o papel importante das proteínas Rex e Tax na regulação da expressão e da replicação do vírus, bem como o envolvimento da Tax na patogênese da infecção (COTRIM & YAMASHIRO, 2015). O fator HTLV-1 bZIP também é um segmento gênico do vírus HTLV que vale ser considerado, por seu papel no desenvolvimento das neoplasias hematológicas associadas à infecção, bem como as regiões LTR, as quais reconhecem os sinais para que haja síntese e processamento de DNA e RNA virais.

O ciclo de replicação viral é descrito em duas etapas. Na primeira fase, é possível notar a ligação e entrada do core viral no citoplasma

da célula-alvo e na segunda fase é possível acompanhar a translocação do DNA complementar para o núcleo da célula hospedeira, bem como sua integração ao genoma celular e sua transformação para DNA proviral ou provírus (COTRIM & YAMASHIRO, 2015). Ao aprofundar sobre as fases de replicação, observa-se o tropismo preferencial do HTLV-1 para linfócitos TCD4+, enquanto que o HTLV-2 infecta linfócitos CD4+ e CD8+, cuja preferência é mais predominante nesse último (COTRIM & YAMASHIRO, 2015). A maneira pela qual ocorre a invasão celular se dá pelo contato direto célula a célula por meio da sinapse virológica em vez que vírions livres no plasma, a invasão de células-alvo também ocorre com a participação de moléculas de superfície, como a GLUT-1, cuja glicoproteína foi marcada como receptora do envelope do HTLV-1.

Com a entrada do vírus na célula e a liberação de RNA viral no citoplasma celular, há a transcrição reversa, por meio da enzima transcriptase reversa, e a sintetização da nova molécula de DNA (COTRIM & YAMASHIRO, 2015). Com isso, o novo DNA encaminha-se para o núcleo da célula-alvo e integra-se ao genoma celular, onde passa a ser chamado de DNA proviral ou provírus, como supracitado.

Já na segunda fase, há a ação do provírus na expressão do genoma viral integrado para a formação transcricional do RNA viral, mediado pela RNA polimerase celular. Tal replicação viral pode ocorrer por replicação infecciosa, em que a reexpressão do provírus integrado forma um vírion intracelular ou nas replicações mitóticas celulares conduzidas pela célula hospedeira. Dessa maneira, há alta estabilidade genética viral (FREEDMAN *et al.*, 2022). Associado a tais fatos, há a ação dos genes tax e rex, os quais atuam como ativador transcricional e regulador do *splicing* do RNAm viral, respectivamente (COTRIM & YAMASHIRO, 2015). Tudo isso resulta em produtos gênicos virais com expressão transitória, o que camufla esse vírus para o sistema imune do hospedeiro.

É importante ressaltar que, também nessa fase, há a encapsidação do genoma gerando o vírus montado e a ligação entre o nucleocápside com a membrana celular e, com isso, é possível a liberação das partículas virais por brotamento (FREEDMAN *et al.*, 2022). Dessa forma, devido à ação proteolítica em proteínas precursoras da estrutura viral, há a configuração definitiva das partículas. É imprescindível considerar a diferença entre o HIV e a infecção viral por HTLV-1 e HTLV-2, em que no segundo não ocorre a replicação viral significativa *in vivo*, ou seja, para que se desenvolva a carga proviral, é preciso ação das células infectadas, nesse caso, as células T (COTRIM & YAMASHIRO, 2015).

Enquanto o ciclo de vida entre o HTLV-1 e HTLV-2 e o HIV são diferentes, as maneiras de transmissão são análogas, o que gera fatores de risco muito semelhantes às populações que se sobrepõem em termos de exposição. Todavia, a eficiência de transmissão do HIV é melhor que do vírus HTLV. Dessa forma, a transmissão se dá de forma vertical, sexual e transmissão sanguínea (COTRIM & YAMASHIRO, 2015). A saber, a transmissão vertical, aquela cujo contato mães infectadas por HTLV-1 podem transmitir o vírus para seus filhos, pode ocorrer via transplacentária, mas, principalmente, via aleitamento, em que há o transporte de linfócitos infectados pela amamentação, sendo mais frequente quando há maior tempo de aleitamento e menos comum nos casos de lactentes amamentados com mamadeira (FREEDMAN *et al.*, 2022).

A transmissão sexual acontece em altos números principalmente em profissionais do sexo, pacientes ambulatoriais que participam do manejo de infecções sexualmente transmissíveis e

entre homens que fazem sexo com homens (COTRIM & YAMASHIRO, 2015). Quando em relações heterossexuais, é mais comum que a transmissão seja do homem para a mulher e em parcerias sexuais mais longas. Vale ressaltar que há maior risco em parceiras em climatério, uma vez que, devido a essa fase, há uma certa perda de barreiras naturais da mucosa genital feminina.

Outrossim, há evidências de que uma alta carga viral circulante também é um fator determinante para tal transmissão, isso porque há presença de vírus em secreções como sêmen e muco vaginal. Outro ponto importante são os anticorpos antitax, marcadores de replicação viral que também estão associados à transmissão sexual dos vírus (FREEDMAN *et al.*, 2022).

Na transmissão sanguínea, observa-se certa quantidade de contaminação via transfusão de hemocomponentes celulares, principalmente em região endêmica para as infecções de HTLV-1 e HTLV-2 (COTRIM & YAMASHIRO, 2015). É possível que esse tipo de transmissão também ocorra por meio do compartilhamento de seringas e dispositivos de punção contaminados para uso de drogas endovenosas, sendo esse tipo de contaminação sanguínea a principal. Vale lembrar que, mesmo sendo a principal forma de contaminação por transmissão sanguínea, o risco de adquirir o vírus em acidentes com perfurocortantes é baixo, restrito apenas a agulhas contaminadas, já que nesses casos há baixa carga proviral.

Fisiopatogenia

Quanto à patogênese, os diferentes tipos virais apresentam fatores específicos para seu desenvolvimento envolvendo proteínas transativadoras pleiotrópicas específicas, por exemplo TAX-1 (HTLV-1) e TAX-2 (HTLV-2), e produtos gênicos antisense do genoma proviral, por exemplo, HBZ (HTLV-1) e APH-2 (HTLV-2), entre outros. Esses fatores possuem semelhanças e diferenças que provavelmente caracterizam a patogenicidade do vírus e as manifestações decorrentes da infecção (MARTINEZ *et al.*, 2019).

Sobre a patogenia, seu mecanismo ainda não é totalmente compreendido. Na infecção por HTLV-1, as proteínas TAX e o Basic Leucine Zipper Fator (HBZ) são importantes para a infectividade. A TAX é um antígeno imunodominante que atua na transativação gênica e desregulação da resposta imune, ao conduzir a estimulação da proliferação e sobrevivência de células T efetoras e de memória e, além disso, a supressão da diferenciação de células T reguladores, impactando na capacidade de uma resposta imunológica específica (BRITES; CARLOS *et al*, 2021).

Isso faz com que o HTLV-I seja, por exemplo, o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T do adulto e da paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV-I. Além de também estar às artropatias, polimiosites, uveítes, dermatite infectiva, síndrome de Sjögre, entre outras condições clínicas. As diversas manifestações clínicas vão ocorrer conforme o tipo e a proporção da resposta imune do hospedeiro para os antígenos do HTLV-I, bem como do local ou órgão cuja reação inflamatória acontece (SANTOS & LIMA, 2005).

Manifestações clínicas

O HTLV-I é considerado um vírus com pouca patogenicidade visto que menos de 5% dos infectados desenvolvem doenças graves associadas a esta infecção (SIQUEIRA *et al.*, 2009). A maioria das pessoas infectadas com esse vírus são portadores assintomáticos da doença. Assim, é estimado que apenas 3 a 5% das pessoas infectadas pelo HTLV-1 apresentarão um quadro sintomático (CHANG *et al.*, 2014).

As manifestações clínicas mais evidentes é a incapacidade motora progressiva, distúrbios geniturinários e disfunção erétil (ORGE *et al.*, 2009) que podem se agravar gradualmente e causar ao portador da doença uma dependência total para o desenvolvimento de atividades diárias, como alimentação, asseio e higiene pessoal (troca de fraldas, banho, dentre outras atividades) (GARCIA & HENNINGTON, 2019) que impactam o cotidiano e a qualidade de vida do indivíduo (ORGE *et al.*, 2009).

Outrossim, algumas pessoas podem vir a desenvolver sintomas mais graves como manifestações neurológicos degenerativos, como, por exemplo, paraparesia espástica tropical, além da miolopatia associada ao HTLV-1, leucemia e linfoma. Apesar dessas doenças hematológicas e neurológicas serem as mais associadas aos casos sintomáticos de infecção pelo HTLV-1, este já foi associado a outras doenças, como artrite, dermatite, uveíte, tireoidite, síndrome de Sjögren, cistite crônica, polimiosite, carcinoma, tuberculose e estrongiloidíase (LOPES & PROIETTI, 2008).

Mielopatia associada ao HTLV

A mielopatia associada ao vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) é uma doença neurodegenerativa crônica que afeta a medula espinhal. A infecção pelo HTLV-1 pode levar a uma resposta imune desregulada, causando inflamação e dano ao tecido nervoso, para que o sistema nervoso central seja afetado, o vírus precisa ser capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. A mielopatia associada ao HTLV-1, também conhecida como paraparesia espástica tropical (TSP/HAM), resulta em sintomas como fraqueza muscular progressiva, espasticidade e disfunções vesicais e intestinais.

A patogênese da TSP/HAM envolve uma complexa interação entre o vírus, as células do sistema imunológico e as células nervosas. O HTLV-1 infecta principalmente linfócitos T CD4+, levando à ativação crônica dessas células e à produção de citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas promovem a infiltração de células imunológicas na medula espinhal, resultando em inflamação crônica e dano neuronal. Estudos indicam que a carga viral elevada está correlacionada com a gravidade da doença, sugerindo que o controle da replicação viral pode ser crucial para o manejo da TSP/HAM (SANTOS & LIMA, 2005).

Os sintomas da TSP/HAM geralmente se desenvolvem lentamente, podendo levar anos para se manifestar após a infecção inicial pelo HTLV-1. A fraqueza progressiva das pernas é um sintoma típico, acompanhada de rigidez muscular e espasticidade. Pacientes também podem experimentar disfunções urinárias, como incontinência ou retenção urinária, bem como problemas intestinais. A dor lombar e nas pernas é comum, devido à inflamação e ao dano aos nervos. O diagnóstico precoce é fundamental para a intervenção e manejo adequado, embora atualmente não exista cura para a doença (OLINDO *et al.*, 2005).

O tratamento da mielopatia associada ao HTLV-1 é predominantemente sintomático e de suporte. Terapias imunomoduladoras, como corticosteroides e interferon-alfa, têm sido utilizadas para reduzir a inflamação e a progressão da doença, embora com resultados variados. A fisioterapia é essencial para manter a mobilidade e prevenir contraturas musculares. O manejo da dor neuropática pode envolver o uso de analgésicos, anticonvulsivantes e antidepressivos. A pesquisa continua a buscar terapias mais eficazes que possam controlar a replicação viral e modular a resposta imunológica (PEREIRA & MESQUITA, 2015).

Leucemia/linfoma de células T do adulto

O linfoma de células T do adulto (LTA) é caracterizado por ser uma neoplasia periférica de células T associada à infecção crônica pelo vírus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1), tendo um curso deveras lentificado e variável (MATSUOKA *et al.*, 2022) e, muito frequentemente, tem um perfil altamente agressivo. É importante considerar que sua incidência pode variar, sendo mais comum em diversas ilhas do sudoeste do Japão, na bacia do Caribe, na África ocidental, no Peru, no nordeste do Irã e na porção sudeste dos Estados Unidos, sendo que a maioria dos pacientes afetados vive ou é originária dessas áreas (FREEDMAN *et al.*, 2022).

Pode-se classificá-la a partir de sua apresentação clínica, prognóstico e necessidade tratamento: a) crises agudas, cujos pacientes cursam com sintomas sistêmicos como organomegalia, linfadenopatia, altos níveis de células malignas circulantes e nível elevado de lactato desidrogenase, por exemplo; b) tipo de linfoma, o paciente pode cursar com variante linfomatosa em 20% dos casos, geralmente, em que há linfadenopatia proeminente sem desenvolvimento sanguíneo; c) cronicidade, em que os pacientes cursam com lesões cutâneas, linfadenopatia leve e leucocitose com linfocitose absoluta e cujo prognóstico é ruim, semelhante ao das variantes aguda; d) latência, que conta com pacientes assintomáticos, os quais podem apresentar lesões cutâneas e/ou pulmonares frequentes, porém, com contagem normal de linfócitos e menos de 5% de células neoplásicas circulantes, por exemplo (MATSUOKA *et al.*, 2022); e) tumor cutâneo primário, sendo esse um subtipo diferente, o qual apresenta lesões cutâneas com tumores de crescimento rápido, porém, é menos agressivo que os tipos agudos ou linfoma, mas mais agressiva que o tipo crônico/latente; f) hipercalcemia, a qual tem índice de apresentação diferente entre as variantes da LTA, cujos pacientes podem cursar com disfunção renal ou distúrbios neuropsiquiátricos, podem ser proeminentes entre as características clínicas apresentadas; g) imunossupressão em que há maior risco de desenvolvimento de doenças oportunistas, como pneumonias e meningite (FREEDMAN *et al.*, 2022).

A morfologia das células tumorais e os órgãos envolvidos são bastante variáveis e podem incluir sangue periférico e medula óssea, gânglios linfáticos e pele. O sangue periférico de casos leucêmicos é mais característico na LTA, onde é encontrado linfócitos de tamanho médio com cromatina condensada e núcleos hiperlobados. Majoritariamente, há uma pequena proporção de células semelhantes a blastos com citoplasma profundamente basofílico, mas nem todas as células LTA apresentam atipia morfológica. Já nos gânglios linfáticos, é comum apresentação de certo apagamento arquitetônico difuso das células, mesmo que no início da doença tais células acumulem-se preferencialmente nas áreas de células T ou sinusoides do nódulo. Mais comumente, as células neoplásicas são de tamanho médio a grande com pleomorfismo nuclear; o citoplasma é anfofílico, basofílico ou pálido. Células semelhantes a Reed-Sternberg e células gigantes multinucleadas com núcleos contorcidos ou cerebriformes podem estar presentes, causando uma semelhança com o linfoma de Hodgkin; muito raramente, o tumor pode ser composto por células linfoides de pequeno tamanho com pleomorfismo nuclear ou pode assemelhar-se ao linfoma anaplásico de grandes células (FREEDMAN *et al.*, 2022).

Sabe-se que a origem da célula maligna na LTA é um vírus linfotrópico T humano, tipo I

(HTLV-I) infectado com linfócito T CD4+ maduro. Em um subconjunto de casos, as células tumorais expressam o fator de transcrição FoxP3, um marcador de células T reguladoras imunossupressoras (Tregs). Dessa maneira, para fins de diagnóstico, os casos suspeitos devem ser corados para CD3, CD4, CD7, CD8 e CD25, no mínimo. É importante considerar que as células tumorais expressam antígenos associados às células T, como CD2, CD4 e CD5, mas geralmente não possuem CD7 e podem exibir fraca expressão de CD3, por exemplo. A maioria dos casos é CD4 + e CD8, enquanto os casos raros são CD4-/CD8+ ou CD4+/CD8+. O CD25 é expresso na maioria dos casos, assim como o CD52 (FREEDMAN *et al.*, 2022).

Pacientes com leucemia-linfoma de células T adultas (LTA) de tipo agudo, linfomatoso ou crônico desfavorável progridem rapidamente sem tratamento e têm sobrevida global mediana medida em meses. Vale ressaltar que tais células tumorais têm resistência intrínseca à maioria dos agentes quimioterapêuticos, o que, em consonância ao imunocomprometimento desses pacientes, contribui para dificuldade severa de tratamento desses casos (MATSUOKA *et al.*, 2022).

Sobre o tratamento, é importante realizar uma avaliação que inclua história e exame físico, exames laboratoriais de triagem, exame de medula óssea, punção lombar, avaliação da função cardíaca e exames de imagem. Mesmo assim, o tratamento destas variantes tem sido um desafio, uma vez que as células tumorais têm uma resistência intrínseca à maioria dos agentes quimioterapêuticos e porque os pacientes têm um estado imunocomprometido subjacente associado à sua infecção pelo HTLV-1. A imunidade mediada por células está prejudicada em pacientes com LTA, enquanto a imunidade humoral permanece intacta. Além disso, o tratamento de pacientes com LTA requer muita atenção às possíveis complicações que, embora esperadas nesses quadros, ainda são preocupantes, como infecções oportunistas, hipercalcemia e síndrome de lise tumoral (MATSUOKA *et al.*, 2022).

Polimiosite

A polimiosite é uma doença inflamatória crônica que afeta os músculos esqueléticos, causando fraqueza muscular simétrica, especialmente nos músculos proximais dos membros. Estudos, como Leon-Monzon *et al.* (1994), demonstraram uma predominância de linfócitos CD8 no endomísio, junto a macrófagos e linfócitos CD4 no infiltrado que circunda as fibras musculares saudáveis, afetando o complexo principal de histocompatibilidade classe I (MHC-I). Adicionalmente, foi observado que o vírus HTLV-I não penetra nas fibras musculares, mas nos macrófagos endomisiais. Esses achados indicam que a polimiosite associada ao HTLV-I não resulta de uma infecção direta das fibras musculares pelo vírus; os miotubos são resistentes à infecção. No entanto, um processo imunopatológico restrito, desencadeado pela liberação de citocinas (como interferon e TNF-alfa) e interleucinas-2, interfere no MHC-I, levando ao reconhecimento anômalo das células T e gerando uma resposta autoimune anormal. Esse mecanismo também está presente em outras doenças imunomediadas associadas à infecção pelo HTLV-I. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, laboratoriais, eletromiográficos e histopatológicos. O tratamento geralmente envolve o uso de corticosteroides e imunossupressores.

Miosite por corpúsculos de inclusão

A miosite por corpúsculos de inclusão é uma doença muscular inflamatória rara que se

caracteriza pela presença de inclusões vacuolares e depósitos amiloides nos músculos afetados. Diferentemente da polimiosite, a miosite por corpúsculos de inclusão tende a afetar tanto os músculos proximais quanto os distais e é frequentemente assimétrica. A associação entre HTLV-I e miosite por corpúsculos de inclusão é menos clara, mas a infecção viral pode ser um fator desencadeante. O tratamento é desafiador e muitas vezes ineficaz, com imunossupressores e terapias físicas sendo os principais enfoques.

Fibromialgia

A fibromialgia é uma condição caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, fadiga e múltiplos pontos sensíveis. Embora a etiologia da fibromialgia não seja completamente compreendida, a infecção pelo HTLV-I tem sido sugerida como um potencial fator contribuinte.

Disfunção erétil e sintomas urinários

A disfunção erétil em indivíduos infectados pelo HTLV-I é uma condição significativa que pode resultar da lesão neurológica associada à mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia espástica tropical. A mielopatia pode afetar os nervos que controlam a função erétil, levando à dificuldade em alcançar ou manter uma ereção. Estudos mostram que a disfunção erétil é frequentemente relatada devido à disfunção autonômica e à degeneração dos neurônios motores. Castro *et al.* (2007) levantam a hipótese de os sintomas urinários serem um indício precoce da mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia espástica tropical.

Os sintomas urinários em pacientes com infecção pelo HTLV-I podem incluir urgência, frequência, incontinência e dificuldade em esvaziar a bexiga. Essas manifestações são resultado da disfunção do sistema nervoso autonômico, que regula a função da bexiga. A mielopatia pode causar hiperatividade do detrusor ou uma bexiga neurogênica, levando a sintomas debilitantes que afetam a qualidade de vida.

Acometimento oftalmológico das glândulas lacrimais e salivares

A presença do HTLV-I pode causar diversos tipos de problemas oftalmológicos, tais como lesões nos vasos sanguíneos, inflamações não associadas a infecções, infecções oportunistas e crescimento anormal de células. Entre as alterações oftalmológicas mais comuns, estão a síndrome do olho seco, a uveíte associada ao HTLV-1 e a ceratite intersticial (MERLE *et al.*, 2002).

A síndrome do olho seco (SOS) é comum entre adultos que têm o HTLV-1 (MOCHIZUKI *et al.*, 1992). O olho seco ocorre quando há problemas na produção de lágrimas ou quando elas evaporam em excesso, causando danos à superfície ocular e desconforto (LEMP, 1995). Os sintomas variam e incluem sensação de corpo estranho, queimação, coceira, visão embaçada e vermelhidão nos olhos. Os sintomas pioram ao longo do dia e em condições de baixa umidade ou vento. O olho seco pode ser causado pela deficiência aquosa da lágrima ou por evaporação. Pode ser dividido em duas partes: SOS ligada à síndrome de Sjogren e SOS não ligada à síndrome de Sjogren. A síndrome de Sjogren é tradicionalmente reconhecida pelos sintomas de olhos secos, boca ressecada e dores nas articulações. É descrita como uma condição inflamatória imunomediada das glândulas do corpo (TASMAN & JAEGER, 2009; LEMP, 1995).

A uveíte é um sintoma frequente em portadores de HTLV-1, especialmente em indivíduos do sexo feminino com até 50 anos, caracterizada por infiltração celular, particularmente

no corpo vitreo, de grau moderado a intenso (MOCHIZUKI *et al.*, 1992). O infiltrado é formado por linfócitos T, CD3+, no entanto, a inflamação é decorrente da liberação de citocinas inflamatórias produzidas por células CD4+ infectadas pelo HTLV que se agrupam no olho formando o agente inflamatório. A doença se apresenta por problemas de visão, visão turva ou embaçada e afeta ambos os olhos em quase metade dos casos. Os sinais oculares podem incluir inflamação da íris, opacidades no gel vítreo, inflamação dos vasos sanguíneos da retina, hemorragias, exsudatos na retina, prurido e ardor (MOCHIZUKI *et al.*, 1992). Pacientes costumam responder bem ao tratamento com corticoides, seja por via tópica ou sistêmica, porém, a recorrência é comum após a interrupção da terapia (ROSADAS *et al.*, 2021).

A ceratite é uma inflamação da córnea que pode ter causas infecciosas ou não infecciosas. É considerada uma emergência oftalmológica e o tratamento deve ser iniciado rapidamente, especialmente no caso de ceratite infecciosa. Este quadro se manifesta por opacidades arredondadas, esbranquiçadas e indolores localizadas na camada anterior do estroma da córnea, que afetam ambos os olhos e ocorrem nas regiões periféricas. Essas alterações estão relacionadas à infiltração de linfócitos no estroma córneo (MERLE *et al.*, 2001).

Dermatite infecciosa

A dermatite infecciosa associada ao vírus linfotrópico de células T humanas do tipo I (HTLV-I) é uma condição cutânea inflamatória crônica, frequentemente observada em crianças, se manifesta com lesões eritematosas, escamosas e exsudativas, predominantemente nas áreas do couro cabeludo, face, pescoço, e região retroauricular. As lesões podem ser pruriginosas e dolorosas, muitas vezes levando a infecções secundárias devido à coçadura constante. Em alguns casos, a dermatite pode se estender para outras áreas do corpo, incluindo tronco e membros (BITTENCOURT & OLIVEIRA, 2005).

A dermatite é descrita em crianças infectadas pelo HTLV-1 desde 1966. Diante da descrição, e com a evolução dos estudos, a idade média da infecção ocorre com 2 anos de idade, além de afetar mais o sexo feminino, sendo menos grave com o avançar da idade. A apresentação dos pacientes ocorre por erupção papular, com exsudatos principalmente no couro cabeludo, orelhas, pálpebras, axilas e virilhas. Corrimento e crostas nasais aquosas também podem estar presentes. As lesões são mais exuberantes quando comparadas com outras dermatites que devem ser avaliadas como diagnóstico diferencial, como dermatite atópica e dermatite seborreica (BITTENCOURT & OLIVEIRA, 2005).

Na dermatite infecciosa, há uma infiltração significativa de linfócitos T CD4+ na pele afetada, juntamente com macrófagos e outras células inflamatórias. A liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interferon-gama e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), contribui para a inflamação crônica e a lesão tecidual. Além disso, a presença de infecções bacterianas secundárias, como *Staphylococcus aureus*, pode exacerbar a condição (BITTENCOURT & OLIVEIRA, 2005).

O diagnóstico é baseado na apresentação clínica das lesões cutâneas, história de infecção por HTLV-I e achados laboratoriais. Testes sorológicos para detecção de anticorpos contra HTLV-I são usados para confirmar a infecção viral. Biópsias de pele podem mostrar infiltração linfocítica e alterações inflamatórias características. Nesse contexto, os principais critérios para o diagnóstico da dermatite infecciosa envolvem alguns itens, como eczema do couro cabeludo, axilas, virilhas, orelha, pálpebras e

pele paranasal, rinorreia persistente e/ou lesões com crostas nasais, dermatite crônica recidiva, início na infância, soropositivo para HTLV-1. A realização de sorologia para HTLV-1 deve ser considerada em crianças com formas graves de dermatite, além da avaliação de regiões endêmicas (BITTENCOURT & OLIVEIRA, 2005).

Embora a dermatite infecciosa por HTLV-I possa ser controlada com tratamento adequado, a condição tende a ser crônica e recorrente. O tratamento consiste em antibióticos e corticosteroides, mas a recidiva é comum principalmente quando o tratamento é interrompido (WEBB *et al.*, 2013).

Artrite e sinovite (doenças reumáticas)

As manifestações clínicas articulares são muito frequentes em pacientes com HTLV. Doenças reumáticas são comumente apresentadas em pacientes infectados pelo HTLV, sendo a artrite frequentemente observada em estudos quando em comparação a pacientes não infectados. Ainda não há ampla compreensão dos mecanismos envolvidos nessa associação, inclusive busca-se investigar relação com a existência de autoimunidade (BITTENCOURT & OLIVEIRA, 2005).

Doenças reumáticas são patologias que afetam o sistema locomotor humano, podendo comprometer ossos, articulações, tendões, ligamentos e cartilagens e músculos. O reumatismo, em sua classificação geral, pode ser de condição autoimune, inflamatória e degenerativa. Existe um número limitado de estudos que avaliam a associação e são conclusivos. Há relatos da presença de proliferação celular de células infectadas pelo HTLV tanto em sangue periférico quanto no líquido sinovial. Além disso, a infecção pelo vírus parece ser fator ambiental responsável pelo início e/ou manutenção da inflamação crônica das doenças reumatológicas, pela produção de TNF, IFN-gama na mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). Por outro lado, por característica imunossupressora, pela produção de IL-10 na leucemia/linfoma de células T do adulto (LTA), é observada considerável prevalência de artrite reumatoide (AR), polimiosite e síndrome de Sjögren em pacientes portadores do HTLV. O estado imunológico dos pacientes com HAM/TSP é Th1 dominante, e pacientes com AR possuem Th1 e Th17 semelhantes. Tal aspecto pode guiar uma possível relação etiológica para o desenvolvimento das condições.

Entretanto, são necessários mais estudos para melhor esclarecimento da associação etiológica entre infecção pelo HTLV e doenças reumáticas, principalmente quanto às células infectadas e à desregulação de citocinas.

Doenças infecciosas e parasitárias (imunossupressão)

As infecções por HTLV-1 estão associadas a uma série de doenças infecciosas e parasitárias. Entre as doenças infecciosas associadas ao HTLV-1, destacam-se as coinfecções com o HIV, que podem agravar o quadro clínico dos pacientes. Estudos mostram que a coinfecção HTLV-1/HIV aumenta a carga viral do HIV e acelera a progressão para a AIDS. Isso ocorre porque a presença do HTLV-1 pode estimular a ativação celular e a replicação viral do HIV, tornando o controle da infecção pelo HIV mais difícil e exigindo um manejo clínico mais agressivo e complexo.

Além disso, o HTLV-1 está associado a uma maior susceptibilidade a infecções parasitárias, como a estrongiloidíase, causada pelo *Strongyloides stercoralis*. Esta infecção parasitária pode ser particularmente grave em pacien-

tes com HTLV-1, levando a formas disseminadas e hiperinfecciosas, que são potencialmente fatais. A imunossupressão provocada pelo HTLV-1 facilita a disseminação do *Strongyloides* pelo corpo, resultando em complicações graves, como sepse e falência de múltiplos órgãos. A estrongiloidíase disseminada requer tratamento urgente e intensivo, muitas vezes envolvendo medicamentos antiparasitários e suporte clínico para as complicações sistêmicas.

A coinfecção com outras retroviroses, como o HIV, pode complicar o tratamento e o manejo dos pacientes, exigindo abordagens multidisciplinares e integradas para o controle das infecções (BRASIL, 2021). Os pacientes coinfectados frequentemente necessitam de uma combinação de terapias antirretrovirais, antiparasitárias e imunomoduladoras, além de um monitoramento constante para evitar interações medicamentosas adversas e efeitos colaterais graves. A coordenação entre diferentes especialidades médicas, como infectologia, neurologia, e hematologia, é crucial para proporcionar um cuidado abrangente e eficaz aos pacientes.

Gravidez e HTLV

O Brasil tem cerca de 2,5 milhões de portadores do vírus HTLV, o maior número de infecções no mundo. A triagem sorológica é extremamente importante, pois é uma forma de evitar a transmissibilidade do vírus e o surgimento de doenças relacionadas a ele, uma vez que a gestante soropositiva irá receber orientações para proteger o recém-nascido de adquirir essa doença e, assim, evitar a perpetuação dessa infecção (FIGUEIREDO-ALVES *et al.*, 2019).

A infecção pelo HTLV não influencia no curso da gravidez, no entanto, está relacionada a elevadas taxas de transmissão vertical e de propagação da doença (BITTENCOURT *et al.*, 2001). A transmissão do HTLV ocorre por meio do contato direto entre célula hospedeira e célula infectada, isto é, requer a transferência de linfócitos T infectados. Uma das formas de transmissão da infecção por HTLV é a transmissão vertical através da amamentação prolongada ou durante a passagem do feto pelo canal do parto.

A não amamentação, com a substituição do leite materno pelo leite artificial industrializado, é uma forma de evitar o risco de contaminação da mãe para o bebê, e esta orientação deve ser feita por um profissional da área da saúde durante o pré natal (SALES *et al.*, 2017). O leite materno, cujos nutrientes, minerais e anticorpos são de suma importância para o desenvolvimento bebê pelo menos até os 6 meses de vida, oferece risco à saúde da criança e, por isso, deve ser contraindicado (FIGUEIREDO-ALVES *et al.*, 2019).

Em contrapartida, alguns estudos indicam avaliar os riscos e benefícios desta conduta, pois, caso a interrupção da amamentação não seja possível devido a circunstâncias socioeconômicas, a amamentação a curto prazo deve ser aconselhada (OLIVEIRA & AVELINO, 2006). Estudos apontam que a possibilidade de transmissão do HTLV pelo aleitamento aumenta quanto maior a exposição. (FIGUEIREDO-ALVES *et al.*, 2019). Em vista desse cenário, a amamentação a curto prazo pode ser aconselhada (PROIETTI *et al.*, 2005).

Diferente da infecção pelo HIV, não há evidências de qualidade a indicar que a cesariana ou o uso de antirretrovirais possam reduzir ainda mais as taxas de transmissão vertical. Apenas estudos isolados sugerem que a cesariana eletiva diminuiria a transmissão vertical (BITTENCOURT *et al.*, 2001). Dessa forma, a participação de equipe multidisciplinar é necessária para avaliar e conduzir a assistência pré-natal de maneira adequada.

Diagnóstico

O diagnóstico do HTLV-1/2 ainda é desafiador, apesar das diferentes abordagens desenvolvidas e em desenvolvimento. O diagnóstico do HTLV envolve a realização de testes laboratoriais para detectar a presença de anticorpos produzidos pelo corpo do hospedeiro contra o vírus (PEREIRA & MESQUITA, 2015). O teste inicial é geralmente um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), seguido por um teste confirmatório, como o *Western blotting*. Esses testes são capazes de identificar a infecção pelo HTLV e distinguir entre os subtipos do vírus (DOURADO *et al.*, 2003). O ELISA é um teste de triagem que detecta anticorpos contra o HTLV, enquanto o *Western blot* é um teste confirmatório que também pode discernir o tipo de HTLV envolvido na infecção (HTLV-I ou HTLV-II) (PEREIRA & MESQUITA, 2015).

O diagnóstico também pode ser confirmado através de testes moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), que detecta o material genético do vírus no sangue. Esses testes são mais sensíveis e específicos, mas geralmente são usados em situações clínicas específicas. A técnica PCR (reação em cadeia da polimerase) é uma técnica molecular amplamente utilizada para detectar e amplificar sequências específicas de DNA. Ela envolve a amplificação de uma região alvo do DNA por meio de ciclos de aquecimento e resfriamento, utilizando *primers* específicos e uma enzima chamada DNA polimerase. A PCR pode ser usada para detectar a presença de DNA viral, como o DNA proviral do HTLV-1 e 2.

No Brasil, o HTLV-1/2 é endêmico, com estimativas de que 800 mil a 2,5 milhões de pessoas vivem com a infecção. A prevalência varia por estado e por grupos distintos, como doadores de sangue, gestantes e populações vulneráveis às infecções de transmissão sexual. A identificação dos soropositivos é fundamental para bloquear a transmissão do HTLV-1/2. Além dos doadores de sangue, a triagem deve ser ampliada para outros grupos, no entanto, o alto custo desses ensaios tem impedido sua aplicação rotineira no Brasil.

A utilização de uma proteína recombinante multiepítopo tem sido explorada como uma alternativa para o diagnóstico, buscando um teste sensível, específico, de baixo custo e fácil execução. A ferramenta diagnóstica é baseada em uma proteína recombinante multiepítopo expressa em um sistema procariótico, incluindo epítopos das proteínas Env, Gag e Tax de ambos HTLV-1 e HTLV-2 e tem sido utilizada para o diagnóstico do HTLV-1 e HTLV-2. Essa proteína pode ser utilizada em diferentes plataformas de diagnóstico (FRANCO *et al.*, 2022).

É importante ressaltar que o diagnóstico de HTLV deve ser realizado por profissionais de saúde qualificados e os resultados devem ser interpretados em conjunto com o histórico clínico do paciente. O diagnóstico precoce e o acompanhamento adequado são essenciais para o manejo e tratamento adequados da infecção pelo HTLV, além de evitar a transmissão.

Tratamento

O HTLV não tem cura e o tratamento para portadores do vírus e doenças associadas também é um desafio, tendo como maior objetivo o controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida dos pacientes (GARCIA & HENNINGTON, 2019). O diagnóstico do HTLV é difícil de ser feito antes do aparecimento das doenças associadas, que normalmente levam à incapacitação física, depressão e morte. O tratamento das doenças decorrentes da infecção pelo HTLV vai além das intervenções médico-farmacológicas e inclui a avaliação dos aspectos que envolvem a qualidade de vida do paciente. O acesso aos serviços de saúde e o apoio contínuo são essenciais para o cuidado adequado das

pessoas afetadas pelo HTLV (GARCIA & HENNINGTON, 2019).

No Brasil, o Ministério da Saúde, por meio do Guia de Manejo Clínico do Paciente com HTLV, não recomenda qualquer intervenção terapêutica rotineira, já que a maioria dos pacientes é assintomática. Aqueles que já apresentam sintomatologia clínica, deverão ser tratados de acordo com o grau de acometimento, e com as opções terapêuticas específicas para o tipo de complicação apresentada.

Para a mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia espástica tropical, são utilizados medicamentos para aliviar a dor, reduzir a espasticidade muscular e melhorar a mobilidade. Fisioterapia e terapia ocupacional também podem ser recomendadas para melhorar a qualidade de vida (DOURADO *et al.*, 2003).

No caso da leucemia/linfoma de células T do adulto, o tratamento pode incluir quimioterapia, radioterapia e transplante de células-tronco. O acompanhamento médico regular é essencial para monitorar a progressão da doença e ajustar o tratamento conforme necessário (DOURADO *et al.*, 2003).

É importante ressaltar que o tratamento para o HTLV é individualizado e depende do quadro clínico de cada paciente. É fundamental seguir as orientações médicas e realizar exames de acompanhamento para garantir o melhor controle da infecção. A prevenção é considerada o melhor tratamento para o HTLV, e é necessário que esforços sejam tomados para controlar a propagação da doença. No entanto, no Brasil, a triagem do HTLV é negligenciada, com ineficiência nos serviços de diagnóstico, atendimento e acompanhamento dos pacientes. A falta de informação, tanto por parte dos profissionais de saúde quanto da população em geral, dificulta a terapêutica adequada. É importante que haja maior conhecimento técnico-científico sobre o HTLV e que sejam implementados programas efetivos de contenção da transmissão do vírus (PEREIRA & MESQUITA, 2015).

CONCLUSÃO

Em suma, compreende-se que a infecção pelo HTLV representa um grande desafio para a saúde pública já que gera sérias implicações na qualidade de vida dos indivíduos afetados. As patologias discutidas ressaltam a grande repercussão na saúde à nível físico, mas também mental e social. Apesar de a maioria dos infectados não apresentar sintomas, ou apresentar manifestações não graves, as patologias que evoluem podem afetar os variados sistemas do organismo humano. Além disso, é uma enfermidade que pode ser transmitida por diversas vias, incluindo a vertical. Assim, a identificação precoce e o manejo eficaz da infecção e doenças associadas são fundamentais para o cuidado e o tratamento do portador do vírus HTLV e para controle epidemiológico. No entanto, a falta de investigação e triagem e o estigma e desconhecimento que ainda permeiam na sociedade dificultam esse processo. Campanhas de conscientização são essenciais para reduzir a invisibilidade do HTLV. Percebe-se que um enfoque integrado a respeito de aspectos clínicos e sociais dessa afecção é vital para enfrentar os desafios para uma assistência mais eficaz e digna para aqueles que vivem com a infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BITTENCOURT, A.L. *et al.* Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, v. 26, p. 490, 2001.

BITTENCOURT, A.L. & OLIVEIRA, M.F. Dermatite infecciosa associada ao HTLV-I (DIH) infanto-juvenil e do adulto. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 80, S364, 2005. doi: 10.1590/S0365-05962005001000017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV). Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 30, 2021. doi: 10.1590/S1679-49742020000600015.esp1.

CHANG, Y.B. *et al.* Seroprevalence and demographic determinants of human T-lymphotropic virus type 1 and 2 infections among first-time blood donors--United States, 2000-2009. The Journal of Infectious Diseases, v. 209, p. 523, 2014. doi:10.1093/infdis/jit497.

COTRIM,, A.A. & YAMASHIRO, J. Infecções causadas por vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV 1 e 2). In: FOCACCIA, R. (ed.). Veronesi: tratado de infectologia. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

DOURADO, I. *et al.* HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, v. 34, p. 527, 2003.

FIGUEIREDO-ALVES, R.R. *et al*. HTLV e gravidez: protocolo clínico. Femina, v. 110, 2019.

FRANCO, G.M. *et al*. Proteína multiepítopo como uma ferramenta de desenvolvimento diagnóstico sorológico para infecções por HTLV-1 e HTLV-2. Frontiers, v. 10, 2022.

FREEDMAN, A.S. *et al.* Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of adult T cell leukemia-lymphoma. UpToDate, 2022.

GARCIA, I.F.S. & HENNINGTON, É.A. HTLV: uma infecção estigmatizante? Cadernos de Saúde Pública, v. 35, 2019. doi: 10.1590/0102-311X00005419.

LEMP, M.A. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. CLAO Journal, v. 21, 1995.

LEON-MONZON, M. *et al*. Polymyositis in patients infected with human T-Cell leukemia virus type-I: the sale of the virus in the cause of the disease. Annals of Neurology, v. 36, p. 643, 1994. doi: 10.1002/ana.410360414.

LOPES, M.S.S.N. & PROIETTI, A.B.F.C. HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de look-back. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 30, 2008. doi: 10.1590/S1516-84842008000300013.

MARTINEZ, M.P. *et al*. Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2. Retrovirology, v. 16, p. 21, 2019. doi: 10.1186/s12977-019-0483-0.

MATSUOKA, M. *et al*. Treatment and prognosis of adult T cell leukemia-lymphoma. UpToDate, 2022.

MERLE, H. *et al.* A description of humanT-lymphotropic virus type 1-related chronic interstitial keratitis in 20 patients. American Journal of Ophthalmology, v. 131, p. 305, 2001.

MERLE, H. *et al.* Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in martinique (French West Indies). American Journal of Ophthalmology, v. 134, p. 190, 2002.

MOCHIZUKI, M. *et al.* Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. American Journal of Ophthalmology, v. 114, p. 123, 1992. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73974-1.

OLINDO, S. *et al.* Natural history of human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: a 14-year follow-up study. Archives of Neurology, v. 62, p. 1952, 2005.

OLIVEIRA, S.R. & AVELINO, M.M. Soroprevalência do vírus linfotrópico-T humano entre gestantes em Goiânia, GO, Brasil. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 28, p. 467, 2006.

ORGE, G. *et al*. Convivendo com o HTLV-1. Gazeta Médica da Bahia, v. 79, p. 68, 2009.

PEREIRA, W.A. & MESQUITA, E.M. Vírus linfotrópico de células t humana (htlv): doenças associadas e dificuldades no diagnóstico e tratamento. Revista Ciência & Saúde Coletiva, v. 17, p. 40, 2015.

PROIETTI, F.A. *et al*. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. Oncogene, v. 24, p. 6058, 2005. doi: 10.1038/sj.onc.1208968.

ROSADAS, C. *et al.* Specificity of HTLV screening tests and its impact on health care program costs: the perspective of antenatal screening in Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 54, e0853, 2021. doi: 10.1590/0037-8682-0853-2020.

ROSADAS, C. *et al.* Economic analysis of antenatal screening for human T-cell lymphotropic virus type 1 in Brazil: an open access cost-utility model. The Lancet Global Health, v. 11, p. 781, 2023. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00065-7.

SALES, J.R.P.D. *et al.* Vírus t-linfotrópicos humanos em gestantes e suas nuances: saberes de enfermeiros. Revista de Enfermagem UFPE On-line, v. 11, p. 2856, 2017.

SANTOS, F.L.N. & LIMA, F.W.M. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 41, p. 105, 2005.

SIQUEIRA, I. *et al.* Manifestações clínicas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV). Gazeta Médica da Bahia, v. 79, p. 25, 2009.

TASMAN, W. & JAEGER, E.A. Duane's Clinical Ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

WEBB, K. *et al.* Infective dermatitis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 in a child with bronchiectasis. The Pediatric Infectious Disease Journal, v. 32, p. 690, 2013. doi: 10.1097/INF.0b013e3182882aa2.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 22

DOENÇA DE BERGER: A NEFROPATIA POR IgA

NORMÉLIO AUGUSTO BITELLO[1]
ANA CAROLINA DA COSTA MIRANDA[1]
AMANDA CEOLAN[1]
LAURA DRESSLER[1]
PEDRO LUCAS BEILNER HOLZ[1]
FERNANDO DE SOUZA ANTONINI[1]
BIBIANA SILVEIRA SCHLABITZ[1]
JÚLIA CYPRIANO TOMASIAK[1]
LUIZA RANZI DA COSTA[1]
SÉRGIO LUIZ WESTPHALEN[1]
TAYNÁ MAGAGNIN[1]
JOÃO PEDRO MARC[1]
NATHAN GABRIEL PIES[1]
VITTÓRIA MASCARELLO[1]
VALENTINA GUINDANI MARSON[1]

1. Discente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

Palavras-chave
Doença Autoimune; Nefropatia; Doença de Berger.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.22

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A nefropatia engloba diversas doenças que causam, em sua essência, inflamação e injúria glomerular por mecanismos imunomediados. Entre as causas, pode-se destacar a nefropatia membranosa, a síndrome nefrótica e a nefropatia por imunoglobulina A (IgAN). O depósito de imunoglobulinas A nos pequenos túbulos renais é a causa mais comum de glomerulonefrites (GN) primárias.

Inicialmente descrita em 1968 por Berger e Hinglais, a então nomeada doença de Berger ganhou reconhecimento na comunidade após estudos subsequentes. Tais estudos demonstraram a existência de certa prevalência na população de ascendência europeia e asiática quando o assunto é nefropatia por IgA. Assim, ao longo das décadas, em especial a partir da década de 1980, o aprofundamento e entendimento da patogênese da doença foi inevitável, resultando em melhor compreensão acerca da doença, dando início a grandes avanços em diagnóstico e tratamento da doença. Podemos citar, como exemplo, a biópsia renal, que permitiu visualizar os depósitos mesangiais de IgA e as terapias imunossupressoras em casos mais graves.

Esta patologia pode manifestar-se apenas no rim ou em um contexto sistêmico de inúmeros sinais e sintomas, desde hematúria crônica a insuficiência renal fulminante. Pacientes com maior risco de comprometimento renal progressivo são aqueles com hipertensão, proteinúria > 1 g/24 h e taxa de filtração glomerular reduzida ao diagnóstico. A nefropatia causada por IgAN progride para doença renal terminal em 40% dos pacientes com 20 anos de diagnóstico, necessitando de avaliação para necrose tubular aguda.

O objetivo deste trabalho foi, além de definir essa relevante condição clínica, trazer informações quanto à epidemiologia conhecida atualmente, com destaque para os grupos de risco, as cinco etiologias associadas e a complexa fisiopatologia dessa nefropatia. A descrição dos achados patológicos de lâminas glomerulares para o diagnóstico ancorado em exames complementares e o amplo espectro do quadro clínico dos pacientes acometidos também são abordados em vista de sua importância para a identificação da doença. Nesse contexto, discutimos os métodos terapêuticos disponíveis que, apesar de restritos a medidas de suporte, visam retardar a progressão da doença.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de setembro a outubro de 2024 por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: “Autoimmune disease”, “Glomerulonephritis” e “IgA nephropathy”. Desta busca, foram encontrados 8.125 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2005 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, revisão sistemática e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 673 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: definição, epidemiologia, etiologia, patologia, quadro clínico, exames complementares e tratamento da doença de Berger.

EPIDEMIOLOGIA

A nefropatia por IgA representa a glomerulopatia primária mais comum no mundo, tendo a incidência global anual estimada em 2,5 casos a cada 100 mil adultos. No entanto, esse número varia geograficamente. Trata-se de uma doença que costuma ter curso benigno, mas pode evoluir para insuficiência renal terminal em aproximadamente 20-30% dos casos no período de 10-20 anos, significando importante preocupação de saúde pública. Pode se manifestar em qualquer idade, mas apresenta pico de incidência global entre a segunda e terceira décadas de vida. Todavia, 80% dos doentes são diagnosticados com idades compreendidas entre os 16 e os 35 anos. A partir dos 60 anos de idade a prevalência diminui, tornando-se mais comum a nefropatia membranosa. Além disso, observa-se, na América do Norte e na Europa Ocidental, maior prevalência entre os homens (2:1), ao passo que no Leste Asiático os sexos são igualmente afetados. É rara na população negra. O risco de recorrência da doença após a realização do transplante renal ocorre em 19% dos pacientes no período de 10 anos e em 23% em 15 anos. A média de tempo para recorrência é de 3,4 anos.

Estudos revelam que a ocorrência de nefropatia por IgA é maior na Ásia, particularmente nos países como Japão (ocorrência de 33%) e China (prevalência pode chegar a 20% entre pacientes com glomerulonefrite). Em contraste, na Europa e América do Norte, a prevalência é menor, variando entre 2 e 10%. Já em populações africanas e em países como o Brasil e Arábia Saudita, a prevalência é inferior a 5%, sendo a glomeruloesclerose focal e segmentar a forma mais comum de glomerulonefrite. No Brasil, a prevalência se mostrou alta nos estados do Sudeste e baixa nos estados do Nordeste. Uma série que acompanhou 600 casos no país revelou predominância da doença em homens com 33 anos de idade no momento do diagnóstico. Nesses casos, a hematúria foi a principal característica de apresentação (72% dos pacientes), seguida de proteinúria (57% dos pacientes) que foi nefrótica em 28% desses.

Variações na prevalência e incidência refletem principalmente as diferenças regionais no rastreamento da doença renal. São mais significativos os números nos países em que a biópsia de rim é mais frequente e precocemente realizada, com investimentos em programas de triagem, à exemplo do Japão e da Coreia do Sul, onde são realizados testes de urina de rotina em escolas e ambientes de trabalho, possibilitando o diagnóstico precoce em até 60% dos casos, frequentemente em pacientes assintomáticos. Assim, apesar de essas variações poderem ser atribuídas a fatores genéticos e ambientais, há acesso aos cuidados de saúde e práticas de triagem como principal determinante. Portanto, países com recursos médicos limitados acabam tendo uma avaliação de incidência e prevalência da doença prejudicada.

ETIOLOGIAS

A doença de Berger apresenta etiologia multifatorial e heterogênea. É a glomerulonefrite que envolve uma complexa interação entre genética e fatores desencadeantes ambientais.

Produção aberrante de IgA

A nefropatia por IgA é caracterizada pelo acúmulo anormal de imunoglobulina A1 (IgA1) nos glomérulos renais devido a defeitos de glicosilação, expondo áreas normalmente protegidas, o que provoca uma resposta imunológica anormal. Por consequência disso, existe uma superprodução de autoanticorpos e complexos imunes circulantes, que se depositam no mesângio glomerular, desencadeando inflamação e

dano. No entanto, depósitos de IgA1 nos rins não são suficientes por si só para causar a doença, indicando a importância da interação entre complexos imunes e células renais na progressão da doença. Esse fenômeno de produção aberrante de IgA1 pode ser observado tanto em formas primárias quanto secundárias da doença, mas as causas subjacentes desse defeito de glicosilação ainda não são completamente compreendidas.

Fatores genéticos

A predisposição genética é um fator chave na etiologia da nefropatia por IgA, prevalente em algumas populações, como no leste da Ásia, e rara em populações de origem africana. Nesse sentido, estudos indicam que a susceptibilidade à IgAN é herdada de forma poligênica, especialmente em relação aos genes relacionados à regulação do sistema imune e do complemento. O gene CFHR1, que codifica uma proteína reguladora do complemento, é digno de nota. Deficiências ou alterações na regulação do fator H podem levar à ativação excessiva do complemento, aumentando a inflamação e a lesão tecidual. Polimorfismos em genes que afetam a produção de IgA também são relevantes, predispondo indivíduos a produzir IgA com defeitos de glicosilação, favorecendo a formação de complexos imunes que se depositam no glomérulo, aumentando o risco de IgAN.

Alterações no gene DEFA (defensinas alfa) e em genes ligados à mucosa intestinal, como o gene ITGAM (integrina αM), têm sido associados à predisposição para IgAN, sugerindo uma conexão entre a produção anômala de imunoglobulinas-A e a resposta imune de mucosas, principalmente gastrointestinais e respiratórias. Com isso, compreende-se o componente genético como importante na etiologia da doença. A prevalência familiar da IgAN também é significativa, visto que indivíduos com histórico familiar desta patologia apresentam um risco até 16 vezes maior de desenvolvê-la.

Além desses, também acredita-se que há envolvimento hormonal no desenvolvimento de IgAN, apesar de não ser formalmente comprovado, visto que os hormônios sexuais, como testosterona e estrogênio, podem estar associados a fatores inflamatórios e de modulação imunológica. Essa hipótese mantém-se pertinente pois a IgAN é mais prevalente e grave em homens, podendo indicar que a testosterona desempenha um papel potencializante na inflamação e na formação de complexos imunes, enquanto estrogênios sugerem efeito protetor, pois influenciam na autoimunidade e função renal, especialmente em mulheres. Ademais, a IgAN se desenvolve com mais frequência durante a puberdade, sustentando a conexão entre fatores hormonais e produção de IgA anômala. Há indícios de que a gravidez seja um período em que os hormônios oferecem proteção temporária ao desenvolvimento da patologia.

Fatores imunológicos e infecciosos

Percebe-se que pacientes com IgAN geralmente relatam o início dos sintomas após episódios infecciosos agudos no trato respiratório superior ou gastrointestinal, evidenciando o fator "gatilho" de determinados agentes patológicos. Essas infecções ativam o sistema imunológico nos tecidos linfoides associados a mucosas (MALT), predispondo a produção de IgA anômala em indivíduos geneticamente suscetíveis.

Patógenos frequentemente desencadeantes ou agravantes da NIgA incluem estreptococos beta-hemolíticos, comumente causadores de amigdalites e faringites, que ativam o sistema imune de mucosas. Além desses, o vírus Epstein-Barr (EBV) também pode induzir resposta imune e superprodução subsequente de IgA, assim como as infecções gastrointestinais de

agente viral e/ou bacteriano podem ser induzidas por *Helicobacter pylori*.

Além da produção de IgA anômala, há evidências de que a ativação do sistema complemento, especificamente da via alternativa, desempenha um papel central na patogênese da nefropatia por IgA, de maneira que essa via age amplificando a resposta imune ao recrutar células inflamatórias, como neutrófilos e macrófagos, que promovem liberação de substâncias bioquímicas que podem causar danos aos tecidos mesangiais. Nesse sentido, os depósitos de C3 são frequentemente encontrados nos glomérulos de pacientes com IgAN. Isso sugere que os complexos imunes contendo IgA1 aberrante também ativam a via alternativa do complemento, exacerbando a inflamação e a lesão glomerular.

Fatores ambientais

Embora os componentes genéticos e infecciosos sejam altamente relevantes, os fatores ambientais desempenham um papel importante no desenvolvimento da nefropatia por IgA. Isto porque podem agir como indutores em indivíduos geneticamente predispostos, estimulando a produção aberrante de IgA ou exacerbando a inflamação glomerular.

Assim como as infecções, a dieta é fator ambiental significativo, apesar de menos estudado. A alimentação pode influenciar determinados mecanismos imunológicos, especialmente no intestino, que é um dos principais locais de produção de IgA no corpo. Certos componentes dietéticos, como proteínas e toxinas bacterianas presentes em alimentos mal processados ou contaminados, podem estimular a resposta imunológica no trato gastrointestinal, aumentando a produção de IgA.

Além disso, existem evidências sugerindo que dietas contendo alto teor inflamatório, como aquelas ricas em gorduras saturadas, carboidratos refinados e açúcares, podem modificar a qualidade do microambiente intestinal e, assim, exacerbar condições inflamatórias crônicas. Embora o papel exato da dieta na nefropatia por IgA ainda esteja em estudo, existe um consenso de que intervenções nutricionais, como dietas anti-inflamatórias, podem ter um impacto positivo no manejo da doença.

Formas secundárias de nefropatia por IgA

A IgAN também pode ocorrer como uma condição secundária associada a várias doenças sistêmicas. Nesses casos, mantém-se o padrão de produção de IgA aberrante somada à doença de base, assim, entende-se que esta nefropatia pode ser de caráter direto ou indireto em relação ao distúrbio sistêmico maior.

Nesse contexto, pacientes com doenças hepáticas crônicas têm uma relação com as nefropatias por IgA visto que a disfunção hepática leva a uma depuração deficiente de complexos imunes, resultando em seu acúmulo nos glomérulos, tal qual nas nefropatias de IgA primárias. Em hepatopatias crônicas, como a cirrose, ocorre a sobrecarga dessas imunoglobulinas no sistema, podendo causar lesões de órgão alvo progressivas.

Além disso, em doenças como colite ulcerativa, doença celíaca e doença de Crohn, também é frequente a associação à NIgA secundária, de maneira que as doenças inflamatórias intestinais aumentam a produção dessas imunoglobulinas, em virtude de inflamação como resposta crônica a superprodução anômala de IgA1.

FISIOPATOLOGIA

A nefropatia por IgA (IgAN), ou doença de Berger, caracteriza-se pela deposição anormal

de anticorpos IgA aberrantes nas células mesangiais glomerulares (RAJASEKARAN *et al.*, 2021). As células mesangiais, juntamente à matriz glomerular, formam o mesângio renal (do latim *mesangium*, ou "entre vasos"). Por esse motivo, as células mesangiais desempenham um papel de suma importância no que diz respeito a processos embriológicos e fisiológicos renais, como o controle de fluxo capilar intraglomerular e da taxa de filtração glomerular em cada néfron - isso via produção de componentes, a exemplo de agentes vasoativos, fatores de crescimento, citocinas, eritropoietina e elementos do sistema complemento.

Quatro processos se combinam para causar a lesão renal que culmina na nefropatia por IgA: a glicosilação aberrante da IgA1, a síntese de anticorpos direcionados contra a IgA1 deficiente em galactose, a ligação da IgA1 deficiente em galactose por anticorpos anti-glicano/glicopeptídeo para formação de imunocomplexos e o acúmulo desses complexos no mesângio glomerular, iniciando a lesão renal (SUZUKI *et al.*, 2011).

Portanto, a doença de Berger está associada a um padrão alterado de glicosilação do anticorpo da subclasse IgA1, com geração de imunocomplexos Gd-IgA1 (*Galactose-deficient IgA1*) - moléculas defeituosas de IgA1, deficientes em galactose nos resíduos de O-glicano da região *hinge*, localizada entre a primeira e a segunda região do domínio da cadeia pesada de IgA1. Dessa forma, os glicanos deficientes em galactose se acumulam no sangue de pacientes com IgAN (SUZUKI *et al.*, 2011).

Essas IgA1 alteradas podem ser produzidas em resposta a infecções mucosas, sugerindo uma relação com a resposta imunológica a antígenos comuns. Além disso, essa condição parece ser herdada, com níveis elevados de IgA1 deficiente em galactose presentes em até 80% dos pacientes e em 40-50% de seus parentes de primeiro grau. Embora essa deficiência preceda o aparecimento da doença, sozinha ela não é suficiente para causar IgAN, sugerindo que outros fatores patogênicos estão envolvidos. Dados de estudos de associação genética (GWAS) identificaram um locus no cromossomo 22q12.2, que influencia a suscetibilidade à IgAN e está relacionado à regulação da imunidade mucosa (SUZUKI *et al.*, 2011).

Anticorpos IgG têm a capacidade de reconhecer epítopos contendo GalNAc na região de dobradiça deficiente em galactose da IgA1, sugerindo um componente autoimune na IgAN. Os níveis séricos desses anticorpos IgG correlacionam-se com a gravidade da doença, medida pela proteinúria, pois a presença de IgG nos glomérulos também está associada ao aumento da celularidade mesangial e endocapilar (SUZUKI *et al.*, 2011).

No mesângio, então, os imunocomplexos Gd-IgA1 podem ligar-se às moléculas de fibronectina - glicoproteína encontrada no plasma e na matriz extracelular - e moléculas CD71 para ativá-las anomalamente. Uma vez ativadas, as células mesangiais começam a secretar angiotensina LL, interleucina-6, fator de crescimento e outros mediadores de lesão renal, fenômeno que desencadeia estímulo inflamatório sustentado, incluindo estresse oxidativo e hipercelularidade mesangial.

Sabe-se que, quanto mais vezes a imunoglobulina em questão passou pelo processo de sialilação (adição de ácido siálico a glicoproteínas e glicolipídios), mais negativamente carregada ela é, portanto, maior é a sua afinidade com as células mesangiais.

PATOLOGIA

Do ponto de vista do patologista, o diagnóstico da IgAn é relativamente simples: é definido

pela identificação por microscopia por imunofluorescência (IF) ou por imunoperoxidase (IP) de depósitos granulares a globulares de IgA codominantes em áreas mesangiais e, menos frequentemente (24-54% dos casos), nas alças capilares glomerulares (HAAS, 2007).

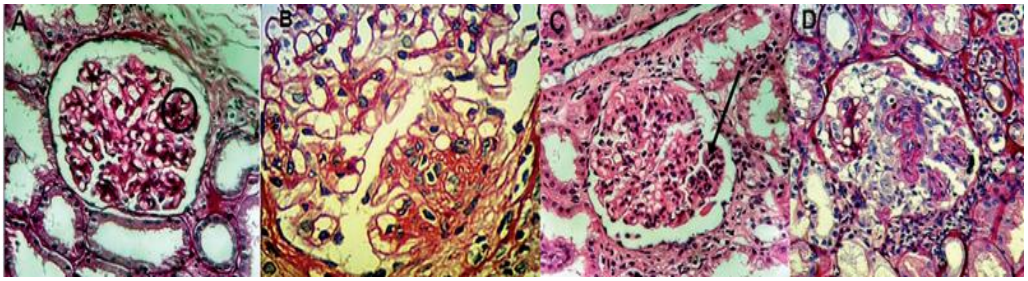
Considerada a técnica padrão para o diagnóstico de IgAN, a IF permite a identificação precisa de depósitos de imunoglobulinas no mesângio glomerular. Tais depósitos podem ser detectados como diminutas manchas dispersas no mesângio, constituindo o padrão granular. No entanto, é possível a presença de depósitos maiores e mais arredondados, similares a esferas, chamados de globulares.

Em nível microscópico, a IgAN apresenta um espectro bastante variável, não somente quanto à apresentação clínica, mas também com relação ao prognóstico. O trabalho seminal de Berger descreveu glomerulonefrite focal na maioria das biópsias; 10% dos casos não apresentaram alterações à microscopia óptica. As observações subsequentes levaram à demonstração de uma gama mais ampla de aspectos histopatológicos, que incluíram lesões esclerosantes segmentares e lesões proliferativas endocapilares e extracapilares, como mostrado na **Figura 22.1** (HAAS, 1996; SINNIAH, 1984).

A classificação de Oxford, desenvolvida por especialistas da Sociedade de Patologia Renal e da Rede Internacional de Nefropatia por IgA, é atualmente a mais amplamente utilizada para a avaliação histopatológica da IgAN. Apesar de suas deficiências, a classificação de Oxford de IgAN foi validada por diversos estudos pertencentes a diversos grupos étnicos, sendo o mais extenso o estudo VALIGA (ROBERTS, 2014; KANG *et al*., 2012; ZENG *et al*., 2012). A classificação foca em quatro parâmetros principais que têm maior correlação com o prognóstico do paciente, a saber: hipercelularidade mesangial (M); hipercelularidade endocapilar (E); esclerose segmentar (S); atrofia tubular e fibrose intersticial (T).

Na **Figura 22.1**, são mostrados os principais aspectos histológicos da nefropatia por IgA (NIgA). A imagem A exibe uma proliferação mesangial discreta (lesão M1), com 4 a 5 núcleos de células mesangiais agrupados, corada por PAS (Ácido Periódico Schiff), com aumento de 100x. A imagem B mostra uma esclerose segmentar (lesão S1), caracterizada por fechamento segmentar das paredes capilares, expansão da matriz mesangial e adesão capsular, também corada por PAS, com aumento de 400x. A imagem C destaca uma hipercelularidade endocapilar (lesão E1), com fechamento capilar por infiltração de células inflamatórias e edema endotelial, corada com hematoxilina e eosina, a 100x. A imagem D evidencia uma proliferação de células extracapilares circunferenciais, típica de crescêntica celular, corada por PAS, com aumento de 100x.

Figura 22.1 Aspectos histológicos da nefropatia por IgA



Fonte: HAAS, 1996.

De acordo com a Classificação de Oxford de IgAN (**Quadro 22.1**), M, E e S são variáveis binárias (0 - ausente, 1 - presente). A atrofia tubular e a fibrose intersticial são classificadas como T0, T1 e T2 (respectivamente, 0-25%, 26-50% ou > 50% do tecido cortical afetado). Idealmente, o relatório anatomopatológico de uma biópsia de IgAN deve incluir uma descrição microscópica detalhada, incluindo alterações quantitativas inflamatórias e cicatriciais: número total de glomérulos e número de glomérulos afetados por necrose, proliferação endocapilar, crescênticas celulares e/ou fibrosas, esclerose segmentar e/ou disseminada e extensão da atrofia tubular e fibrose intersticial. Em relação à extensão cortical, o laudo anátomo-patológico deverá, idealmente, incluir: % de glomérulos escleróticos globais, % de crescênticas, % de glomérulos com necrose, % de glomérulos com hipercelularidade endocapilar. A linha de diagnóstico do laudo deve mencionar os escores M, E, S e T (CATTRAN *et al.*, 2009; ROBERTS *et al*., 2009).

Quadro 22.1 Parâmetros histológicos da Classificação de Oxford de IgAN

	Parâmetro histológico	**Escore**
M	Proliferação mesangial	M0 (ausente) / M1 (presente em > 50 % dos glomérulos)
E	Hipercelularidade endocapilar	E0 (ausente) / E1 (presente)
S	Sinéquia / Esclerose segmentar	S0 (ausente) / S1 (presente)
T	Fibrose intersticial / atrofia tubular	T0 (0-25%) / T1 (26-50%) / T2 (> 50%)

Fonte: Adaptado de GOUVEIA, 2021.

Os critérios são utilizados para prever o curso clínico da NIgA e orientar o tratamento, com foco na estratificação do risco de progressão para doença renal terminal. Além das variáveis da Classificação de Oxford, estudos indicam que lesões crescênticas estão associadas a um prognóstico mais desfavorável. Quando a proliferação extracapilar afeta mais de 25% dos glomérulos, a imunossupressão pode ser considerada para retardar a progressão. Assim, classificações histopatológicas padronizadas, como a de Oxford, têm possibilitado um manejo terapêutico mais direcionado, baseado nas características histológicas da doença.

QUADRO CLÍNICO

A gama de manifestações clínicas da IgAN é ampla, desde hematúria microscópica assintomática até GN rapidamente progressiva. O quadro clássico varia de acordo com a faixa etária e os padrões de prática da biópsia. As duas apresentações clínicas mais comuns são hematúria assintomática e doença renal progressiva. A hematúria assintomática com proteinúria mínima pode ser detectada por meio de programas de triagem, como aqueles em países com triagem escolar, triagem militar ou programas de seguro. A hematúria microscópica isolada com proteinúria mínima é considerada um fator de prognóstico favorável, particularmente em populações brancas. No entanto, uma proporção acabará por desenvolver hipertensão e proteinúria significativa; nestes casos, o acompanhamento a longo prazo destes pacientes deve ser instituído. A DRC progressiva é um fenótipo comum observado em múltiplas coortes. A sobrevida renal atual em 10 anos varia de 57 a 91%. Além dos achados patológicos, os fatores associados

ao mau prognóstico incluem hipertensão, proteinúria e diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) no momento do diagnóstico. A raça também pode ser um importante determinante do desfecho (RODRIGUES *et al.*, 2017).

A IgAN também pode levar à lesão renal aguda (LRA) devido à hematúria visível grave, situação em que o manejo deve se concentrar nos cuidados de suporte para IRA. Uma repetição da biópsia renal deve ser considerada em pacientes que não apresentarem melhora na função renal dentro de 2 semanas após a cessação da hematúria. Alternativamente, a LRA pode resultar de um curso de IgAN de glomerulonefrite rapidamente progressiva (RPGN) com formação extensa de crescentes (geralmente > 50% dos glomérulos), comumente na ausência de hematúria visível. É importante ressaltar que a presença de crescentes glomerulares em uma biópsia renal na ausência de uma alteração concomitante na TFG não constitui IgAN rapidamente progressiva; no entanto, esses pacientes necessitam de acompanhamento rigoroso para garantir a detecção imediata de qualquer declínio da TFG. Pacientes com IgAN verdadeira e rapidamente progressiva devem receber tratamento com ciclofosfamida e glicocorticoides de acordo com as diretrizes para vasculite associada ao anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA) (ROVIN *et al.*, 2021).

Ademais, a síndrome nefrótica pode ser observada em cerca de 5% dos pacientes com IgAN, se desenvolvendo mais em crianças e adolescentes do que em adultos. Nesses pacientes, observa-se edema em membros inferiores e periorbital, principalmente pela manhã, dislipidemia e hipoalbuminemia. Todavia, a proteinúria franca (> 3 g/dia) pode se desenvolver em pacientes com glomeruloesclerose avançada em suas biópsias renais (RAJASEKARAN *et al.*, 2021).

EXAMES DIAGNÓSTICOS

Quando há suspeita de doença renal, os primeiros exames realizados são exame qualitativo de urina (EQU) e hemograma, contudo, o diagnóstico de IgAN é apenas confirmado através de biópsia renal, com uso de microscopia de imunofluorescência. A quantificação de diagnósticos feitos é extremamente variável entre diferentes populações, pois é dependente do rastreamento de hematúria e indicações de biópsia renal (SOARES, 2016).

Algumas alterações laboratoriais encontradas que possam sugerir IgAN são uma proteinúria superior a 1 g/dia ou uma proteinúria inferior, mas associada à hematúria ou elevação da creatinina, podem ser mais altamente sugestivos, podendo ser critérios para biópsia, assim como a presença de hematúria associada à proteinúria ou elevação da creatinina (GOUVEIA, 2021).

Há uma grande variação nas indicações da realização de biópsia renal. Atualmente, por consenso, a indicação mais prevalente é para pacientes portadores de síndrome nefrótica de causa não conhecida, seja adulto ou criança (GOUVEIA, 2021). O doente com síndrome nefrítica, caracterizado por hematúria, proteinúria, hipertensão arterial, edema, insuficiência renal e presença de cilindros celulares, tem indicação para biópsia, caso não seja causada por doença sistêmica cujo diagnóstico possa ser estabelecido por outros métodos menos invasivos (GOUVEIA, 2021). Em relação às contraindicações para realização da biópsia renal, pode-se dividir em relativas e absolutas, sendo possível verificá-las no **Quadro 22.2**.

Quadro 22.2 Contraindicações para a realização de biópsia renal

Contraindicação	Critérios
Relativas	Diátese hemorrágica; Trombocitopenia grave; Tratamento com anticoagulantes ou antiagregantes; Hipertensão grave não controlada; Alterações anatômicas (doença renal policística e rim em ferradura); Cistos renais ou tumor renal; Hidronefrose; Rins pequenos (doença renal crônica); Rim único.
Absolutas	Infecção do trato urinário; Infecção da pele no local da biópsia.

Fonte: Adaptado de GOUVEIA, 2021.

A análise do tecido renal também pode contribuir com informações prognósticas adicionais. Em 2009, a Rede Internacional de nefropatia por IgA desenvolveu a Classificação de Oxford, descrita no **Quadro 22.1**.

TRATAMENTO

De início, é válido ressaltar que não há um tratamento específico para a nefropatia por IgA (IgAN). O manejo clínico é constituído por estratégias que podem ser aplicadas a todos os processos glomerulares crônicos, como a redução da proteinúria, o uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina (SRA) e o controle da hipertensão, visando retardar a progressão da doença (RAJASEKARAN *et al.*, 2021; FLOEGE *et al*., 2021). Está bem descrito que a pressão arterial (PA) aumenta em estágios muito iniciais em pacientes com IgAN, com uma ativação significativa do SRA nos rins desses pacientes. Mesmo pacientes aparentemente normotensos têm PA mais alta do que indivíduos saudáveis pareados e exibem alterações cardíacas sutis.

A IgAN apresenta uma variedade de patologias renais e cursos clínicos variados, o que torna o objetivo principal retardar a progressão da doença e a perda da função renal. Assim, deve ocorrer o suporte e acompanhamento dos pacientes, especialmente para controlar a hipertensão e a proteinúria, que são agravantes da doença. Além disso, a hipertensão pode se manifestar de maneira precoce, mesmo em pacientes normotensos, devido à ativação do SRA. Logo, a recomendação é utilizar inibidores da ECA ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) como primeira linha de tratamento em pacientes com proteinúria acima de 0,5 g/dia, independentemente da pressão arterial. O controle da PA deve ser maximizado com essas classes de medicamentos, pois demonstram a melhor preservação da função renal em comparação a outros tratamentos. Em contrapartida, bloqueadores de cálcio di-hidropiridínicos não são recomendados como primeira linha, pois podem piorar a pressão glomerular e, consequentemente, a taxa de filtração glomerular (TFG) (RAJASEKARAN *et al.*, 2021).

Outra abordagem de suporte emergente em pacientes com IgAN de alto risco é a adição de um inibidor do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2). No estudo DAPA-CKD, 270 pacientes com IgAN (a maioria sem diabetes concomitante) com uma eGFR mediana baixa em torno de 40 ml/min receberam dapagliflozina, além de um inibidor de SRA (WHEELER *et al.*, 2021). O resultado renal melhorou significativamente e a taxa de risco para o desfecho renal (perda de 50% da eGFR, diálise ou morte por causa cardiovascular ou relacionada à doença renal) foi de 0,29 (intervalo de confiança de 95%, 0,12, 0,73) em comparação ao placebo (WHEELER *et al.*, 2021). As limitações desse estudo foram sua natureza *post hoc*, o número

relativamente pequeno de pacientes atingindo desfechos renais e um resultado anormalmente ruim do grupo placebo (BARRATT & FLOEGE, 2021).

Além dos medicamentos anti-hipertensivos e antiproteinúricos, a educação intensiva do paciente sobre estilo de vida em relação à dieta, atividade física, redução do peso corporal, cessação do tabagismo, uso de analgésicos e outros fatores deve ser parte integrante da terapia de suporte. A restrição dietética de sódio deve ser mantida abaixo de 2 g/dia (< 90 mmol/dia), pois nenhuma intervenção dietética adicional provou afetar os resultados em pacientes com IgAN. Vários estudos sugeriram que a obesidade acelera a progressão da doença em pacientes com IgAN (KATAOKA *et al.*, 2012).

O uso de corticosteroides para pacientes com alto risco de progressão da doença (isto é, proteinúria ≥ 1 g/dia e uma TFG de 20 a 120 mL/min após pelo menos 3 meses de terapia de suporte) demonstrou reduzir a taxa de progressão para insuficiência renal. Entretanto, regimes de doses mais altas de corticosteroides estão associados a eventos adversos mais graves, como infecções que requerem hospitalização. Não há consenso entre especialistas sobre o esquema ideal de corticosteroide. Um protocolo utiliza metilprednisolona, 1g, intravenosa (IV), uma vez ao dia, durante 3 dias, no início dos meses 1, 3 e 5, associada à prednisona, 0,5 mg/kg, por via oral, em dias alternados, durante 6 meses. Outro esquema utiliza prednisona começando em 1 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia, com a dose gradualmente reduzida ao longo de 6 meses. A escolha do uso de corticosteroides deve ser feita com cautela e restrita a pacientes com TFG < 30ml/min/1,73m², diabetes, obesidade, infecções latentes, nefropatia por IgA secundária, úlcera péptica aguda, doença psiquiátrica não controlada ou osteoporose grave (FLOEGE *et al*., 2021). Pacientes de alto risco, com rápido declínio na TFG e glomerulonefrite crescente, devem ser tratados, além do tratamento de suporte, com imunossupressão combinada com corticosteroides e ciclofosfamida, embora ainda haja dificuldade em determinar a porcentagem de glomérulos com crescentes através das biópsias renais (MAIXNEROVA & TESAR, 2020).

São necessários pelo menos 6 meses para instituir e/ou otimizar todas as medidas de cuidados de suporte, mesmo em pacientes que não são ingênuos à terapia. Outras abordagens, em particular a imunossupressão, não devem ser consideradas até que todas essas medidas estejam em vigor (FLOEGE *et al.*, 2021).

Por fim, a nefropatia por IgA enfrenta uma carência de terapias eficazes e seguras para pacientes em alto risco de progressão renal. Recentemente, várias empresas farmacêuticas iniciaram ensaios clínicos que utilizam parâmetros substitutos, como a redução da proteinúria e a melhora na eGFR, como medidas de eficácia. Vários RCTs de fase III estão em andamento, focando em pacientes com eGFR acima de 30 ml/min e proteinúria significativa, após a otimização do tratamento com bloqueadores do SRA. Os ensaios incluem a budesonida de liberação entérica no estudo NEFIGARD e um anticorpo contra MASP-2 no estudo ARTEMIS, ambos mostrando potencial na redução da proteinúria. Novas abordagens terapêuticas, como o sparsentan, estão sendo investigadas em ensaios como o PROTECT e ALIGN. Esses estudos visam diferentes mecanismos da IgAN desde a otimização de cuidados de suporte até a modulação da patofisiologia da doença. A expectativa é de que novas opções de tratamento mais específicas e eficazes possam estar disponíveis em 5 a 10 anos, focando na produção desregulada de IgA e na inflamação intraglomerular, melhorando os resultados clínicos e reduzindo os riscos associados às terapias atuais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CATTRAN, D.C. *et al*. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney International, v. 76, p. 534, 2009.

FLOEGE, J. & BARRATT, J. IgA nephropathy: a perspective for 2021. Seminars in Immunopathology, v. 43, p. 625, 2021.

FLOEGE, J. *et al*. Current treatment of IgA nephropathy. Seminars in Immunopathology, v. 43, p. 717, 2021.

GOUVEIA, J.I.S. Nefropatia IgA: uma revisão bibliográfica [trabalho de conclusão de curso]. Lisboa: Universidade de Lisboa, 2021.

HAAS, M. IgA nephropathy histologically resembling focal-segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study of 18 cases. American Journal of Kidney Diseases, v. 28, p. 365, 1996. doi: 10.1016/S0272-6386(96)90493-X.

HAAS, M. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. In: JENNETTE, J.C. *et al*. Heptinstall's Pathology of the Kidney. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

KANG, S.H. *et al.* The Oxford classification as a predictor of prognosis in patients with IgA nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation, v. 27, p. 252, 2012. doi: 10.1093/ndt/gfr295.

KATAOKA, H. *et al*. Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy: prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters. Clinical and Experimental Nephrology, v. 16, p. 706, 2012.

MAIXNEROVA, D. & TESAR, V. Emerging modes of treatment of IgA nephropathy. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, p. 9064, 2020.

RAJASEKARAN, A. *et al.* IgA nephropathy: an interesting autoimmune kidney disease. The American Journal of the Medical Sciences, v. 361, p. 176, 2021. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.003.

ROBERTS, I.S. Pathology of IgA nephropathy. Nature Reviews Nephrology, v. 10, p. 445, 2014. doi: 10.1038/nrneph.2014.92.

RODRIGUES, J.C. *et al*. IgA nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, v. 12, p. 677, 2017. doi: 10.2215/CJN.07420716.

ROVIN, B.H. *et al*. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases. Kidney International, v. 100, p. 753, 2021. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015

SINNIAH, R. Idiopathic IgA mesangial nephropathy: histological features. Contributions to Nephrology, v. 40, p. 156, 1984.

SOARES, M.F. Atualização em nefropatia da IgA. Brazilian Journal of Nephrology, v. 38, p. 435, 2016. doi: 10.5935/0101-2800.20160069.

SOUZA, B.N. *et al.* IgA Nephropathy in Salvador, Brazil: clinical and laboratory presentation at diagnosis. Brazilian Journal of Nephrology, v. 40, p. 242, 2018. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-3851.

SUZUKI, H. *et al*. The pathophysiology of IgA nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology, v. 22, n. 10, p. 1795, 2011. doi: 10.1681/ASN.2011050464.

WHEELER, D.C. *et al.* A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. Kidney International, v. 100, p. 215, 2021.

ZENG, C.H. *et al*. A multicenter application and evaluation of the Oxford classification of IgA nephropathy in adult Chinese patients. American Journal of Kidney Diseases, v. 60, p. 812, 2012. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.06.011.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 23

ESCLEROSE MÚLTIPLA: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS NO SÉCULO XXI

ANA CARLA DE OLIVEIRA RAMOS[1]
ISABELA GARRIDO DE ANDRADE PRATES[1]
GEOVANNA GABRIELY VECCI DE MELO SILVA[3]
YASMIN DE AGUIAR BARROS[3]
JULIANA ALVES DE ANDRADE E SILVA[1]
FLÁVIA MAURA CHAGAS DE LIMA COELHO[2]
LAURA BORGES MATOS[4]

1. Discente - Medicina no Centro Universitário Unieuro de Brasília.
2. Discente - Medicina no Centro de Ensino Unificado de Brasília.
3. Discente - Medicina no Centro Universitário Mauá de Brasília.
4. Discente - Medicina no Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos.

Palavras-chave
Esclerose Múltipla; Diagnóstico Precoce; Tratamento Imunomodulador.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.23

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante que gera danos à mielina que reveste as fibras nervosas do sistema nervoso central responsáveis por conduzir as sinapses entre dois neurônios no cérebro e na medula espinhal (FREITAS & AGUIAR, 2012). Esta doença gera um retardo na atividade cotidiana do paciente devido ao atraso em que os impulsos são conduzidos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no ano de 2005, as doenças crônicas foram a causa de óbito estimado em 35 milhões de pessoas, o que representa o dobro do número de óbitos por doenças infecciosas dando ênfase em países de média e baixa renda. No Brasil, esse número varia entre 51 e 52,6 milhões de pessoas (RIBEIRO *et al.*, 2013).

Diante do exposto, a necessidade de investigação da EM é primordial para um diagnóstico de excelência, assim como medidas terapêuticas eficazes e enfrentamento de desafios cotidianos para otimizar a vida de pacientes que foram acometidos pela enfermidade (OLIVEIRA & SOUZA, 1998). Nesse hiato, o surgimento da doença sofre significativa influência de fatores ambientais e genéticos, onde ambos se configuram como as principais causas da doença, com destaque para exposição reduzida à luz solar, baixos níveis de vitamina D e infecções virais. Além disso, a predisposição genética, especialmente em regiões de alta latitude, também é um fator determinante.

Pode-se destacar também a importância do diagnóstico precoce, o qual continua sendo um desafio em razão da ausência de um teste único, específico, e a presença de uma variedade de sintomas. O uso dos critérios de McDonald tem sido fundamental na detecção e classificação da doença, particularmente através de exames de imagem, como a ressonância magnética, e testes laboratoriais do líquido cefalorraquidiano (LCR). Quanto à terapêutica adequada da doença, nos últimos anos, houve avanços importantes no campo das terapias modificadoras da doença (TMDs), que têm o objetivo diminuir o progresso da progressão da EM e o controle dos sintomas variáveis. O tratamento, somado à reabilitação física e ao suporte psicossocial fornecido pelos familiares e profissionais de saúde, oferece melhor qualidade de vida aos pacientes, apesar das limitações impostas pelo quadro clínico (MOREIRA & MOREIRA, 2013).

MÉTODO

Consiste em uma revisão integrativa da literatura realizada no mês de outubro de 2024, a partir da busca na base de dados SciELO. Foram utilizadas combinações dos descritores DeCS/MeSH (Descritores em Ciência da Saúde/*Medical Subject Headings*) “Multiple sclerosis”; “Early diagnosis” e “Treatment” a partir do operador booleano “AND”. Desta busca, foram encontrados 75 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Foram selecionados artigos nos idiomas inglês e português, publicados a partir de 2000 até 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada, metanálises e revisões sistemáticas foram excluídos. Ao final, após a aplicação dos critérios de seleção, quatro artigos foram submetidos à leitura minuciosa para a produção do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A esclerose múltipla é uma doença autoimune crônica que afeta cerca de 2,5 milhões de pessoas globalmente, com prevalência de 15 a 30 por 100 mil habitantes em regiões de baixa latitude e até 100 por 100 mil em áreas de alta

latitude. No Brasil, a prevalência é estimada entre 15 e 18 por 100 mil.

A patogênese envolve a ativação de células T CD4+, levando à inflamação e à destruição da mielina. A ressonância magnética (RM) é crucial para a detecção precoce de lesões, identificando até 85% dos casos iniciais. As bandas oligoclonais de imunoglobulina G (IgG) são encontradas em 95% dos pacientes no LCR, e o neurofilamento leve (NFL) está associado à progressão da doença.

Entre os sintomas iniciais da EM, encontram-se a fraqueza muscular e a espasticidade, além da paralisia facial, que ocorre de forma rara. Outro sintoma que contribui para o diagnóstico da EM é a presença de dor provocada pela neuralgia do nervo trigêmeo, que se manifesta de maneira bilateral nos portadores da doença. Também podem ocorrer alterações auditivas, uma vez que a desmielinização pode atingir as vias auditivas (BERTOTTI *et al*., 2024).

Os sintomas mais comuns da EM são perda visual, perda sensitiva, disfunção do tronco encefálico, descoordenação, perda da habilidade motora, fadiga, distúrbios vesicais, incontinência urinária, disfunção sexual, neuralgia e distúrbios emocionais, com uma ocorrência exacerbada desses sintomas. Além disso, alterações na memória, na atenção, na velocidade de processamento e na fluência verbal também são frequentes (BERTOTTI *et al*., 2024).

Nessa perspectiva, questões emocionais podem intensificar a gravidade e a frequência dos sintomas, uma vez que a interação do portador de EM com o ambiente externo pode desencadear estresse e ansiedade (BERTOTTI *et al*., 2024). A ansiedade, por exemplo, pode surgir da sensação de impotência que o paciente experimenta ao tentar realizar tarefas cotidianas, refletindo sua perda de controle sobre o progresso da doença.

Tratamentos imunomoduladores, como o interferon-beta e o fingolimode, reduzem a taxa de surtos em até 48%. Ocrelizumabe, direcionado às células B, demonstrou redução de 40% na progressão da incapacidade. A vitamina D tem um papel emergente na modulação da resposta imunológica, com níveis adequados associados a uma diminuição do risco de surtos.

A reabilitação, incluindo fisioterapia e terapia ocupacional, é vital para a manutenção da qualidade de vida. Esses dados destacam a importância do diagnóstico precoce, da utilização de biomarcadores e de abordagens terapêuticas personalizadas para melhorar os resultados clínicos em pacientes com EM.

CONCLUSÃO

A esclerose múltipla permanece como um dos maiores desafios na medicina moderna, tanto pela complexidade de seu diagnóstico quanto pela diversidade de manifestações clínicas e seu impacto na vida dos pacientes. Este estudo reforça a importância de uma abordagem multidisciplinar que combina técnicas diagnósticas avançadas, como a ressonância magnética, com a aplicação de terapias imunomoduladoras, reabilitação física e suporte psicossocial para promover uma melhor qualidade de vida.

Os avanços terapêuticos descritos, incluindo o uso de imunomoduladores e biomarcadores, oferecem esperança para um controle mais eficaz da doença e uma desaceleração de sua progressão. No entanto, o diagnóstico precoce e o acompanhamento contínuo são essenciais para garantir que os pacientes recebam o tratamento adequado no momento certo. Fatores como a exposição solar e os níveis de vitamina D também emergem como áreas de investigação promissoras, apontando para a importância de uma abordagem preventiva e personalizada.

Este trabalho, ao explorar de forma abrangente os desafios e os avanços no manejo da EM, destaca o papel crucial da ciência e da pesquisa contínua na transformação do cuidado dos pacientes com EM, apontando para um futuro em que o diagnóstico e o tratamento podem ser ainda mais precisos e eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERNARDES, N.B. *et al*. Diagnóstico da esclerose múltipla por imagem. Id On-line Revista Multidisciplinar de Psicologia, v. 12, p. 1191, 2018. doi: 10.14295/idonline.v12i42.1404.

BERTOTTI, A.P. *et al*. O portador de esclerose múltipla e suas formas de enfrentamento frente à doença. Barbaroi, n. 34, p. 101, 2024.

MINGUETTI, G. Ressonância magnética na esclerose múltipla: análise de 270 casos. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 59, p. 563, 2001.

MOREIRA, M.A. *et al*. Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 58, p. 460, 2000. doi: 10.1590/S0004-282X2000000300010.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 24

EFEITOS COLATERAIS E GESTÃO DA TOXICIDADE NAS TERAPIAS CAR-T

MARIA EDUARDA PRYTOLUK LIMA[1]
PEDRO PRYTOLUK LIMA[2]
HELENA PACHECO HELMS[1]
ABRIL CREIXELL[1]
MARCUS VINÍCIUS SEHL FERREIRA[2]
VITÓRIA PICININI DA SILVA SAUER[2]
GEOVANA CERESÉR DOS SANTOS[2]
ANTÔNIA DINIZ KUHL[2]
MARIANA DA ROSA GRUBER[2]
ANNA CAROLINA SEHL FERREIRA[2]

1. Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.
2. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos. São Leopoldo.

Palavras-chave
Terapia CAR-T; Toxicidade; Imunoterapia.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.24

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A terapia com células CAR-T, uma forma avançada de imunoterapia, tem revolucionado o tratamento de malignidades hematológicas, particularmente em pacientes com doenças refratárias e recidivantes. Utilizando linfócitos T geneticamente modificados para reconhecer e destruir células tumorais, essa abordagem se consolidou como uma das mais promissoras no campo da oncologia. Desde a sua aprovação regulatória inicial em 2017, terapias com CAR-T têm demonstrado taxas de resposta duradouras em pacientes com leucemias e linfomas, representando uma alternativa eficaz para aqueles que esgotaram as opções terapêuticas convencionais (BRUDNO & KOCHENDERFER, 2024).

No entanto, o sucesso terapêutico vem acompanhado de desafios substanciais relacionados aos efeitos colaterais severos, que exigem monitoramento intensivo e protocolos de manejo robustos. A toxicidade mais comumente associada à infusão de células CAR-T é a síndrome de liberação de citocinas (CRS), uma resposta inflamatória sistêmica desencadeada pela ativação maciça das células imunológicas. Essa condição manifesta-se em graus variados de severidade, desde sintomas leves, como febre e fadiga, até complicações graves, como hipotensão, falência de múltiplos órgãos e até óbito (SCHUBERT *et al*., 2021; FREYER & PORTER, 2020). O aumento da liberação de citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-2 e interferon-gama, leva a uma cascata de eventos que podem resultar em edema pulmonar, choque e falência cardiovascular (SCHUBERT *et al*., 2021).

Além da CRS, outra toxicidade relevante é a síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (ICANS), caracterizada por sintomas neurológicos que podem variar de confusão leve e afasia até convulsões e edema cerebral grave. Embora reversível na maioria dos casos, a ICANS pode ser fatal se não tratada prontamente, exigindo uma intervenção rápida com corticosteroides e medidas de suporte (MAHADEO *et al*., 2019; SCHROEDER *et. al.*, 2024). A patogênese exata da ICANS ainda está sendo estudada, mas acredita-se que envolva o rompimento da barreira hematoencefálica e a infiltração de células imunológicas ativadas no sistema nervoso central (FREYER & PORTER, 2020). A incidência dessas complicações neurológicas ocorre frequentemente após a CRS, o que sugere uma relação entre os dois processos inflamatórios.

Outro aspecto crítico da terapia CAR-T é a ocorrência de citopenias prolongadas e o risco aumentado de infecções. Devido ao impacto direto na medula óssea, muitos pacientes apresentam neutropenia severa, o que aumenta a suscetibilidade a infecções graves, mesmo após a resolução de CRS e ICANS (BRUDNO & KOCHENDERFER, 2024; SCHUBERT *et al*., 2021). O manejo dessas complicações hematológicas envolve o uso de fatores de crescimento, antibióticos profiláticos e vigilância estreita em ambientes de terapia intensiva (AZOULAY *et al*., 2019).

Com o passar dos anos, o manejo dessas toxicidades tem se tornado cada vez mais refinado. Por exemplo, o uso do antagonista do receptor de IL-6, tocilizumabe, transformou-se na intervenção padrão para casos moderados a graves de CRS, reduzindo significativamente a mortalidade associada a essa complicação (BRUDNO & KOCHENDERFER, 2024; MAHADEO *et al*., 2019). Em casos de ICANS, a administração de corticosteroides tem mostrado bons resultados, com rápida reversão dos sintomas neurológicos na maioria dos pacientes. Além disso, protocolos de cuidados intensivos têm sido desenvolvidos para pacientes com toxicidade severas, incluindo monitoramento

contínuo de sinais vitais e suporte ventilatório em casos de insuficiência respiratória (SANTOMASSO *et al.*, 2021).

Ainda assim, persistem desafios significativos, especialmente no que diz respeito à individualização do tratamento para reduzir toxicidades sem comprometer a eficácia antitumoral (SCHUBERT *et al*., 2021; MAHADEO *et al*., 2019).

Portanto, o objetivo deste estudo foi examinar em profundidade os principais efeitos colaterais associados às terapias com células CAR-T, com foco na síndrome de liberação de citocinas (CRS) e na síndrome de neurotoxicidade associada a células imunes (ICANS), além de discutir as estratégias mais eficazes para a gestão destas toxicidades.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de setembro a outubro de 2024, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: “CAR-T cell therapy”, “Toxicity”, “Adverse Effects”, “Management”, “Control”, “Neurotoxicity” e “Hematologic Toxicity”. Desta busca, foram encontrados 152 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, espanhol e português, publicados no período de 2014 a 2024 e que abordavam as temáticas relacionadas a efeitos colaterais e gestão de toxicidade nas terapias CAR-T, além de estudos de revisão e artigos originais que estivessem disponíveis na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a toxicidade das terapias CAR-T, e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 26 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: CRS, síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (ICANS), toxicidades hematológicas e gestão de toxicidades.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Síndrome de liberação de citocinas

A CRS é o efeito colateral mais comum da terapia com células CAR-T. É uma resposta inflamatória sistêmica que está relacionada à expansão das células CAR-T e ao aumento de marcadores inflamatórios e citocinas no sangue. A fisiopatologia da CRS começa com a ativação das células T ao reconhecer o antígeno pelo CAR. Essa ativação leva à multiplicação das células CAR-T e à liberação de várias citocinas e quimiocinas, como IL-6, IL-8 e GM-CSF, sendo a IL-6 um dos principais mediadores da síndrome (SIMMONDS & LUNN, 2019).

O início da CRS ocorre de 2 a 3 dias após a ligação e expansão das células CAR-T ao seu antígeno específico, o que é feito por meio de infusão, começando com sintomas leves que evoluem gradualmente. A febre, frequentemente acima de 40,5 ºC, é um sinal inicial comum, acompanhada por outros sintomas gripais, como mialgias, cefaleias, calafrios e mal-estar geral. Embora na maioria dos casos seja autolimitada, alguns podem evoluir para formas mais graves, semelhantes à sepse ou à síndrome de vazamento capilar. Nesses casos, podem surgir complicações como hipotensão, taquicardia, derrames pleurais, edema pulmonar e hipóxia, levando à falência de múltiplos órgãos e à necessidade de cuidados intensivos (FREYER & PORTER, 2020). Há fatores que podem aumen-

tar o risco de CRS, incluindo uma alta carga tumoral, especialmente em leucemia linfoblástica aguda (ALL), doses infusional elevadas, uso de fludarabina na linfodepleção, presença de doenças infecciosas concomitantes e elevações precoces de citocinas (FREY *et al*., 2019).

Em casos mais graves de síndrome, podem ocorrer hipofibrinogenemia e coagulação intravascular disseminada, além de elevações nos níveis de troponina e redução da fração de ejeção. Marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa (PCR) e ferritina, podem estar extremamente elevados, refletindo características semelhantes à síndrome de ativação macrofágica/linfo-histiocitose hemofagocítica (MAS/HLH). Também são comuns elevações em marcadores específicos de órgãos, como aminotransferases hepáticas e creatinina. Embora citopenias sejam frequentes após a linfodepleção, citopenias tardias são comuns em casos graves de CRS. Infecções são particularmente prevalentes em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) e CRS grave, sendo associadas a uma mortalidade significativa (FREYER & PORTER, 2020).

Segundo a **Figura 24.1**, a classificação da CRS permite avaliar sua gravidade com base em sinais e sintomas clínicos, ajudando a guiar a resposta a tratamentos. Devido à natureza única da terapia celular, foram desenvolvidas várias escalas de classificação. Uma escala de consenso foi apresentada em 2014 e utilizada pelo Instituto Nacional do Câncer (NCI). O reconhecimento da necessidade de uma definição e escala unificadas para CRS levou a uma reunião de consenso em 2018, patrocinada pela Sociedade Americana de Transplante de Sangue e Medula (ASBMT) (FREY *et al*., 2019).

Figura 24.1 Classificação e manejo de CRS

Grau	Definição	Manejo
1	• Temperatura ≥ 38°C*	• Sintomáticos. • Avaliação e tratamento profilático e empírico de infecção em pacientes neutropênicos. • Considerar tocilizumabe 8 mg/kg IV (máximo 800 mg) dose única em pacientes com febre nas primeiras 24 horas após infusão das células CAR-T e/ou com alta carga tumoral. • Considerar início de levetiracetam profilático (500 mg VO 12/12h).
2	• Temperatura ≥ 38°C* • Hipotensão sem droga vasoativa e/ou† • Hipóxia que requer O_2 ≤ 6 L/min	• Bolus de solução cristaloide e oxigênio suplementar. • Avaliação e tratamento profilático e empírico de infecção em pacientes neutropênicos. • Tocilizumabe 8 mg/kg IV (máximo 800 mg) dose única. Repetir em 8 a 12 horas na ausência de resposta. Dexametasona 10 mg IV 12/12h pode ser considerado com a primeira dose e está indicado com a segunda dose de tocilizumabe. • Na ausência de resposta após duas doses de tocilizumabe e dexametasona, agentes de terceira linha (anakinra, siltuximabe e pulso de metilprednisolona) devem ser considerados. • Iniciar levetiracetam profilático (500 mg VO 12/12h). • Monitoramento com telemetria.
3	• Temperatura ≥ 38°C* • Hipotensão que requer droga vasoativa com ou sem vasopressina e/ou† • Hipóxia que requer O_2 > 6 L/min	• Transferir para Unidade de Terapia Intensiva (UTI). • Avaliação e tratamento profilático e empírico de infecção em pacientes neutropênicos. • Tocilizumabe 8 mg/kg IV (máximo 800 mg) dose única. Repetir em 8 a 12 horas na ausência de resposta (máximo de 3 doses em 24 horas). • Dexametasona 10 mg IV 6/6h. • Na ausência de resposta após duas doses de tocilizumabe e dexametasona, agentes de terceira linha (anakinra, siltuximabe e pulso com metilprednisolona) devem ser considerados. • Iniciar levetiracetam profilático (500 mg VO 12/12h). • Monitoramento com telemetria.
4	• Temperatura ≥ 38°C* • Hipotensão que requer múltiplas drogas vasoativas (excluindo vasopressina) e/ou† • Hipóxia que requer pressão positiva	• Transferir para UTI/ continuar na UTI. • Avaliação e tratamento profilático e empírico de infecção em pacientes neutropênicos. • Tocilizumabe 8 mg/kg IV (máximo 800 mg) dose única. Repetir em 8 a 12 horas na ausência de resposta (máximo de 3 doses em 24 horas). • Dexametasona 10 mg IV 6/6h. Considerar pulso com metilprednisolona 1 g IV 1x/dia por 3 dias se instabilidade, ausência de melhora ou piora. • Na ausência de resposta após duas doses de tocilizumabe e corticosteroide, agentes de terceira linha (anakinra, siltuximabe e pulso de metilprednisolona) devem ser considerados. • Em pacientes sem melhora ou com rápida piora após introdução de agentes de terceira linha e/ou achados sugestivos de síndrome de ativação macrofágica/ síndrome hemofagocítica, considerar agentes citotóxicos (por exemplo, etoposídeo). • Iniciar levetiracetam profilático (500 mg VO 12/12h). • Monitoramento com telemetria.

Fonte: CLÉ *et al.*, 2021.

A maioria dos casos de CRS são autolimitados e requerem apenas o tratamento dos sintomas. Logo, a internação hospitalar somente se faz necessária em casos mais graves de SCR, visando a observação mais próxima e a intervenção precoce caso seja necessário. O uso de paracetamol para o controle da febre é indicado, pois os anti-inflamatórios não esferoidais são

contraindicados devido à trombocitopenia. Em caso de pacientes imunossuprimidos, é indicado um exame infeccioso completo e a utilização de antibióticos de amplo espectro na maioria dos casos de febre. O gerenciamento ideal da síndrome de liberação de citocinas ainda não foi plenamente definido e pode variar de acordo com o tipo de produto de células CAR-T utilizado, os fatores de risco específicos do paciente e a malignidade que está sendo tratada (FREYER & PORTER, 2020).

ICANS

A síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunológicas (ICANS) é uma das principais limitações relacionadas à terapia com células CAR-T. Caracteriza-se por um processo patológico que envolve o sistema nervoso central, ocorre com frequência e é uma das principais causas de mortalidade e custos associados à terapia. Está relacionada principalmente a um aumento de citocinas no líquido cefalorraquidiano e à ruptura da barreira hematoencefálica. A incidência do ICANS varia dependendo do tipo a da dosagem da imunoterapia, da malignidade e das características do paciente (GAILLARD *et al.*, 2023). Em pacientes tratados com células CAR-T, 20 a 70% desenvolveram ICANS (STERNER & STERNER, 2021).

Dentre os fatores de risco associados ao desenvolvimento da ICANS estão: idade precoce, condições neurológicas ou médicas preexistentes, alta carga tumoral, terapia linfodepletora de alta intensidade, citopenias e CRS (STERNER & STERNER, 2021).

Clinicamente, pode se manifestar através de confusão, cefaleia, déficit de atenção, dificuldade para encontrar palavras, déficits neurológicos focais e encefalopatia podendo, em casos mais graves, ser agravada e gerar edema cerebral (STERNER & STERNER, 2021). Ademais, costuma desenvolver-se de 3 a 10 dias após a admissão das células CAR T e frequentemente de 2 a 4 dias após a CRS, embora a ICANS não esteja exclusivamente associada à CRS (STERNER & STERNER, 2021). Neste período, os pacientes podem apresentar pancitopenia pós-quimioterapia, o que requer a identificação de potenciais infecções que possam prejudicar o diagnóstico e consequente manejo dessa síndrome. Normalmente os sintomas desaparecem cerca de 7 a 10 dias com o tratamento adequado e, em casos mais graves, pode ser necessária internação em centros de terapia intensiva, principalmente em casos de edema cerebral significativo (STERNER & STERNER, 2021).

A ICANS apresenta diversos sinais clínicos que vão desde distúrbios relativamente leves (grau 1) até casos extremamente graves e fatais (grau 4), os quais requerem diagnóstico e procedimentos precoces. A categorização da síndrome supracitada envolve achados clínicos de imagem específicos pertencentes a uma escala formulada pela ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy), a qual assemelha-se a uma adaptação do Teste Mini Mental. O grau geral do ICANS é o sintoma mais severo de 4 domínios neurológicos: nível de consciência, convulsões, achados motores e pressão intracranial elevada/edema cerebral, conforme uma pontuação ICE (Immune Effector Cell Encephalopathy), uma avaliação padronizada para encefalopatia. Para crianças menores de 12 anos, ou com atraso do desenvolvimento, a pontuação ICE é substituída pela CAPD (Childhood Acute Peds Encephalopathy) (THOMPSON *et al.*, 2022).

O componente ICE da escala de classificação ICANS da ASTCT é uma ferramenta de triagem de 10 pontos que permite a classificação objetiva de termos sobrepostos de encefalopatia e avalia as seguintes habilidades: 1. orientação (máximo 4 pontos); 2. nomeação (3 pontos); 3. seguimento de comandos (1 ponto); 4. escrita (1

ponto); 5. atenção (1 ponto) (THOMPSON *et al.*, 2022). Conforme as respostas da ferramenta, as quais variam de 1 a 10 pontos, em associação a achados de imagem, o paciente é classificado em ICANS grau 1 (7-9 pontos na escala ICE), grau 2 (3-6 pontos), grau 3 (0-2 pontos), grau 4 (0 pontos, com mais gravidade) (CLÉ *et al.*, 2021).

No geral, os achados clínicos envolvem:

- Grau 1 (leve): desatenção, desorientação leve e disfunção de linguagem;
- Grau 2 (moderado): níveis de consciência moderadamente prejudicados, mas ainda respondem à voz;
- Grau 3/ 4 (grave): apresentam disfunção significativa da linguagem e respondem apenas à estimulação tátil ou nociva e podem ter convulsões (STERNER & STERNER, 2021).

Achados laboratoriais geralmente envolvem elevação de lactato desidrogenase, trombocitopenia, marcadores inflamatórios e citocinas elevados (STERNER & STERNER, 2021). O padrão de alteração com desaceleração difusa theta-delta é o achado mais comum no eletroencefalograma (STERNER & STERNER, 2021). Com relação aos exames de imagem, os quais geralmente não apresentam alterações, é importante que sejam realizados, pois permitem identificar a presença de edema cerebral e condições raras ao caso, como hemorragia e AVC (GAILLARD *et al.*, 2023). Utiliza-se tanto a tomografia computadorizada quanto a ressonância magnética para a identificação dos achados. Embora raramente apresentem alterações significativas, em casos mais graves, com a presença de pressão intracraniana aumentada, podem ser observadas mudanças na substância branca, apagamento dos sulcos devido ao edema cerebral, microhemorragias, áreas de isquemia e outros (GAILLARD *et al.*, 2023).

O tratamento da ICANS ainda continua desafiador, concentrando-se principalmente em cuidados de suporte e monitoramento próximo, sendo os corticosteroides o pilar do manejo e frequentemente utilizados em pacientes com ICANS grau 2 ou superior (STERNER & STERNER, 2021). Vale ressaltar que não existem terapias direcionadas ou profiláticas para a prevenção de qualquer toxicidade associada a células CAR-T. O bloqueio de IL-6 com tocilizumabe, frequentemente utilizado para combater a CRS, demonstrou utilidade limitada na ICANS até o momento (STERNER & STERNER, 2021).

Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da ICANS ainda não são bem compreendidos. Acredita-se que a ruptura da barreira hematoencefálica, as citocinas, as células mieloides e as células T sejam alguns dos fatores envolvidos, sendo que em casos graves da doença, pode haver ativação endotelial, coagulação intravascular disseminada, extravasamento capilar e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, gerando aumento de proteínas, células T e citocinas (STERNER & STERNER, 2021). Os marcadores inflamatórios que se mostraram alterados são IFN-γ, IL-10, granzima B, GM-CSF, MIP-1α, TNF, além de leucocitose e aumento de proteínas no líquor (STERNER & STERNER, 2021).

Toxinas hematológicas

As toxinas hematológicas são complicações graves e frequentes nas imunoterapias com células CAR-T, sendo resultado, principalmente, da supressão prolongada da medula óssea e da inflamação sistêmica desencadeada pela intensa resposta imunológica gerada por essas células modificadas. A neutropenia prolongada, por exemplo, é observada em uma porcentagem expressiva dos pacientes, com incidências que ultrapassam 30%, mesmo após o controle inicial dos tumores malignos. Esse quadro de neutropenia é consequência da liberação excessiva

de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), que promovem a destruição ou inibição temporária da hematopoiese, aumentando o risco e exposição dos pacientes a infecções bacterianas, virais e fúngicas. Assim, para mitigar esse risco, o uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) é amplamente adotado como medida terapêutica para restaurar os níveis de neutrófilos e reduzir a vulnerabilidade a infecções durante esse período crítico (STERLING *et al*., 2022).

Além da neutropenia, a anemia é outra complicação hematológica relevante no contexto das terapias com células CAR-T. Aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem anemia grave, que geralmente está associada à inflamação sistêmica e à toxicidade direta da medula óssea. Transfusões de concentrado de hemácias são frequentemente necessárias para aliviar os sintomas de anemia, no entanto, o manejo a longo prazo pode se tornar desafiador devido à dependência transfusional. Isso ocorre porque, em alguns pacientes, a medula óssea não se regenera adequadamente, prolongando a necessidade de transfusões contínuas, o que, por sua vez, aumenta o risco de complicações, como sobrecarga de ferro e infecções recorrentes associadas às transfusões (GUTIERREZ *et al.*, 2022; SU *et al*., 2022). Casos raros de anemia hemolítica autoimune também já foram relatados, exacerbando a gravidade do quadro clínico e exigindo tratamentos imunossupressores adicionais (SU *et al*., 2022).

A trombocitopenia, caracterizada pela redução acentuada das plaquetas, é outro efeito adverso frequentemente observado, ocorrendo em cerca de 50% dos pacientes submetidos à terapia CAR-T. A redução significativa no número de plaquetas aumenta consideravelmente o risco de hemorragias graves, incluindo sangramentos intracranianos, que podem ser fatais se não tratados prontamente. A recuperação da contagem de plaquetas pode levar várias semanas, durante as quais os pacientes permanecem vulneráveis a eventos hemorrágicos. Além disso, o uso de terapias imunossupressoras para controlar a CRS pode retardar ainda mais a recuperação hematológica, prolongando o estado de trombocitopenia e agravando os riscos de hemorragias. O manejo dessa condição geralmente inclui transfusões de plaquetas, as quais são essenciais para reduzir o risco de sangramentos durante o período de recuperação (ROGERS *et al*., 2022).

O tratamento das complicações hematológicas associadas às terapias CAR-T exige uma abordagem multifacetada, que inclui a profilaxia antimicrobiana, o uso de fatores de crescimento hematopoiético, como o G-CSF, e transfusões de hemácias e plaquetas conforme necessário. No entanto, a complexidade do manejo é exacerbada em pacientes com comorbidades preexistentes, como síndromes mielodisplásicas ou anemia aplástica, que afetam ainda mais a função hematopoiética. Nesses casos, estratégias preventivas e o desenvolvimento de biomarcadores capazes de identificar precocemente os pacientes com maior risco de toxicidades hematológicas podem ser fundamentais para otimizar os resultados terapêuticos e reduzir a morbidade associada (SHOCHAT *et al*., 2022).

Em suma, apesar dos avanços notáveis proporcionados pelas terapias com células CAR-T no tratamento de neoplasias hematológicas, as toxicidades hematológicas permanecem como uma limitação clínica significativa dessa abordagem terapêutica. A persistência de complicações como neutropenia, anemia e trombocitopenia sublinha a necessidade de estratégias mais eficazes tanto para o tratamento quanto para a prevenção desses efeitos adversos. O desenvol-

vimento de abordagens mais direcionadas e personalizadas pode mitigar esses efeitos e maximizar os benefícios dessa terapia inovadora, reduzindo sua carga tóxica sobre os pacientes e melhorando a qualidade de vida a longo prazo (KHAN *et al*., 2021).

Gestão de toxicidades

A CRS, a ICANS e as toxicidades tardias à terapia CAR costumam ser completamente reversíveis se manejadas adequadamente. Nesse sentido, não obstante o fato de uma proporção significativa dos casos ser autolimitada, uma graduação da severidade de cada caso pode ser importante para definição do manejo (NEELAPU, 2019).

Sob essa ótica, a literatura traz múltiplos consensos sobre parâmetros e graus de severidade da CRS e da ICANS, como o consenso de Lee, o consenso da Universidade da Pensilvânia, o consenso de terminologia comum para efeitos adversos (CTCAE) e o consenso da Sociedade Americana de Transplante e Terapia Celular (ASTCT). Devido a essa variedade, foi iniciado o consorte CARTOX - Grupo de pesquisa em toxicidade associada a terapia com CAR-T. O CARTOX já conta com algumas emendas, com destaque ao consenso da Sociedade Americana para Transplante de Sangue e Medula (ASBMT), que utiliza critérios quantificáveis que estadiam a CRS e a ICANS em quatro graus de severidade cada uma.

Manejo da CRS

O tratamento da CRS costuma ser de suporte, caracterizado por antipiréticos e hidratação IV, painel de exames básicos como hemograma para excluir diagnósticos diferenciais infecciosos e possivelmente fatores de crescimento e antibióticos no paciente, caso ele seja neutropênico. Conforme eventos mais severos ocorrem, costuma-se adicionar ao tratamento de suporte terapias farmacológicas contra a toxicidade, com tocilizumab e corticoesteroides. O tocilizumab é utilizado por ser um anticorpo anti-receptor de IL-6, interleucina cuja expressão está aumentada na CRS. Os corticosteroides são usados pois geram imunossupressão global e reduzem a produção de citocinas. Além disso, podem ser necessárias medidas como a utilização de vasopressores e de oxigenação para atenderem as demandas de hipotensão e hipóxia (NEELAPU, 2019).

Sobre as condutas específicas quanto à CRS, é importante definir a sua gravidade, usando por exemplo o consenso de ASBMT. Na CRS grau 1, somente o tratamento de suporte foi achado como recomendação de manejo. A partir do grau 2, foram definidas diferentes condutas adicionais a esse cuidado. Na CRS grau 2, é feita reposição de fluido em bolus e/ou suplementação de oxigênio de baixo fluxo; administração de tocilizumab (8 mg/kg quando acima de 30 kg, ou 12 mg/kg quando abaixo) com ou sem dexametasona ou metilprednisolona 10 mg de 6-6/8-8 horas; não há necessidade de vasopressor. Na CRS grau 3, é considerado manejo em UTI, de forma que é feita administração de apenas um vasopressor e de oxigênio de alto fluxo; é administrado tocilizumab de 8 a 12 mg/kg e dexametasona ou metilprednisolona 10-20 mg a cada 6 horas. Por fim, na CRS grau 4, as recomendações são: manejar em UTI, com administração de múltiplos vasopressores e oxigênio de pressão positiva; administrar tocilizumab (mantendo posologia do grau 3) e pulsoterapia de metilprednisolona 1000 mg por dia.

O tocilizumab é um anticorpo monoclonal extremamente eficaz contra a interleucina 6 (IL-6), presente ao longo do desenvolvimento da CRS. Portanto, foi demonstrado que o uso precoce de tocilizumab pode reduzir drasticamente os efeitos severos de CRS e de disfun-

ções de órgão final, sem afetar a resposta terapêutica das células CAR-T, apesar de estudos não demonstrarem de forma conclusiva o momento ideal para administração. O tocilizumab apresenta três mecanismos de sinalização, os quais são responsáveis por inibir os mesmos três mecanismos de sinalização do IL-6: cis clássico, no qual a citocina se liga aos receptores de membrana IL-6 em macrófagos, neutrófilos, hepatócitos e células T, onde ocorre dimerização e ativação da via de transcrição; sinalização trans, na qual a citocina se liga ao receptor solúvel de IL-6 e este complexo, por sua vez, ativa a sinalização intracelular; e apresentação trans, na qual células imunes apresentação a citocina para linfócitos T, o que resulta ação sobre glicoproteínas 130. Apesar dos efeitos anti-CRS do tocilizumab, ele apresenta baixa penetração da barreira hematoencefálica devido ao seu tamanho molecular. Contudo, a sua associação com a ablação de citocinas necessárias para a proliferação e atividade de células CAR-T eleva os níveis de IL-6 periférico suscetíveis ao tráfego pela barreira hematoencefálica, o que aumenta o risco de neurotoxicidade. É importante ressaltar que o manejo precoce e agressivo, mesmo em casos de CRS elevados, é essencial para aumentar a probabilidade de reversão da consequência de terapia CAR-T. No entanto, a resolução do CRS pode causar síndrome anti-CRS, um efeito adverso caracterizado por hipotermia e bradicardia devido às flutuações de níveis de citocinas (SCHUBERT *et al*., 2021).

Manejo da ICANS

A ICANS é a segunda toxicidade mais comum, observada em cerca de 64% dos ensaios clínicos (SCHUBERT *et al*., 2021). Assim como a CRS, a ICANS pode ser reversível, apesar dos sintomas neurológicos persistirem por mais tempo. A fisiopatologia da ICANS não é tão bem esclarecida quanto a da CRS, de forma que seu manejo ainda é um desafio (STERNER *et al.*, 2022). Foi observado na literatura que o manejo do quadro é primariamente de suporte e monitorização, com adição de corticosteroides a partir de ICANS grau 2. Porém a posologia mais adequada desses corticoides (o melhor momento para iniciar a administração, a dose e a duração mais corretas) ainda não é completamente definida.

A literatura definiu os manejos adequados conforme o grau de severidade da ICANS, sendo que os cuidados de suporte devem ser feitos em todas as categorias (NEELAPU, 2019). Na ICANS grau 1 é sugerido fazer cuidados de suporte: precauções contra aspiração e hidratação IV, profilaxia de convulsões com levetiracetam e realização de eletroencefalograma (EEG), punção lombar e imagem cerebral. Na ICANS grau 2, é sugerido considerar adição de dexametasona ou metilprednisolona 10 mg de 6-6/8-8 horas. Na ICANS grau 3, é sugerido adicionar dexametasona 10-20 mg IV a cada 6 horas, controle de convulsões com benzodiazepínicos e levetiracetam, com ou sem fenobarbital/lacosamida, se houver edema local/focal, metilprednisolona 1000 mg/dia. Por fim, na ICANS grau 4, é sugerido cuidados de suporte intensivo, administração de pulsoterapia de metilprednisolona 1000 mg/dia, proteção das vias aéreas com intubação, controle das convulsões com benzodiazepínicos e levetiracetam com ou sem fenobarbital/lacosamida, redução da pressão intracraniana com hiperventilação, terapia hiperosmolar (manitol ou solução salina hipertônica) e/ou consulta neurocirúrgica para considerar shunt ventriculoperitoneal em casos de edema cerebral.

É perceptível que os tratamentos de suporte são utilizados em todos os casos de CRS e de ICANS, mas cada um têm uma abordagem multiterapêutica necessária para tratar a doença

como um todo. Nesse sentido, tanto o tocilizumab quanto o siltuximab não devem ser utilizados isoladamente, mas associados a estratégias terapêuticas adicionais, visto que estudos pré-clínicos demonstraram que alguns ratos sem a citocina IL-6 ainda desenvolveram CRS com a administração de terapia CAR-T (FISCHER & BHATTARAI, 2021). Além disso, o uso de tocilizumab deve ser considerado apenas em situações em que há SCR associado, senão deve ser excluído do plano terapêutico para evitar exacerbação da neurotoxicidade (SCHUBERT *et al*., 2021).

Manejo de CRS e ICANS refratárias

CRS e ICANS refratárias são definidas como aquelas que persistem ou progridem apesar do uso adequado das terapias de primeira linha, como tocilizumab e corticosteroides (JAIN *et al.*, 2023).

Para o manejo desses casos, foi constatada a importância de um adequado tratamento de suporte, que inclui manejo imunológico, com o foco de reduzir o uso prolongado de corticosteroides, preferindo tratamentos como anakinra para minimizar a imunossupressão e controlar citopenias. Na prevenção de infecções, são utilizados antimicrobianos e antivirais profiláticos, priorizando antibióticos de amplo espectro em pacientes neutropênicos, com atenção a viremias e profilaxia antifúngica. A reabilitação é recomendada após longas internações ou uso prolongado de corticosteroides. O apoio psicossocial é essencial para casos de delirium, especialmente em pacientes pediátricos e idosos.

Além disso, nos casos refratários, onde o paciente apresenta um quadro de deterioração progressiva, mesmo sobre tratamento de suporte agressivo com a utilização de corticosteroides e tocilizumab, existe um terceiro medicamento alternativo recomendado pelas pesquisas: o siltuximab. Esse anticorpo monoclonal, ao contrário do tocilizumab, liga-se à própria IL-6 e não ao seu receptor. Isso, por sua vez, pode ser benéfico para prevenção de ICANS, visto que retira o IL-6 de circulação, impedindo sua passagem pela barreira hematoencefálica. Ainda há estudos conclusivos sobre a utilização deste medicamento; porém, vem se mostrando eficaz tanto para ICANS, quanto para CRS (SCHUBERT *et al*., 2021).

Foram encontrados na literatura estudos que analisaram possíveis medidas profiláticas para que a toxicidade não evoluísse para um caso refratário (JAIN *et al.*, 2023). Destacadamente, se encontrou que a profilaxia com tocilizumab ou corticosteroides em pacientes com CRS grau 1 ou grau 2 reduziram em mais de 10% os casos de CRS e ICANS refratárias. Contudo, há divergências sobre como o tocilizumab deve ser usado profilaticamente, visto que houve casos que demonstraram que o tocilizumab administrado precocemente teve relação com aumento de casos de ICANS de grau 3 ou 4. Sob outra ótica, foi visto que a profilaxia com anakinra na primeira semana do quadro de toxicidade pode reduzir a gravidade dos efeitos adversos. Outro estudo mostrou que a profilaxia com dexametasona 10 mg nos três primeiros dias de quadro teve efeito protetor contra casos graves. Além disso, está sendo estudada a possibilidade de administração de dose fracionada de células CAR-T, ao longo de três dias em vez de imediata, já que um estudo demonstrou menor associação com ocorrência de CRS e ICANS grave.

Manejo das toxicidades tardias

Dentre as toxicidades tardias, destacam-se citopenias, infecções oportunistas e aplasia de células B, relacionadas à disrupção da hematopoiese devido ao dano medular provocado pelas CAR. Essas toxicidades também tendem a ser autolimitadas, porém, em alguns casos, podem

ser usados fatores de crescimento e antibióticos para neutropenia e transfusão sanguínea para anemia e trombocitopenia. Suplementação de imunoglobulinas pode estar recomendado nos pacientes com hipogamaglobulinemia que apresentam infecções recorrentes (NEELAPU, 2019).

Mais detalhadamente sobre as citopenias, elas são definidas como precoces, quando ocorrem até 30 dias após o início da terapia CAR, prolongadas, quando ocorrem de 30 a 90 dias após esse evento, ou tardias, quando ocorrem após 90 dias do procedimento. O manejo é variável conforme essa classificação (JAIN *et al.*, 2023).

As citopenias precoces geralmente ocorrem em resposta à quimioterapia de linfodepleção usada antes da infusão das células CAR. Nesse contexto, pode ser feito o uso de fatores de crescimento hematopoiético, como o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), para estimular a recuperação da contagem de neutrófilos. Ademais, pode ser necessário suporte transfusional para manter os níveis seguros de hemoglobina e plaquetas, cujos valores podem variar conforme instituições. Também há o início precoce de profilaxia antibacteriana, antifúngica e antiviral, devido ao risco aumentado de infecções relacionadas à imunossupressão.

As citopenias prolongadas geralmente estão associadas à inflamação e resposta imune exacerbada decorrentes da terapia CAR. Pacientes que tiveram CRS ou ICANS têm mais chance de desenvolver essa citopenia. O tratamento inclui transfusões regulares de hemácias e plaquetas, além de possíveis terapias com agonistas de receptores de trombopoietina (como eltrombopague) para estimular a produção de plaquetas em casos de trombocitopenia prolongada. Biópsias de medula óssea são realizadas em casos de citopenias persistentes para excluir recidiva da doença ou neoplasias secundárias.

As citopenias tardias foram descritas como menos comuns. Esses pacientes podem ser candidatos à infusão de células-tronco autólogas ou alogênicas para restaurar a hematopoiese. Para os casos raros de anemia aplástica ou citopenia grave persistente, pode ser considerada uma segunda abordagem de transplante de medula óssea (JAIN *et al.*, 2023).

Futuras opções na gestão de toxicidade

Conforme observado na literatura, algumas possíveis terapias e profilaxias para toxicidade resultante da terapia CAR-T estão sendo estudadas. Algumas se encontram em fase clínica e outras em fase experimental em animais, envolvendo o controle de citocinas específicas auxiliando no manejo e prevenção da ICANS e CRS (STERNER *et al.*, 2022). Nesse sentido, houve descobertas terapêuticas envolvendo a ação sobre o mecanismo das células CAR-T, assim como ação direta e indireta sobre as citocinas ativadas durante o tratamento.

Sobre isso, foi encontrada a investigação sobre o possível uso do medicamento anakinra, bloqueador do receptor IL-1, que, quando administrado em ratos durante a CRS, estava relacionado a uma menor probabilidade de ocorrência de ICANS posteriormente. Além disso, a administração de anticorpos neutralizantes de GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos), após a infusão da terapia CAR anti-CD19 em ratos, mostrou que esses casos tiveram menor permeabilidade da membrana hematoencefálica, semelhante aos ratos que não receberam terapia CAR, o que causaria menor neurotoxicidade.

Ademais há várias linhas de pesquisa a partir do entendimento dos mecanismos celulares de conexão nos receptores. A maioria dos estudos analisados envolve modificações estruturais e funcionais dos próprios receptores CAR,

visando equilibrar a eficácia de ativação das células T e a minimização de efeitos adversos. Uma das estratégias mais estudadas é a modulação do domínio de ligação ao antígeno. Nesse sentido, foi visto que domínios com afinidade micromolar são mais seletivos para tumores com altos níveis de antígenos, em comparação com aqueles com afinidade nanomolar, que podem induzir respostas tóxicas.

Outro foco é a modificação das regiões de dobradiça e transmembrana do CAR, que proporcionam flexibilidade do receptor afetando a produção de citocinas. Em um estudo, a modificação das sequências derivadas de CD8-a nessas regiões levou a uma proliferação celular reduzida e menor liberação de citocinas, levando a menos toxicidade em pacientes com linfoma de células B. Além disso, o uso de diferentes domínios coestimulatórios também tem sido alvo de investigação, como a coestimulação do CD19 com 4-1BB que em estudos clínicos foi associada a menor toxicidade e maior durabilidade das células T.

Outra linha de estudo envolve a criação de "interruptores", ou genes suicidas, que permitem interromper rapidamente a ação das células CAR-T em casos de toxicidade grave. Para isso, foram estudados principalmente rituximabe ou cetuximabe, porém, a velocidade de ação ainda é uma limitação.

Alguns anticorpos monoclonais, além do tocilizumab, estão sendo estudados para auxiliarem na gestão de toxicidade. Foram encontrados estudos sobre o emapalumab, bloqueador do IFN-gama, e alemtuzumab, anti-CD52 presente nas células B e T. Inibidores da tirosina-quinase, destacadamente desatinib, ibrutinib e ruxolitinib estão sendo revisados para um possível uso nesses casos. Porém, estes citados ainda estão em fases iniciais de estudos e requerem análise mais detalhada.

Em relação a terapias voltadas para o controle do efeito das citocinas ativadas, está sob avaliação o uso de inibidores da tirosina quinase de Bruton (ITKB), como o ibrutinibe, o qual reduz diretamente a expressão das citocinas inflamatórias, reduzindo as complicações de CRS. Outra pequena molécula sendo estudada é metirosina, um anti-hipertensivo que previne indiretamente a toxicidade inflamatória através da inibição da produção de catecolaminas, liberadas pelas células CAR-T, que apresentam a função de imunomodulação indutora das citocinas. Outro método em desenvolvimento para redução dos efeitos inflamatórios é por meio da modulação de processos pós-transcricionais. Vale ressaltar que nenhum tratamento inibe completamente a ação das citocinas inflamatórias; eles apenas diminuem a severidade de suas reações (FISCHER & BHATTARAI, 2021).

CONCLUSÃO

A terapia com células CAR-T tem se destacado como uma ferramenta relevante no tratamento de malignidades hematológicas, particularmente em casos de doenças refratárias e recidivantes. Seu mecanismo de ação, baseado no reconhecimento e destruição precisa de células tumorais, posiciona-a como uma alternativa eficaz para pacientes que já utilizaram todas as terapias convencionais disponíveis.

No entanto, existem desafios consideráveis, principalmente relacionados aos seus efeitos colaterais, que exigem monitoramento rigoroso e protocolos de manejo robustos. A CRS, uma resposta inflamatória sistêmica desencadeada pela intensa ativação das células imunes, é o efeito colateral mais comum dessa terapia. A CRS pode se manifestar em diferentes graus de severidade, variando desde sintomas leves, como febre e fadiga, até complicações graves,

como hipotensão, falência de múltiplos órgãos e, em casos extremos, óbito. A gravidade da CRS é classificada por meio de escalas, como as desenvolvidas pelo Instituto Nacional do Câncer (NCI) e pela Sociedade Americana de Transplante de Sangue e Medula (ASBMT), que auxiliam na definição do manejo adequado para cada caso. Seu tratamento geralmente envolve medidas de suporte, como antipiréticos e hidratação intravenosa, além de terapias farmacológicas direcionadas para o controle da inflamação. Entre essas terapias, destaca-se o uso do tocilizumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor da interleucina-6 (IL-6), uma citocina-chave na fisiopatologia da CRS.

Outro efeito colateral significativo da terapia CAR-T é a síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (ICANS), caracterizada por uma gama de sintomas neurológicos que vão desde confusão leve e dificuldade na fala até convulsões e edema cerebral grave. Embora geralmente reversível, a ICANS pode ser fatal se não tratada prontamente, exigindo intervenção médica imediata com corticosteroides e medidas de suporte.

A avaliação da gravidade da ICANS é baseada em escalas, como a da ASTCT, que utiliza a pontuação ICE para determinar o grau da síndrome, juntamente com base nos sintomas e achados de imagem. O tratamento da ICANS, assim como o da CRS, é majoritariamente de suporte e monitoramento rigoroso, mas pode envolver a terapia farmacológica com corticosteroides.

Além da CRS e da ICANS, as toxicidades hematológicas, como neutropenia, anemia e trombocitopenia, também representam desafios na terapia com células CAR-T. Essas toxicidades, decorrentes da supressão da medula óssea e da inflamação sistêmica, aumentam a suscetibilidade a infecções e sangramentos, exigindo o uso de fatores de crescimento, antibióticos profiláticos e transfusões sanguíneas para o seu manejo. A gestão eficaz dessas toxicidades é crucial para garantir a segurança do paciente e o sucesso do tratamento. O manejo individualizado, baseado na gravidade dos sintomas e nas características específicas de cada paciente, é fundamental para minimizar os efeitos adversos sem comprometer a eficácia antitumoral.

A busca por estratégias mais direcionadas e personalizadas é um campo ativo de pesquisa, com o objetivo de refinar o tratamento e ampliar os benefícios da terapia CAR-T. Nesse sentido, estudos clínicos estão investigando novas abordagens, como o uso de anakinra e siltuximab, além da modulação dos receptores CAR, visando aprimorar a segurança e a eficácia da terapia, bem como expandir sua aplicação para outros tipos de câncer.

Embora a terapia CAR-T represente um avanço notável no tratamento de certos tipos de câncer, oferecendo esperança a pacientes com poucas opções terapêuticas, os desafios relacionados à sua toxicidade e à individualização do tratamento ainda precisam ser averiguados. A pesquisa contínua é essencial para aprimorar essa terapia, tornando-a mais segura e eficaz para um número maior de pacientes, consolidando seu papel como uma ferramenta fundamental no combate ao câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZOULAY, E. *et al*. Critical care management of chimeric antigen receptor T cell-related toxicity: be aware and prepared. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 200, p. 20, 2019.

BRUDNO, J.N. & KOCHENDERFER, J.N. Current understanding and management of CAR T cell-associated toxicities. Nature Reviews Clinical Oncology Nature, v. 21, p. 501, 2024. doi: 10.1038/s41571-024-00903-0.

CLÉ, D. *et al.* Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre células geneticamente modificadas. São Paulo: ABHH, 2021.

FISCHER, J.W. & BHATTARAI, N. CAR-T Cell therapy: mechanism, management, and mitigation of inflammatory toxicities. Frontiers in Immunology, v. 12, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.693016.

FREY, N. *et al*. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T-cell therapy. Biology of Blood and Marrow Transplantation, v. 25, 2019. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.756.

FREYER, C.W. & PORTER, D.L. Cytokine release syndrome and neurotoxicity following CAR T-cell therapy for hematologic malignancies. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 146, p. 940, 2020. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.025.

GAILLARD, F. *et al*. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). Radiopaedia.org, 2023. doi: 10.53347/rID-163873.

GUTIERREZ, C. *et al.* Cytokine release syndrome and hematological toxicities post CAR-T therapy: current insights. Journal of Immunotherapy of Cancer, v. 10, 2022. doi: 10.1136/jitc-2021-002721.

JAIN, M.D. *et al*. How I treat refractory CRS and ICANS after CAR T-cell therapy. Blood, v. 141, p. 2430, 2023. doi: 10.1182/blood.2022017414.

JAIN, M.D. *et al*. How I treat cytopenias after CAR T-cell therapy. Blood, v. 141, p. 2460, 2023. doi: 10.1182/blood.2022017415.

MAHADEO, K.M. *et al*. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 16, p. 45, 2019. doi: 10.1038/s41571-018-0075-2.

NEELAPU, S.S. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. Hematological Oncology, v. 37, 2019. doi: 10.1002/hon.2595.

ROGERS, K. *et al.* Incidence and risk factors associated with bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy. The Lancet Hematology, v. 7, p. 817, 2022. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00303-9.

SANTOMASSO, B.D. *et al*. Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: ASCO guideline. Journal of Clinical Oncology, v. 39, 2021. doi: 10.1200/JCO.21.01992.

SCHROEDER, T. *et al*. Management of chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell-associated toxicities. Intensive Care Medicine, v. 50, p. 1459, 2024. doi: 10.1007/s00134-024-07576-4.

SCHUBERT, M.L. *et al*. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. Annals of Oncology, v. 32, p. 34, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.478.

SHOCHAT, R. *et al*. Clinical management of CAR-T cell-induced hematotoxicity: current perspectives. Frontiers in Immunology, v. 11, p. 432, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.00692.

SIMMONDS, P. & LUNN, M. Exploring the role of pharmacogenetics in cancer treatment: An overview of current perspectives. Hematological Oncology, v. 37, p. 257, 2019. doi: 10.1002/hon.2676.

STERLING, L. *et al.* Immune effector cell-associated hematotoxicity in chimeric antigen receptor T-cell therapy: a comprehensive review. Blood Advances, v. 6, p. 1234, 2022. doi: 10.1182/bloodadvances.2022014567.

STERNER, R.C. *et al*. Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome in chimeric antigen receptor-T cell therapy. Frontiers in Immunology, v. 13, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.879608.

STERNER, R.C. & STERNER, R.M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. Blood Cancer Journal, v. 11, p. 69, 2021. doi: 10.1038/s41408-021-00459-7.

SU, Y. *et al.* Hematopoietic toxicity and recovery following CAR-T cell therapy: mechanisms and clinical implications. Blood, v. 8, p. 2115, 2022. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007512.

THOMPSON, J.A. *et al*. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, v. 20, p. 387, 2022. doi: 10.6004/jnccn.2022.0020.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 25

MPOX: REVISÃO LITERÁRIA MULTIDISCIPLINAR

ANA LUIZA DOS SANTOS[1]
BERNARDO DE FARIA SILVA[2]
EDUARDA DAMASCENO HENRIQUES[3]
MARINA RIBEIRO DOS REIS[4]
SOFIA OLIVEIRA CAMPOS[5]
ANA LUIZA GARCIA DIAS[4]
DANIEL FILIPE TRINDADE DE MATOS[4]
ISABELLA CONSTANTINO REZENDE[1]
ISADORA CRISTINA DE SOUZA[1]
ROBERTA GUIMARÃES MACIEIRA[2]
LAURA ANINE ESTEVAM PINTO[2]
VICTOR ALVES COSTA[2]
VINICIUS MARCHON LOPES DE AZEVEDO[2]
SABRYNNA BRITO OLIVEIRA[6]

1. Discente - Biomedicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.
2. Discente - Medicina da Universidade Federal Fluminense.
3. Discente - Medicina Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais.
4. Discente - Medicina da Faculdade de Saúde e Ecologia Humana.
5. Discente – Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.
6. Docente – Departamento de Biomedicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

Palavras-chave
Vírus; Varíola dos Macacos; Mpox.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.25

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Popularmente conhecida como a varíola dos macacos, a Mpx teve um reaparecimento em março de 2022 em países não endêmicos, o que fez com que as organizações de saúde mundiais colocassem a doença sob o foco de vigilância novamente. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu o perfil epidemiológico que demonstra que 98,5% dos 41,5 mil casos registrados neste ano estão atrelados à população masculina. No Brasil, à medida que novos casos foram notificados, o país se destacou entre os 10 com maior incidência da doença. No entanto, em 2024, houve uma significativa redução de novas ocorrências, com 1.106 casos registrados até setembro (BRASIL, 2022).

Desse modo, o tópico em questão é de grande importância para profissionais e estudantes da área da saúde, necessitando de uma busca por informações atualizadas sobre essa doença de grande impacto na saúde pública. Assim, o objetivo deste capítulo é apresentar os aspectos gerais do agente etiológico e abordar os conhecimentos atualizados sobre a patogênese, epidemiologia, prevenção, controle e tratamento da Mpox.

MÉTODO

O presente capítulo consiste em uma revisão narrativa realizada nos meses de setembro a outubro de 2024, baseada em buscas nas bases de dados PubMed, SciELO e Plataforma CAPES. Foram realizadas buscas avançadas com os descritores: “vírus da varíola dos macacos”, “MPXV”, “Mpox”, “epidemiologia”, “tratamento”; conectados por operadores booleanos do tipo *“OR”* e *“AND”*. Os resultados das pesquisas foram então submetidos aos critérios de inclusão.

Os critérios de inclusão utilizados consideraram artigos *Open Access* em português, inglês e espanhol, publicados, preferencialmente, a partir do ano de 2020, sobre a temática proposta para a pesquisa. Foram consultados, de modo complementar, livros das áreas de Virologia, Infectologia e Imunologia. Os critérios de exclusão abrangeram artigos disponíveis somente como resumos, estudos que não abordavam diretamente o tema da pesquisa ou que não cumpriam os requisitos de inclusão. O tipo de estudo não foi levado em consideração como critério de seleção dos artigos.

Após a seleção, os materiais escolhidos passaram por uma leitura detalhada para extração dos dados. Tais resultados foram apresentados com uma abordagem descritiva e organizados em categorias temáticas, que discutem o histórico de descobertas, características do vírus, epidemiologia, patogênese, prevenção, controle e, por fim, o tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Histórico de descoberta do vírus Mpox

O vírus Mpox, agente etiológico da varíola dos macacos, foi descoberto em 1958 após a infecção de macacos trazidos de Singapura para a Dinamarca e mantidos em laboratórios para fins de pesquisa. Assim, a doença foi nomeada inicialmente como varíola dos macacos (*monkeypox*, do inglês). Apesar do nome original estar relacionado aos macacos, a origem da doença ainda é incerta e é possível que roedores e primatas não humanos derivados da África Central e Ocidental possam servir de vetores para o vírus (NIU *et al.*, 2023).

Embora descoberto em 1958, o primeiro caso humano de Mpox aconteceu apenas em 1970 com um lactente de 9 meses de idade na República Democrática do Congo. Em seguida, a partir da década de 1980, casos esporádicos

foram relatados em países africanos. Em 2003, um surto ocorreu nos Estados Unidos após a importação de alguns animais, o que provocou 47 casos humanos. Já em 2017, a OMS advertiu sobre o aumento de casos na Nigéria. Em 2022, outro surto, mas dessa vez em escala global, foi identificado, com eventos de infecção sendo relatados em vários países fora do continente africano (EL EID *et al.*, 2022). Nesse contexto, a OMS declarou a situação como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (MACEDO & MACIEL, 2023).

Ainda em 2022, a OMS renomeou a doença de "*monkeypox*" para "Mpox" com os objetivos de adequar o nome às diretrizes de nomenclatura de doenças e eliminar o estigma da doença relacionado aos macacos (ULAETO *et al.*, 2023).

No ano de 2023, a OMS declarou por encerrada a ESPII por conta do declínio de casos globais da doença. Entretanto, em agosto de 2024, o diretor geral da OMS, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, classificou novamente o cenário como uma ESPII (GOSTIN *et al.*, 2024).

- 1958: descoberta do vírus em macacos na Dinamarca;
- 1970: primeiro caso de infecção humana;
- A partir de 1980: ocorrência de casos esporádicos no continente africano;
- 2003: surto nos Estados Unidos da América com relatos de infecção de 47 humanos;
- 2017: aumento de casos humanos na Nigéria;
- 2022: surto em escala global e declaração pela OMS de ESPII;
- 2023: suspensão da ESPII;
- 2024: declarada novamente a ESPII pelo diretor geral da OMS.

O vírus

O vírus da *monkeypox* (MPXV) é um vírus de DNA de fita dupla, pertencente à família *Poxviridae* e ao gênero *Orthopoxvirus*, que possui 12 membros, sendo o mais conhecido o vírus da varíola, considerado erradicado desde 1980. A família *Poxviridae* consiste em 22 gêneros e 83 espécies identificadas. O vírus da *monkeypox* possui duas linhagens com variabilidades genômicas e características epidemiológicas distintas na África, denominadas clados. O clado da África Central é mais prevalente na República Democrática do Congo e está associado a quadros mais graves com maiores taxas de mortalidade. O clado da África Ocidental possui menor transmissibilidade e severidade do quadro e acomete países como Nigéria, Costa do Marfim e Serra Leoa (KARAGOZ *et al.*, 2023). Tal diferença de virulência está relacionado à presença de inibidores de enzima do sistema complemento (MOPICE) no clado da África Central, segundo estudos *in vivo* realizados em primatas, o que confere maior replicação viral e atenuação da resposta imunológica adaptativa quando comparado ao clado da África Ocidental (ROSA *et al.*, 2022). O mecanismo da MOPICE baseia-se na inibição das fases iniciais do sistema complemento agindo de forma semelhante à atividade biológica dos Reguladores da Ativação do Complemento (RCA). Essa atividade consiste na interação com C3b e C4b para inibir as convertases de C3 e C5 (HATMAL *et al.*, 2022). Em 2022, o surgimento de casos em regiões não endêmicas, como na Europa, está relacionado ao clado da África Ocidental que possui menor patogenicidade (KRISHNA *et al.*, 2024).

Apesar de ser um vírus de DNA, assim como os demais poxvírus, todo o ciclo de multiplicação do MPXV ocorre exclusivamente no interior do citoplasma. Por conta disso, esse

grupo é capaz de codificar as enzimas necessárias para a produção de RNAm e DNA, além de realizar outras funções que, em geral, os vírus de DNA só são capazes de obter diretamente da célula hospedeira (MURRAY *et al.*, 2009).

O início do processo infeccioso ocorre com a entrada do vírus em células hospedeiras humanas. A entrada viral pelas vias nasofaríngea, orofaríngea, subcutânea, intradérmica e intramuscular é mediada por micropinocitose, endocitose viral e fusão da membrana celular (CHADHA *et al.*, 2022; MOORE *et al.*, 2024; HATMAL *et al.*, 2022). Os vírions se ligam à célula através das interações das proteínas de superfície do MPXV com receptores presentes na superfície da célula hospedeira. Após essa conexão, o envoltório externo do vírus se liga na superfície ou dentro da célula, fazendo com que a membrana externa seja removida e ocorra o desnudamento dos componentes virais internos. Tal processo libera o DNA viral e as proteínas acessórias no citosol, dando início a um processo de transcrição gênica precoce (MURRAY *et al.*, 2009; HATMAL *et al.*, 2022; KMIEC & KIRCHHOFF, 2022).

Uma vez que essas estruturas se encontram no citoplasma da célula, o RNAm transcrito é utilizado como molde pelos ribossomos da célula para a replicação de DNA viral e codificação proteínas (MURRAY *et al.*, 2009). Estas, além de auxiliarem na replicação do DNA, produzem modulações intra e extracelulares. Internamente, a maioria dessas reações envolvem a prevenção da detecção do genoma viral, interrupção do ciclo celular, inibição da apoptose, inibição do sistema antiviral e alteração de algumas vias de sinalização da célula hospedeira. Externamente, essas proteínas atuam como agentes imunomoduladores e como fatores de crescimento que estimulam a mitose em células vizinhas (HATMAL *et al.*, 2022).

Além disso, essas proteínas iniciais são responsáveis por processos de transcrição e tradução que resultam na produção de proteínas intermediárias e tardias (HATMAL *et al.*, 2022; KMIEC & KIRCHHOFF, 2022). A morfogênese viral é dependente destas proteínas, afinal, são necessárias a formação da estrutura tubular interna do nucleocapsídeo e a montagem das glicoproteínas virais para gerar vírions. A replicação do DNA viral ocorre dentro de estruturas do citoplasma, chamadas de “fábricas” que no retículo endoplasmático se tornam estruturas em forma crescente, onde ocorre a montagem dos vírions maduros (IMV) (MURRAY *et al.*, 2009; KMIEC & KIRCHHOFF, 2022).

A partir desse momento, os vírions formados possuem três vias para a saída da célula. A maioria permanece no interior até que ocorra a lise celular da célula infectada. Por outro lado, outros IMV transitam para o aparelho de Golgi ao longo dos microtúbulos para serem empacotados por uma membrana dupla. Os vírions envelopados (EEV) resultantes saem da célula infectada através ou da montagem da cauda de actina, que fornece força suficiente para impulsionar os vírions até uma célula adjacente, ou pela fusão com a membrana citoplasmática (HATMAL *et al.*, 2022; KMIEC & KIRCHHOFF, 2022).

Portanto, existem duas formas infecciosas de MPXV: IMV e EEV, que são diferenciadas por variações na glicoproteína de superfície. O IMV possui um envelope externo composto de uma única bicamada lipídica que protege o núcleo compactado, enquanto o EEV tem uma membrana externa adicional na qual os túbulos da superfície são incorporados (MANI *et al.*, 2024).

O vírus da *monkeypox* pode ser transmitido de dois modos: animais para humanos e de humano para humanos. A transmissão zoonótica é

possível por meio do contato de lesões mucocutâneas, fluidos corporais ou pelo sangue de animais infectados, até mesmo pelo consumo de carne mal cozida. A transmissão humana ocorre a partir do contato direto com lesões de pele de pessoas infectadas, fômites e secreções respiratórias. Dessa forma, a transmissão ocorre por meio do contato próximo de indivíduos infectados, incluindo o contato sexual. Além disso, é possível transmitir a doença para o feto durante a gestação ou após o parto por meio do contato próximo com o recém-nascido (KARAGOZ *et al.*, 2023).

Acredita-se que os poxvírus apresentem uma taxa de mutação de 10^{-5} a 10^{-6} por sítio de replicação, o que confere a esses vírus uma grande possibilidade de adaptação de sua capacidade de transmissão. Tais fatores, associados à evolução genética do MPXV, aumentam sua transmissibilidade, virulência e evasão imunológica, características favoráveis a um aumento no número de casos da doença ao redor do mundo tanto em curto como em longo prazo (MANI *et al.*, 2024).

Epidemiologia

Desde a década de 1970, época na qual foi diagnosticado o primeiro paciente com Mpox, o perfil epidemiológico da doença passou por mudanças consideráveis. Após o primeiro caso, mais de 400 pacientes foram documentados no Continente Africano com essa doença entre 1970 e 1990. Destes, a maioria foi diagnosticada na República Dominicana do Congo, seguido por seis casos na República Centro-Africana (RCA), dois casos em Camarões, três casos na Nigéria, dois casos na Costa do Marfim e quatro casos na Libéria.

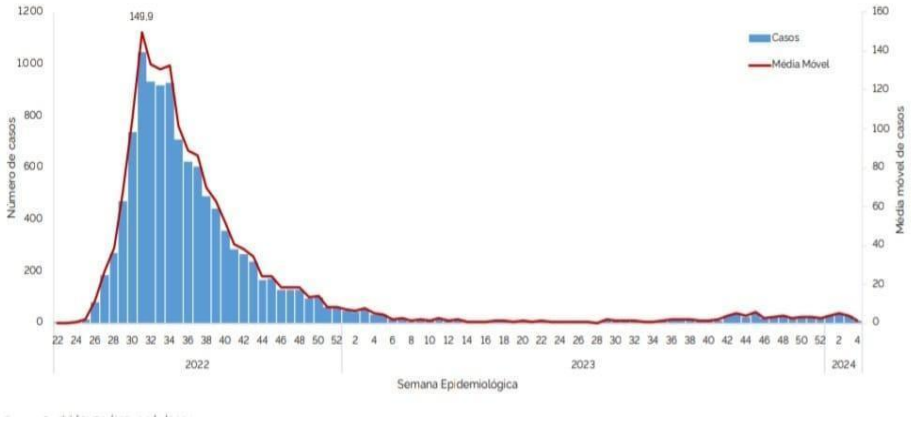
Entretanto, com o passar dos anos, os casos foram aumentando, em especial nas áreas endêmicas, na qual, em 1996, foram notificados 71 casos e, de 2001 a 2004, 136 pessoas apresentaram suspeita de terem varíola dos macacos. Concomitantemente, a descentralização da doença iniciou-se, passando a ser identificada não só em países africanos, mas em todo o mundo, atraindo, assim, a atenção mundial. Em 2003, o Mpox vírus provocou um surto nos Estados Unidos, onde tiveram 37 casos confirmados e 10 suspeitos, causando preocupação mundial, pois não se tratava de área endêmica.

Outra mudança epidemiológica constatada foi a transição da faixa etária de maior ocorrência da doença, aumentando de 4 anos, na década de 1970, para 10 anos, de 2000 a 2009, e para 21 anos de 2010 a 2019. Esses dados estão diretamente ligados com o programa de vacinação para a tentativa de erradicação da varíola em 1967, que obteve êxito no resultado, pois ela foi erradicada na década de 1980. Os casos de indivíduos infectados pelo vírus ocorreram pela falta de vacinação (BUNGE *et al.*, 2022).

No Brasil, influenciada pela mudança de cenário epidemiológico global e pela emissão de alerta da OMS sobre o aumento de casos em países não endêmicos, em maio de 2022, a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) estruturou a Sala de Situação para enfrentamento da doença pelo SUS.

Em janeiro de 2024, foram registrados no Brasil 57.333 notificações para Mpox, 5,6% a mais dos casos registrados em junho de 2023, dessas notificações foram confirmados 11.212 casos (19,6%) e 3.857 (6,7%) de casos suspeitos. Por meio da avaliação da SVSA, o Brasil apresentou o maior registro de casos confirmados ou prováveis de Mpox no período de 31 de julho a 6 de agosto de 2022, como observa-se na **Figura 25.1**.

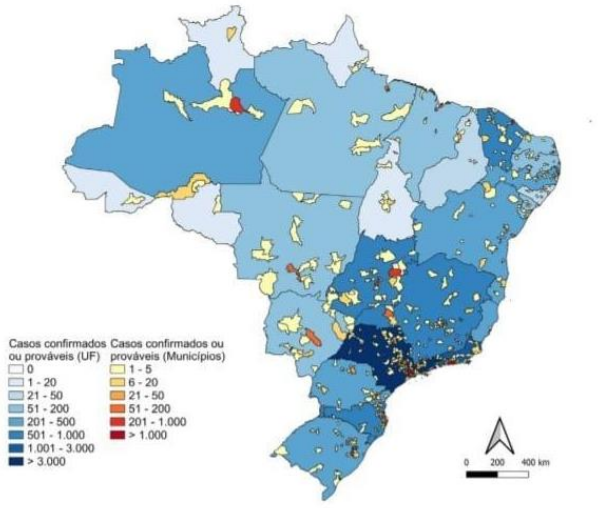
Figura 25.1 Casos confirmados e prováveis de Mpox e média móvel segundo a semana epidemiológica de notificação (Brasil, 01 de junho de 2022 a 30 de janeiro de 2024)



Fonte: Dathi/SVSA/MS, 2024.

Dentro do território nacional, também é avaliado o número de casos confirmados e suspeitos de cada município. No Brasil, dos 5.570 municípios, 675 registraram pelo menos um caso confirmado ou suspeito, sendo que os municípios de São Paulo, Rio de Janeiro e Goiânia registraram os maiores números de casos. Além disso, analisando a incidência dos casos, os estados de São Paulo e Rio de Janeiro concentraram os maiores números de casos em janeiro de 2024, como observado na **Figura 25.2**.

Figura 25.2 Casos confirmados e prováveis de Mpox segundo o município de residência (Brasil, 01 de junho de 2022 a 30 de janeiro de 2024)



Fonte: Dathi/SVSA/MS, 2024.

Patogênese

Apesar de alguns obstáculos, como rota de inoculação, dose, idade, morbidade e mortalidade, estudos *in vivo* foram feitos com diversos animais na tentativa de elucidar o mecanismo da patogênese do MPXV. Pesquisas feitas com macacos *Cynomolgus* foram capazes de demonstrar que a replicação do vírus no local da

inoculação ativa a fagocitose mediada por resposta inflamatória imune, levando à disseminação do MPXV no sangue, linfonodos, amígdalas, medula óssea, baço e outros órgãos. Dessa forma, desenvolve-se a viremia primária com base na detecção do vírus nos canais linfáticos e vasculares regionais (HATMAL *et al.*, 2022; ROSA *et al*., 2022).

Em seguida, o MPXV é transportado para os linfonodos regionais, baço, amígdalas e medula óssea. Esses órgãos compreendem os locais secundários de infecção, em que, à medida que mais vírus são liberados, há um nível mensurável e consistente de viremia. Posteriormente, é provável que o vírus seja transportado para órgãos-alvo, incluindo a pele e os testículos, o que resulta na doença clinicamente reconhecida (HATMAL *et al.*, 2022).

As manifestações clínicas da Mpox apresentam um período de incubação que vai de 7 a 21 dias. Os sintomas iniciais incluem febre súbita, cefaleia, dores musculares e nas costas, aumento dos gânglios linfáticos, calafrios e cansaço, características que podem ser facilmente confundidas com uma gripe. Aproximadamente cinco dias depois, começam a aparecer erupções na pele, normalmente entre 1 a 2 dias após o início da febre. Essas lesões têm diâmetro de 0,5 a 1 cm e evoluem por diferentes estágios: máculas, pápulas, vesículas, pústulas, até formarem crostas (MOORE *et al.*, 2024; KARAGOZ *et al.*, 2023; HATMAL *et al.*, 2022).

Estudos recentes mostram que infecções severas provocadas pelo vírus MPXV estão ligadas a alterações no sistema imunológico, incluindo a redução na atividade de células NK e linfócitos, além do aumento de monócitos e granulócitos. Também foram observadas elevações nos níveis de anticorpos, evasões das respostas imunes, tempestades de citocinas e inibição do sistema complemento. Esse desajuste pode ocasionar danos inflamatórios em diversos órgãos, resultando em situações como hiperplasia mieloide difusa, inflamação das amígdalas, sepse, pneumonia, lesões no baço, linfadenopatia e erupções cutâneas que se disseminam pelo rosto, mãos, pés e regiões genitais (ROSA *et al.*, 2022; HATMAL *et al.*, 2022).

Prevenção e controle

Com o intuito de reduzir a transmissão da Mpox, é recomendada a tomada de uma série de medidas preventivas. A principal estratégia é evitar o contato direto com pessoas que apresentem sintomas ou tenham diagnóstico confirmado de Mpox. Se o contato precisar acontecer, como nos casos de profissionais da saúde, cuidadores dos pacientes ou familiares próximos, é fundamental o uso de luvas, máscaras, avental e óculos de proteção. Ademais, no contexto hospitalar, pacientes com suspeita de Mpox devem ser isolados em salas com pressão de ar negativa e devem ser seguidas precauções de contato e por gotículas (PETERSEN *et al.*, 2019).

As pessoas com suspeita ou confirmação de Mpox devem se manter em isolamento e evitar o compartilhamento de objetos de uso pessoal até o término do período de transmissão. Além disso, é essencial uma boa higienização das mãos, dos pertences ou superfícies que possam ter sido contaminadas por secreções ou lesões cutâneas (LU *et al.*, 2023).

A vacinação é uma das ferramentas mais relevantes de controle e prevenção, uma vez que a imunização prévia contra a varíola humana pode fornecer proteção imunológica cruzada contra o MPXV (PETERSEN *et al.*, 2019).

A principal vacina disponível atualmente é a JYNNEOS. Esta vacina possui mecanismo baseado no vírus vaccinia modificado (MVA) e não se replica no organismo humano, o que a

torna mais segura, especialmente para imunocomprometidos (RIZK *et al.*, 2022; LU *et al.*, 2023).

A vacinação preventiva é indicada para grupos de alto risco de exposição ocupacional a orthopoxvirus, como pesquisadores de laboratório e profissionais que realizam testagem de diagnóstico clínico de orthopoxvírus (RIZK *et al.*, 2022). No Brasil, a vacinação preventiva abrange pessoas com HIV/AIDS (PVHA), com idade igual ou superior a 18 anos e com contagem de linfócitos TCD4 inferior a 200 células nos últimos seis meses (BRASIL, 2022).

A vacinação pós-exposição é recomendada para indivíduos que tiveram contato direto com secreções, lesões, fluidos corporais ou materiais contaminados de pessoas com suspeita ou confirmação de Mpox (RIZK *et al.*, 2022). A avaliação da exposição é realizada seguindo orientações da OMS e é feita pela vigilância epidemiológica local (BRASIL, 2022).

É importante ressaltar que o controle da Mpox em áreas endêmicas e durante surtos exige uma série de medidas extras. Deve-se evitar contato com animais que possam ser reservatórios do vírus, como roedores e primatas. Tal precaução também abrange a manipulação direta e o consumo inadequado de carne proveniente de caça, principalmente em regiões que há o comércio de carne de animais selvagens (PETERSEN *et al.*, 2019).

Tratamento

O tratamento para a infecção pelo vírus do *monkeypox* pode variar de acordo com a apresentação da doença, nesse contexto, diversos pacientes apresentam sintomatologia leve e podem se recuperar sem terapia farmacológica, sendo um quadro autolimitado (KHANI *et al.*, 2023; RIZK *et al.*, 2022; BRASIL, 2022). A intervenção tem sido baseada em medidas de terapia suporte, como hidratação e manejo de fluidos, suporte hemodinâmico, manejo da dor e oxigenoterapia (ALDHAEEFI *et al.*, 2023). Os infectados tem risco de desidratação grave e hospitalização para tratamento suporte (KHANI *et al.*, 2023), aqueles com sintomas gastrointestinal, como êmese e diarreia, requerem hidratação oral e/ou intravenosa para minimizar perda excessiva de fluidos pelo sistema digestório (RIZK *et al.*, 2022). O uso de medicamentos analgésicos e antipiréticos são muitas vezes suficientes como recurso terapêutico. À medida que a gravidade aumenta, anti-inflamatórios não esteroidais e opioides podem ser necessários. Para o combate do prurido, anti-histamínicos são eficientes. Vários antivirais podem ser efetivos no tratamento do Mpox, como tecovirimat e brincidofovir, aprovados pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (KHANI *et al.*, 2023), no entanto, não há antivirais aprovados especificamente para Mpox no Brasil, apesar de demonstrar atividade *in vitro* contra o vírus (BRASIL, 2022).

O tecovirimat foi autorizado pelo FDA para tratamento de *smallpox* e em 2022 o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) desenvolveu um protocolo de acesso expandido que permite seu uso para a doença. No Brasil, o Ministério da Saúde, em parceria com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e a OMS, tem se dedicado à aquisição do tecovirimat para uso em casos específicos, sendo viabilizado pela RDC nº 747/2022, de 19 de agosto de 2022 (BRASIL, 2022).

Tecovirimat, também conhecido como TPOXX ou ST-246, é o primeiro antiviral indicado para o tratamento de smallpox em adultos e crianças, tendo apresentação oral e, posteriormente, a formulação intravenosa foi aprovada em 2022 (KHANI *et al.*, 2023; RIZK *et al.*, 2022). Esse medicamento inibe a liberação e a maturação do vírus ao atingir a proteína VP37

do envelope viral, bloqueando sua função e prevenindo sua interação com a guanosina trifosfatase Rab9 da célula hospedeira e TIP47, assim impede a produção de vírions envelopados que fazem a manutenção da virulência (KHANI *et al.*, 2023; RIZK *et al.*, 2022; EMA, 2021). Embora a eficácia desse fármaco contra o MPXV não tenha sido testada em humanos, estudos evidenciam que é recomendado para diminuir a carga viral e superar esta limitação em primatas não humanos, dentro do período recomendado, além de ter sido avaliada a eficácia de diferentes regimes de tecovirimat. A taxa de sobrevivência foi maior em modelos com período de tratamento maior (KHANI *et al.*, 2023).

Cidofovir e brincidofovir são antivirais aprovados para o tratamento de *smallpox* nos Estados Unidos desde 2021, o primeiro é uma medicação intravenosa análoga ao segundo fármaco (oral) (RIZK *et al.*, 2022). O cidofovir pode inibir a replicação viral ao interagir com a DNA polimerase viral. Embora tenha sido reconhecido pela atividade contra orthopoxvirus, não está licenciado para este uso, no entanto, é mencionado como uma opção em algumas diretrizes para tratamento contra o vírus *smallpox*, podendo ser usado durante um surto sob um sistema regulatório apropriado, como uma autorização de uso emergencial. Estudos demonstraram melhor resposta à terapia antiviral do que a vacinação pós-exposição contra a varíola, além de diminuição da taxa de mortalidade por primatas não humanos tratados com cidofovir. Esse medicamento possui nefrotoxicidade conhecida, sendo o efeito adverso mais crítico (KHANI *et al.*, 2023; RIZK *et al.*, 2022; EMA, 2021). Já o brincidofovir foi aprovado para uso em bebês, crianças e adultos em 2021 pelo FDA com base em ensaios de eficácia em animais. Apresenta maior biodisponibilidade oral e potência em relação ao cidofovir, mas a maior duração do tratamento foi associada a um risco aumentado de mortalidade. Esse medicamento possui hepatotoxicidade conhecida, sendo o principal efeito adverso, além de efeitos gastrointestinais (KHANI *et al.*, 2023). Estudos que avaliam o uso do brincidofovir para tratamento de *monkeypox* ainda são escassos (RIZK *et al.*, 2022).

A imunoglobulina vaccinia (*Vaccina Immune Globulin* - VIG) é uma mistura de anticorpos purificados do sangue de indivíduos imunizados com a vacina contra a varíola (ALDHAEEFI *et al.*, 2023), foi aprovado pelo FDA nos Estados Unidos para tratamento de complicações resultantes de vacinas contra a varíola, como eczema. As evidências sobre a eficácia da VIG não são totalmente estabelecidas no tratamento da Mpox ou na prevenção pós-exposição (KHANI *et al.*, 2023), no entanto, ela foi considerada como profilaxia em indivíduos expostos ao vírus que apresentam imunodeficiência severa na função das células T. Embora seja um tratamento potencial, não há dados suficientes sobre a eficácia do VIG contra a varíola dos macacos (ALDHAEEFI *et al.*, 2023). Além do tratamento sistêmico, é preciso tomar medidas de precaução, como isolar o paciente, mantê-lo em precaução de contato, uso de máscara N95 e EPI pelo profissional da saúde e cobrir as lesões até que fiquem curadas (ALDHAEEFI *et al.*, 2023).

Em suma, para o CDC não há tratamento específico para pacientes infectados pelo vírus *monkeypox* e o tratamento suporte é usualmente suficiente, mas essa organização está desenvolvendo diretrizes provisórias para o tratamento da varíola dos macacos (RIZK *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A Mpox, doença infecciosa causada pelo vírus *monkeypox*, tem se mostrado um importante

desafio para a saúde pública global, especialmente com o aumento de casos fora das áreas endêmicas tradicionais. A revisão multidisciplinar deste capítulo evidencia a necessidade de uma abordagem integrada para prevenção, diagnóstico e tratamento da doença. Os dados epidemiológicos revelam padrões de transmissão que exigem vigilância contínua e resposta rápida das autoridades de saúde.

Além disso, a divulgação de informações atualizadas sobre a biologia viral, assim como os aspectos clínicos e epidemiológicos, e a colaboração entre profissionais de diversas áreas como medicina, virologia, biomedicina, farmácia e saúde pública são essenciais para aumentar a conscientização, fomentar práticas de prevenção eficazes e, principalmente, desmistificar os conceitos associados a essa doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDHAEEFI, M. *et al*. The 2022 human monkeypox outbreak: clinical review and management guidance. American Journal of Health-System Pharmacy, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monkeypox: orientações técnicas para a assistência à saúde. Brasília, set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução - RDC nº 747, de 19 de agosto de 2022. Dispõe sobre a dispensa, em caráter excepcional e temporário, do registro e sobre os requisitos para autorização excepcional de importação de medicamentos e vacinas adquiridos pelo Ministério da Saúde para prevenção ou tratamento da Monkeypox, em virtude da emergência de saúde pública de importância internacional. Brasília, ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Monkeypox, n. 25. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

BUNGE, E.M. *et al.* A epidemiologia em mudança da varíola dos macacos humanos – uma ameaça potencial?: uma revisão sistemática. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 16, 2022. doi: 10.1371/journal.pntd.0010141.

CHADHA, J. *et al.* Insights into the monkeypox virus: Making of another pandemic within the pandemic? Environmental Microbiology, v. 24, p. 4547, 2022. doi: 10.1111/1462-2920.16174.

EL EID, R. *et al*. Human monkeypox: a review of the literature. PLoS Pathogens, v. 18, e1010768, 2022. doi: 10.1371/journal.ppat.1010768.

PETERSEN, E. *et al*. Human Monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention. Infectious Disease Clinics of North America, v. 33, p. 1027, 2019. doi: 10.1016/j.idc.2019.03.001.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - EMA. Assessment report tecovirimat. SIGA, 2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecovirimat-siga-epar-public-assessment-report_en.pdf. Acesso em: 16 out. 2024.

GOSTIN, L.O. *et al*. The Mpox global health emergency: a time for solidarity and equity. New England Journal of Medicine, v. 391, p. 1265, 2024. doi: 10.1056/NEJMp2410395.

HATMAL, M.M. *et al*. Comprehensive literature review of monkeypox. Emerging Microbes & Infections, v. 11, p. 2600, 2022. doi: 10.1080/22221751.2022.2132882.

KARAGOZ, A. *et al*. Monkeypox (mpox) virus: classification, origin, transmission, genome organization, antiviral drugs, and molecular diagnosis, Journal of Infection and Public Health, v. 16, p. 531, 2023. doi: 10.1016/j.jiph.2023.02.003.

KHANI, E. *et al.* Monkeypox treatment: current evidence and future perspectives. Journal of Medical Virology, v. 95, e28229, 2023. doi: 10.1002/jmv.28229.

KMIEC, D. & KIRCHHOFF, F. Monkeypox: a new threat? International Journal of Molecular Sciences, v. 23, p. 7866, 2022.

KRISHNA, S. *et al.* Insights into the emergence and evolution of monkeypox virus: historical perspective, epidemiology, genetic diversity, transmission, and preventative measures. Infectious Medicine, v. 3, p. 100, 2024.

LI, H. *et al.* The land-scape of immune response to monkeypox virus. eBioMedicine, v. 87, p. 104424, 2023.

LU, J. *et al*. Mpox (formerly monkeypox): pathogenesis, prevention and treatment. Signal Transduction and Targeted Therapy, v. 8, 2023. doi: 10.1038/s41392-023-01675-2.

MANI, S. *et al.* Epidemiology, virology, and mutation landscape of Monkeypox virus from past to present. Cureus, v. 16, e67872, 2024. doi: 10.7759/cureus.67872.

MOORE, M.J. *et al*. Mpox (Monkeypox) StatPearls, 2024.

MURRAY, P. *et al*. Microbiologia médica. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

NIU, L. *et al.* Insights into monkeypox pathophysiology, global prevalence, clinical manifestation and treatments. Frontiers in Immunology, v. 13, 2023.

PEREIRA, V.S.M. *et al.* Varíola dos macacos: uma visão geral da doença reemergente no contexto atual: Varíola Macaca Humana: um panorama da doença emergente em 2022. Brazilian Journal of Development, v. 10, 2022. doi: 10.34117/bjdv8n10-198.

RIZK, J.G. *et al.* Prevention and treatment of Monkeypox. Drugs, v. 82, 2022. doi: 10.1007/s40265-022-01742-y.

ROSA, R.B. *et al.* In vitro and in vivo models for monkeypox. iScience, v. 26, p. 105702, 2022.

ULAETO, D. *et al.* New nomenclature for mpox (monkeypox) and monkeypox virus clades. The Lancet Infectious Diseases, v. 23, p. 273, 2023. doi: 10.1016/1473-3099(23)00055-5.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 26

COINFECÇÃO HIV-TUBERCULOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

FLAVIA VASCONCELOS GOMES[1]
JOÃO MARCOS ALVES MONTEIRO DE OLIVEIRA[1]
MARIA PAULA ALVES MONTEIRO DE OLIVEIRA[1]
HERBERT JOSÉ FERNANDES[2]

1. Discente - Faculdade de Medicina de Barbacena.
2. Docente - Departamento de Infectologia da Faculdade de Medicina de Barbacena.

Palavras-chave
HIV; Tuberculose; Coinfecção.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.26

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecto-contagiosa que, via de regra, assume evolução crônica e tem como agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis*. Acredita-se que este micróbio, também conhecido como bacilo de Koch, seja anterior ao próprio homem, sucedendo formas ainda mais elementares de vida microscópica (BERTOLLI FILHO, 2001). A doença já foi encontrada em esqueletos de múmias do antigo Egito (3000 A.C) e, mais recentemente, numa múmia pré-colombiana no Peru. No entanto, as origens desta enfermidade infecto-contagiosa não estão, até o momento, completamente esclarecidas. Acredita-se que pequenos núcleos populacionais mantiveram desde o período pré-histórico uma discreta endemicidade e a disseminação da tuberculose teria acompanhado as sucessivas e crescentes correntes migratórias humanas.

Na Europa dos séculos XVIII e XIX, principalmente durante e após a Revolução Industrial, com as migrações cada vez maiores para ambientes urbanos confinados e de má higiene, a tuberculose encontrou seu espaço na história como a causadora de muitas tragédias sociais. Nos últimos anos do século XVIII, a tuberculose era considerada uma "doença romântica", idealizada nas obras literárias e artísticas e identificada como uma doença de poetas e intelectuais. Nesta mesma época, no ano de 1882, Robert Koch anuncia a descoberta do agente causador da tuberculose, o que foi um marco fundamental para o conhecimento da doença e impulsionou várias tentativas de controle e tratamento da enfermidade. Em fins do século XIX, a doença passou a ser qualificada como um "mal social" e passou a ser relacionada às condições precárias de vida e quadros de imunossupressão.

Alguns fatores vêm dificultando o controle da TB, como o empobrecimento da população, a urbanização caótica e a emergência e a propagação da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), panorama que resultou no desenvolvimento deste estudo.

Embora seja uma das doenças infecciosas mais antigas da história da humanidade, a tuberculose (TB) ainda representa um grave problema de saúde pública global, sendo considerada em 2022 a segunda principal causa de morte por um único agente infeccioso, após o coronavírus (Covid-19). A epidemia de AIDS provocada pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), com início na década de 1980, impactou fortemente o perfil epidemiológico e o controle da TB, o que é corroborado pelo fato de que pelo menos um terço das quase 35 milhões de pessoas que vivem com HIV estão infectadas pelo bacilo de Koch, sendo que tais indivíduos apresentam 21 a 34 vezes mais chances de desenvolver a tuberculose ativa (MATTEDI FILHO & SPÓSITO, 2024).

O objetivo deste estudo foi estabelecer a relação existente entre TB e HIV, bem como seu diagnóstico, apresentações clínicas e formas de manejo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada nos meses de setembro e outubro de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados UpToDate, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Medline National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Além destas, utilizou-se o *Protocolo Recomendações para o Manejo da Coin-*

fecção TB-HIV em Serviços de Atenção Especializada a Pessoas Vivendo com HIV/AIDS disponibilizado pelo Ministério da Saúde (MS). Foram utilizados os descritores: "Tuberculose", "HIV" e "Coinfecção", combinados pelo operador booleano "and". Desta busca, foram encontrados 88 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma português, publicados no período de 2000 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 13 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em tabelas, ou, de forma descritiva, divididos em categorias temáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do final da segunda metade do século XX, a AIDS tornou-se objeto de interesse global em vista do aumento rápido e expressivo de sua prevalência. A soropositividade para HIV incrementa a suscetibilidade a infecção pelo bacilo de Koch e o risco de progressão para a forma ativa da TB, o que é explicado pela fisiopatologia da doença, que consiste na depleção de linfócitos T (TCD4). O sistema imunológico enfraquecido do portador da infecção pelo HIV facilita o desenvolvimento da tuberculose primária e a disseminação hematogênica do bacilo, com apresentações atípicas do quadro de TB.

Fisiopatologia HIV-TB

Após a infecção pelo HIV, o sistema imune controla parcialmente o vírus, no entanto, em torno de 21 a 28 dias, o vírus começa a se replicar rapidamente, ocasionando depleção de linfócitos T (TCD4), o que resulta na progressão contínua e gradual da deficiência do sistema imunológico e cria um quadro favorável à instalação de diversas infecções oportunistas, como, por exemplo, a TB. A infecção pelo HIV é dividida em quatro fases: infecção aguda, fase assintomática ou latência clínica, fase sintomática inicial e AIDS. A primeira fase é marcada por viremia elevada e diminuição rápidas dos linfócitos TCD4+, a sintomatologia pode variar desde um quadro gripal até uma síndrome *mononucleose-like*. Ocorre entre 3 a 6 semanas da infecção e o quadro é autolimitado. O quadro é seguido por uma fase assintomática, que pode durar anos, marcada por uma forte interação entre as células de defesa do corpo e as mutações constantes do vírus, entretanto, não é suficiente para enfraquecer o organismo. Nesse período, o paciente pode ter uma linfadenopatia persistente, "flutuante" e indolor. A fase sintomática inicial é caracterizada pela redução de TCD4+ e sintomas como suor noturno, emagrecimento, febre e diarreia. A última fase, e o estágio mais avançado da doença, é a AIDS, onde a baixa imunidade permite o aparecimento de doenças oportunistas.

A princípio, o *M. tuberculosis* infecta o organismo, entra nos macrófagos pela fagocitose e, então, inibe a maturação do fagossomo e a formação do fagolisossoma, permitindo sua multiplicação dentro desta célula incontroladamente, uma vez que está protegida da ação dos lisossomos. A infecção primária ocorre ao primeiro contato com o bacilo de Koch, havendo uma reação do sistema imunológico do indivíduo, através da fagocitose,

como forma de controlar a infecção. No entanto, a bactéria é resistente ao fagossomo e inibe sua maturação, impedindo sua destruição e ficando em sua forma latente. Durante essa infecção primária, ocorre grande disseminação do bacilo pelo corpo de forma oculta. A infecção pelo *M. tuberculosis* cursa em etapas, desde a infecção inicial, com ataque aos macrófagos, à ativação de células Th1. Essas células T controlam a infecção ao hospedeiro e também são causa do dano causado pela doença, uma vez que resultam no desenvolvimento de granuloma e cavitação. Uma resposta Th1 é montada após três semanas, e essa resposta Th1 irá produzir o IFN-gama. Este, por sua vez, através de diversas etapas, leva a destruição do macrófago infectado, destruindo organelas danificadas e patógenos intracelulares, como o *M. tuberculosis*. Porém, simultaneamente à resposta Th1 que estimula os macrófagos e destrói micobactérias, ocorre a formação de granuloma e necrose caseosa. Estes macrófagos, incentivados pelo IFN-gama, se diferenciam em "histiócitos epitelioides", os quais são responsáveis pela formação de granulomas ao se agregarem (BRASILEIRO FILHO, 2022).

Estatísticas no Brasil

De 2007 a junho de 2023, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), 489.594 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo 203.227 (41,5%) na região Sudeste, 104.251 (21,3%) na região Nordeste, 93.399 (19,1%) na região Sul, 49.956 (10,2%) na região Norte e 38.761 (7,9%) na região Centro-Oeste (**Tabela 26.1**). De 1980 a junho de 2023, foram registrados 1.124.063 casos de AIDS no Brasil. O país tem apresentado, anualmente, uma média de 35,9 mil novos casos de AIDS nos últimos cinco anos. A distribuição percentual dos todos os casos de AIDS, identificados de 1980 até junho de 2023, evidencia uma concentração nas regiões Sudeste e Sul, correspondendo cada qual a 49,7% e 19,7% do total de casos; por sua vez, as regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste correspondem a 17,0%, 7,3% e 6,4% do total dos casos, respectivamente (**Tabela 26.2**). Nos últimos cinco anos (2018 a 2022), a região Sudeste apresentou uma média de 13,4 mil casos ao ano; o Nordeste, 8,6 mil; o Sul, 6,5 mil; o Norte, 4,6 mil casos ao ano; e o Centro-Oeste, 2,9 mil (BRASIL, 2023).

No período de 2001 a 2020, foram identificados 133.830 novos casos de coinfecção TB-HIV, o que ilustra a necessidade de abordagem da infecção simultânea.

Tabela 26.1 Infecções pelo HIV (Brasil, 2007 a junho de 2023)

Região do Brasil	Casos de infecção	Porcentagem
Norte	49.956	10,2%
Nordeste	104.251	21,3%
Sudeste	203.227	41,5%
Centro-Oeste	38.761	7,9%
Sul	93.399	19,1%
Total	489.594	100%

Fonte: BRASIL, 2023.

Tabela 26.2 Porcentagem de portadores de AIDS (Brasil, 1980 a junho de 2023)

Região do Brasil	Porcentagem
Norte	7,3%
Nordeste	17%
Sudeste	49,7%
Centro-Oeste	6,4%
Sul	19,7%
Total	100%

Fonte: BRASIL, 2023.

Apresentações clínicas

Até 1993, distinguiam-se duas apresentações clínicas da coinfecção TB/HIV: a TB no paciente soropositivo para HIV sem AIDS e a TB associada à AIDS. A partir deste ano, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a TB como uma condição definidora de AIDS nos infectados pelo HIV. Suspeita-se de tuberculose em paciente com tosse seca ou produtiva por três semanas ou mais, febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento, sendo importante sempre realizar a pesquisa para HIV em pacientes diagnosticados com tuberculose, bem como de avaliar a presença de sintomas sugestivos de TB em portadores do HIV. Recomenda-se que toda pessoa com sintomas respiratórios, ou seja, que apresente tosse por três semanas ou mais, seja investigada para tuberculose.

Predominam a forma primária evolutiva e a radiografia de tórax normal nos pacientes com CD4 < 200 células/mm^3. A forma pós-primária acontece mais frequentemente nos pacientes com CD4 > 200 células/mm^3. Quanto mais profunda for a imunossupressão, menos usual é a apresentação na radiografia de tórax e maior é o envolvimento extrapulmonar com micobacteremia.

Perfil dos coinfectados

Ao verificar o perfil das pessoas TB-HIV, observa-se a alta prevalência em homens, justificada por características comportamentais como maior exposição à doença, menor procura e utilização de serviços de saúde e maior dificuldade de adesão ao tratamento. A faixa etária dominante é, na maioria dos casos, dos 30 aos 49 anos. Ainda, percebe-se maior prevalência em indivíduos de baixa escolaridade, cor parda/negra e de baixa renda (BASTOS *et al*., 2020).

Tradicionalmente, o baixo nível de escolaridade contribui para o agravamento de doenças, pois possui relação direta com a falta de acesso à informação e contribui para maior desconhecimento das manifestações clínicas das diversas patologias. Nesse sentido, a sobreposição de vulnerabilidades pode aumentar a exposição à tuberculose e HIV na parcela da população avaliada.

Relação HIV-TB com aumento da mortalidade

Encontra-se na literatura evidências que associam TB-HIV a maior chance do aumento de morte das pessoas acometidas. Esse evento ocorre devido à modificação concomitante da evolução de cada quadro e, por conseguinte, a uma modificação das doenças resultantes (BASTOS *et al*., 2020).

Observa-se que a queda na contagem de linfócitos TCD4 facilita a aparição de outras doenças oportunistas, bem como de apresentações atípicas do quadro de TB, observando que quanto maior o nível de imunossupressão maior são as taxas de desfechos desfavoráveis, da mesma forma que os casos de retratamento.

Diagnóstico

A busca ativa de TB considera sintomático respiratório (SR), na população geral, a pessoa que apresenta tosse por três semanas ou mais. Em populações consideradas de alto risco, como pessoas vivendo com HIV, população privada de liberdade, população em situação de rua e povos indígenas, considera-se tosse de qualquer tempo de duração para a busca ativa. Entre sintomas sugestivos de TB, observa-se, além da tosse, febre ao entardecer, suor noturno, emagrecimento e cansaço/fadiga (BRASIL, 2010).

Quadro 26.1 Busca ativa em serviços de saúde

Interrogar	a pessoa sobre a presença e a duração da tosse, independentemente do motivo da procura.
Ofertar	o exame de escarro e orientar os SR identificados quanto à coleta do material.
Registrar	as atividades nos instrumentos padronizados.
Estabelecer	fluxos para atendimento dos casos positivos e negativos.
Avaliar	rotineiramente a atividade do serviço, por meio dos indicadores: proporção de SR examinados dentre os identificados; proporção de baciloscopias positivas ou TRM-TB detectado; e proporção da meta alcançada.

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2010.

O diagnóstico da TB é realizado a partir da baciloscopia e do teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB). A baciloscopia é indicada para sintomático respiratório; na suspeita clínica e/ou radiológica de TB pulmonar ou laríngea, independentemente do tempo da tosse; suspeita clínica de TB extrapulmonar; acompanhamento e controle mensal do tratamento. A baciloscopia de escarro deve ser realizada em duas amostras: uma coletada no momento da identificação da pessoa com sintoma respiratório e outra amostra na manhã do dia seguinte, preferencialmente ao despertar, independentemente do resultado da primeira amostra. O TRM-TB é indicado para diagnóstico de casos novos de TB pulmonar e extrapulmonar e na triagem de resistência à rifampicina nos casos de retratamento, de falência ao tratamento da TB ou de suspeita de resistência. Todo caso com diagnóstico de TB por meio de TRM-TB deve ser seguido por cultura e teste de sensibilidade (TS), independentemente de apresentar ou não resistência à rifampicina, e todo caso com suspeita de TB com TRM-TB não detectado, com persistência do quadro clínico, deverá realizar cultura e TS. Em locais sem acesso ao TRM-TB, o diagnóstico da doença será realizado por meio de baciloscopia (BRASIL, 2010).

Alguns exames complementares são usados para o diagnóstico assertivo da TB, como a radiografia de tórax, a qual deve ser solicitada para toda pessoa com suspeita clínica de TB pulmonar, de forma complementar aos exames laboratoriais. Ainda, pode-se usar do diagnóstico histopatológico para o diagnóstico das formas extrapulmonares ou nas formas pulmonares difusas de difícil diagnóstico. Lesão sugestiva de tuberculose é o granuloma com necrose caseosa. Não se trata de uma lesão patognomônica de tuberculose, porém, com clínica sugestiva, o tratamento pode ser indicado (MEINTJES & MAARTENS, 2024).

É preconizado que todas as pessoas com tuberculose devem realizar o teste para diagnóstico do HIV. Em caso de resultado positivo, encaminhar o portador para início oportuno da terapia antirretroviral (DONOVAN *et al*., 2023).

O paciente vivendo com HIV com suspeita de TB pulmonar deve realizar TRM-TB, cultura e TS. Caso o TRM-TB julgue a presença do bacilo de Koch, conclui-se que o indivíduo está com TB. Nesses casos, se o TRM-TB detectar resistência à rifampicina, deve ser realizado outro TRM-TB, com nova amostra, e encaminhar diretamente para a referência terciária (ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogarresistente). Caso o resultado do TRM-TB indique a detecção de traços do *Mycobacterium tuberculosis*, inicia-se tratamento para TB com esquema básico e, após resultado da cultura e do TS, avalia-se novamente o tratamento. Caso o TRM-TB mostre a ausência do bacilo da TB, avalia-se a presença de sintomas. Se não houver a manutenção dos sintomas, a TB é improvável, e deve-

se monitorar o resultado da cultura e TS. Caso os sintomas continuem presentes, é necessário continuar a investigação e monitorar o resultado da cultura e TS.

Uma das principais dificuldades no manejo da TB em pacientes infectados pelo HIV é o diagnóstico precoce desta infecção. Casos atípicos, apresentações extrapulmonares e casos com escarro negativo são frequentes nessa população, e podem resultar em erros e/ou atrasos diagnósticos. Dessa forma, a OMS e o Ministério da Saúde do Brasil recomendam que os pacientes infectados pelo HIV sejam rastreados para TB em todas as consultas por meio de questionamento sobre a presença de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tosse com qualquer duração, febre, perda ponderal e sudorese noturna. O uso desse algoritmo de sinais e sintomas tem sensibilidade elevada, próxima a 80%, e elevado valor preditivo negativo (97%), o que torna possível afastar com relativa segurança a suspeição de TB nos indivíduos que não apresentem nenhum dos sinais/sintomas avaliados. A presença de qualquer um desses sinais/sintomas deve desencadear o início de investigação para TB, incluindo realização de exames de imagem e coleta de amostras para exames bacteriológicos (pesquisa de bacilos álcool-ácidos resistentes, cultura para *M. tuberculosis* e testes moleculares, quando disponíveis) e o tratamento empírico para TB deve ser iniciado em caso de alta suspeição clínica (COELHO *et al*., 2016).

Tratamento

O tratamento para a coinfecção HIV-TB envolve o uso de antirretrovirais (ARV) e de medicamentos para a TB.

Manejo clínico de PVHA com TB ativa

Todas as pessoas que vivem com HIV/AIDS com TB ativa devem iniciar terapia antirretroviral (TARV), independentemente da forma clínica da tuberculose e da contagem de linfócitos T-CD4+. A TARV deve ser iniciada entre a 2ª e a 8ª semana após o início do tratamento para TB. Para ter impacto na mortalidade, pacientes com LT-CD4+ inferior a 200 cel/mm^3 ou com sinais de imunodeficiência avançada, devem iniciar a TARV na 2ª semana após o início do tratamento para tuberculose. Nos demais pacientes, a TARV pode ser iniciada na 8° semana, após o término da fase intensiva do tratamento da TB. Ressalta-se que não se recomenda o início concomitante do tratamento para ambos os agravos. O ideal é que a contagem de LT-CD4+ seja solicitada antes do início da TARV. Contudo não se deve aguardar seu resultado para iniciar o tratamento. Como, na maioria dos casos, a contagem de LT-CD4+ não estará disponível no momento do diagnóstico de TB, o grau de imunodeficiência poderá ser estimado pela clínica e pelos resultados laboratoriais, entre estes: perda ponderal > 10% do peso, candidíase, prurigo, diarreia crônica e contagem de linfócitos totais < 1.000 no hemograma. Nessas situações, a TARV deverá ser introduzida no 15º dia do tratamento da TB ativa (COELHO *et al*., 2016).

Tratamento da TB em pacientes infectados pelo HIV

As rifamicinas (rifampicina ou rifabutina) apresentam elevada atividade esterilizante contra o *M. tuberculosis*, são seguras e estão associadas a menores riscos de falha terapêutica e TB recorrente, e devem compor o esquema terapêutico inicial de todos os pacientes com TB (exceto em casos de contraindicação por resistência ou toxicidade). O esquema terapêutico de primeira linha preconizado pela OMS e pelo MS consiste na administração de

rifampicina/isoniazida/pirazinamida/etambutol por dois meses, seguida pela administração de rifampicina/isoniazida (RH) por mais quatro meses (exceto em casos de TB meníngea, quando a fase de manutenção de RH deve ser prolongada por um total de sete meses). A efetividade desse esquema terapêutico em pacientes infectados pelo HIV com TB multissensível é alta (taxa de cura próxima a 90%) e similar àquela observada em pacientes não infectados pelo HIV.

Terapia TARV em pacientes com TB

A TARV diminui em 44 a 72% a mortalidade dos pacientes com HIV durante o tratamento da TB. Entretanto, o uso simultâneo de antirretrovirais e tuberculostáticos apresenta alguns desafios, entre eles estão: adesão às múltiplas drogas (tuberculostáticos, antirretrovirais e profilaxias); sobreposição de toxicidade dos tuberculostáticos e dos antirretrovirais que pode levar à interrupção do tratamento e/ou à necessidade de esquemas alternativos; ocorrência de ÍRIS-TB; e interações entre os tuberculostáticos e os antirretrovirais. Porém, apesar dos problemas citados, os benefícios do uso de TARV superam seus potenciais riscos. A TARV deve ser iniciada em todos os pacientes infectados pelo HIV com TB.

Toxicidade da TARV e dos tuberculostáticos

Alguns efeitos adversos comuns aos antirretrovirais e tuberculostáticos que podem complicar a forma de tratamento dos pacientes com coinfecção HIV-TB são hepatotoxicidade ou lesão hepática causado por drogas (DILI, do inglês *drug induced liver injury*). Cerca de 15% dos pacientes com HIV em uso de remédios para tuberculose podem apresentar DILI. Suas manifestações clínicas podem variar da alteração assintomática das enzimas hepáticas até a insuficiência hepática fulminante. A DILI associada ao uso de TARV e tuberculostáticos é algo comum e desafiador, que pode levar à interrupção do tratamento, hospitalização e morte (BRASIL, 2013).

Prevenção

A prevenção da tuberculose em pacientes infectados com HIV são a TARV e o tratamento da infecção latente da tuberculose. O uso imediato da TARV em pacientes infectados pelo HIV reduz em 65% a incidência de tuberculose. Ademais, o uso de quimioprofilaxia para a tuberculose latente previne que ela evolua para a tuberculose ativa. A OMS recomenda o uso de isoniazida profilática por pelo menos seis meses em indivíduos infectados pelo HIV que não tenham evidência clínica de TB ativa, incluindo gestantes, crianças e indivíduos com histórico de TB tratada. Medidas básicas como o rastreio da tuberculose, ensino da população sobre a transmissão da doença, separação de pacientes em fase infectante a fim de que fiquem em locais abertos e arejados, dar prioridade ao atendimento desse doente e a continuação da investigação da tuberculose também devem ser tomadas (COELHO *et al*., 2016; BRASIL, 2013).

Impactos no Sistema de Saúde

O aumento da infecção de tuberculose em portadores do HIV impõe sobrecarga aos serviços de saúde, expondo as deficiências que existem nos programas de controle da tuberculose e apresenta desafios aos profissionais de saúde na definição do diagnóstico, na avaliação e no tratamento, devido às modificações da tuberculose nesses pacientes, desde sua sintomatologia e evolução clínica até a resposta ao tratamento preconizado.

Quadro 26.2 Ações para a prevenção da tuberculose

Ações	Descrição
Rastreio	Reconhecer infectados com TB pulmonar ativa e latente
Educar	Oferecer medidas de barreira para a não transmissão e orientar sobre a etiqueta da tosse
Separar	Pacientes infectados na fase bacilífera devem ficar em ambiente aberto e arejado
Priorizar	Dar preferência ao atendimento do paciente independente do motivo da procura
Investigar	Investigar possível diagnóstico

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2013.

Como o índice de abandono do tratamento da tuberculose em infectados por HIV é elevado, já que ambos os tratamentos são longos e possuem interação medicamentosa, existe um elevado risco do desenvolvimento de bactérias resistentes, o que configura um problema de saúde pública.

CONCLUSÃO

Este estudo observou que indivíduos infectados pelo vírus do HIV na última fase da doença, a AIDS, têm maior chance de desenvolvimento da forma ativa da tuberculose, pois possuem sistema imunológico comprometido. É importante salientar que a coinfecção afeta tanto os portadores da infecção simultânea, uma vez que a mortalidade é maior nesse grupo, como o Sistema de Saúde Pública, sendo de interesse governamental a efetivação de práticas de controle e tratamento. Além disso, a pesquisa mostrou que o principal grupo de risco são homens, de cor parda/negra, baixa renda e baixa escolaridade, dessa forma, é importante a criação de políticas públicas mais efetivas para instruir a população sobre a transmissão, principais sintomas e a gravidade de ambas as doenças.

Ainda, conclui-se que o tratamento nas pessoas com coinfecção TB-HIV segue as mesmas recomendações para a população geral. É necessário atentar para as interações medicamentosas entre os fármacos da tuberculose e os antirretrovirais. A terapia antirretroviral deve ser iniciada oportunamente, durante o tratamento da TB. O tratamento da TB deverá acontecer no mesmo serviço de seguimento do HIV, de forma compartilhada com o serviço de Atenção Primária à Saúde.

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, 2020. doi: 10.37689/acta-ape/2020AO00515.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Recomendações para o controle da tuberculose: guia rápido para profissionais de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Recomendações para o manejo da coinfecção TB-HIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/AIDS: guia rápido para profissionais de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico HIV e AIDS 2023. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.

BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo Patologia. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.

CARVALHO, M.V.F. *et al.* A coinfecção tuberculose/HIV na perspectiva da qualidade de vida: revisão de escopo. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 73, 2021.

COELHO, L.E. *et al.* O tratamento da coinfecção HIV-TB. Educação Médica Continuada, v. 2, p. 134, 2016.

DONOVAN, J. *et al.* Adjunctive dexamethasone for tuberculous meningitis in HIV-positive adults. The New England Journal of Medicine, v. 389, p. 1357, 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2216218.

MEINTJES, G. & MAARTENS, G. HIV-Associated tuberculosis. The New England Journal of Medicine, v. 391, p. 343, 2024. doi: 10.1056/NEJMra2308181.

MATTEDI FILHO, G.C. & SPÓSITO, P.A.F. Co-infecção tuberculose e HIV: uma revisão integrativa da literatura. Brazilian Journal of Health Review, v. 7, 2024. doi: 10.34119/bjhrv7n5-135.

RABELO, L.D.B.C. *et al.* Estudo epidemiológico dos casos de coinfecção 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, A.R.S. *et al.* Percepções de pessoas com tuberculose/HIV em relação à adesão ao tratamento. Acta Paulista de Enfermagem, v. 35, 2022. doi: 10.37689/acta-ape/2022AO03661.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 27

AS PRINCIPAIS DOENÇAS AUTOIMUNES

ANA CLARA NOGUEIRA[1]
EMILLEN CRISTINA PESSOA DE SOUSA[2]
HENRIQUE MONTEIRO DE QUEIROZ[3]
KAMILA ARAÚJO SANTOS[3]
LARYSSA KELLYE PEREIRA SOARES SOUSA[2]
LÍVIA GUIOTTI BRUZADELLI MACEDO[3]
LUCAS RODRIGUES VAZ DE MELLO[2]
MARIA FERNANDA GONÇALVES[1]

1. Discente -Medicina do Centro Universitário de Brasília.
2. Discente - Medicina da Universidade de Brasília.
3. Discente - Medicina do Centro Universitário Euro-Americano.

Palavras-chave
Doenças Autoimunes; Autoimunidade; Autoantígenos.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.27

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O sistema imune do indivíduo hígido possui capacidade de reconhecer, responder e eliminar antígenos estranhos. Contudo, é essencial que o sistema imunológico não reaja a antígenos próprios (autoantígenos). A autotolerância imunológica é a ausência de resposta ao autoantígeno. A falha na autotolerância é uma combinação da herança de genes de suscetibilidade à quebra da autotolerância e de desencadeantes ambientais. Isso pode criar um desequilíbrio entre os mecanismos de controle que normalmente funcionam para impedir a autorreatividade e as vias que levam à geração e ativação de linfócitos autorreativos, o que explica o surgimento das doenças autoimunes (ABBAS *et al.,* 2020).

Calcula-se que as doenças autoimunes afetem pelo menos 5% da população nos países de renda alta. A incidência desses distúrbios é crescente e a maioria dessas doenças é mais comum em mulheres do que em homens (ABBAS *et al.,* 2020).

No geral, as doenças autoimunes são crônicas e debilitantes. Cabe ressaltar que as doenças autoimunes de grande relevância na comunidade médica e para a população brasileira no geral são: artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus tipo 1, esclerose múltipla, doença celíaca, psoríase, tireoidite de Hashimoto, fibromialgia e esclerodermia (ABBAS *et al.,* 2020).

O objetivo deste estudo é guiar o leitor na compreensão das principais doenças autoimunes estudadas no meio acadêmico médico.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada em outubro de 2024. Para a seleção de artigos para a elaboração do presente trabalho, foram utilizadas as bases de dados PubMed e BVS. Nesse sentido, foram selecionados artigos entre os anos de 2018 e 2024 utilizando os descritores “Doenças autoimunes”, “Autoimunidade” e “Hipersensibilidade". Além disso, os livros *Patologia Básica*, *Imunologia Básica* e *Microbiologia Médica e Imunologia* foram utilizados a fim de fundamentar a discussão. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, que não abordavam diretamente o assunto e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Assim, 30 artigos foram selecionados para leitura e, juntamente com os livros citados, tiveram suas principais ideias destacadas e resumidas para comporem a fundamentação teórica do trabalho. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando as doenças autoimunes mais prevalentes e com maior impacto na saúde e os seus mecanismos de ação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 27.1 Diferenças e semelhanças entre as doenças autoimunes

Aspectos	Doenças autoimunes (Levinson)	Doenças autoimunes (Robbins e Cotran)	Doenças autoimunes selecionadas
Causa primária	Fatores genéticos, infecções, liberação de autoantígenos sequestrados	Combinação de genes de suscetibilidade e fatores ambientais (infecções)	- Lúpus eritematoso sistêmico (LES) - Esclerose múltipla - Miastenia gravis - Síndrome de Guillain-Barré

Infecções desencadeantes	Vírus Epstein-Barr (esclerose múltipla), *Campylobacter jejuni* (Guillain-Barré)	Infecções podem ativar linfócitos autorreativos ou mimetismo molecular, como na febre reumática	- *Campylobacter jejuni* (Síndrome de Guillain-Barré) - Epstein-Barr (esclerose múltipla) - Estreptococos (febre reumática)
Mecanismos de desencadeamento	- Infecções virais liberam antígenos celulares - Exposição a epitopos através de lesões teciduais	- Mimetismo molecular (por exemplo, febre reumática) - Infecções elevam coestimuladores ativando linfócitos T autorreativos	- Lúpus eritematoso sistêmico (ativação de anticorpos contra DNA) - Síndrome de Goodpasture (anticorpos contra membranas basais)
Resposta imune mediadora	- Resposta humoral e celular - Anticorpos contra autoantígenos liberados	- Linfócitos T e B autorreativos - Formação de complexos imunes	- LES (autoanticorpos contra DNA) - Diabetes tipo 1 (células T contra ilhotas pancreáticas) - Artrite reumatoide (fatores reumatoides IgM)
Tolerância imunológica	- Tolerância rompida pela exposição de antígenos antes sequestrados	- Falha na tolerância central (timo e medula óssea) - Defeitos na tolerância periférica, levando a anergia e ativação de linfócitos	- Esclerose múltipla (falha na tolerância à mielina) - Miastenia gravis (anticorpos contra receptores de acetilcolina)
Exemplos de autoanticorpos	Anticorpos contra tireoglobulina (tireoidite de Hashimoto), receptor de acetilcolina (miastenia gravis)	Anticorpos contra DNA (LES), autoantígenos da mielina (esclerose múltipla), fator intrínseco (anemia perniciosa)	- Miastenia gravis (anticorpos anti-receptores de acetilcolina) - Síndrome de Goodpasture (anticorpos anti-membrana basal renal/pulmonar)
Lesão tecidual	Inflamação, fibrose e destruição de células específicas (por exemplo, células β do pâncreas no diabetes)	Inflamação crônica e dano tecidual contínuo, como destruição de articulações na artrite reumatoide	- Artrite reumatoide (destruição articular) - Diabetes tipo 1 (destruição das células β pancreáticas) - Síndrome de Guillain-Barré (desmielinização)
Tratamento	- Imunossupressores como corticosteroides e metotrexato - Interferon beta (esclerose múltipla)	- Corticosteroides, imunossupressores, terapia com anticorpos monoclonais (por exemplo, anti-TNF para artrite reumatoide)	- LES (corticosteroides, imunossupressores) - Miastenia gravis (inibidores de acetilcolinesterase, plasmaférese)
Importância dos linfócitos T reguladores	Não especificado com detalhes	Linfócitos T reguladores são críticos para suprimir respostas autoimunes (via IL-2 e Foxp3)	- Diabetes tipo 1 (falha na regulação imunológica) - LES (deficiência de linfócitos T reguladores)
Propagação de epitopos	Reexposição contínua a autoantígenos após infecções ou lesões	Lesões teciduais iniciais podem liberar novos epitopos, perpetuando a doença autoimune	- LES (liberação de novos epitopos durante a lesão tecidual) - Esclerose múltipla (liberação de antígenos de mielina)

Foram levantadas as doenças autoimunes mais prevalentes e com maior impacto na saúde, sendo elas: artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES), diabetes tipo 1, esclerose múltipla, doença celíaca, psoríase, tireoidite de Hashimoto, esclerose sistêmica (esclerodermia).

Assim, a análise seguirá a divisão de patologias próprias de um órgão/tipo celular ou sistêmicas, utilizando uma combinação de metodologias de aprendizado, incluindo o uso de esquemas para facilitar a compreensão dos mecanismos imunológicos, focando na objetividade.

Além disso, serão incorporados artigos de revisão e estudos clínicos recentes, com foco

nos avanços terapêuticos e ensaios clínicos que exploram novas abordagens relevantes para o manejo dessas doenças. Há uma grande variedade de doenças autoimunes existentes no corpo humano, que são desencadeadas e adquiridas. A grande maioria das combinações está relacionada a vários fatores, como infecções desencadeantes, mecanismos, resposta imunemediadora, genes de suscetibilidade, tolerância imunológica, autoanticorpos, lesão tecidual, entre outros.

É evidenciada a relação de poliautoimunidade e autoimunidade familiar, mas não atingiu significância estatística. Os autores Levinson e Robbins se diferenciam basicamente nos mecanismos desencadeantes e nos mecanismos genéticos e imunológicos, respectivamente, mostrando uma amplitude de causas e mecanismos envolvidos nas doenças autoimunes.

Tireoidite de Hashimoto

Sendo a causa mais comum de hipotireoidismo, a tireoidite de Hashimoto (TH) é uma doença autoimune específica de um órgão do corpo que se caracteriza por uma inflamação crônica que dá na glândula tireoide, prejudicando a produção e secreção dos hormônios T3 e T4, causada pelo ataque dos anticorpos contra a tireoglobulina e o peroxidase da tireoide, antígenos da própria tireoide, que causam fibrose, causando uma falência gradual e atrofia parenquimatosa da glândula tireoide (GUNAY *et al.*, 2019).

Outros mecanismos envolvidos na depleção estão relacionados à morte da célula por células T citotóxicas CD8+ e por citocinas (KUMAR *et al.*, 2010). Os fatores e as causas associados mais prevalentes são idade, sexo, genética, excesso de iodo, exposição à radiação, gestação e a correlação a doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus e diabetes tipo 1 (SZELIGA *et al.*, 2002).

As características clínicas da TH variam de acordo com cada pessoa, com relação a sua própria resposta imunológica, podendo incluir bócio, atrofia glandular, intolerância ao frio, ganho de peso, letargia, fadiga, constipação, fraqueza, mialgias, artralgias, pele seca, parestesias, perda de cabelo e unhas quebradiças (ROLLER *et al.*, 2023). As características patológicas estão relacionadas à fibrose, atrofia parenquimatosa e infiltração difusa de linfócitos. A suspeita da doença de TH é feita por anamnese, exame físico, exames laboratoriais (confirmação), que serão mais precisamente a dosagem de autoanticorpos, antitireoglobulina e antitireoperoxidade, dosagem de TSH e T4, para o diagnóstico definitivo (UHLIAROVA & HAJTMAN, 2018).

Dos mais recentes tipos de tratamentos, avanços terapêuticos e estudos clínicos para o manejo adequado da doença, ainda é prevalente o uso de levotiroxina, hormônio sintético usado para reposição hormonal, como monoterapia; além disso, a retirada da glândula, tireoidectomia total, também é indicada em malignidade e compreensão de tecidos.

Um estudo de 2018, realizado com dados clínicos histopatológicos de 2.117 pacientes, demonstrou que pacientes com TH estão relacionados a um risco maior de desenvolver carcinoma de tireoide. Nos estudos, a prevalência do sexo feminino foi maior que o masculino e as chances de ser um câncer microcarninoma são 4 vezes maiores em mulheres. Além disso, a maior prevalência do estudo foi de câncer benigno, com cerca de 77% dos pacientes fazendo tireoidectomia parcial ou total. Isso mostra uma relação aumentada de risco de carcinoma de tireoide e tireoidite de Hashimoto (UHLIAROVA & HAJTMAN, 2018).

Na região Centro-Oeste do Brasil, um estudo transversal verificou a associação de poliautoimunidade e autoimunidade familiar entre

esclerose sistêmica associada com tireoidite de Hashimoto, obtendo resultados significativos. O estudo foi realizado com 60 pacientes, dos quais 14 de 26 pacientes que tem poliautoimunidade, cerca de 53,8%, possuem relação de coexistência entre doenças autoimunes, uma relação forte mesmo em uma amostragem pequenas entre pacientes estudados (MAGNO *et al.*, 2016).

Esclerose sistêmica

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune multissistêmica, muito rara, imunomediada e crônica, mas não contagiosa, que afeta principalmente a pele (causa fibrose), os pequenos vasos sanguíneos, os pulmões, o coração, o sistema musculoesquelético, o trato gastrointestinal e os rins. A prevalência da doença é em mulheres, entre 30 a 50 anos de idade (SAMARA, 2004). A esclerodermia localizada também faz parte da ES, mas afeta restritamente a pele, sendo mais comum em crianças. Pode causar placas na pele espessada e linhas no sentido vertical do corpo.

As características clínicas observadas destacam-se o endurecimento da pele, podendo acometer a face, surgir telangiectasias faciais, hiperpigmentação e calcificações cutâneas. O diagnóstico mais preciso pode ser observado pelo fenômeno de Raynaud (FR) e pelo comprometimento respiratório. As características patológicas estão associados à produção de autoanticorpos, dano microvascular crônico, ativação das células endoteliais, deposição de colágeno na matriz extracelular, fibrose na pele e anormalidades funcionais e estruturais dos vasos sanguíneos (GRANA *et al.*, 2018).

A sua classificação é baseada na extensão da manifestação cutânea, nas manifestações laboratoriais e clínicas, além das histórias naturais variáveis. Podem ser divididas em: esclerose sistêmica cutânea limitada, esclerose sistêmica cutânea difusa e sem escleroderma, cada uma com suas características distintas. Mesmo existindo classificações distintas e manifestações clínicas diferentes, não existe um diagnóstico específico e único para a doença. O diagnóstico é baseado em características clínicas, em achados capilaroscopia periungueal e presença de anticorpos (BRASIL, 2022).

O seu tratamento e sua abordagem terapêutica, não são realizados para cura, a doença não tem cura. São utilizados vários tratamentos disponíveis, como anti-inflamatórios não esteroides, imunossupressores, antibióticos, medicamentos para hipertensão arterial, fisioterapia, cirurgias (transplante de medula óssea) e medidas não farmacológicas. Todos eles possuem suas doses e circunstâncias, mas o metotrexato é a primeira opção terapêutica com relação ao cutâneo progressivo (SAMPAIO-BARROS *et al*., 2013).

No uso de imunossupressores na ES, um estudo composto por 20 pessoas, com prevalência do sexo feminino, fez uma relação entre problemas respiratórios e cutâneo-articular, mostrando ser eficaz em um curto prazo, principalmente em relação à função pulmonar, podendo retardar a progressão e melhorar a qualidade de vida, mas em longo prazo, não foi relatado ser uma boa medida terapêutica, visto que a doença possui variação, sempre evoluindo (GRANA *et al*., 2021).

No Estado de Mato Grosso do Sul, foi realizado um estudo para verificar a prevalência de ES em Campo Grande. Constatou-se que a predominância foi de mulheres (96,6%), com idade entre 50,58 a ± 13,85 anos, brancos, tendo uma média de duração de 8,19 anos. No estudo, houve prevalência e incidência com as variações geográficas e fatores ambientais, mostrando que a diversidade da suscetibilidade genética está diretamente relacionada. Além disso, os padrões de anticorpos específicos para a ES

também apresentaram relevância positiva em comparação com outros países (MAGNO *et al.*, 2017).

Doença celíaca

Doença celíaca (DC) é uma enteropatia imunemediada permanente do intestino delgado, causada por uma reação ao glúten (proteína gliadina) presente em trigo, centeio, aveia, cevada e em alimentos derivados ou que entraram em contato com estes (RUBIO-TAPIA *et al*., 2023). Indivíduos com predisposição genética (HLA-DQ2 e HLA-DQ8), exposição a fatores ambientais ao glúten e a presença de autoanticorpo transglutaminase tecidual (TTG) são os pilares do desenvolvimento da doença (JAFARI *et al*., 2024).

Historicamente, a DC era diagnosticada como síndrome da má absorção na infância, até que provou-se a incidência da patologia em qualquer idade, sexo e raça (LEFFLER *et al*., 2015). Assim, o diagnóstico geralmente ocorre entre 2 meses a 5 anos de idade, ou mesmo entre 20 e 30 anos, quando ocorrem picos de manifestação clínica (BRASIL, 2022). Mulheres também estão mais propensas, com uma proporção 2:1 para homens. Ademais, a incidência mundial é de 1%, mas chega a 10% considerando grupos de risco, como portadores de deficiências de IgA, cromossomopatias, ou crianças e adolescentes com critério hereditário (NASCIMENTO *et al*., 2023).

A presença da TTG no lúmen intestinal ou lâmina própria deamina a molécula de gliadina (presente em glúten), resultando na apresentação por HLA-DQ2 e HLA-DQ8 em células apresentadoras de antígeno (APCs). Com isso, linfócitos T CD4 específicos para esse imunógeno são ativados e expandidos, gerando um quadro inflamatório, com expressão de interferon (IFN-y), IL-2 e IL-21. Além disso, a expressão de IL-15 pelas APCs ativadas corrobora com o estado pró-inflamatório para atividade citotóxica de linfócitos T CD8 intraepiteliais, mediadores da atrofia dos vilos, hiperplasia críptica e diferenciação de plasmócitos (BURIÁNEK *et al*., 2024).

A maioria dos pacientes é assintomática. São marcados por alterações sorológicas e histológicas da mucosa do intestino delgado. A forma clássica se dá com diarreia crônica, dores e distensão abdominais, perda de peso, náuseas e vômitos. Já a não clássica ocorre com sintomas extraintestinais, que seriam secundários, como anemia, osteopenia e osteoporose, dermatite herpetiforme, psoríase, atraso puberal, entre outras manifestações decorrentes da síndrome má absortiva (LEFFLER *et al*., 2015). Com relação ao diagnóstico, o padrão-ouro é a endoscopia digestiva alta com biópsia duodenal. No entanto, quantificar anti-TTG é o mais indicado pela alta sensibilidade e especificidade (NASCIMENTO *et al*., 2023).

O tratamento é não farmacológico e se baseia em dieta livre de glúten. Atualmente, a descoberta de novas vias patogênicas permite estudos envolvendo o sequestro e a degradação de gliadina antes de atingir a lâmina própria (acetato de larazotida e a latiglutenase). O uso de anticorpos anti-IL15 é outrossim promissor, especialmente em casos refratários. Por fim, uma alternativa à dieta é a utilização de glúten modificado pela ablação de epítopos imunogênicos (E82). Desse modo, espera-se que terapias farmacológicas possam permitir ao paciente maior liberdade dietética, com melhor remissão sintomatológica (BESSER *et al.*, 2023).

Psoríase

A psoríase compõe o grupo de doenças dermatológicas autoimunes crônicas e sistêmicas. Ela é desencadeada por mecanismos-gatilho, que geram inflamação em pele, unhas e articulações. É caracterizada por lesões eritematosas

e descamativas avermelhadas, o que a pode tornar incapacitante para o indivíduo por afetar a qualidade de vida. Há fatores genéticos predisponentes, como o locus PSOR de MHC II e marcadores HLA Cw6, B13, Bw57, DR7 e B27 (MAN *et al.*, 2023). No entanto, as crises da doença ocorrem conjuntamente a gatilhos externos - infecções, disbiose em microbiota de pele, metabolismo lipídico e hormonal desregulado ou até mesmo doenças mentais (LIU *et al*., 2024).

Quanto à sua epidemiologia, estima-se que atinja 2-3% da população mundial independente de sexo (BRASIL, 2021). Além disso, homens são associados a maior severidade pela incidência de tratamentos sistêmicos. Os sintomas costumam aparecer após a fragilização do sistema imune e avanço da idade do paciente. Assim, há duas ondas de estabelecimento principais: em homens, entre 30 a 39 anos e entre 60 a 69 anos, e em mulheres, entre 18 a 29 anos e 50 a 59 anos (MAN *et al.*, 2023).

A fisiopatologia é marcada pela inflamação crônica mediada por linfócitos T (LTs) seguida de proliferação de queratinócitos e infiltração de células dendríticas (CDs) e macrófagos na lesão. Com isso, há um importantíssimo papel de CDs, LTs auxiliares 17 e de citocinas inflamatórias, como TNF-a, IFN-y, IL12, IL17, IL22 e IL23 na formação de placas psoriáticas nos locais mais prevalentes: cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região lombar, seguidas de prurido e dor (GERMINO *et al*., 2024). Além disso, a recorrência da doença está ligada a células de memória residentes dos tecidos e sua reativação pelos estímulos-gatilho (LIU *et al*., 2024).

A clínica é caracterizada pela formação de placas e escamas prateadas, edema dérmico, infiltrado de células imunes, acantose, espessamento da camada espinhosa e espessamento da camada córnea (GERMINO *et al*., 2024). Concomitantemente, distensão, remodelamento e angiogênese de vasos da papila dérmica permitem a intensa migração de células imunes aos locais afetados, resultando no ciclo da doença em sua forma vulgar (mais comum). Em casos mais severos, a artrite psoríaca reflete os efeitos sistêmicos da inflamação patológica. Desse modo, o diagnóstico é predominantemente clínico, sendo biópsia de pele confirmatória de achados típicos, como microbascessos de Munro (coleções neutrofílicas) e hiperplasia dos queratinócitos (MAN *et al.*, 2023).

O principal tratamento é tópico (corticosteroides, ceratolíticos, emolientes, etc), combinado com fototerapia e fármacos sistêmicos para controle contínuo. Atualmente, a utilização de imunobiológicos tem obtido bons resultados, como anti-TNFa, bloqueadores simultâneos de IL12 e IL23, anti-IL17. Nesse sentido, o custo-benefício dessas terapias se dá pela melhora rápida da qualidade de vida do paciente e abre portas para uma nova forma de manejo. Por fim, é necessário elucidar quais efeitos colaterais a longo prazo acometem o paciente tratado com imunobiológicos, especialmente as infecções recorrentes (GUERRA *et al*., 2024).

Lúpus eritematoso sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) afeta a pele ou mais sistemas orgânicos, principalmente rins e articulações. Seu curso pode ser de início lento, levando meses ou anos até uma piora sintomatológica, ou abrupto, quando a doença tem maior atividade por algum desencadeante, por exemplo indução com procainamida e hidralazina (LEVINSON, 2018). Pacientes com genes HLA-DR2 ou –DR3 são predispostos ao LES. É remitente e recidivante, sem cura, e seu quadro se baseia na tríade de autoanticorpos contra antígenos nucleares, deposição de imunocomplexos e subsequente inflamação crônica

em órgãos-alvo específicos, levando a danos irreversíveis e morte precoce.

Apesar de ser diagnosticado em qualquer idade, gênero e raça, o LES é significativamente mais prevalente em mulheres em idade reprodutiva (15 a 44 anos), com uma relação 10:1 entre mulheres e homens. Isso pode ser explicado pelo papel do estrogênio na ativação e maturação de células B e intensificação de respostas inflamatórias. Ademais, grupos demográficos minoritários, como afrodescendentes e nativos, possuem maior chance de desenvolverem e terem pior prognóstico de LES. No Brasil, a incidência estimada é de 8,7 casos a cada 100 mil habitantes por ano.

A formação de autoanticorpos contra proteínas nucleares e a remoção insuficiente de corpos apoptóticos de debris nucleares acarretam a formação de imunocomplexos (ABBAS *et al.*, 2020). A causa do acúmulo de debris pode ser tanto pela morte celular após exposição à radiação UV, quanto por mau funcionamento de neutrófilos e macrófagos produtores de citocinas inflamatórias. Com isso, ocorre a perda da autotolerância e complexos antígeno-anticorpo são endocitados por linfócitos B (LB) e células dendríticas (CD) produtoras de IFN tipo I. Os LBs, com isso, produzem mais anticorpos antinucleares, ativam linfócitos CD4 e perpetuam o ciclo. Esses imunocomplexos se acumulam, ativam complemento e danificam tecido.

A clínica inicial pode ser confundida com síndromes virais: perda de peso, fadiga, febre baixa, artralgia, artrite e mialgia. Pode ser acompanhada por fotossensibilidade após exposição à radiação solar ou artificial, lesão em asa de borboleta (eritema malar em dorso do nariz), úlceras orais ou lesões discoides. Em crises, manifestações sistêmicas incluem trombocitopenia, anemia hemolítica, nefrite, pericardite, pleurite e manifestações neurológicas (BRASIL, 2022). O diagnóstico se dá por detecção de anticorpos antinucleares (ANA), por testes de anticorpos fluorescentes, e anticorpos contra DNA de fita dupla por ELISA.

O tratamento é feito com imunomoduladores, como antimaláricos (hidroxicloroquina) e glicocorticoides. Atualmente também utiliza-se imunobiológicos contra ativação e perpetuação de LBs, o belimumabe e o rituximabe, apesar de nenhum ser indicado para tratamento no SUS. Contra receptores de IFN tipo I, há o anifrolumabe, que apresenta resultados promissores. Por fim, há estudos em fase inicial que exploram alvos como um inibidor de catepsina S, que inibe expressão de MHC II, e um mimetizador de moléculas HSPB5 (proteína do choque pequena), que reduzem a inflamação.

Fisiopatologia da artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica que causa inflamação nas articulações e manifestações extra-articulares. Resulta da interação entre predisposição genética e fatores ambientais, como o tabagismo (KLARESKOG *et al.*, 2020). Afeta principalmente articulações sinoviais, iniciando nas pequenas articulações periféricas de forma simétrica. Se não tratada, pode evoluir para destruição articular, perda de cartilagem e erosões ósseas (IMBODEN & STONE, 2014). A AR é considerada precoce se os sintomas duram menos de seis meses, e é estabelecida após esse período. Fatores como o tabagismo e a presença do gene "epítopo compartilhado" HLA-DRB1 em indivíduos predispostos podem desencadear a doença, levando à AR positiva para anticorpos anti-peptídeos citrulinados (ACPA) (KLARESKOG *et al.*, 2020). Os anticorpos mais associados à AR são o fator reumatoide (RF) e os ACPA, que estão ligados a um prognóstico mais grave e à atividade da doença (POPE *et al.*, 2023).

Tratamento da artrite reumatoide

O tratamento da AR é contínuo e a intervenção precoce, especialmente com medicamentos modificadores da doença (DMARDs), pode melhorar o prognóstico a longo prazo (SMOLEN *et al.*, 2016). Para pacientes com AR inicial e fatores prognósticos desfavoráveis, como soropositividade para RF ou anti-CCP, e erosões radiográficas, o tratamento intensivo é essencial. Além do tratamento farmacológico, intervenções não medicamentosas, como fisioterapia, são importantes para alívio dos sintomas (IMBODEN & STONE, 2014).

Abordagem clínica da AR

Diagnóstico precoce e uma abordagem abrangente são essenciais para prevenir danos articulares, pois não há um teste laboratorial definitivo para a AR (IMBODEN & STONE, 2014). Pacientes com AR têm maior risco de desenvolver condições crônicas, como doenças cardiovasculares, o que aumenta a mortalidade nesses indivíduos (CHAUHAN *et al*., 2023).

Fisiopatologia do diabetes tipo 1

O T1D é uma doença autoimune caracterizada pela destruição das células β do pâncreas, levando à deficiência de insulina e hiperglicemia (ZAJEC *et al*., 2022). O T1D se desenvolve em três estágios: o estágio 1, assintomático, com autoanticorpos presentes; o estágio 2, com disglicemia assintomática; e o estágio 3, com hiperglicemia sintomática e possível evolução para cetoacidose diabética (DABELEA *et al*., 2014).

Tratamento do diabetes tipo 1

Pacientes com T1D precisam de reposição vitalícia de insulina e controle glicêmico rigoroso para evitar complicações. A meta de HbA1c deve ser ≤ 7%, embora metas mais flexíveis sejam recomendadas para pacientes mais velhos ou com comorbidades.

Fisiopatologia da esclerose múltipla

A EM é uma doença autoimune que afeta o sistema nervoso central, causando desmielinização e neurodegeneração. Células T e B atravessam a barreira hematoencefálica, atacando a mielina e resultando em sintomas neurológicos (BAR-OR, 2008). A doença é influenciada por fatores genéticos e ambientais, como infecções virais e tabagismo (FILIPPI, 2018).

Tratamento da esclerose múltipla

O tratamento das exacerbações da EM envolve o uso de corticosteroides, e a plasmaférese pode ser utilizada em casos resistentes (THALER & THALER, 2023). Tratamentos modificadores da doença, como interferons beta e natalizumabe, ajudam a reduzir a frequência de recaídas (OH *et al.*, 2018)

CONCLUSÃO

O estudo das doenças autoimunes é crucial para a medicina, pois essas condições são crônicas e afetam milhões de pessoas. O tratamento geralmente envolve imunossupressores, mas a pesquisa sobre novos tratamentos, incluindo terapias biológicas, continua em expansão.

As terapias biológicas, que atacam vias específicas do sistema imunológico, representam um progresso notável, mas os tratamentos convencionais ainda carregam riscos de efeitos colaterais, como infecções e malignidades. No entanto, desafios importantes permanecem, como o fato de essas doenças afetarem predominantemente as mulheres, sugerindo um papel hormonal e a dificuldade em identificar fatores ambientais que desencadeiam as condições.

Embora já existam medidas preventivas contra alguns gatilhos, como infecções, é fundamental desenvolver mais estratégias para reduzir a incidência de doenças autoimunes. A detecção precoce e o manejo multidisciplinar são essenciais para melhorar o prognóstico dos pacientes, destacando a importância de um cuidado coordenado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. *et al.* Resposta imunológica adaptativa. In: ABBAS, A. *et al*. Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imune. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.

BAR-OR, A. The immunology of multiple sclerosis. Seminars in Neurology, v. 28, p. 29, 2008. doi: 10.1055/s-2008-1062267.

BESSER, H.A. *et al*. Celiac disease: mechanisms and emerging therapeutics. Trends in Pharmacological Sciences, v. 44, p. 949, 2023. doi: 10.1016/j.tips.2023.09.006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria conjunta nº 16, de 3 de setembro de 2021. Brasília, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Esclerose sistêmica . Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 16, de 10 de agosto de 2022. Brasília, 2022.

BURIÁNEK, F. *et al*. New developments in celiac disease treatments. Drug Discovery Today, v. 29, 2024. doi: 10.1016/j.drudis.2024.104113.

CHAUHAN, K. *et al.* Rheumatoid arthritis. StatPearls, 25 may 2023.

DABELEA, D. *et al*. Tendências na prevalência de cetoacidose no diagnóstico de diabetes: o estudo SEARCH for diabetes in youth. Pediatria, v. 133, e938, 2014.

FILIPPI, M. Pathogenesis of multiple sclerosis and the role of neurodegeneration. The Lancet Neurology, v. 17, p. 278, 2018. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30041-4.

GERMINO, L.L. *et al.* Terapias biológicas no manejo da psoríase. Journal of Medical and Biosciences Research, v. 1, p. 908, 2024. doi:10.70164/jmbr.v1i3.174.

GRANA, D. *et al*. Esclerosis sistémica: forma de presentación y manejo terapéutico: experiencia de un grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Revista Uruguaya de Medicina Interna, v. 3, p. 15, 2018.

GRANA, D. *et al*. Inmunosupresores en la esclerosis sistémica: uso y respuesta terapéutica. Revista Uruguaya de Medicina Interna, v. 6, p. 22, 2021.

GUERRA, D.K.H. *et al.* Avanços no tratamento biológico da psoríase: eficácia e segurança a longo prazo. Revista CPAQV, v. 16, 2024. doi: 10.36692/temk1y49.

GUNAY, M. *et al*. Ocular surface evaluation in pediatric Hashimoto's thyroiditis without thyroid-associated ophthalmopathy. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, v. 82, 2019.

IMBODEN, J.B. & STONE, J.H. Current reumatologia. 3. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

JAFARI, E. *et al*. Celiac disease: a review from genetic to treatment. Iranian Biomedical Journal, v. 28, 2024. doi: 10.61186/ibj.4028.

KLARESKOG, L. *et al*. A importância das diferenças: sobre o ambiente e suas interações com genes e imunidade na causa da artrite reumatoide. Journal of Internal Medicine, v. 287, 2020. doi: 10.1111/joim.13000.

KUMAR, V. *et al*. Robbins e Cotran: patologia - bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

KUMAR, V. *et al*. Doenças autoimunes. In: KUMAR, V. *et al*. Patologia: bases patológicas das doenças. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

LEFFLER, D.A. *et al.* Extraintestinal manifestations of coeliac disease. Nature Reviews - Gastroenterology & Hepatology, v. 12, p. 561, 2015. doi: 10.1038/nrgastro.2015.131.

LEVINSON, W. Doenças autoimunes. In: LEVINSON, W. Imunologia básica e clínica. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018.

LIU, S. *et al*. Triggers for the onset and recurrence of psoriasis: a review and update. Cell Communication and Signaling, v. 22, p. 108, 2024. doi: 10.1186/s12964-023-01381-0.

MAGNO, A. *et al*. Familial autoimmunity and polyautoimmunity in 60 Brazilian Midwest patients with systemic sclerosis. Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition), v. 56, p. 314, 2016.

MAGNO, A. *et al.* Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 57, p. 107, 2017.

MAN, A.M. *et al*. Inflammation and psoriasis: a comprehensive review. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, 2023. doi: 10.3390/ijms242216095.

NASCIMENTO, F.H. *et al.* Doença celíaca: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. Brazilian Journal of Development, v. 9, p. 9653, 2023. doi: 10.34117/bjdv9n3-052.

OH, J. *et al*. Multiple sclerosis. Current Opinion in Neurology, v. 31, p. 752, 2018. doi: 10.1097/WCO.0000000000000623.

POPE, J.E. *et al.* ACPA and RF as predictors of sustained clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: data from the Ontario Best practices Research Initiative (OBRI). RMD Open, 2023. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000738.

ROLLER, L.F. *et al*. Tireoidite de Hashimoto: uma revisão de literatura. Brazilian Journal of Health Review, v. 6, p. 28823, 2023.

RUBIO-TAPIA, A. *et al.* American College of Gastroenterology Guidelines Update: diagnosis and management of celiac disease. The American Journal of Gastroenterology, v. 118, p. 59, 2023. doi: 10.14309/ajg.0000000000002075.

RUIZ, P.L.D. *et al*. Tendências de mortalidade no diabetes tipo 1: uma análise multipaís de seis coortes populacionais. Diabetologia, v. 65, p. 964, 2022. doi: 10.1007/s00125-022-05759-x.

SAMARA, A.M. Esclerose sistêmica. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 44, p. 9, 2004.

SAMPAIO-BARROS, P.D. *et al.* Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 53, p. 258, 2013.

SMOLEN, J.S. *et al.* Tratando a artrite reumatoide para atingir: atualização de 2014 das recomendações de uma força-tarefa internacional. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 75, 2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.

SZELIGA, D.V.M. *et al*. Tireoidite de Hashimoto na infância e na adolescência: estudo retrospectivo de 43 casos. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 46, p. 150, 2002.

THALER, A.I. & THALER, M.S. Neurologia essencial. Porto Alegre: ArtMed, 2023.

UHLIAROVA, B. & HAJTMAN, A. Hashimoto's thyroiditis: an independent risk factor for papillary carcinoma. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, v. 84, p. 729, 2018.

ZAJEC, D. *et al.* Pathogenesis of type 1 diabetes: established facts and new insights. Genes, v. 13, 2022. doi: 10.3390/genes13040706.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Capítulo 28

AMEBÍASE NO CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO DO BRASIL

ALICE DOS SANTOS RANGEL SILVA[1]
ANA CLARA SARDENBERG GUIMARÃES TRÉS HENRIQUES[1]
BERNARDO BORGES MERCIER DIAS[1]
CAROLINA GOMES LOVATO[1]
FLÁVIO INOCÊNCIO HENRIQUE[1]
FRANCISCO JOSÉ CARVALHO DE OLIVEIRA NETO[1]
GABRIEL NOVAES LEITE[1]
GABRIELA NASCIMENTO GUEDES [1]
ISABELLA FIORESI SILY[1]
LUDMILLA LORDES SILVA[1]
MARIANA PIGNATON BARBOSA[1]
THAÍS BOECKE GALVANI[1]
VICTORIA POLTRONIERI BIANCHINI[1]
VITOR PERTEL SIMONASSI[1]
YASMIM CÔRTES MATOS[1]

1. Discente – Centro Universitário Multivix Vitória.

Palavras-chave
Depressão; Amamentação; Atenção Básica.

DOI: 10.59290/978-65-6029-182-9.28

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Mesmo após 160 anos de sua detecção pela primeira vez, a amebíase intestinal, doença infecciosa causada pelo parasita *Entamoeba histolytica*, permanece como importante problema de saúde pública, especialmente em países tropicais e em desenvolvimento com cobertura de saneamento e condições de higiene limitadas (CARRERO *et al.*, 2020).

No Brasil, especialmente na região Amazônica e em outras áreas do norte do país, essa parasitose tem apresentação endêmica e pode ser compreendida no grupo das doenças tropicais negligenciadas (DTN). Essas infecções grassam em uma população afligida por condições socioeconômicas precárias, infraestrutura de serviços de tratamento de água e de esgoto insuficiente e educação em saúde incipiente, o que repercute na contaminação de alimentos e água consumidos (HERRICKS *et al.*, 2017; VIANA *et al.*, 2017).

Apesar de a maioria dos casos acometer o cólon, resultando em colite e disenteria, o parasita pode causar complicações extraintestinais: abscesso hepático (forma mais comum), amebíase pulmonar, pericardite e abscesso cerebral. Essas manifestações, se não diagnosticadas e tratadas a tempo, contribuem para a morbimortalidade da doença (SOUZA *et al*., 2019).

Portanto, constata-se a relevância de uma revisão e organização do conteúdo disponível na literatura, e da sistematização de informações sobre o estado atual das práticas e manejo terapêutico da doença.

Dessa forma, pretende-se analisar e discutir os resultados da pesquisa acerca da epidemiologia, agente etiológico, fisiopatologia, quadro clínico, fatores de risco, diagnóstico e os tratamentos relacionados à amebíase intestinal, a fim de amplificar a compreensão acerca da doença.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada nos meses de setembro e outubro de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde. Os descritores utilizados foram “Amebíase”, “*Entamoeba histolytica*” e “Epidemiologia”. Desta busca, os artigos foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de seleção foram artigos no idioma de português, inglês e espanhol e publicados no período de 2019 a 2024. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo e que não abordavam diretamente o objetivo do estudo.

Após os critérios de seleção, os artigos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram demonstrados de forma descritiva ao longo da discussão, separados em categorias: Epidemiologia, Agente etiológico, Fisiopatologia, Quadro clínico, Fatores de risco, Diagnóstico e Tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

No que diz respeito à etiologia, o Brasil é reconhecido por apresentar as taxas mais altas de desigualdade social no mundo e a maior incidência de infecção por protozoários no planeta, conforme o relatório do Ministério da Saúde (BRASIL, 2021). A transmissão da amebíase está frequentemente ligada ao consumo de água e alimentos contaminados. As amebíases têm um papel importante, sendo frequentemente associadas à anorexia, diarreia e vômitos. Anualmente, são registrados 4 milhões de casos, com a maior parte das internações e óbitos concentrados na região Nordeste (CARDOSO *et al*., 2022).

Destaca-se que o perfil de mortalidade revela predominância masculina, com exceção das idades de 20 a 29 anos e acima de 70 anos, onde as taxas de mortalidade são mais elevadas em idosos com mais de 80 anos. Embora as doenças parasitárias tenham reduzido nos últimos anos, ainda afetam a sociedade, particularmente em áreas com deficiência em higiene e saúde, destacando a necessidade de políticas públicas efetivas (SILVA e*t al.*, 2024).

A vulnerabilidade das regiões Norte e Nordeste é intensificada por circunstâncias socioeconômicas adversas, tais como renda baixa e cobertura de saúde restrita, que complicam o acesso a serviços fundamentais. O estado precário nos sistemas de saneamento básico é preocupante, impactando diretamente na saúde da população e contribuindo para elevadas taxas de hospitalização por amebíase. Apesar de estarem mais suscetíveis a doenças devido ao tempo dedicado ao lar, as mulheres procuram mais serviços de saúde, ao passo que os homens têm taxa de mortalidade mais elevada devido à negligência nos cuidados de saúde. No que diz respeito à idade, a maioria das internações ocorre em crianças de 1 a 4 anos (SOUZA JÚNIOR *et al.*, 2021).

Agente etiológico

O agente etiológico da amebíase pertence à família Entamoebidae. Trata-se de um protozoário parasita extracelular com ciclo monoxênico, onde o homem é seu hospedeiro definitivo (CASTRO *et al.*, 2019).

Possui duas principais formas parasitárias: a *Entamoeba histolytica*, forma patogênica, e a *Entamoeba dispar*, forma não patogênica (DEBNATH *et al.*, 2019).

Ambas possuem a mesma forma morfológica, sendo diferenciadas apenas por características epidemiológicas, genéticas, imunológicas e bioquímicas. Logo, não é possível fazer seu diagnóstico pela microscopia (CARRERO *et al.*, 2020).

A Entamoeba se aloja no intestino grosso, principalmente no cólon, e, na maioria dos casos, não produz sintomas, isso porque a mesma não ativa um fenótipo patogênico (MORÁN *et al*., 2023).

Sua transmissão é oral-fecal e a infecção tem início pela ingestão de cistos resistentes, presentes em alimentos ou água contaminada, que passam pelo estômago, se transformam em trofozoítos no intestino delgado e, a partir disso, migram para o intestino grosso, onde se alojam (SOUZA *et al*., 2019). Estes possuem capacidade de se proliferar e invadir a mucosa intestinal, o que causa a sintomatologia clássica – diarreia e colite (CARRERO *et al.*, 2020).

A colite é causada em virtude da superprodução de muco e subsequentemente inflamação (MORÁN *et al*., 2023).

A forma contaminante da doença, o cisto, garante a perpetuação da espécie e a sobrevivência da mesma. Isso porque ela é capaz de suportar alterações no ambiente, tentativas de tratamento, alterações no pH intestinal, destacamento dos trofozoítos da mucosa e até a ação do sistema imunológico, que visa erradicar o patógeno (GUILLÉN, 2023).

Nos casos citados acima, ocorre o encistamento do parasita (CARRERO *et al.*, 2020).

Seus cistos são excretados pelas fezes humanas e conseguem sobreviver por semanas nos solos, alimentos e água, o que aumenta sua chance de recontaminação e, consequentemente, o início de um novo ciclo em outro hospedeiro (MORÁN *et al*., 2023).

Fisiopatologia

Pelo menos oito espécies de amebas (*E. histolytica, E. dispar, E. moshkovskii, E. coli, E. hartmanni, E. polecki, Lodamoeba bütschlii* e *Endolimax nana*) já foram identificadas no trato

intestinal humano. Dentre elas, apenas a *E. histolytica* é considerada patogênica, enquanto as demais são vistas como comensais, ou seja, organismos não invasivos e não patogênicos. O ciclo de vida desse parasita é monoxênico, exigindo apenas um único hospedeiro para se completar (CASTRO *et al.*, 2019).

A infecção ocorre por meio da ingestão de cistos amebianos, geralmente por água ou alimentos contaminados, mas também pode ocorrer por transmissão sexual via contato fecal-oral, facilitando a disseminação em áreas não endêmicas. Além disso, a transmissão pode ser através de hospedeiros assintomáticos portadores de cistos ou pacientes com amebíase intestinal que atuam como transmissores naturais (MORÁN *et al*., 2023).

Após a contaminação através dos cistos, ocorre o processo de excistação, no qual o parasita se transforma em trofozoíto. Os trofozoítos então migram para o intestino grosso, onde a infecção pode se manifestar com poucos ou muitos sintomas (SOUZA *et al*., 2019).

Quando se tornam virulentos, os trofozoítos invadem o epitélio intestinal, provocando a destruição das células hospedeiras, superprodução de muco e inflamação, resultando na colite amebiana (MORÁN *et al*., 2023).

Esse processo inflamatório desencadeia a liberação de citocinas e a ativação de células de defesa, o que gera sintomas como febre, dor abdominal e diarreia (SOUZA *et al*., 2019).

Quadro clínico

O quadro clínico da amebíase é variável e, em 90% dos casos, a doença é assintomática. Mas, em suas formas sintomáticas, ela pode se manifestar por diarreia ou doenças extraintestinais, como manifestações pulmonares ou abscesso hepático (CASTRO *et al.*, 2019).

A amebíase possui história natural aguda, visto que a presença dos sintomas é perceptível por, no máximo, 6 semanas. Trata-se de uma doença intestinal invasiva com presença de diarreia durante a infecção (MORÁN *et al*., 2023).

O quadro não disentérico é pouco sintomático e caracteriza-se por evacuações pastosas, tenesmo, flatulência e constipação. Nesse caso, há eliminação de cistos pelas fezes (SOUZA *et al*., 2019).

A manifestação clínica mais comum é colite crônica não disentérica, que acomete pessoas de todas as idades (MORÁN *et al*., 2023).

Quando há propagação de trofozoítos pelo sistema circulatório sanguíneo, os indivíduos infectados apresentam manifestações extraintestinais, caracterizando as formas muito sintomáticas da doença. Nessa forma, há um desequilíbrio intestinal, com evacuações líquidas e eliminação de trofozoítos nas fezes (SOUZA *et al*., 2019). O abscesso hepático é o principal agravo extraintestinal, seus sintomas incluem febre (38 °C), calafrios, anorexia, dor abdominal no quadrante superior direito, diaforese, náusea e, eventualmente, diarreia (MORÁN *et al*., 2023).

Disenteria grave, dor com sintomas de irritação peritoneal, tenesmo intenso, náusea, hipertensão e taquicardia são indícios de formas graves da amebíase, como ameboma de cólon, colite necrosante fulminante e megacólon tóxico (MORÁN *et al*., 2023).

Complicações

Na forma invasiva da amebíase, uma disfunção intestinal possibilita a invasão de trofozoítos na mucosa, especialmente no ceco e no retossigmoide, resultando em inflamação, úlceras e, em alguns casos, amebomas (massa granulomatosa). O ameboma tem potencial para provocar necrose e perfuração intestinal, uma vez que a região perde sua irrigação sanguínea, elevando o risco de infecção sistêmica (SOUZA *et al*., 2019).

O abscesso hepático é a complicação mais frequente, resultante da propagação de trofozoítos através da veia porta. Inicialmente, microabscessos no fígado são formados devido à destruição tecidual e à necrose provocadas pelas proteases da *E. histolytica*. Este abscesso, que pode ser grave e fatal, apresenta um risco elevado de peritonite quando contaminado por bactérias intestinais (MORÁN *et al*., 2023).

Uma outra possível complicação é a infecção pulmonar, que ocorre quando o abscesso hepático se desprende e penetra no pulmão. Os sinais englobam tosse e aperto no peito, muitas vezes confundidos com pneumonia bacteriana. Em casos mais severos, podem surgir empiemas pulmonares, novos abscessos ou fístulas hepatobronquiais, além da eliminação de uma secreção marrom composta por material necrótico e trofozoítos (SOUZA *et al*., 2019).

Dentre as complicações mais graves, destaca-se a ruptura do abscesso para o pericárdio, podendo causar tamponamento cardíaco e insuficiência cardíaca, com uma taxa de mortalidade superior a 30%. Apesar de ser mais incomum, a propagação para o cérebro pode resultar na formação de abscessos cerebrais, provocando cefaleia, convulsões e alterações no comportamento. A amebíase tem o potencial de impactar o sistema urogenital, a pele e até os ossos, embora essas manifestações sejam menos comuns (SOUZA *et al*., 2019).

Fatores de risco

Os principais fatores de risco para a amebíase incluem o alcoolismo e a idade (particularmente em crianças e idosos), bem como condições de saúde precárias. Com base nesse fato, considerando a maior participação do sexo masculino no consumo de álcool e o maior número de mortes na população acima de 70 anos, esses aspectos são confirmados (IBGE, 2019; SBI, 2020; KADRI *et al*., 2021).

Ademais, o desconhecimento da doença e os desafios diagnósticos aumentam a severidade da infecção, particularmente em grupos vulneráveis. Isso favorece as internações de urgência e óbitos, especialmente em idosos, devido aos aspectos fisiológicos do envelhecimento, o que, consequentemente, aumenta a vulnerabilidade desse grupo. Seguindo a tendência de serem mais propensas à amebíase e possivelmente hospitalizadas, as crianças são o alvo dos estudos, principalmente devido sua maior susceptibilidade, falta de cuidados pessoais, conceitos de autocuidado e vulnerabilidade aos efeitos da infecção, que são característicos de distúrbios hidroeletrolíticos, desidratação e desnutrição (CARDOSO *et al*., 2022).

Diagnóstico

Um diagnóstico preciso da amebíase é essencial para conter sua disseminação e prevenir tratamentos desnecessários. Contudo, esse processo é desafiador, uma vez que depende da identificação de sintomas e da realização de exames laboratoriais, que podem apresentar baixa sensibilidade (CARDOSO *et al*., 2022).

O exame parasitológico de fezes (EPF) é o método mais comum por ser de fácil acesso e de custo reduzido, apesar de não ser a técnica mais específica. Para potencializar sua precisão, sugere-se a coleta de três amostras em dias alternados, considerando a eliminação intermitente dos parasitas (CASTRO *et al.*, 2019).

Embora a cultura de fezes apresente uma sensibilidade superior à microscopia, é um procedimento que requer tempo, custo e complexidade, com índices de sucesso oscilando entre 50 e 70% (CARRERO *et al.*, 2020).

O método de concentração de Faust-Ferreira, empregado na identificação de cistos e trofozoítos, exige a intervenção de especialistas e não consegue distinguir *E. histolytica* de *E. dispar*,

sendo essa a única alternativa viável em algumas áreas endêmicas (MORÁN *et al*., 2023).

A PCR quantitativa, em contraste com métodos convencionais e testes como o ELISA, que apresentam suas limitações, apresenta-se como uma opção promissora para uma detecção mais acurada, uma vez que identifica baixos níveis do parasita (CARRERO *et al.*, 2020).

A realização de exames de imagem, como a ultrassonografia, é essencial para diagnosticar complicações, como abscessos hepáticos, sendo o ultrassom o padrão-ouro em áreas com recursos escassos. É fundamental aprimorar as técnicas diagnósticas para diferenciar infecções amebianas de outras complicações (MORÁN *et al*., 2023).

Tratamento

As medicações para tratar a amebíase intestinal atuam em níveis luminais, sistêmicos ou em ambos, medicações em níveis luminais são usadas para o tratamento de colite amebiana não-disentérica. O metronidazol faz parte dos 5-nitroimidazois que são um conjunto de medicamentos que atuam tanto em níveis luminais quanto em níveis sistêmicos (CARRERO *et al.*, 2020).

O metronidazol é um fármaco barato e eficaz no combate de amebíase intestinal, porém, seus efeitos adversos levam ao abandono da medicação. Esse é um dos motivos para o desenvolvimento de parasitas resistentes, consolidando ainda mais a doença e tornando difícil a sua eliminação por completo. Gastrite, náuseas, dor de cabeça e diarreia são alguns sintomas resultantes do uso desse fármaco (CARRERO *et al.*, 2020).

O remédio atua em quatro passos para concluir a eliminação da amebíase: a passagem passiva pela membrana celular, a transformação de grupos nitro em nitro radicais por meio de ferredoxina ou flavonodoxina, criação de metabólicos tóxicos e, por último, a interação desses metabólicos com o DNA, levando a produção de adutos com guanosina (NURHANA *et al*., 2022).

Ao comparar as ações do metronidazol com o fármaco tinidazol que também faz parte do grupo dos 5-nitroimidazois, observa-se que o tinidazol pode ser mais eficaz e repercute menos efeitos colaterais que o metronidazol que, além de seus efeitos colaterais, também tem efeitos genotóxicos em células humanas, por gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) que podem promover rompimentos nas cadeias de DNA, interrompendo sua síntese (CARRERO *et al.*, 2020).

Existem outras possibilidades de tratamento da doença com foco em administrar a citocina IL-25 de forma exógena, já que essa doença faz regulação negativa para a produção dessa citocina. Essa alternativa de tratamento tem o intuito de ativar a resposta imune para recrutar os eosinófilos que conferem proteção contra bactérias e parasitas. Há algumas suspeitas que a resposta imune dos eosinófilos mediada por IL-25 recombinante confere proteção contra a amebíase. Existem outros mecanismos de tratamento mediado por células eosinófilos que conferem proteção contra a amebíase como a produção de IgA na mucosa entre outros (UDDIN *et al.*, 2021).

Uma via alternativa presente em países em desenvolvimento para tratar a doença é a utilização de plantas. O extrato da erva *Tamarindus indica* possui alcaloides que destroem a membrana celular da amebíase e outras substâncias presentes nesse extrato inibem o transporte de proteínas através da membrana. Outro modo de ação da planta é interferindo no DNA do parasita. Esse extrato, além de eliminar a amebíase, ajuda a reparar o tecido intestinal, ocorrendo

aumento e espessamento da mucosa do cólon (NURHANA *et al*., 2022).

CONCLUSÃO

Essa revisão indicou que a amebíase continua sendo um problema de saúde pública significativo, especialmente em regiões com infraestrutura sanitária deficiente, como o Norte e o Nordeste do Brasil. Embora tenha havido uma redução na prevalência de doenças parasitárias nos últimos anos, a amebíase ainda causa um número elevado de hospitalizações e óbitos, principalmente entre populações vulneráveis, como crianças e idosos. As barreiras socioeconômicas, somadas à falta de saneamento básico, perpetuam a transmissão da doença, destacando a necessidade urgente de políticas públicas eficazes voltadas para a melhoria das condições de vida e de acesso à saúde.

O agente etiológico responsável por essa doença infecciosa pertence a família *Entamoebidae*, e se trata de protozoário parasita extracelular de ciclo monoxênico, sendo a *Entamoeba histolytica* a espécie patogênica. São ingeridos pelo hospedeiro humano na forma de cistos e se alojam no intestino grosso já sob a forma de trofozoítos. No colón, se reproduzem liberando novos cistos resistentes que ao serem excretados permitem a perpetuação do ciclo de vida.

Os trofozoítos formados no intestino delgado migram para o colón e podem tornar-se virulentos após interação com a fatores locais. Nesse caso, invadem as células epiteliais do intestino, destruindo-as e provocando produção exacerbada de muco e inflamação tecidual. A resposta gerada pelo dano tecidual ativa a resposta imune e a produção de citocinas. Essa cadeia de eventos resulta na colite amebiana.

A maioria das infecções por *Entamoeba histolytica* são assintomáticas. Entretanto, nos quadros sintomáticos costuma apresentar, de forma aguda, febre, dor abdominal, evacuações pastosas, tenesmo, flatulências e constipação, apresentação conhecida como colite não disentérica.

Quando alcançam a circulação portal, o parasito pode chegar ao fígado e causar a principal forma invasiva da amebíase: abscesso hepático, forma que pode ser fatal e apresenta-se com febre, calafrios, dor em hipocôndrio direito, náuseas e diaforese. No caso de desprendimento desse abscesso e penetração no parênquima pulmonar, pode causar tosse, dor no peito, empiema pleural e fístula hepato-bronquial, caracterizando a amebíase pulmonar. Assim, fígado e pulmão são as principais sedes de amebíase extraintestinal.

Os fatores de risco conhecidos incluem condições socioeconômicas precárias, baixa educação em saúde, alcoolismo e extremos de idade. É sabido que as crianças são mais suscetíveis tanto à infecção quanto às complicações da doença.

O diagnóstico pode ser realizado pelo exame parasitológico de fezes (EPF), seguindo a técnica de Faust-Ferreira, mais específica para a doença. Entre outras formas mais modernas estão a PCR quantitativa e ELISA, que prometem maior acurácia. Já as complicações da apresentação invasiva da doença são bem diagnosticadas por exames de imagem.

O metronidazol tem sido a droga de escolha para o tratamento luminal e das formas extraintestinais, mas novos estudos indicam o potencial do tinidazol de apresentar menos efeitos adversos durante o tratamento. Há ainda o prospecto de utilizar IL-25 recombinante para potencializar a resposta do hospedeiro e ainda o extrato de ervas medicinais para destruir a membrana do parasito, ambas opções poderão representar avanços importantes no manejo da doença nos próximos anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARDOSO, A.M. *et al.* Perfil da amebíase e sua relação com os indicadores de saneamento básico no Brasil: contexto de emergência entre 2010 e 2021. Research, Society and Development, v. 11, 2022. doi: 10.33448/rsd-v11i7.30435.

CARRERO, J.C. *et al.* Intestinal amoebiasis: 160 years of its first detection and still remains as a health problem in developing countries. International Journal of Medical Microbiology, v. 310, 2020. doi: 10.1016/j.ijmm.2019.151358.

CASTRO, A.A. *et al.* Entamoeba histolytica como causa de diarreia crônica. Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, v. 14, 2019. doi: 10.5712/rbmfc14(41)1917.

DEBNATH, A. *et al.* Editorial: recent progresses in amebiasis. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 9, 2019. doi: 10.3389/fcimb.2019.00247.

GUILLÉN, N. Pathogenicity and virulence of Entamoeba histolytica, the agent of amoebiasis. Virulence, v. 14, 2023. doi: 10.1080/21505594.2022.2158656.

MORÁN, P. *et al.* Amoebiasis: advances in diagnosis, treatment, immunology features and the interaction with the intestinal ecosystem. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, 2023. doi: 10.3390/ijms241411755.

JASNI, N. *et al.* A review: natural and synthetic compounds targeting Entamoeba histolytica and its biological membrane. Membranes, v. 12, 2022. doi: 10.3390/membranes12040396.

SOUZA, C.S. *et al*. Amebíase no contexto da emergência: análise do perfil de internações e morbimortalidade nos Estados brasileiros em 5 anos. Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 17, 2019.

SOUZA JÚNIOR, E.V. *et al.* Comportamento epidemiológico de algumas doenças parasitárias na República Federativa do Brasil. Revista Pesquisa, v. 13, 2021. doi: 10.9789/2175-5361.rpcfo.v13.8062.

UDDIN, M.D.J. *et al.* Host protective mechanisms to intestinal amebiasis. Trend in Parasitology, v. 37, 2021. doi: 10.1016/j.pt.2020.09.015.

VIANA, M.L. *et al*. Parasitoses intestinais e a interrelação com os aspectos socioeconômicos de indivíduos residentes em um povoado rural (Rosápolis de Parnaíba-PI). Scientia Plena, v. 13, 2017.

VIEIRA, U.C.A.P. *et al.* Protozoonoses intestinais: Prevalência e aspectos epidemiológicos em ribeirinhos amazonenses. Revista Foco, v. 17, 2024. doi: 10.54751/revistafoco.v17n7-024.

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição II

Índice Remissivo

Amamentação, 242
Antibióticos, 74
Assistência, 21
Atenção Básica, 242
Atenção Primária, 30
Atenção Primária à Saúde, 140
Autoantígenos, 230
Autoimune, 113
Autoimunidade, 230

Bronquiolite, 38

Chikungunya, 105
Cisticercose, 130
Coelhos, 88
Coinfecção, 220
Covid-19, 66
Cuidados de Enfermagem, 8

Dengue, 8, 105
Depressão, 242
Diagnóstico, 122
Diagnóstico Precoce, 190
Doença Autoimune, 178
Doença de Berger, 178
Doença de Chagas, 122, 147
Doenças Autoimunes, 230
Doenças Infecciosas, 74
Doenças Reumáticas, 81

Encephalitozoon cuniculi, 88
Enfermagem, 21
Enfermeiro, 30
Epidemiologia, 1, 8, 54
Esclerose Múltipla, 190

Fisiopatogenia, 162

Guillain-Barré, 14

Hepatite Autoimune, 98
Hepatologia, 98
Histoplasmose, 21
HIV, 220
HIV/AIDS, 1
HTLV, 162

Imunossupressão, 81
Imunoterapia, 195

Manejo, 66
Microbiota, 74
Monitoramento Epidemiológico, 45
Mortalidade, 122
Mpox, 209

Nefropatia, 178
Pará, 147
Perspectivas, 155
Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda, 14
Prevenção, 38, 140

Raiva, 155
Retroviroses, 162
Risco, 88

Saúde Pública, 54, 147
Saúde Única, 130
Sífilis Congênita, 45
SINAN, 1
Síndrome de Goodpasture, 113
Síndrome de Miller-Fisher, 14
Síndrome Pulmonar-Renal, 113
Sistemas de Informação em Saúde, 45

TBMR, 30
Teníase, 130
Terapia CAR-T, 195
Toxicidade, 195
Toxoplasmose Congênita, 140
Tratamento, 98, 155
Tratamento Imunomodulador, 190
Tuberculose, 54, 66, 220

Vacinação, 81
Varíola dos Macacos, 209
Vírus, 209
Vírus Sincicial Respiratório, 38

Zika, 105

EDITORA PASTEUR