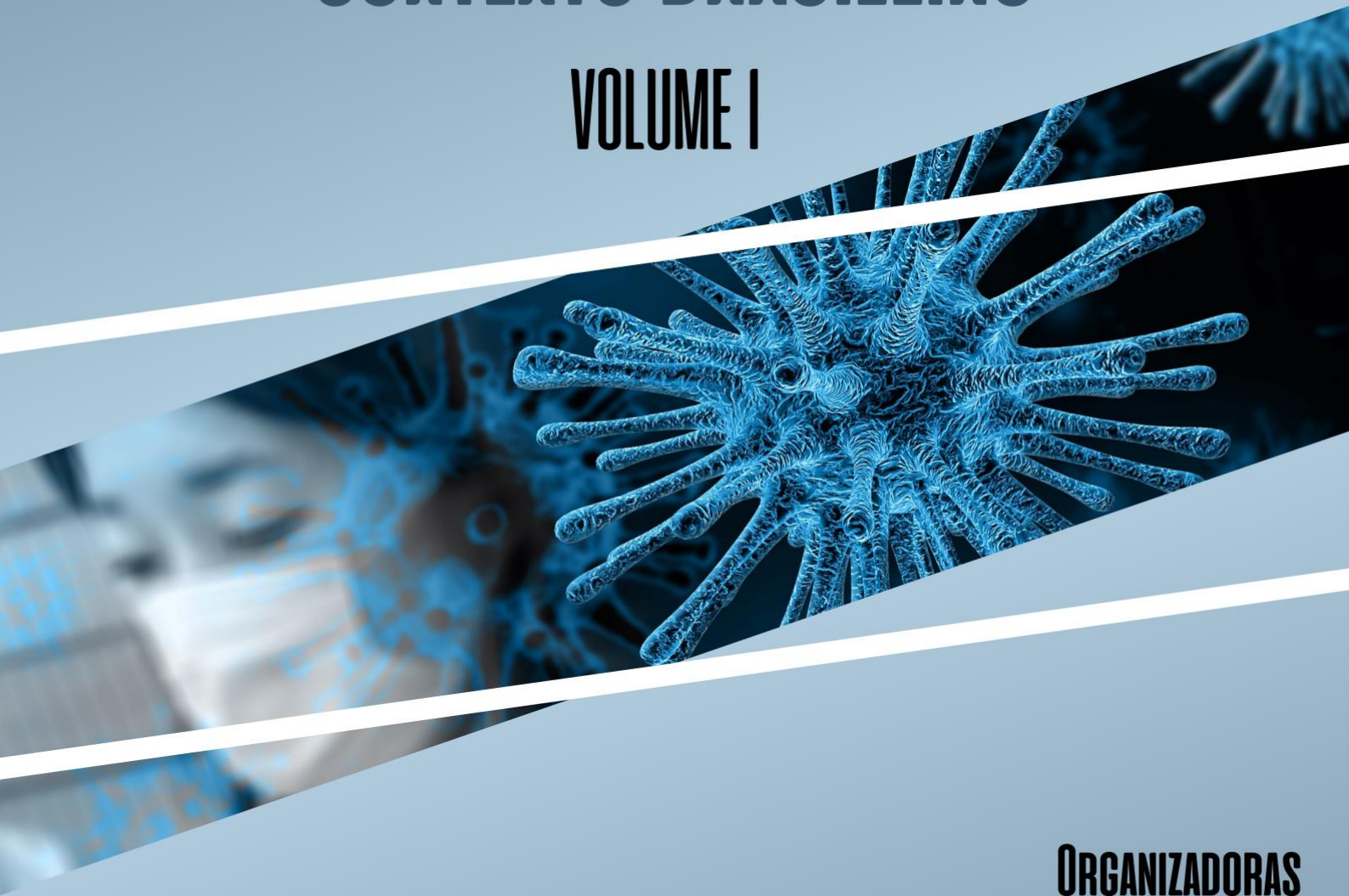


DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS NO CONTEXTO BRASILEIRO

VOLUME I



ORGANIZADORAS

TATIANA PASCHOALETTE RODRIGUES BACHUR

DENISE BARGUIL NEPOMUCENO

DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS NO CONTEXTO BRASILEIRO

VOLUME I



ORGANIZADORAS

TATIANA PASCHOALETTE RODRIGUES BACHUR

DENISE BARGUIL NEPOMUCENO

2021 - Editora Amplla

Copyright © Editora Amplla

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Amplla

Projeto Gráfico e Diagramação: Higor Costa de Brito

Doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro – Volume I está licenciado sob CC BY 4.0.



Esta licença exige que as reutilizações deem crédito ao criador. Ele permite que os reutilizadores distribuam, remixem, adaptem e construam o material em qualquer meio ou formato, mesmo para fins comerciais.

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Editora Amplla. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores. Todos os direitos para esta edição foram cedidos à Editora Amplla.

ISBN: 978-65-88332-29-0

DOI: 10.51859/amplla.dip290.1121-0

Editora Amplla

Campina Grande – PB – Brasil

contato@ampllaeditora.com.br

www.ampllaeditora.com.br

CONSELHO EDITORIAL

Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Antonieile Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará
Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará
Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe
Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista
Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande
Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires
Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas
Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará
Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande
Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais
Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano
Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí
Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará
Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador
Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará
Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Italan Carneiro Bezerra – Instituto Federal da Paraíba
Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará
Jaqueline Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas
João Henriques de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina
João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas
João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo
Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba
Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife
Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará
Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis
Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador
Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário
Luciana de Jesus Botelho Sodrê dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão
Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central
Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande
Marcelo Alves Pereira Eufrazio – Centro Universitário Unifacisa
Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará
Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz
Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia
Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal de Campina Grande
Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais
Natan Galves Santana – Universidade Paranaense
Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte
Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso
Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná



Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão
Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos
Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará
Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras
Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará
Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande
Sabrynna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais
Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará
Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia
Silvana Carloto Andres – Universidade Federal de Santa Maria
Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur – Universidade Estadual do Ceará
Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba
Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras
Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology
Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande
Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima
Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz
Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande

2021 - Editora Amplla

Copyright © Editora Amplla

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Amplla

Projeto Gráfico e Editoração: Higor Costa de Brito

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sueli Costa CRB-8/5213

Doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro
[livro eletrônico] / organização Tatiana Paschoalette
Rodrigues Bachur; Denise Barguil Nepomuceno. Campina
Grande : Editora Amplla, 2021.
2 V.

Formato: PDF

ISBN: 978-65-88332-29-0 (Volume 1)

ISBN: 978-65-88332-34-4 (Volume 2)

1. COVID-19 2. Vírus 3. Bactérias 4. Fungos 5. Parasitos
I. Bachur, Tatiana Paschoalette Rodrigues II. Nepomuceno,
Denise Barguil III. Título

CDD-614

Índices para catálogo sistemático:

1. Doenças : Saúde pública 614

Editora Amplla

Campina Grande – PB – Brasil

contato@ampllaeditora.com.br

www.ampllaeditora.com.br

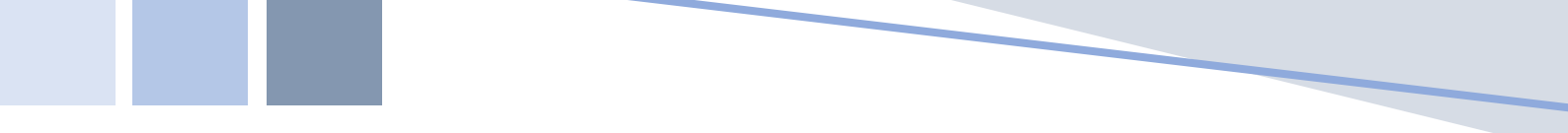
PREFÁCIO

O Brasil, país de dimensões continentais, é reconhecido mundialmente por suas belezas naturais e seu clima tropical. É descrito na poesia cantada da música de Jorge Bem Jor como “...um país tropical, abençoado por Deus e bonito por natureza”, com todos os méritos. No entanto, esta mesma tropicalidade o torna terreno fértil para as doenças infecciosas e parasitárias, ainda mais se somarmos a isto as grandes dificuldades de educação em saúde e de infraestrutura sanitária que, em pleno século XXI, ainda são realidade no país.

Neste cenário, como docente de Parasitologia e orientadora de uma liga acadêmica de Infectologia em um curso médico, costumo justificar aos meus alunos a importância do estudo das doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro parafraseando o poeta-cantor: “moramos num país tropical, abençoado por Deus e cheio de doenças infecciosas e parasitárias por natureza”. Ensino-lhes que, enquanto profissionais da saúde, devemos procurar conhecer não apenas os aspectos relacionados às manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento destas doenças, mas também, as formas de preveni-las, se ainda não ocorreram, de controlá-las, se já estiverem ocorrendo, e, quem sabe, erradicá-las por completo de uma localidade ou população.

Ao evitarmos a ocorrência de doenças infecciosas ou parasitárias, estamos contribuindo para uma melhor qualidade de vida das populações através da redução da morbimortalidade relacionada a estas doenças, o que impacta economicamente e nos sistemas de saúde. Para tal, as medidas profiláticas devem considerar que, quanto mais informada for a população, maiores serão as chances dos indivíduos contribuírem para a efetividade das ações e, conseqüentemente, sua eficácia. Assim, a educação em saúde torna-se tão fundamental quanto a implementação de saneamento básico e outras medidas sanitárias para o controle da grande maioria destas doenças.

Na perspectiva de proporcionar uma oportunidade para que acadêmicos, pós-graduandos e pesquisadores pudessem apresentar contribuições na temática das doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro, surgiu a ideia de produzir esta obra, a qual reúne 70 capítulos, organizados em dois volumes, sobre doenças causadas



pelos mais diversos agentes infecciosos, dentre vírus, bactérias, fungos, protozoários e helmintos.

Esta obra é publicada em um momento sanitário mundial gravíssimo, quando atravessamos, há mais de um ano, uma pandemia por um novo vírus descrito ao final do ano de 2019 e que, até o presente momento, já causou mais de 3 milhões de óbitos no mundo, estando o Brasil na segunda colocação em número de mortes por este vírus, ora denominado SARS-CoV-2. A doença causada pelo novo coronavírus, – a COVID-19 – trouxe-nos, além de grandes mudanças de hábitos, a certeza de que, cada vez mais é necessário aproximar a ciência das pessoas, mesmo as que não fazem parte do meio acadêmico e científico, pois só o conhecimento é capaz de ajudar a humanidade a compreender que precisamos cuidar uns dos outros e do planeta se não quisermos nos tornar mais uma espécie em extinção por ação de um agente patogênico.

Que este compilado de estudos sobre doenças infecciosas e parasitárias possa ser um referencial para ampliar conhecimentos e promover discussões na temática proposta.

Profa. Dra. Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Farmacêutica, Especialista em Vigilância Ambiental, Mestre em Patologia, Doutora em Farmacologia, Docente do curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará

SUMÁRIO

SEÇÃO I – VÍRUS

CAPÍTULO I - ANÁLISE SOCIOESPACIAL DE CHIKUNGUNYA E ZIKA NO MUNICÍPIO DE FORTALEZA/CEARÁ NOS ANOS DE 2016 A 2020	11
CAPÍTULO II - ARBOVIROSES NO BRASIL - DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA SOB A PERSPECTIVA DO CONTROLE VETORIAL.....	28
CAPÍTULO III - EVOLUÇÃO CRÔNICA DAS MANIFESTAÇÕES REUMÁTICAS DA FEBRE DE CHIKUNGUNYA.....	41
CAPÍTULO IV - CONTRIBUIÇÃO DA PROTEÍNA C-REATIVA PARA AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA PRECOCE DA DENGUE ...	57
CAPÍTULO V - INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS METEOROLÓGICAS NO AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE CASOS DE DENGUE	67
CAPÍTULO VI - MORBIDADES REGISTRADAS EM ASSOCIAÇÃO À INFECÇÃO POR CHIKUNGUNYA	76
CAPÍTULO VII - PRINCIPAIS ASPECTOS DO ZIKA VÍRUS NO BRASIL: UMA REVISÃO DINÂMICA	93
CAPÍTULO VIII - INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI: UM DESAFIO NO BRASIL E NO MUNDO	108
CAPÍTULO IX - MANIFESTAÇÕES ORAIS DA VARICELA/HERPES ZOSTER.....	123
CAPÍTULO X - MONONUCLEOSE INFECCIOSA (DOENÇA DO BEIJO) UMA CONSEQUÊNCIA DO ESPTEIN-BARR VÍRUS.	132
CAPÍTULO XI - VACINAS CONTRA A INFECÇÃO POR HIV: STATUS ATUAL, LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS .	143
SEÇÃO II – COVID	
CAPÍTULO XII - A PANDEMIA DE COVID-19 E AS DESIGUALDADES EM SAÚDE: REVISÃO NARRATIVA	160
CAPÍTULO XIII - ABORDAGEM LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2	177
CAPÍTULO XIV - ALTERAÇÕES CARDÍACAS CAUSADAS POR INFECÇÕES PELO NOVO CORONAVÍRUS.....	192
CAPÍTULO XV - COVID-19: MAIS UM DESAFIO NO DIAGNÓSTICO E MANEJO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS AGUDAS EM CRIANÇAS	207
CAPÍTULO XVI - DENGUE E COVID-19: DESAFIO DIAGNÓSTICO NO CENÁRIO DA PANDEMIA PELO SARS-COV-2	215
CAPÍTULO XVII - IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 NA EPIDEMIOLOGIA DAS PRINCIPAIS DOENÇAS INFECCIOSAS NO BRASIL	227
CAPÍTULO XVIII - O IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 NA PREVALÊNCIA DE DENGUE NO ESTADO DO CEARÁ .	237

CAPÍTULO XIX - O USO DOS GLICOCORTICOIDES NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO CAUSADO PELO SARS-COV-2.....	247
CAPÍTULO XX - PROBABILIDADE DE ÓBITOS DOS CASOS DE COVID-19: UM ESTUDO DE CASO NO ESTADO DO MATO GROSSO DO SUL, BRASIL.....	264
CAPÍTULO XXI - SARS-COV E SARS-COV-2: SIMILARIDADES E DIFERENÇAS ENTRE OS BETACORONAVÍRUS CAUSADORES DE EPIDEMIAS RECENTES.....	280
CAPÍTULO XXII - UMA REVISÃO ACERCA DAS MANIFESTAÇÕES RENAIS NA COVID-19.....	291
SEÇÃO III - BACTÉRIAS	
CAPÍTULO XXIII - A IMPORTÂNCIA DA CELERIDADE NOS CUIDADOS DE ENFERMAGEM PARA IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DA SEPSE.....	304
CAPÍTULO XXIV - ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS: UM GRANDE DESAFIO NOS HOSPITAIS BRASILEIROS.....	314
CAPÍTULO XXV - ASPECTOS GERAIS DO MORMO NO BRASIL.....	327
CAPÍTULO XXVI - CONHECIMENTO ACERCA DA INFECÇÃO POR TREPONEMA PALLIDUM ENTRE GESTANTES NO BRASIL.....	343
CAPÍTULO XXVII - DOENÇA MENINGOCÓCICA: ATUAL SITUAÇÃO DA INFECÇÃO NO BRASIL E PRINCIPAIS CONDUTAS MÉDICAS A SEREM ADOTADAS.....	352
CAPÍTULO XXVIII - ESTREPTOCOCO BETA-HEMOLÍTICO DO GRUPO A EM ALVO: ATUALIZAÇÕES NA PROFILAXIA SECUNDÁRIA DA CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA	364
CAPÍTULO XXIX - EVOLUÇÃO - ESPAÇO TEMPORAL DA HANSENÍASE EM SERGIPE: UMA ANÁLISE DOS INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS.....	376
CAPÍTULO XXX - HANSENÍASE PURAMENTE NEURAL: RELATO DE CASO.....	390
CAPÍTULO XXXI - HANSENÍASE VIRCHOWIANA EM FOCO FAMILIAR: UMA DISCUSSÃO PAUTADA EM RELATO DE CASO	401
CAPÍTULO XXXII - INDICADORES E ESTRATÉGIAS PARA O CONTROLE DA TUBERCULOSE NO ESTADO DO CEARÁ	410
CAPÍTULO XXXIII - LEPTOSPIROSE CANINA NO CONTEXTO BRASILEIRO	422
CAPÍTULO XXXIV - MELIOIDOSE PULMONAR: UM IMPORTANTE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PNEUMONIA	432
CAPÍTULO XXXV - PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA HANSENÍASE NO CEARÁ E SEUS IMPACTOS SOCIAIS	446

CAPÍTULO XXXVI - PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DE PESSOAS EM RASTREAMENTO PARA HANSENÍASE EM UM MUNICÍPIO DO INTERIOR DO NORDESTE.....	461
CAPÍTULO XXXVII - PERSPECTIVA SOCIOCULTURAL DA HANSENÍASE: ESTUDO BASEADO EM UM RELATO DE CASO	474
CAPÍTULO XXXVIII - PNEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI EM IMUNOCOMPROMETIDOS HIV E NÃO HIV: DUAS FACES DE UMA MESMA DOENÇA	489
CAPÍTULO XXXIX - RESISTÊNCIA AOS CARBAPENÊMICOS EM PSEUDOMONAS AERUGINOSA: UMA GRANDE AMEAÇA NOS HOSPITAIS BRASILEIROS	505
CAPÍTULO XL - TUBERCULOSE NO CONTEXTO DA PANDEMIA DE COVID-19 NO BRASIL.....	515



CAPÍTULO I

ANÁLISE SOCIOESPACIAL DE CHIKUNGUNYA E ZIKA NO MUNICÍPIO DE FORTALEZA/CEARÁ NOS ANOS DE 2016 A 2020

Elias Bruno Coelho Gouveia ¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Geógrafo e acadêmico do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do Curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A febre de chikungunya (CHIK) e a infecção por zika vírus (ZIKA) são arboviroses transmitidas por mosquitos do gênero *Aedes* que, ao lado da dengue, constituem importantes problemas de saúde pública no Brasil. Este estudo teve como objetivo realizar análises socioespaciais dos casos confirmados de CHIK e ZIKA em Fortaleza, Ceará, no período de 2016 a 2020 através de geoprocessamento. Trata-se de um estudo ecológico, descritivo e exploratório, com a abordagem quali-quantitativa, baseado no número de casos confirmados destas duas viroses, obtidos por meio do Sistema de Monitoramento Diário de Agravos (SIMDA) disponibilizado pela Prefeitura Municipal de Fortaleza. Foram confeccionados quadros e mapas temáticos para a visualização da situação das referidas arboviroses na capital cearense. Considerado o ano epidêmico, 2016 foi o de maior incidência de infecção por zika vírus, enquanto 2017 o foi para febre de chikungunya. No ano de 2018, ocorreu queda significativa no número de casos confirmados de ambas arboviroses. O município de Fortaleza-CE se configura em um importante cenário para o entendimento dos fatores que interferem na dinâmica de transmissão e agravamento das arboviroses estudadas. O uso das geotecnologias e análises estatísticas são imprescindíveis para uma melhor avaliação da distribuição espacial de chikungunya e zika e a compreensão dos determinantes que podem estar relacionados à ocorrência dos casos.

Palavras-chave: Infecções por arbovírus. Infecção por Zika vírus. Febre de Chikungunya. Geografia Médica. Geografia da Saúde.

1. INTRODUÇÃO

As arboviroses constituem um grupo de doenças causadas por vírus transmitidos por artrópodes (DONALISO; FREITAS; ZUBEN, 2017). Atualmente, três arboviroses destacam-se como importantes problemas de saúde pública no Brasil: dengue (DEN), febre de Chikungunya (CHIK) e infecção por Zika vírus (ZIKA), sendo transmitidas pelos



mesmos insetos vetores – mosquitos do gênero *Aedes*, espécies *A. aegypti* e *A. albopictus*, cujas fêmeas são hematófagas (MANIERO et al., 2016; ÁLVAREZ et al., 2018).

Segundo o Plano Municipal de Saúde de Fortaleza 2018-2021, DEN, ZIKA e CHIK configuram problema sanitários locais. A dengue é endêmica no município desde a segunda metade da década de 1980; a chikungunya e a infecção por Zika vírus são emergentes, justificando a necessidade constante de estudos sobre estas doenças (FORTALEZA, 2017).

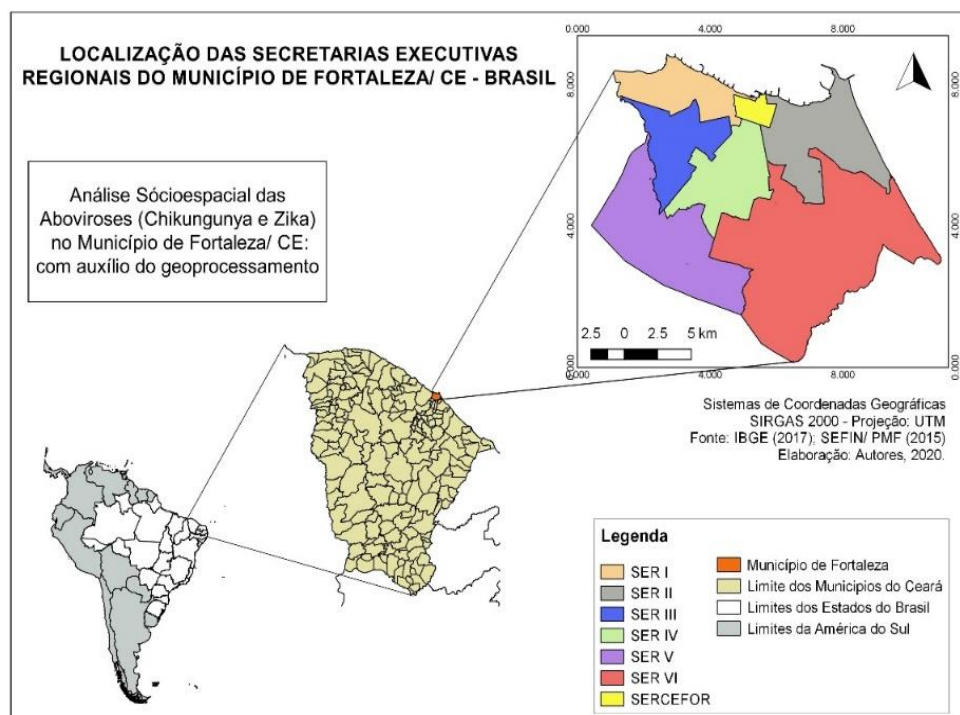
Até o final de 2020, Fortaleza era administrativamente dividida em sete Secretarias Regionais (I a VI e Regional do Centro - SERCEFOR) (Figura 1). Essas regionais abrigam 119 bairros em cinco distritos que, historicamente, eram vilas isoladas ou mesmo municípios antigos que foram incorporados à capital em decorrência da expansão dos limites do município (FORTALEZA, 2017). Santos e Rigotto (2011) destacam que o estudo do território para a saúde vai além da dimensão político-operativa do sistema de saúde.

O uso do geoprocessamento na Geografia Médica e Geografia da Saúde possibilita a elaboração de mapas, espacializando as doenças, como as arboviroses, proporcionando uma análise mais precisa dos fatores que assolam determinados espaços (SILVA; BRASILEIRO, 2017). As técnicas utilizadas pelos Sistemas de Informações Geográficas (SIGs) permitem uma visão espacial mais clara e abrangente das consequências advindas dos investimentos no gerenciamento do meio ambiente e da saúde pública, contribuindo para o planejamento e definição de políticas públicas mais eficazes e precisas para determinados territórios (PINA, 1998).

Neste contexto, o objetivo do presente trabalho foi realizar análises socioespaciais dos casos confirmados de febre de chikungunya (CHIK) e infecção por zika vírus (ZIKA) em Fortaleza-CE, no período de 2016 a 2020 através de geoprocessamento.



Figura 1 – Secretarias Executivas Regionais (SERs) do município de Fortaleza/ CE até 2020.



Fonte: Autoria própria.

2. ANÁLISE SOCIOESPACIAL DA CHIKUNGUNYA E ZIKA EM FORTALEZA

2.1. Casos confirmados de chikungunya e zika no município de Fortaleza

O Quadro 1 apresenta informações que possibilitam realizar uma análise comparativa entre os casos confirmados de chikugunya entre o período de 2016 até o segundo semestre de 2020 entre as regionais do município de Fortaleza. Além disso, esses dados podem ser observados no mapa temático (Figura 2) confeccionado com o intuito de deixar mais claro a distribuição da referida arbovirose. Convém salientar, que o primeiro ano utilizado para a coleta de dados no presente estudo (2016) corresponde à primeira amostragem que o SIMDA fornece tanto para chikungunya e zika.

Na Tabela 1 encontra-se a distribuição de incidências de casos confirmados de chikungunya em Fortaleza-CE, por meio dos diferentes perfis em relação as Secretarias Executivas Regionais.



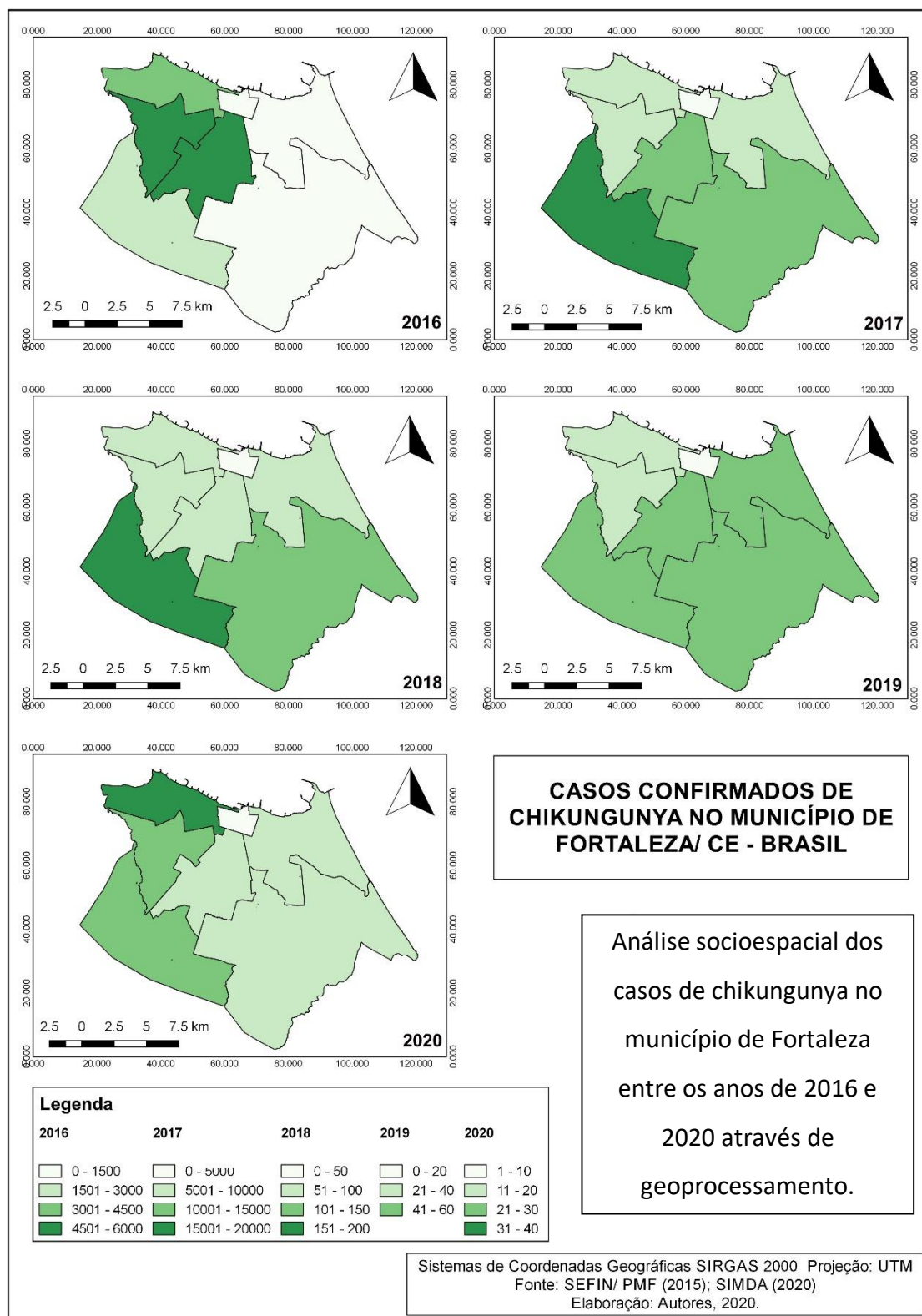
Quadro 1 – Comparativo entre as regionais do município de Fortaleza quanto ao número de casos de chikungunya confirmados nos anos de 2016 a 2020.

Regional	2016	2017	2018	2019	2020*
I	3.410	4.900	85	38	38
II	1.157	8.020	62	56	18
III	4.546	9.280	74	27	26
IV	4.642	11.173	76	51	20
V	2286	16.253	161	45	24
VI	1.238	10.025	112	46	15
Sercefor	243	770	5	2	1
Ignorado	267	1308	9	9	6
Total	17.789	61.729	584	274	148

Fonte: SIMDA, 2020. Legenda: *Primeiro semestre (janeiro a junho).



Figura 2 – Casos confirmados de chikungunya no município de Fortaleza/CE nos anos de 2016 a 2020.



Fonte: Autoria própria

Tabela 1 – Chikungunya: incidência por Secretarias Executivas Regionais (SER's), Fortaleza-CE, 2016 a 2020.



SER's	Incidência (número de casos/100mil habitantes)				
	2016	2017	2018	2019	2020*
I	943.23	1,454.13	23.08	10.26	10.26
II	299.16	2,059.65	15.92	14.38	6.42
III	1,184.74	2,402.13	19.15	6.99	8.02
IV	1,548.69	3,702.40	25.18	16.90	7.62
V	393.67	2,801.15	27.75	7.76	4.65
VI	214.96	1,728.91	19.32	7.93	3.79
SERCEFOR	805.78	2,535.15	16.46	6.58	9.88
IGNORADO	0	0	0	0	0

Fonte: SIMDA, 2020. Legenda: *Primeiro semestre (janeiro a junho).

De acordo com o Quadro 1 e a Figura 2, observa-se que entre 2016 e o primeiro semestre de 2020 ocorreu um grande aumento no número de casos confirmados de chikungunya no município de Fortaleza, evidenciando-se 2017 como o ano de maior número de casos, sendo considerado, então, como ano epidêmico.

No ano de 2016, foram confirmados 17.789 casos de chikungunya, correspondendo a uma incidência de 681.65 casos a cada 100mil habitantes; ocorreram 25 óbitos decorrentes da CHIK nesse período. Em 2017, esses números aumentaram em grande proporção, caracterizando, assim, uma epidemia com 61.729 casos confirmados de chikungunya e incidência de 2.349,36 casos/100mil habitantes, com 144 óbitos. No ano de 2018, houve redução significativa desses índices, sendo confirmados 584 casos, que corresponde à incidência de 22.23/100 mil habitantes, e apenas 1 óbito confirmado. Em 2019, foram confirmados 274 casos com incidência de 10.43/100mil habitantes sem nenhum óbito confirmado. Para o primeiro semestre de 2020 têm-se 148 casos confirmados com incidência de 6.62 casos/100mil habitantes e 2 óbitos confirmados.

As regionais III e IV, em 2016, foram as que com maior número de casos e incidência de 1,184.74/100mil habitantes e 1,548,69/100mil habitantes, respectivamente. Em seguida a Regional I apresentou incidência de 943.23, seguido de índices bem inferiores nas Regionais V, II e VI.

No ano epidêmico de 2017, a chikungunya se apresentou em grande proporção em toda extensão do município. Na Regional V, com população superior a 500 mil habitantes, evidenciou-se o maior número de casos, com 16.253 confirmados e



incidência de 2,801.15 por 100 mil habitantes. Entretanto, a incidência se manteve maior na Regional IV com 3,701.74 por 100 mil habitantes, sendo a segunda em número de casos confirmados, na qual a população é inferior a 300 mil habitantes.

Em 2018, esses casos apresentaram uma tendência decrescente relativa aos anos anteriores, evidenciando assim a saída da epidemia, ano em que a Regional V registrou o maior número de casos, com 161 confirmados e incidência de 17.75/ 100 mil habitantes.

No ano de 2019, o número de casos de chikungunya foi reduzido a menos da metade e a Regional II foi a que mais apresentou casos confirmados, com 56 casos e incidência de 14.38 caso/100 mil habitantes.

Para o primeiro semestre de 2020, período marcado pelo início da pandemia de COVID-19, a Regional I foi a que mais notificou casos de CHIK, com 39 casos e incidência de 10.26 casos/100 mil habitantes, com 2 óbitos no período de 6 meses, o que não havia sido verificado durante todo o ano anterior (2019).

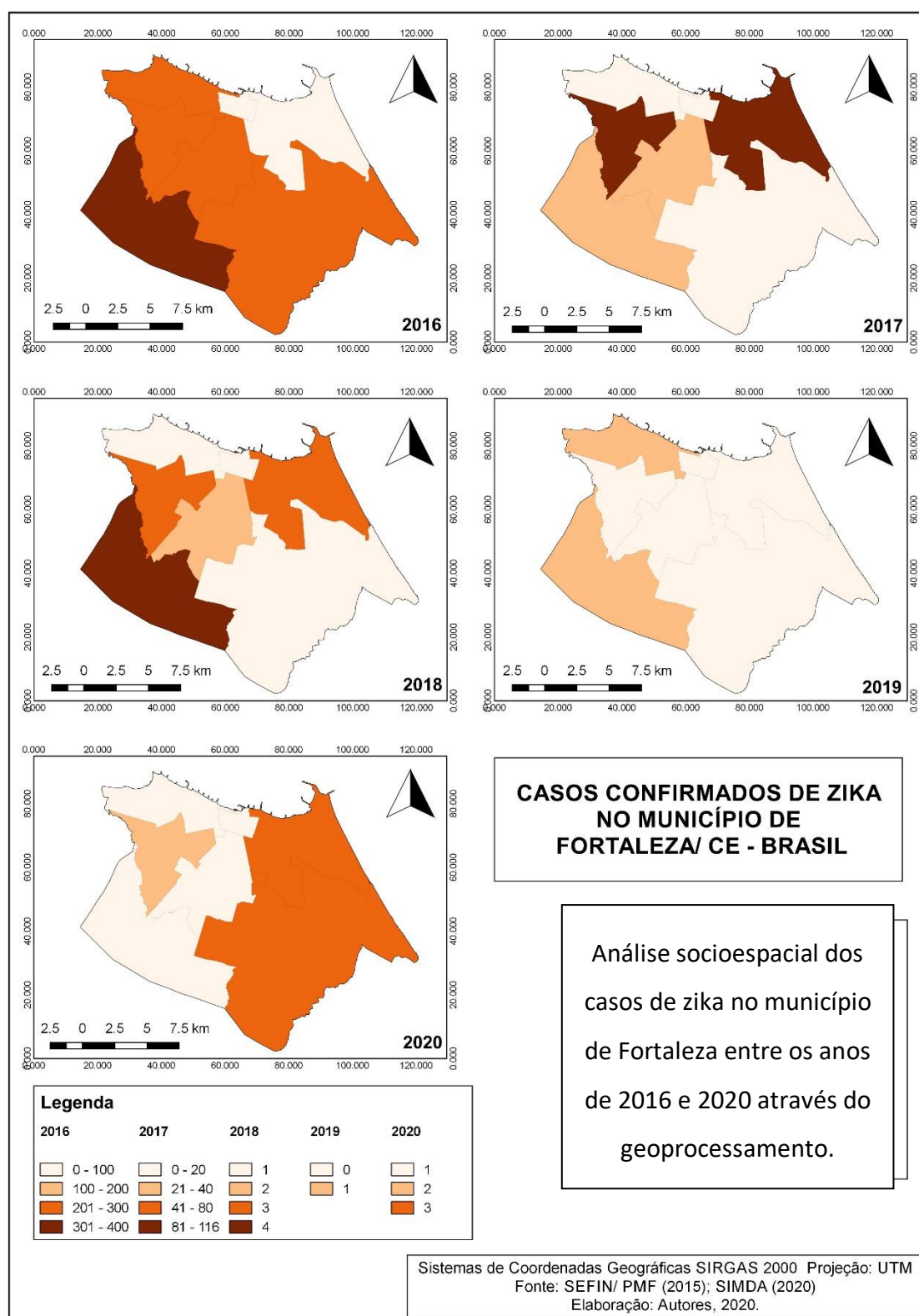
No Quadro 2, encontra-se a análise comparativa entre os casos confirmados de zika entre o período de 2016 até o segundo semestre de 2020 entre as regionais do município de Fortaleza. A Figura 3 consiste em um mapa temático que ilustra a distribuição da referida arbovirose.

Quadro 2 – Comparativo entre as regionais do município de Fortaleza quanto ao número de casos de zika confirmados nos anos de 2016 a 2020.

Regional	2016	2017	2018	2019	2020*
I	226	10	1	1	1
II	67	84	3	---	2
III	246	116	3	---	0
IV	232	21	2	---	---
V	307	21	4	1	1
VI	228	13	---	---	1
SERCEFOR	17	11	0	---	---
Ignorado	23	4	0	0	0
Total	1.329	269	13	2	5

Fonte: SIMDA, 2020. Legenda: *Primeiro semestre (janeiro a junho). – Dados não disponíveis.

Figura 3 – Casos confirmados de zika no município de Fortaleza/CE nos anos de 2016 a 2020.



Fonte: Autoria própria



De acordo com o Quadro 2 e Figura 3, observa-se que entre 2016 e o primeiro semestre de 2020 ocorreu uma grande discrepância com relação ao número de casos confirmados de Zika no município de Fortaleza. Também é possível verificar que 2016 foi o ano com maior número de casos, sendo este o primeiro ano que o SIMDA disponibilizou dados da referida doença. Além disso, diferente da chikungunya, não tem dados de óbitos por zika no referido banco de dados.

No ano de 2016, foram confirmados 1.329 casos de zika, o que correspondeu uma incidência de 50.93 casos a cada 100mil/habitantes. No ano seguinte, esses números diminuíram, com 269 casos confirmados de zika e incidência de 10.24 casos/100mil habitantes. Em seguida, no ano de 2018 foram confirmados 13 casos, que corresponde à incidência de 0.49/100mil habitantes. No ano de 2019 foram confirmados 2 casos com incidência de 0.08/100mil habitantes. Para o primeiro semestre de 2020 têm-se 5 casos confirmados com incidência de 0.38/100mil habitantes.

2.2. Índices socioeconômicos e pluviométricos de Fortaleza-CE entre os anos de 2016 e 2020

Na Tabela 2 têm-se a distribuição da população e renda por subdivisões em regionais no município de Fortaleza-CE.

Tabela 2 – População e renda média das regionais do município de Fortaleza-CE.

Regional	Número de Bairros	População	Renda Média (R\$)
I	15	363.912	587,70
II	21	363.406	1.850,10
III	16	360.551	658,00
IV	20	281.645	845,20
V	18	541.511	471,70
VI	29	541.160	715,40
SERCEFOR	-	28.538	1.062,93

Fonte: Prefeitura Municipal de Fortaleza (2017) e IBGE (2010).

A Regional V com maior população, ou seja, 541,5 mil habitantes, composta por 18 bairros e uma renda média de R\$ 471,70 por habitante, a menor renda entre as





regionais. A Regional VI apresenta quantitativo semelhante, com 541,1 mil habitantes, porém com maior número de bairros, totalizando 29, e renda média de R\$ 715,40.

As regionais I II e III apresentaram contingente populacional aproximado, com número de bairros de 15, 21 e 16, com destaque especial para a Regional II, por concentrar maior renda por habitante, ou seja, R\$ 1.850,10 e a área central da cidade que representa a menor população (28.538 habitantes) e a segunda maior renda média, R\$ 1.062,93 por habitante.

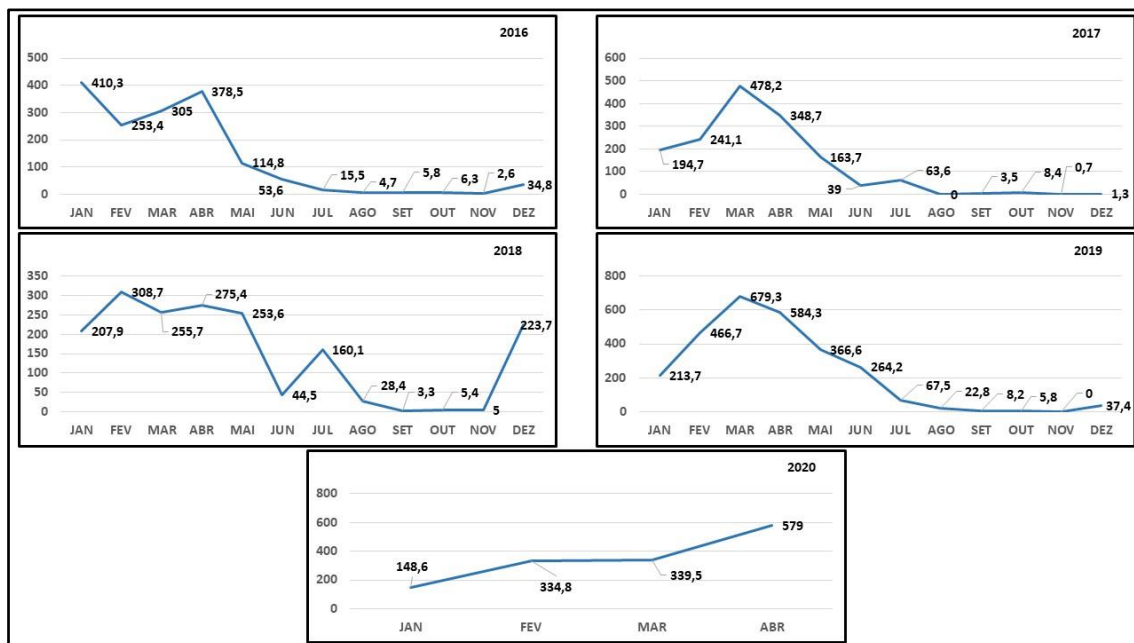
Dessa forma, o resultado evidencia uma grande desigualdade na distribuição populacional, no qual, de acordo com o IBGE (2020) 20% da população se concentra em apenas 10 bairros da cidade, tais como: Barra do Ceará e Vila Velha (Regional I); Vicente Pizon e Aldeota (Regional II); Quintino Cunha e Pici (Regional III); Mondubim e Granja Lisboa (Regional V); e por últimos Passaré e Jangurussu (Regional VI). Além disso, as regionais apresentam disparidades quanto à distribuição de renda, ou seja, não constituem áreas economicamente homogêneas e pode-se dizer que o município se assemelha a um mosaico de contrastes urbanos e desigualdades sociais.

O Gráfico 1 apresenta dados dos índices pluviométricos em milímetros(mm), resultado do somatório quantitativo de precipitações de água das chuvas, no município de Fortaleza-CE, Ceará no período de 2016 até os 4 primeiros meses de 2020 (que estavam disponíveis na plataforma online).





Gráfico 1 – Pluviometria em anos do município de Fortaleza/ CE nos anos de 2016 a 2020

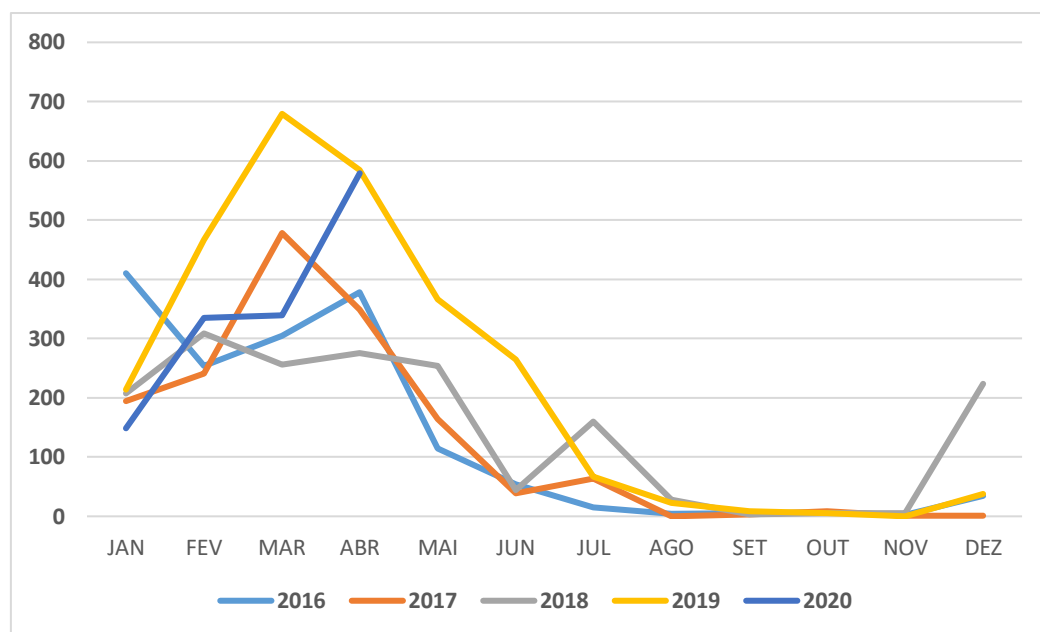


Fonte: FUNCEME (2020).

Durante os 4 anos e meio analisados, a sazonalidade pluviométrica surge com maior volume de chuvas no primeiro semestre de cada ano (Gráfico 2), época considerada de estação de inverno no nordeste. Verificou-se um declínio desses índices a partir de junho dos referidos nos, seguindo em baixa durante todo segundo semestre, característico do íncio da estação verão ou estiagem condição climática de elevadas temperaturas.



Gráfico 2 – Série temporal pluviométricas do município de Fortaleza/ CE no período 2016-2020*

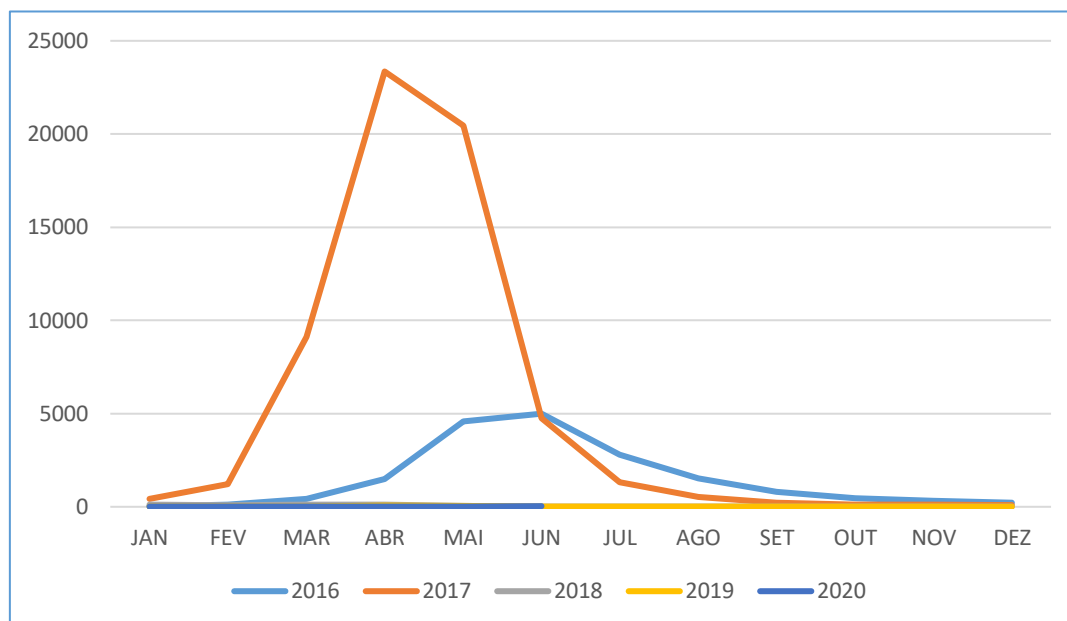


Fonte: FUNCEME (2020). *jan-mar de 2020.

Nesse sentido, observando a série temporal dos casos confirmados por mês do início dos sintomas de chikungunya no período estudado é mostrado no Gráfico 3, ilustrando, assim, que a o primeiro semestre resulta na época de maior número de pessoas infectadas pelo mosquito, o que corresponde a crescente manifestação e proliferação do vírus e consequentemente alta infectividade da população pela doença. Assim, nota-se o aumento de casos de chikungunya durante os meses de de janeiro a maio o que também representa a mior quando chuovosa dos anos em destaque.

A cobertura urbana de esgotamento sanitário (algo que influencia diretamente sobre algumas doenças, inclusive as arboviroses), Fortaleza-CE ainda não conseguiu coletar o esgoto doméstico em sua totalidade, alcançando quase 58,09% das residências. Dessa maneira, o esgoto não coletado é despejado em fossas sépticas e/ou fossas rudimentares, valas, rios, lagos ou mar, contribuindo para poluição dos corpos hídricos da cidade e proliferação de doenças (FORTALEZA, 2017). Ademais, o abastecimento irregular de água faz com que a população armazene água em recipientes que podem se tornar criadouros do mosquito.

Gráfico 3 – Chikungunya: Série temporal dos casos confirmados por mês do início dos sintomas, Fortaleza - CE 2016 a 2020*.



Fonte: SIMDA (2020). Org.: Autores, 2020. *Primeiro semestre de 2020.

2.3. A Geografia Médica no contexto de arboviroses

Para Souza, Friestino e Fonsêca (2017, p.1089) “A saúde é componente relevante do bem-estar não apenas do indivíduo, mas da sociedade, como condição essencial para o usufruto da vida, tornando-se direito inalienável das pessoas independente dos lugares onde vivem”. A urbanização crescente, as alterações climáticas, o envelhecimento demográfico, o aumento das desigualdades e o acesso aos cuidados de saúde, são alguns dos temas que têm motivado o despertar de uma nova conscientização da importância do Território e da Geografia na análise das condições de saúde fazendo com que esta área do conhecimento ganhe relevância, tanto na prática clínica quanto na formação de novos médicos.

O presente estudo foi realizado na cidade de Fortaleza, capital do Ceará, localizada no litoral norte do estado, com área territorial de 313,8km². A população estimada do município para 2020 é de 2.686.612 habitantes, conforme o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), apresentando a maior densidade demográfica entre as capitais brasileiras (FORTALEZA, 2017; IBGE, 2020).

Neste estudo, o uso das geotecnologias permitiu a espacialização, através de mapas, dos casos confirmados de duas arboviroses associadas ao *Aedes aegypti*, que no



Brasil é o principal vetor relacionado à transmissão, até o momento à transmissão da dengue, chikungunya e zika.

No Brasil, em 2015, até a Semana Epidemiológica 52, foram registrados 38.499 casos prováveis de chikungunya, número que subiu para 277.882 casos em 2016 (aumento de 1.008,4%). Em 2017, foram registrados 185.605 casos prováveis de chikungunya no país com uma incidência de 90,1 casos/100 mil hab., destes, 151.101 (81,4%), a região Nordeste apresentou o maior número de casos prováveis de chikungunya (142.006 casos; 76,5%) em relação ao total do país, bem como a maior taxa de incidência: 249,5 casos/100 mil hab. Entre as Unidades Federativas, destacam-se o Ceará (1.271,3 casos/100 mil hab.), Roraima (792,3 casos/100 mil hab.) e Tocantins (213,1 casos/100 mil hab.) com maior número de casos (BRASIL, 2017).

Na região Nordeste do país, mais de 75% dos locais de reprodução dos vetores surgem devido ao armazenamento de água precário. O aumento da frequência de chuvas, geralmente no primeiro semestre de cada ano, acarreta o acúmulo de água em diversos recipientes, elevando a oferta de criadouros naturais ou artificiais para proliferação do mosquito (ALMEIDA; COTA; RODRIGUES, 2019).

O município de Fortaleza-CE se configura em um importante cenário para entender os fatores que interferem na dinâmica de transmissão e agravamento das arboviroses estudadas, uma vez que possui consideráveis diferenças socioeconômicas, demográficas e volume de chuvas sazonal, entre suas regiões administrativas, além de ter apresentado a maior incidência de casos de chikungunya no estado, no Nordeste e no Brasil no ano de 2017.

Locais com períodos de seca prolongada obrigam a população a armazenar água em caixas d'água e em outros tipos de depósitos que atuam como locais de proliferação de vetores. A maior parte do território brasileiro tem um clima tropical, condição adequada para a difusão dos vetores e a consequente ocorrência de arboviroses, a alta densidade do vetor, a presença de indivíduos susceptíveis e a intensa circulação de pessoas em áreas endêmicas são alguns dos fatores que contribuem para a transmissão (ELMEC; BATAIERO; CRUZ, 2016; ALMEIDA; COTA; RODRIGUES, 2019; BRASIL, 2019).





3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo permitiu uma melhor compreensão do município de Fortaleza, por meio da divisão das Secretarias Executivas Regionais, de como as arboviroses (chikungunya e zika) estão se comportando ao longo desses últimos quatro anos e meio. Com isso, foi identificado, por meio de mapas, tabelas e gráficos o perfil de cada Regional, da incidência, casos confirmados anuais e por Regional, dados pluviométricos, populacionais e de renda média, bem como os dados de início de sintomas das referidas arboviroses.

O uso das geotecnologias e análises estatísticas são imprescindíveis para uma melhor avaliação da distribuição espacial das arboviroses e no entendimento dos fatores que podem estar relacionadas à ocorrência dos casos. Saber onde estão localizadas áreas de transmissão das arboviroses é de suma importância para a atuação da gestão pública por meio de políticas públicas de saúde, a fim de minimizar o número de casos dessas doenças. A observação das desigualdades sociais relacionado aos casos de chikungunya e zika, devem ser levadas em conta para planejamento de ações municipais, a fim de evitar riscos epidêmicos o que proporciona prejuízos a saúde das pessoas que habitam nessas áreas, como em todo território espacial.

Fortaleza-CE é considerada uma capital de violência urbana elevada, muitas vezes, nessas áreas limitadas de ações promovidas pelo serviço público, como combate ao vetor de forma efetiva, através dos Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e Agentes de Combate às Endemias (ACE), o que afeta diretamente a promoção e prevenção da saúde e acaba contribuindo para déficit dessas ações e outros serviços essenciais a população, interferindo no resultado da eliminação do mosquito vetor da chikungunya, zika e, também da dengue.

Os pontos limitantes encontrados nesse estudo foram ainda a escassez de publicações relacionadas a análise espacial sobre chikungunya e zika, tanto no Brasil como em outros países, o que torna esse estudo relevante na perspectiva de que é uma ferramenta de baixo custo e de inúmeras possibilidades de uso na identificação e prevenção dos agravos.





Assim, conclui-se que temas de saúde e meio ambiente sempre estiveram interligados ao longo da história da saúde pública, e que dinâmicas territoriais socioeconômicas, climáticas e culturais de um povo podem resultar em índices de qualidade de saúde ou a sua deficiência, a exemplo é proliferação de doenças infectocontagiosas, grandes epidemias e pandemias nas diferentes regiões do mundo.

AGRADECIMENTOS

Sou muito grato a professora Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur pela oportunidade de ter trabalhado com ela nessa pesquisa agregando conhecimentos de geografia ao contexto das doenças infecciosas. Com certeza, a orientação concedida pela professora faz toda diferença na vida de quem deseja fazer pesquisas.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Lorena Sampaio; COTA, Ana Lídia Soares; RODRIGUES, Diego Freitas. Saneamento, Arboviroses e Determinantes Ambientais: Impactos na saúde urbana. **Cien Saude Colet** [periódico na internet] (2019/Fev). [Citado em 21/10/2019]. Disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/saneamento-arboviroses-e-determinantes-ambientais-impactos-na-saude-urbana/17113?id=17113>.
- ÁLVAREZ, Escobar et al. Dengue, chikungunya, Virus de Zika. Determinantes sociales. **Rev Méd Electrón** [Internet]. 2018 Ene-Feb [citado: fecha de acceso];40(1). Disponível em: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1821/3693>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**: volume único [recurso eletrônico]. – 3ª. Ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 740 p.: il.
- BRASIL. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016. **Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde**, Volume 48, n.3, 2017.
- DONALISIO, Maria Rita; FREITAS, André Ricardo Ribas Freitas; ZUBEN, Andrea Paula Bruno Von. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, p. 1-6, mar. 2017.



- ELMEC, Arnaldo Mauro; BATAIERO, Marcel Oliveira; CRUZ, Mariângela Guanaes Bortolo da. Saneamento do meio, arboviroses e as estratégias de Vigilância Sanitária para combate aos vetores no Estado de São Paulo. **BEPA 2016**, 13(153-154):63-68.
- FORTALEZA (Cidade). Secretaria Municipal da Saúde. Plano municipal de saúde de Fortaleza: 2018 - 2021 / Secretaria Municipal da Saúde. – **Fortaleza: Secretaria Municipal da Saúde**, 2017. 167 f. : il. color.
- IBGE. **Cidades e Estados**. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ce/fortaleza.html>. Acesso em: 25 out. 2020.
- IBGE. **Censo demográfico do Brasil 2010**. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?uf=23&dados=0>. Acesso em: 25 out. 2020.
- MANIEIRO, Viviane C. et al. Dengue, chikungunya e zika vírus no Brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas. **Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa, Universidade Unigranrio**, p. 118-145, jan. 2016.
- PINA, Maria de Fátima R. P. de. Potencialidades Dos Sistemas De Informações Geográficas Na Área Da Saúde. In: Najar, Alberto Lopes. (Org.). **Saúde e espaço: estudos metodológicos e técnicas de análise**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1998. p. 125-133.
- SANTOS, Alexandre Lima; RIGOTTO, Raquel Maria. Território e territorialização: incorporando as relações produção, trabalho, ambiente e saúde na atenção básica à saúde. **Trabalho, Educação e Saúde, Rio de Janeiro**, p. 387-406, fev. 2011.
- SILVA, Tarcísio Erundino; BRASILEIRO, Robson Soares. O uso do geoprocessamento na geografia da saúde: uma estratégia de espacialização dos casos de dengue, chikungunya e zika vírus em alguns territórios da cidade de Barreiras – Bahia - Brasil. In: Simpósio Nacional de Geografia da Saúde, 8., 2017, Dourados - MS. **Anais do VIII Simpósio Nacional de Geografia da Saúde**, Dourados - MS: UFGD/ GESF, 2017. p. 455-464 v. 8. CD-ROM 911:614.
- SOUZA, João Victor Garcia de; FRIESTINO, Jane Kelly Oliveira; FONSÊCA, Graciela Soares. Geografia e saúde na graduação em medicina: da territorialização à construção de um mapa inteligente no serviço. In: Simpósio Nacional de Geografia da Saúde, 8., 2017, Dourados - MS. **Anais do VIII Simpósio Nacional de Geografia da Saúde**, Dourados - MS: UFGD/ GESF, 2017. p. 1088-1095. v. 8. CD-ROM 911:614.





CAPÍTULO II

ARBOVIROSES NO BRASIL – DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA SOB A PERSPECTIVA DO CONTROLE VETORIAL

Ana Clara Araújo Machado Pires ¹

Natalia Alvim Araújo Saab ²

Kelsilândia Aguiar Martins ³

Antonio Ferreira Mendes-Sousa ⁴

Denise Barguil Nepomuceno ¹

¹ Residente pós-doutoral no PPG Parasitologia. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

² Doutoranda no Programa de PPG Parasitologia. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

³ Residente pós-doutoral em The Royal Veterinary College, University of London

⁴ Professor Adjunto do Curso de Medicina. Universidade Federal do Piauí – UFPI

RESUMO

Arbovírus é a denominação genérica dada aos vírus transmitidos por artrópodes, sejam insetos ou aracnídeos. Dentre várias doenças associadas a arbovírus, a dengue, zika e febre Chikungunya são particularmente desafiadoras. Tais arboviroses estão amplamente distribuídas no território nacional e geram elevado custo social e econômico. Um ponto crucial em relação ao controle dessas doenças é que tais medidas são, essencialmente, voltadas a combater o mosquito vetor *Aedes aegypti*. Assim, este trabalho teve como objetivo explorá-las a partir da perspectiva dos principais métodos atualmente em uso para o combate ao mosquito *A. aegypti* no Brasil. As medidas de controle através de manejo ambiental são baseadas principalmente na prevenção ou inibição dos seus criadouros. Os métodos químicos baseiam-se no uso de inseticidas orgânicos ou inorgânicos; contudo, atualmente, já existem relatos de mosquitos resistentes à todas as classes de inseticidas em uso no país. Dentro das estratégias de controle biológico, o uso da bactéria intracelular *Wolbachia* mostra-se promissor: além de interferir na sua capacidade reprodutiva, afeta sua competência vetorial em relação à transmissão dos vírus da dengue e da febre chikungunya. Contudo, a aplicação isolada das diferentes estratégias não é eficaz, e, nessa perspectiva, a aplicação de métodos voltados ao manejo integrado pode constituir-se na forma mais adequada para o combate a *A. aegypti* e à prevalência das arboviroses no Brasil.

Palavras-chave: Arbovírus. *Aedes aegypti*. Controle.

1. INTRODUÇÃO

Arbovírus é a denominação genérica dada aos vírus cuja transmissão é realizada por artrópodes, sejam insetos ou aracnídeos. No cenário mundial, existem mais de 100



tipos de arbovírus dos quais aproximadamente 30 podem causar doenças em humanos; nos últimos anos particularmente três têm desafiado cientistas e autoridades de saúde pública por estarem envolvidos na etiologia das doenças virais que mais afligem a sociedade contemporânea: dengue, zika e chikungunya (POWELL, 2018).

Dengue é uma doença causada por um RNA-vírus de fita simples, pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, o qual existe em quatro sorotipos antigenicamente distintos: DENV-1 a DENV-4 (WESTAWAY et al., 1985; HOLMES, 1988; BÄCK e LUNDKVIST, 2013). No Brasil, a primeira epidemia de Dengue aconteceu na década de 1980, em Boa Vista/Roraima. Posteriormente, em 1986, ocorreram epidemias no Rio de Janeiro e em capitais da região Nordeste. Atualmente, a doença é endêmica no país e provoca significativo impacto econômico e social; no período de 2003 a 2019 foram notificados 11.137.664 casos prováveis de dengue no Brasil (BRASIL, 2019).

O espectro de manifestação da doença é amplo: indivíduos infectados podem apresentar-se assintomáticos, desenvolver a forma clássica da doença (dengue clássica), ou formas graves - dengue hemorrágica, e síndrome de choque severa com múltipla falência de órgãos. Nesse sentido, uma infecção curada garante imunidade contra o sorotipo específico, mas não tem efeito caso o indivíduo seja posteriormente infectado por um sorotipo diferente, situação associada ao risco de manifestações severas da doença (HALSEY et al., 2012).

O vírus Zika (família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*) foi detectado pela primeira vez no ano de 1947, em Uganda. Esse vírus apresenta um sorotipo viral com duas linhagens (africana e asiática) e três genótipos (oeste africano, leste africano e asiático) (DICK et al., 1952; KINDHAUSER et al., 2016). No Brasil, o vírus Zika foi identificado pela primeira vez em abril de 2015 e, no final de 2016, todos os estados do país já registravam casos autóctones (BRASIL, 2019). Por provocar sintomas comuns a outras arboviroses, a infecção foi inicialmente considerada de curso benigno. Contudo, uma epidemia de recém-nascidos com microcefalia em áreas com transmissão viral ativa e a posterior detecção do vírus em amostras de líquido amniótico de gestantes evidenciaram a correlação entre infecção pelo vírus Zika durante a gestação e o nascimento de microcéfalos (TEIXEIRA et al., 2016). A síndrome congênita de Zika corresponde ao





conjunto de desordens neurológicas que afetam um recém-nascido, incluindo microcefalia, decorrentes da infecção materna pelo vírus Zika. Outra possível grave complicação da infecção pelo vírus é a síndrome de Guillan-Barré, uma neuropatia inflamatória aguda caracterizada por dificuldades motoras, ausência de reflexos profundos e parestesia (ROPER, 1992; LOWE et al., 2018).

A febre Chikungunya é causada por um *Alphavirus* (família *Togaviridae*), um vírus inicialmente enzoótico e que foi introduzido nas Américas em 2013, passando a ter distribuição mundial (WEAVER e FORRESTER, 2015). A introdução do vírus no Brasil ocorreu pela região norte, em 2014. Contudo, concomitantemente, um genótipo diferente foi detectado em Feira de Santana/BA, demonstrando que duas linhagens diferentes foram introduzidas separadamente (NUNES et al., 2015; BRASIL, 2019). A doença se caracteriza por febre, artralgia, mialgia, e erupções cutâneas, e, ao contrário da dengue, é associada a poliartralgias recorrentes. Apesar de não ser fatal, a febre Chikungunya é uma doença debilitante e de alto custo social, mas que não recebe a mesma relevância que as infecções por DENV e vírus Zika (SILVA et al., 2018).

Um ponto crucial, comum aos diferentes vírus anteriormente abordados, é o inseto vetor, *Aedes aegypti*. Mosquitos da espécie *A. aegypti* são considerados os únicos fora do continente africano que preenchem todos os critérios que o tornam um vetor eficiente: têm humanos como principal fonte para repasto sanguíneo, colonizou eficazmente os centros urbanos, e são permissivos ao rápido crescimento e multiplicação de patógenos humanos, transmitindo-os por sua saliva. Uma vez que o mosquito se adaptou a ter humanos como principal fonte para repasto sanguíneo, teria ocorrido uma pressão evolutiva para adaptação dos arbovírus ao mosquito, assim, aumentando as chances de transmissão (RITCHIE, 2014; POWELL, 2018).

Na ausência de métodos diretos para o combate às arboviroses previamente exploradas, o controle de tais doenças permanece, primariamente, baseado em estratégias direcionadas ao controle do vetor *Aedes aegypti*. Uma vez que as arboviroses dengue, zika e febre Chikungunya são enfermidades amplamente distribuídas no território nacional e geradoras de elevado custo social e econômico, este trabalho teve como objetivo explorá-las a partir da perspectiva dos principais métodos atualmente em uso para o combate ao mosquito *A. aegypti* no Brasil.





2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aedes (Stegomyia) aegypti (Linnaeus 1762) é um díptero nematócero estritamente sinantrópico e antropogênico, altamente adaptado aos ambientes urbanos. Machos e fêmeas alimentam-se de soluções açucaradas disponíveis na natureza, como seiva de plantas; as fêmeas, por sua vez, são hematófagas, e a ingestão de sangue é crucial para a maturação de seu sistema reprodutor. O repasto sanguíneo é feito preferencialmente em humanos, e, portanto, a distribuição dos mosquitos é intimamente associada às áreas de maior densidade populacional (NELSON, 1986; DAVID et al., 2009).

Os humanos criam ambientes favoráveis ao ciclo do mosquito, especialmente ao abandonarem objetos que permitem o acúmulo de água e servem como reservatório para postura de ovos pelas fêmeas. A adaptação ao uso de recipientes artificiais como criadouro foi um dos fatores que favoreceu a colonização do meio urbano pelo mosquito, e, além disso, a alta resistência dos ovos à dessecação os torna viáveis por vários meses mesmo em condições ambientais adversas (FOCKS et al., 1993; TUN-LIN et al., 1995; BESERRA et al., 2009).

Considerando que as tentativas de controlar a dengue falham desde 1950, as perspectivas para eliminação dessa enfermidade em futuro próximo são desanimadoras. No Brasil há a circulação dos quatro sorotipos virais, e a alternância ou substituição do sorotipo predominante em uma área determina o caráter endêmico/epidêmico da doença. Em 2009 houve a substituição de DENV-2 por DENV-1 como sorotipo predominante; já em 2013 ocorreu uma das maiores epidemias no cenário nacional, associada aos sorotipos DENV-1 e DENV-4. Em 2015, houve a reemergência de DENV-2, e, em 2016, a maioria dos casos foram associados a DENV-1. Em 2018, segundo dados do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, foram registrados 265.934 casos prováveis de dengue no país, com uma incidência de 127,5 casos/100 mil habitantes (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019).

Em relação às enfermidades causadas pelo vírus Zika, em 2018 foram registrados 8680 casos prováveis, e, até novembro de 2019, 3279 casos haviam sido confirmados (BRASIL, 2019). Em 2016, mais de 220 mil casos de febre Chikungunya foram notificados





e em 2017 ocorreram surtos da doença em praticamente todo o território nacional. Em 2018, 87.687 casos prováveis de febre de chikungunya no país foram reportados, dos quais 68.962 foram confirmados (NUNES et al., 2015; BRASIL, 2019).

As possibilidades de surtos simultâneos pelos três vírus são reais, como já vivenciado no passado. Não há vacinas disponíveis para nenhuma das três doenças. A vacina Dengvaxia® (Sanofi-Aventis) chegou a ser comercializada para o combate à dengue, mas, além do elevado custo, apresentou sérios problemas quanto a sua completa eficácia, especialmente a possibilidade de aumentar o risco de indivíduos que nunca tinham sido expostos anteriormente ao vírus desenvolverem uma forma severa da doença; em 2017, seu uso deixou de ser recomendado no Brasil (WHO, 2016; SALLES et al., 2018)

Considerando que o combate a arboviroses ainda recai, primariamente, no controle de vetores, alguns dos principais métodos atualmente em uso no cenário nacional serão explorados a seguir.

2.1. Controle Mecânico

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde, o controle vetorial tem como objetivo reduzir o contato humano-vetor-patógeno por meio de intervenções ambientais, mecânicas, biológicos ou químicas (OPAS, 2019). No entanto, existem várias formas de classificar esses métodos de controle. Aqui, são denominados como controle ambiental todos os procedimentos que realizam o controle populacional de vetores e o contato dos insetos com os humanos por meio do manejo ambiental. Dessa forma, meios mecânicos ou físicos de controle de vetores estarão inseridos neste contexto.

As ações de controle podem ser feitas por meio de alterações no ambiente denominadas muitas vezes como métodos mecânicos ou físicos, que visam a inibição ou destruição de qualquer potencial criadouro. Apesar da promessa de novos métodos de controle vetorial, como a manipulação genética das populações de insetos, ações diretas sobre possíveis focos de criação dos insetos possuem um forte apelo para a densidade populacional do inseto (FERNÁNDEZ et al., 1998). Os métodos mecânicos consistem em técnicas mais tradicionais, mas que ainda são muito praticadas em vários países por serem relativamente fáceis e econômicas (SINGH et al., 2018). Além das intervenções





sobre os criadouros, outras manipulações nos domicílios podem ser feitas por meio de barreiras que evitem o contato com o inseto, como a telagem de janelas ou o uso de mosquiteiros (LIMA, 2015). Essa se torna uma forma complementar de controle, uma vez que existem limitações na remoção de criadouros e que a dispersão de mosquitos adultos não são restritas apenas às áreas onde os insetos emergiram.

Por se tratar de uma doença de efeitos comunitários, o sucesso do controle ambiental de *A. aegypti*, assim como de outros vetores, passa também por barreiras socioeconômicas para que ocorram de forma eficaz. O direcionamento institucional com políticas públicas de saneamento básico, planejamento urbano e educação ambiental da população são essenciais para que o controle ambiental seja uma ferramenta eficaz para mitigar arboviroses.

2.2. Controle Químico

O controle vetorial químico é um dos mais utilizados e mais importantes métodos de controle das arboviroses transmitidas por *A. aegypti* no Brasil. Baseia-se no uso de inseticidas orgânicos ou inorgânicos, que atuam tanto nas formas adultas (adulticidas) como nas formas imaturas (larvicidas) do mosquito (BRASIL, 2009). O controle químico pode ser realizado por tratamento focal, quando larvicidas são aplicados em reservatórios permanentes de água contendo larvas do mosquito; perifocal, através da aplicação de adulticidas de efeito residual nas paredes externas de criadouros; ou por aspersão aeroespacial em ultra baixo volume (UBV), usado para controle de surtos epidêmicos através de equipamento portátil costal ou acoplado a veículos (ZARA et al., 2016).

Existem atualmente quatro grupos principais de inseticidas utilizados para o controle do *A. aegypti*: os organoclorados, organofosforados, carbamatos e piretroides. De modo geral, são compostos neurotóxicos que provocam hiperestimulação de neurônios e músculos com consequente paralisia e morte do inseto, através de diferentes mecanismos de ação. Os organoclorados são compostos por cloro, carbono e hidrogênio e tem como um dos principais representantes o dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), primeiro inseticida com efeito prolongado (residual) desenvolvido, amplamente utilizado para combate às formas aladas de vetores de grande importância em saúde





pública até a década de 70. Os organoclorados atuam de duas maneiras, de acordo com o grupo que pertencem. O DDT e o benzenohexacloro (BHC) causam desequilíbrio nos canais de sódio das células nervosas, interferindo no equilíbrio sódio-potássio. Já os ciclodienos inibem o receptor do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), impedindo a entrada de íons cloreto no neurônio a íons cloreto. Pelos dois mecanismos, a consequência é o bloqueio da transmissão do impulso nervoso, levando o invertebrado à morte. Devido à expansão de mosquitos resistentes e pelo elevado acúmulo dos organoclorados, especialmente o DDT, nos organismos humanos e animais com elevada toxicidade e possibilidade de ação carcinogênica, o mesmo teve o uso descontinuado ou mesmo proibido em diversos países (BRAGA e VALLE, 2007; VALLE et al., 2015).

Os organofosforados compreendem os inseticidas que contém fósforo e são atualmente os mais utilizados para o controle do *A. aegypti* no Brasil. De modo geral, são considerados biodegradáveis e não se acumulam nos tecidos humanos, apesar de serem bastante tóxicos para vertebrados mesmo em doses relativamente baixas e apresentarem instabilidade química, exigindo repetidas aplicações. Os organofosforados atuam inibindo a enzima acetilcolinesterase, interrompendo a propagação do impulso elétrico nas células nervosas, levando o inseto à paralisia e morte. Seu uso é recomendado pelo Ministério da Saúde e pela Organização Mundial da Saúde, sendo o malathion o principal adulticida e o temephos o principal larvicida recomendado para controle do *A. aegypti* no Brasil (BRAGA e VALLE, 2007).

Os carbamatos são derivados do ácido carbâmico, com ação letal rápida sobre os insetos, mas baixo poder residual no ambiente, sendo utilizados principalmente sobre as formas adultas do mosquito. Um dos mais comuns é o carbaril. Assim como os organofosforados, atuam inibindo a acetilcolinesterase, por reação química distinta e de maneira reversível. Seu uso no Brasil é limitado devido ao elevado custo (BRAGA e VALLE, 2007).

Já os piretróides são inseticidas derivados do piretro, uma substância extraída de crisântemos (*Chrysanthemum cinerariaefolium* e *C. coccineum*) e tem como representantes mais comuns a permetrina, cipermetrina e deltametrina. São inseticidas estáveis, biodegradáveis, não cumulativos e dificilmente provocam intoxicações agudas





em mamíferos. De modo geral, atuam com eficiência em pequenas doses e possuem custo elevado. Atuam de modo similar aos organoclorados (alterando a permeabilidade de canais de sódio), causando paralisia por descarga repetitiva nas células nervosas do inseto e consequente morte. Os piretróides tiveram uso crescente desde o ano 2000 no Brasil, mas devido ao rápido surgimento de linhagens de *A. aegypti* resistente no país, o MS interrompeu seu uso em 2009, sendo substituído pelo organofosforado malathion contra adultos (VALLE et al., 2015).

Compostos análogos a hormônios reguladores do crescimento (IGR – do inglês, *Insect Growth Regulator*) são considerados inseticidas alternativos no combate ao *A. aegypti*. Os representantes mais comuns são as benzoil-fenil-uréias (BPV), que atuam inibindo a síntese de quitina e interferem na formação da cutícula do inseto a cada muda do inseto, e os análogos do hormônio juvenil dos insetos (AHJ), que interferem no sistema endócrino, inibindo a emergência dos adultos. Ambos são utilizados contra as formas imaturas do vetor, na forma de larvicida, sendo o mais comum o metoprene, o qual tem sido recomendado pelo Ministério da Saúde para substituição do temephos no combate às larvas de *A. aegypti* no Brasil (SILVA e MENDES, 2007; BRAGA e VALLE, 2007).

Apesar da grande relevância no combate efetivo às arboviroses transmitidas por *A. aegypti*, o controle químico possui como desvantagens, dependendo do composto utilizado, a contaminação e dano ambiental, o efeito tóxico do acúmulo nos tecidos do organismo de pessoas e animais, e a seleção cada vez mais rápida de linhagens resistentes de *A. aegypti*. Desta forma, o uso de inseticidas deve ser a última alternativa de controle utilizada, devendo-se priorizar medidas menos agressivas. Atualmente, já existem relatos de mosquitos resistentes à todas as linhagens de inseticidas, expondo a necessidade urgente do desenvolvimento de novos compostos químicos e imediata integração com outras medidas de controle ambiental e biológico (VALLE et al., 2019).

2.3. Controle Biológico

Medidas alternativas para controle vetorial foram introduzidas nos últimos anos e, de modo geral, podem ser classificadas como de substituição - de populações de mosquitos selvagens por mosquitos incapazes de transmitir patógenos -, ou de





supressão, relacionadas à eliminação ou redução de populações selvagens (JEFFRIES e WALKER, 2016).

Nesse cenário, uma das mais promissoras envolve a bactéria endossimbionte *Wolbachia sp.* *Wolbachia* é uma bactéria intracelular gram-negativa que ocorre naturalmente em cerca de 60% de todos artrópodes e em alguns nematódeos; a bactéria permanece na linhagem germinativa da fêmea de determinada espécie e é transmitida para a prole, geração após geração. *Wolbachia* altera o fenótipo reprodutivo dos insetos infectados, e o fenótipo a ser expresso depende tanto da espécie do inseto quanto da linhagem bacteriana em questão, sendo a incompatibilidade citoplasmática o resultado mais frequente (WERREN et al., 2008; O'NEIL, 2018).

A incompatibilidade citoplasmática leva à produção de ovos inviáveis quando uma fêmea não infectada copula com um macho infectado pela bactéria, mas também quando a cópula ocorre entre mosquitos infectados com duas linhagens bacterianas diferentes (SINKINS, 2004; SCHNETTLER et al., 2016). Considerando que *A. aegypti* não é naturalmente infectado pela bactéria, a infecção desses mosquitos com *Wolbachia* passou a ser uma das técnicas da linha de frente para controle das arbovirose. Acredita-se que a bactéria induza resistência do mosquito aos arbovírus através de quatro mecanismos complementares: competição por recursos no hospedeiro, ativação precoce do sistema imune, indução da cascata da fenoxidase e a indução de vias de sinalização imunológicas dependentes de microRNA (miRNA) (SIM et al., 2014).

A linhagem *wMel*, isolada de *Drosophila melanogaster*, é de particular interesse: além de induzir uma infecção estável em *A. aegypti* e interferir na sua capacidade reprodutiva, afeta consideravelmente sua competência vetorial em relação à transmissão dos vírus da dengue e da febre chikungunya. De fato, *A. aegypti* infectados com *wMel* e posteriormente desafiados com infecção por DENV demonstraram elevada resistência à infecção pelo vírus da dengue, com acentuada redução da carga viral e do percentual de disseminação da infecção; ainda, foi observada redução da prevalência do vírus nas glândulas salivares, e, principalmente, na saliva (WALKER et al., 2011; PACIDÔNIO et al., 2017). Também já foi verificado que a presença de *wMel* reduz a prevalência da infecção e a carga viral de DENV nos ovários do mosquito, o que poderia ter significativo impacto na capacidade de transmissão transovariana (PACIDÔNIO et al.,





2017). Resultados promissores também foram obtidos em relação ao vírus Zika, a partir de observações de que na coinfecção *Wolbachia*/vírus Zika há ausência do vírus na saliva do mosquito, além de menor prevalência e redução da carga viral, levantando a hipótese que a presença da bactéria torna o mosquito resistente ao vírus por bloquear a infecção viral (DUTRA et al., 2016)

Entretanto, apesar dos resultados positivos com o uso de *Wolbachia* como estratégia de controle da transmissão vetorial de arbovírus, os mecanismos que tornam *A. aegypti* permissíveis à infecção por *Wolbachia*, bem como as vias pelas quais a bactéria interfere na infecção viral no mosquito, permanecem essencialmente desconhecidos.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na ausência de métodos diretos para combater e eliminar a circulação dos arbovírus envolvidos na etiologia da dengue, zika, e da febre Chikungunya, as estratégias de controle voltam-se ao mosquito vetor, *A. aegypti*. Contudo, apesar da variedade de estratégias em uso, nenhuma é eficaz quando utilizada isoladamente. Assim, o conceito de manejo integrado – o uso sincronizado de métodos mecânicos, químicos e biológicos – deve ser visto como essencial para o combate ao vetor, e às doenças a ele associadas.

REFERÊNCIAS

- BÄCK, A. T.; LUNDKVIST, Å. Dengue viruses - an overview. **Infection Ecology & Epidemiology**, v. 3, p. 19839, 2013.
- BESERRA, E. B. et al. Ciclo de vida de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera, Culicidae) em águas com diferentes características. **Iheringia. Série Zoologia**, v. 99, p; 281-285, 2009.
- BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 4, p. 279-293, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de Contingência Nacional para Epidemias de Dengue** – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.





- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue** – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico** - Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52 de 2018. V. 50, n. 4, 2019.
- DAVID, M. R.; LOURENCO-DE-OLIVEIRA, R.; FREITAS, R. M. Container productivity, daily survival rates and dispersal of *Aedes aegypti* mosquitoes in a high-income dengue epidemic neighbourhood of Rio de Janeiro: presumed influence of differential urban structure on mosquito biology. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, p. 927–932, 2009.
- DICK, G. W. A.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 46, p. 509–520, 1952.
- DUTRA, H. L. C. et al. *Wolbachia* blocks currently circulating Zika virus isolates in brazilian *Aedes aegypti* mosquitoes. **Cell Host & Microbe**, v. 19, p. 771-774, 2016.
- FERNÁNDEZ, E.A. et al. Trial of a community-based intervention to decrease infestation of *Aedes aegypti* mosquitoes in cement washbasins in El Progreso, Honduras. **Acta Tropica**, v.70, n. 2, p. 171-183, 1998.
- FOCKS, D. A. et al. Dynamic life table model for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): analysis of the literature and model development. **Journal of Medical Entomology**, v. 30, p. 1003–1017, 1993.
- HALSEY, E. S. et al. Correlation of serotype-specific dengue virus infection with clinical manifestations. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 6:e1638, 2012.
- HOLMES, E. C. Molecular epidemiology and evolution of emerging infectious diseases. **British Medical Bulletins**, v. 54, n. 3, p. 533-43, 1998.
- JEFFRIES, C. L.; WALKER, T. *Wolbachia* biocontrol strategies for arboviral diseases and the potential influence of resident *Wolbachia* strains in mosquitoes. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 3, p. 20–25, 2016.
- KINDHAUSER, M. K. et al. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. **Bulletin of the World Health Organ**, v. 94, p. 675–686, 2016.
- LIMA, E.P.; GOULART, M. O.; ROLIM-NETO, M. L. Meta-analysis of studies on chemical, physical and biological agents in the control of *Aedes aegypti*. **BMC Public Health**, v. 4, n. 15, p. 858, 2015.





- LOWE, R. et al. The Zika Virus Epidemic in Brazil: From Discovery to Future Implications. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 1, p. 96, 2018.
- NELSON, Michael J. ***Aedes aegypti: biology and ecology***. Pan American Health Organization. Ref: PNSP/ 86-64, 1986. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/28514>>. Acesso em: 14 mar. 2021.
- NUNES, M. R. T. et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**, v. 30, n. 13, p. 102, 2015.
- O'NEIL, Scott L. The use of *Wolbachia* by the world mosquito program to interrupt transmission of *Aedes aegypti* transmitted viruses. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1062, p. 355-360, 2018.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). **Documento operacional para a execução do manejo integrado de vetores adaptado ao contexto das Américas**. Washington, D.C.: OPAS, 2019. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/51762>>. Acesso em: 14 mar. 2021.
- PACIDÔNIO, E. C. et al. The impact of *Wolbachia* infection on the rate of vertical transmission of dengue virus in Brazilian *Aedes aegypti*. **Parasites & Vectors**, v. 10, n.1, p. 296, 2017.
- POWELL, J. R. Mosquito-Borne Human Viral Diseases: Why *Aedes aegypti*? **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 98, n. 6, p. 1563-1565, 2018.
- RITCHIE, S. A. Dengue vector bionomics: why *Aedes aegypti* is such a good vector. In: GUBLER, D. (Ed.) **Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever**. 2nd ed. Oxfordshire, United Kingdom: CAB International, 2014. p.455–480.
- ROPER, A. H. The Guillain–Barré Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 326, p. 1130-1136, 1992.
- SALLES, T. S. et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. **Parasites & Vectors**, v. 11, p. 264, 2018.
- SCHNETTLER E. et al. *Wolbachia* restricts insect-specific flavivirus infection in *Aedes aegypti* cells. **Journal of General Virology**, v. 97, p. 3024-3029, 2016.
- SILVA, N. M. et al. **Chikungunya surveillance in Brazil: challenges in the context of Public Health**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 27, n.3, e2017127, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222018000300301&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 14 mar. 2021.





- SILVA, J. J.; MENDES, J.. Susceptibility of *Aedes aegypti* (L) to the insect growth regulators diflubenzuron and methoprene in Uberlândia, State of Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 6, p. 612-616, 2007.
- SINGH R. K. et al. Prevention and Control Strategies to Counter Zika Virus, a Special Focus on Intervention Approaches against Vector Mosquitoes-Current Updates. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 87, 2018.
- SINKINS, S. P. *Wolbachia* and cytoplasmic incompatibility in mosquitoes. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, v. 34, p. 723–729, 2004.
- SIM, S.; JUPATANAKUL, N.; DIMOPOULOS, G.. Mosquito immunity against arboviruses. **Viruses**, v. 6, p. 4479–4504, 2014.
- TEIXEIRA, M. G. et al. The Epidemic of Zika Virus-Related Microcephaly in Brazil: Detection, Control, Etiology, and Future Scenarios. **American Journal of Public Health**, v. 106, p. 601-605, 2016.
- TUN-LIN, W.; KAY, B. H.; BARNES, A. Understanding productivity, a key to *Aedes aegypti* surveillance. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 53, p. 595–601, 1995.
- VALLE, D.; BELINATO, T. A.; MARTINS, A. J. Controle químico de *Aedes aegypti*, resistência a inseticidas e alternativas. In: VALLE, D.; PIMENTA, D. N.; CUNHA, R. V. **Dengue Teorias e Práticas**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2015.
- VALLE, D. et al. Resistance to temephos and deltamethrin in *Aedes aegypti* from Brazil between 1985 and 2017. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, e180544, 2019.
- WALKER, T. et al. The wMel *Wolbachia* strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. **Nature**, v. 476, p. 450–453, 2011.
- WEAVER, S. C.; FORRESTER, N. L. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. **Antiviral Research**, v. 120, p. 32-39, 2015.
- WERREN, J. H.; BALDO, L.; CLARK, M. E. *Wolbachia*: Master manipulators of invertebrate biology. **Nature Reviews Microbiology**, v. 6, p. 741-751, 2008.
- WESTAWAY, Edwin G et al. Flaviviridae. **Intervirology**, v. 24, n. 4, p. 183-92, 1985.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dengue vaccine: WHO position paper - July 2016. **Weekly Epidemiological Record**, v.91, p.349–364, 2016.
- ZARA, A. L. S. A. et al. *Aedes aegypti* control strategies: a review. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 391-404, 2016.





CAPÍTULO III

EVOLUÇÃO CRÔNICA DAS MANIFESTAÇÕES REUMÁTICAS DA FEBRE DE CHIKUNGUNYA

Ana Carolina Nogueira Rocha Lima ¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmica do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A febre de Chikungunya é uma arbovirose transmitida aos humanos através dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* contaminados pelo vírus Chikungunya (CHIKV). Após surtos epidêmicos em algumas regiões do mundo, o CHIKV se disseminou pelo globo, sendo o primeiro caso de transmissão autóctone confirmado no Brasil no ano de 2014. Com o aumento dos casos de Chikungunya, observou-se o acometimento de sintomas articulares persistentes em muitos pacientes, aumentando a taxa de morbidade da doença e comprometendo a qualidade de vida dos indivíduos. O objetivo desta pesquisa foi realizar uma revisão de literatura sobre a cronificação da febre de Chikungunya, enfocando nas manifestações clínicas reumáticas, patogênese, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. Foram conduzidas buscas nas bases de dados MEDLINE, LILACS, *ScienceDirect* e no Portal CAPES, resultando na seleção de 24 produções científicas publicadas entre 2010 e 2021, além de publicações do Ministério da Saúde. Verificou-se que a fase crônica corresponde ao terceiro estágio da doença. Alguns mecanismos de patogênese são propostos para explicar como ocorre a cronificação dos sintomas articulares. Também foram identificadas condições dos pacientes que podem aumentar o risco de artropatia secundária à infecção por CHIKV. Ademais, o diagnóstico e os tratamentos farmacológicos e fisioterapêuticos mostraram-se importantes para a melhora do quadro clínico dos pacientes com sintomas reumáticos persistentes. Assim, muitos pacientes precisam de acompanhamento a longo prazo, sendo de grande relevância o conhecimento sobre a fase crônica da Chikungunya para a busca por uma melhor qualidade de vida para estes indivíduos.

Palavras-chave: Febre de Chikungunya. Dor Crônica. Artralgia. Artrite.

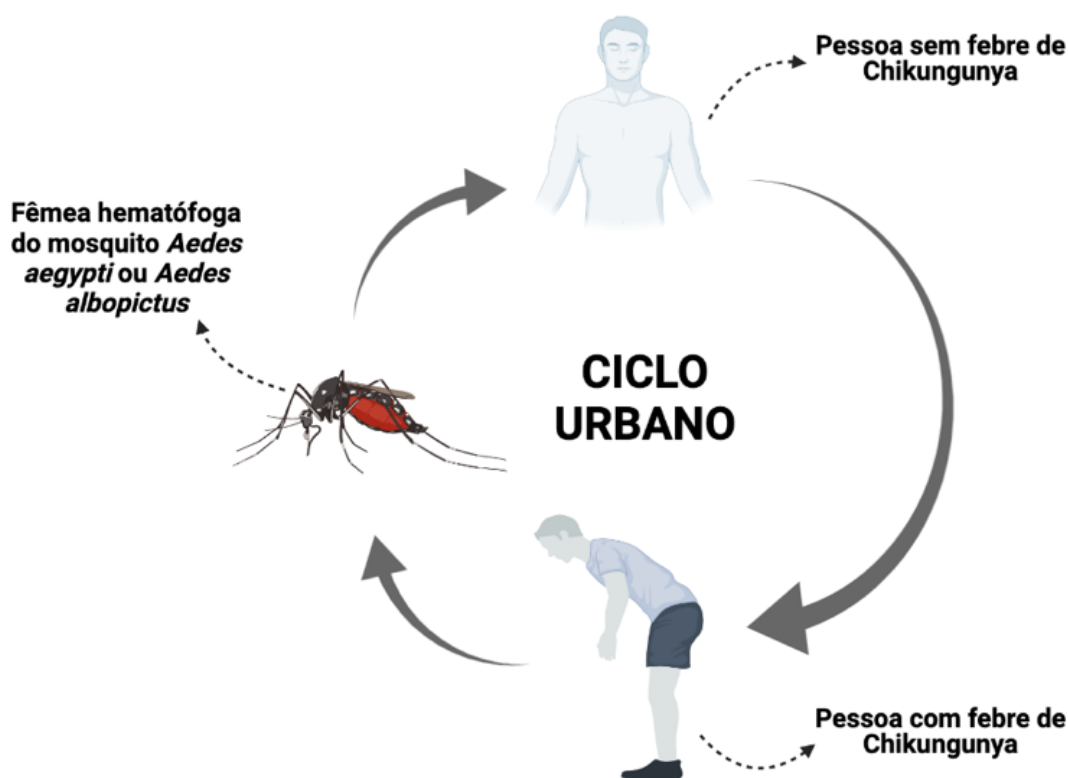
1. INTRODUÇÃO

A febre de Chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), que pertence à família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*, caracterizado como um vírus de RNA de fita simples, positivo e envelopado. O nome da doença, Chikungunya,

tem origem na linguagem Makonde, língua falada por um grupo que vive no sudeste da Tanzânia, local onde o vírus foi isolado pela primeira vez em humanos em 1952, e no norte de Moçambique, e significa "aquilo que se dobra", uma referência à postura encurvada/antálgica de pacientes que sofrem com fortes dores articulares (artralgia).

A transmissão urbana do vírus para os humanos ocorre através da picada de fêmeas hematófagas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* infectadas pelo CHIKV (Figura 1) (EDINGTON; VARJÃO; MELO, 2018; KUCHARZ; CEBULA-BYRSKA, 2012; MARQUES et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2017).

Figura 1 – Ciclo de transmissão urbana da febre de Chikungunya.



Fonte: Autoria própria.

Depois do primeiro surto epidêmico de febre de Chikungunya na África Oriental em 1952, a doença se espalhou para outros países africanos, para a região do Oceano Índico e para os continentes asiático e europeu, locais onde causou novos surtos epidêmicos intermitentes. Em 2013, foi detectado o primeiro caso autóctone de



Chikungunya em uma ilha no Caribe e, em seguida, o CHIKV se disseminou por todo o continente americano. No ano seguinte, em 2014, foi confirmada a transmissão autóctone no Brasil nas regiões Norte (Amapá) e Nordeste (Bahia) e, atualmente, todos os estados brasileiros já registraram episódios de casos autóctones. Nesse contexto, todas as regiões do país estão sujeitas à ocorrência de epidemias de febre de Chikungunya, devido à existência de uma alta densidade do vetor, de indivíduos susceptíveis e de uma grande circulação de pessoas em áreas endêmicas (AMARAL; BILSBORROW; SCHOEN, 2020; EDINGTON; VARJÃO; MELO, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2017; SILVA et al., 2018).

Os sinais e sintomas iniciais da Chikungunya nos humanos são, no geral, inespecíficos e clinicamente similares às outras arboviroses, como Dengue e Zika, visto que os pacientes normalmente apresentam febre de início agudo, fadiga, dores articulares e musculares, cefaleia, calafrio, tontura, náusea, exantema e dor retro-orbitária. Apesar do quadro clínico semelhante às outras duas arboviroses, a febre de Chikungunya geralmente se diferencia por causar, com frequência, dores articulares intensas e persistentes nos pacientes (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2017; SILVA et al., 2018).

Cerca de 60% das pessoas infectadas pelo CHIKV podem evoluir para a fase crônica da doença, permanecendo com sintomas como artralgia e artrite, por mais de três meses. Essa cronificação da Chikungunya eleva a taxa de morbidade dessa arbovirose, pois diminui a qualidade de vida dos indivíduos e reduz a produtividade, tornando-se, em muitos casos, uma doença incapacitante (EDINGTON; VARJÃO; MELO, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2017; SILVA et al., 2018).

Diante do risco de cronificação da febre de Chikungunya, essa pesquisa bibliográfica teve como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca da evolução das manifestações clínicas reumáticas da infecção por CHIKV para a fase crônica, procurando elucidar sobre quais são os grupos com maior risco e como é feito o diagnóstico e o tratamento desta condição clínica.





2. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica apresentada na forma de revisão narrativa. Para tal, foram conduzidas buscas de produções científicas sobre a temática proposta nas bases de dado MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e *ScienceDirect* e no Portal de Periódicos CAPES (Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), utilizando os seguintes descritores: "Febre de Chikungunya"; "Dor Crônica"; "Artralgia"; "Artrite"; e os seus correspondentes em inglês. Os critérios de inclusão definidos foram produções científicas com temática similar ao assunto desta revisão bibliográfica, nos idiomas português, inglês e espanhol, e publicadas entre os anos de 2010 a 2021. Foram excluídos os artigos em duplicata e aqueles que não preencheram as exigências de inclusão. A partir desses parâmetros, a pesquisa resultou na seleção de 24 artigos e de uma tese de doutorado. Além disso, duas publicações retiradas da Biblioteca Virtual do Ministério da Saúde foram usadas na elaboração desta revisão.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Espectro clínico da febre de Chikungunya

O período médio de incubação do CHIKV varia de 3 a 7 dias e a viremia, presença do vírus no sangue, perdura por até dez dias após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas (HUA; COMBE, 2017; OLIVEIRA et al., 2021). A infecção é sintomática na maioria dos casos (mais de 80% dos indivíduos infectados) e pode evoluir em três fases: aguda (duração de 7 a 14 dias), subaguda (duração de até 3 meses) e crônica (persistência dos sintomas por mais de 3 meses) (MARQUES et al., 2017). No geral, a febre de Chikungunya é menos letal do que outras arboviroses, como a dengue, no entanto, é uma doença que possui uma alta morbidade (KOHLETER et al., 2018).

A fase aguda nos pacientes com Chikungunya é caracterizada por febre alta repentina (geralmente maior que 39°C), erupção cutânea (exantema), dor intensa nas articulações, artrite, mialgia, cefaleia, fadiga, náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, dor nas costas, conjuntivite e linfadenopatia (HUA; COMBE, 2017; MARQUES et al.,



2017). As erupções cutâneas são normalmente maculopapulares e envolvem as extremidades e o tronco, e, às vezes, atingem as regiões plantar, palmar e facial. Os sintomas articulares são simétricos, poliarticular e geralmente envolvem os membros inferiores e superiores, e podem ser acompanhados de edema, que está associado, frequentemente, com tenossinovite (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2014).

Após a fase aguda, primeiros dez dias, a maior parte dos pacientes sentirá uma melhora no quadro clínico, devido à infecção aguda ter sido controlada pela resposta imune, o que diminui a viremia e a replicação viral. Entretanto, em alguns casos, o CHIKV pode persistir em tecidos-alvo, o que caracteriza a fase subaguda (KOHLENER et al., 2018). Nesse estágio, os sintomas articulares/reumáticos são predominantes, logo, os pacientes comumente apresentam poliartrite distal, persistência ou aumento da dor em articulações e ossos previamente acometidos e tenossinovite hipertrófica subaguda em punhos e tornozelos. Além disso, muitos pacientes reclamam de sintomas depressivos e astenia (MARQUES et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2014).

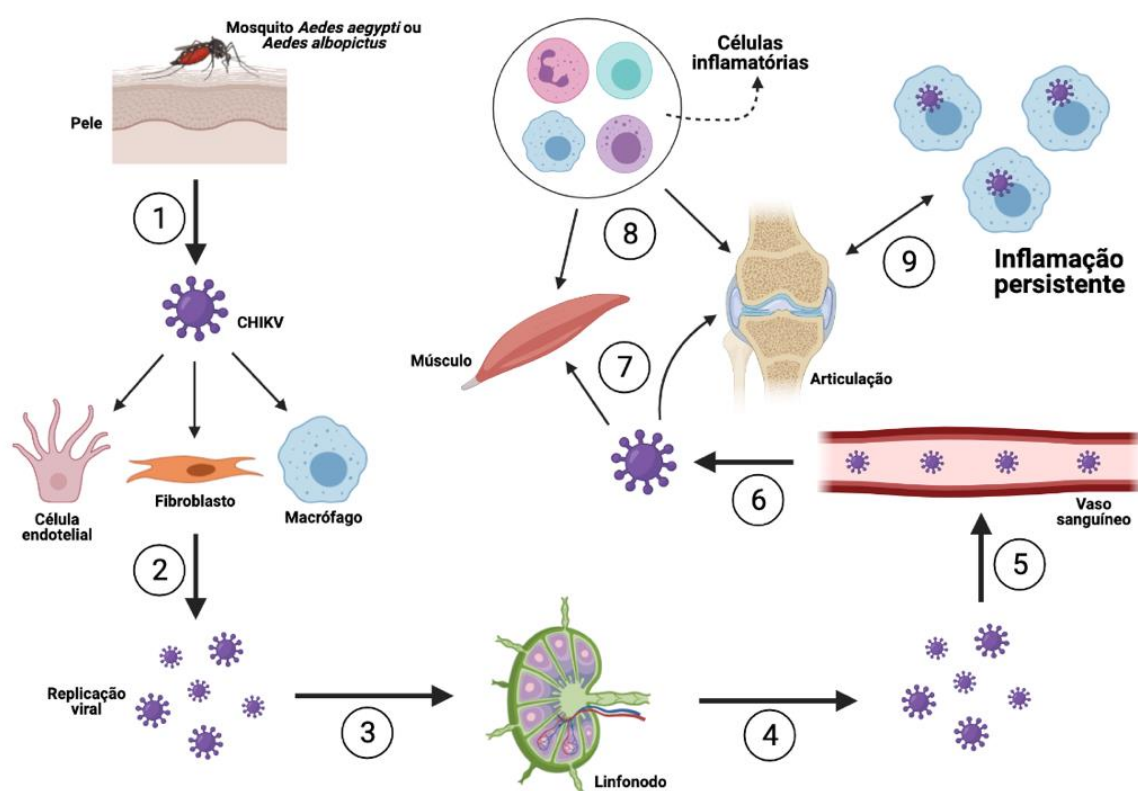
Se os sintomas da fase subaguda não melhorarem em até três meses, os pacientes entram na fase crônica, que pode durar anos. Esse estágio é caracterizado pela permanência ou pela recidiva, com intervalos que variam de semanas a anos, dos sintomas articulares, que nessa fase são conhecidos como distúrbios musculoesqueléticos ou reumatismo inflamatório crônico, devido à persistência do vírus Chikungunya nas articulações (AALST et al., 2017; HUA; COMBE, 2017; KOHLER et al., 2018). As manifestações clínicas mais comuns da infecção crônica por CHIKV são artralgia, normalmente o acometimento é poliarticular e simétrico e ocorre nas mesmas articulações acometidas durante as fases agudas, rigidez matinal e edema articular, e artrite crônica, geralmente simétrica e semelhante à artrite reumatoide. Além dos sintomas articulares, a tenossinovite também é uma característica comum. A fase crônica é a principal responsável pela diminuição da qualidade de vida dos pacientes e pode chegar a ocorrer em mais de 70% dos casos, tornando a Chikungunya uma doença altamente incapacitante (HUA; COMBE, 2017; MARQUES et al., 2017; MURILLO-ZAMORA et al., 2017). Ademais, no continente americano, a incidência de dor articular crônica e artrite em pessoas infectadas pelo CHIKV ocorre em cerca de 52% dos casos (EDINGTON; VARJÃO; MELO, 2018).



3.2. Patogênese da fase crônica

Após o CHIKV ser inoculado na pele do ser humano pela picada do mosquito infectado, o vírus penetra nos capilares subcutâneos e infecta macrófagos, fibroblastos e células endoteliais. Uma intensa replicação viral ocorre nessas células e, em seguida, acontece a disseminação, por drenagem, do vírus para os órgãos linfoides secundários próximos ao local de inoculação, como linfonodos. Nos gânglios linfáticos há um aumento da reprodução viral e os vírus vão migrar, por via hematogênica, para os órgãos-alvo, como músculos e articulações. Nesses tecidos, ocorre novamente replicação viral e há uma intensa infiltração de linfócitos, células NK, neutrófilos e macrófagos, o que dá início a resposta inflamatória nos tecidos-alvo (Figura 2) (ASSUNÇÃO-MIRANDA; CRUZ-OLIVEIRA; DA POIAN, 2013; KOHLER et al., 2018; MARQUES et al., 2017).

Figura 2 – Inoculação, disseminação, penetração e persistência do CHIKV nos órgãos-alvo.



Fonte: Autoria própria.



Durante a inoculação, a disseminação e a penetração do CHIKV nos órgãos-alvo, também ocorre a indução da resposta imune inata, que está associada com a viremia e com a fase aguda, e é seguida pela resposta imune adaptativa/celular. O sistema imune estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interferon-alfa, interleucinas, quimiocinas e fatores de crescimento (CASTRO; LIMA; NASCIMENTO, 2016; MARQUES et al., 2017).

Nesse contexto, a fisiopatologia da fase crônica da febre de Chikungunya ainda não é totalmente compreendida. No entanto, alguns métodos já foram propostos, e o principal é o que sugere que a desregulação dos mecanismos de controle do processo inflamatório está envolvida na cronicidade da doença. Essa desregulação é causada pela persistência do CHIKV ou do RNA viral no interior de macrófagos teciduais (Figura 2 - número 9), e isso está relacionado com a saída precoce do CHIKV do interior dos monócitos e consequente relocação nos macrófagos sinoviais. Logo, pacientes com reumatismo inflamatório crônico geralmente vão apresentar IgM específica para o vírus Chikungunya persistente, visto que está acontecendo uma exposição contínua do antígeno viral (CASTRO; LIMA; NASCIMENTO, 2016; COUDERC; LECUIT, 2015; MARQUES et al., 2017). Além de imunoglobulina, pacientes na fase crônica também podem apresentar níveis altos de interleucina 6 (IL-6), o que está relacionado com a infecção de osteoblastos. Ademais, a resposta inflamatória da infecção por CHIKV nas articulações durante a fase crônica é semelhante à da artrite reumatoide, visto que apresenta um padrão similar de infiltração de leucócitos, produção de citocinas e ativação do sistema complemento (COUDERC; LECUIT, 2015). Portanto, alguns modelos experimentais sugerem que a patogenicidade da fase crônica da Chikungunya é resultado da combinação de dano celular e tecidual direto, provocado pela reprodução viral, e indireto, causado pela ativação da resposta imune nos tecidos-alvo (MARQUES et al., 2017).

Outros estudos sugerem que a patogenicidade da persistência do vírus Chikungunya nos tecidos associados às articulações está relacionada com o escape do CHIKV das respostas das células T CD8⁺ (células críticas para o controle e eliminação de infecções virais), o que significa que o vírus não consegue ser eliminado pela resposta imune celular. Esses estudos descobriram que os linfócitos T CD8⁺ específicos para os





antígenos do CHIKV estão aumentados na circulação em pacientes com manifestações reumáticas crônicas e aceleram a destruição do vírus Chikungunya apenas no tecido linfóide, mas não nos tecidos associados às articulações, logo, a carga viral nesses tecidos não é afetada (DAVENPORT et al., 2020; HUA; COMBE, 2017).

Outros estudos propuseram que o mimetismo molecular entre o CHIKV e os componentes do hospedeiro é um mecanismo possível para as manifestações artríticas crônicas. O mimetismo molecular significa que o vírus tem epítomos de reação cruzada com proteínas próprias do hospedeiro, e é um dos principais mecanismos responsáveis pela indução de doenças autoimunes, visto que pode ativar células T autorreativas no sistema imunológico do hospedeiro. Esses estudos sugeriram que o mimetismo molecular é responsável pelos sintomas crônicos nos casos em que o CHIKV não é detectável no tecido sinovial e investigaram o mimetismo molecular por meio da identificação de regiões homólogas entre a glicoproteína E1 do vírus Chikungunya e várias proteínas humana. O resultado dos estudos revelou que existe uma homologia de quatro aminoácidos consecutivos entre a glicoproteína E1 de CHIKV e a molécula HLA-B27, que é uma molécula associada à patogênese da artrite autoimune (MALVY et al., 2009; REDDY et al., 2017).

É importante ressaltar que a clínica da artrite secundária à Chikungunya crônica é bastante semelhante à artrite reumatoide. Essas doenças apresentam as seguintes características em comum: poliartrite simétrica geralmente de pequenas articulações, como as metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e as articulações do punho, joelho e tornozelo; edema articular; tendinite; sinovite; artralgia; mialgia; fadiga; rigidez matinal; derrames articulares; erosões ósseas; em alguns casos, problemas de memória e depressão; e altos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas 6 e 17 (IL-6 e IL-17), fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e interferon alfa (IFN- α) (AMARAL; BILSBORROW; SCHOEN, 2020).

3.3. Fatores de risco associados com a cronificação da febre de Chikungunya

Algumas condições estão relacionadas com o aumento do risco de ocorrência de manifestações articulares crônicas na infecção por vírus Chikungunya. Os pacientes que têm sintomas a longo prazo, quando comparados com os pacientes que tiveram uma





recuperação total da febre de Chikungunya, geralmente têm idade igual ou superior a 40 anos, têm história pessoal de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes mellitus e hipertensão arterial, e apresentam dor articular autorreferida três meses após a infecção. Além disso, algumas manifestações que ocorrem na fase aguda, como febre, sintomas gastrointestinais e dor articular em oito ou mais articulações, estão relacionadas com o aumento do risco de cronificação da Chikungunya (MURILLO-ZAMORA et al., 2018; GOUPIL; MORES, 2016).

Alguns estudos relatam um risco aumentado de doença crônica em mulheres e associam a doença articular pré-existente, como osteoartrite, artrite reumatoide e espondiloartrite, à elevação da susceptibilidade de desenvolvimento de artrite crônica relacionada com o CHIKV (HUA; COMBE, 2017; KOHLER et al., 2018; GOUPIL; MORES, 2016). Outros estudos mostram que níveis baixos de creatinina, viremia muito alta durante a fase aguda e persistência de IgM positivo também são fatores de risco para o desenvolvimento da fase crônica da Chikungunya. Esses estudos também revelam que as manifestações reumáticas crônicas são as principais responsáveis pela diminuição da qualidade de vida dos pacientes, visto que a artropatia secundária à infecção por CHIKV é, muitas vezes, uma doença incapacitante; e salientam que a cronificação da febre de Chikungunya é um problema de saúde pública em muitos países do terceiro mundo, devido à maior ocorrência de epidemias e à situação econômica dessas nações (CAICEDO-OCHOA et al., 2018; ELSINGA et al., 2017; WIN et al., 2010).

3.4. Fase crônica: diagnóstico e tratamento

Alguns estudos recomendam que os pacientes que apresentam algum fator de risco para o desenvolvimento das manifestações reumáticas crônicas tenham o diagnóstico de febre de Chikungunya confirmado desde a fase aguda, principalmente nos locais onde ocorrem epidemias dessa doença, visto que é importante definir estratégias de saúde pública; e nas regiões onde as arboviroses são endêmicas, para fazer o diagnóstico diferencial. Nesse contexto, é indicado a realização de testes de sorologia a partir do décimo dia do início dos sintomas (técnica de ELISA - do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* - de imunoglobulinas M e G - IgM e IgG - específicas para CHIKV) e de testes moleculares de detecção do RNA genômico viral





(reação em cadeia da polimerase quantitativo em tempo real de transcrição reversa - RT-qPCR). Além disso, pode ser feito o isolamento do vírus em amostras de soro na fase aguda, no entanto, esse método não é muito aplicado na prática clínica (MARQUES et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2014). Ademais, um estudo realizado durante uma epidemia relatou que o aumento nos níveis de ferritina no período da fase aguda da febre de Chikungunya predispôs os pacientes à progressão crônica da doença, o que sugere que a hiperferritinemia pode servir como um potencial marcador de prognóstico para cronificação dos sintomas articulares da infecção por CHIKV, no entanto, mais estudos ainda precisam ser realizados (ANFASA, et al., 2017).

Quando os pacientes já estão na fase crônica é importante fazer a solicitação da sorologia para averiguar se existe a persistência de IgM. Nessa fase, também devem ser realizados exames de rotina, como hemograma, e provas de atividade inflamatória, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), que geralmente estão com níveis aumentados nos pacientes com artropatia secundária à infecção por CHIKV. Essas taxas também estão elevadas em pacientes com outras doenças articulares, principalmente artrite reumatoide, por isso, em alguns casos, também é necessário que seja feita a solicitação de autoanticorpos, como fator reumatoide (FR), fator antinúcleo (FAN) e anticorpo antiptéideo citrulinado (ACPA), para que possa ser feito o diagnóstico diferencial (GOUPIL; MORES, 2016; MARQUES, et al., 2017).

Em relação aos exames de imagens, na fase crônica da infecção por CHIKV é indicado a realização de radiografia simples para avaliar a situação estrutural das articulações e os danos preexistentes. Esse exame pode mostrar algumas mudanças ósseas, como erosões e redução do espaço articular. Além disso, a ressonância magnética pode ser indicada em alguns casos de pacientes na fase crônica e derrame articular, inflamação periosteal e sinovite são exemplos de possíveis achados encontrados nesse exame. Ademais, durante as fases aguda e subaguda, é recomendado que pacientes com algum fator de risco de cronificação das manifestações articulares da Chikungunya realizem ultrassonografia musculoesquelética, para avaliar a intensidade do processo inflamatório e selecionar os pacientes que vão precisar ser monitorados. A ultrassonografia também pode ser realizada no período da fase crônica,





logo, esse exame de imagem é o único que pode ser feito em qualquer estágio da doença (GOUPIL; MORES, 2016; MARQUES et al., 2017; MOGAMI, et al., 2017).

Na atualidade, ainda não existem modalidades de tratamento específicas recomendadas para a doença crônica induzida pelo CHIKV, mas algumas terapias têm mostrado uma melhora nos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, como a artralgia e a artrite crônica têm semelhança com outras enfermidades reumáticas, alguns medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs), principalmente o metotrexato (MTX), têm sido utilizados e têm apresentado melhora no quadro clínico dos pacientes (GOUPIL; MORES, 2016; SALES et al., 2018). Outro medicamento que tem sido utilizado no tratamento da fase crônica é a ribavirina, uma droga antiviral, no entanto ainda é necessário fazer mais estudos com esse fármaco, apesar de muitos pacientes que participaram de um estudo que testou essa droga ter relatado melhora da dor (SALES, et al., 2018). Outrossim, o uso de cloroquina, um fármaco antimalárico, já foi indicado como eficaz no tratamento da artrite crônica por CHIKV, no entanto, estudos clínicos mais recentes mostraram que esse medicamento não oferece benefício na terapia das manifestações reumáticas (GOUPIL; MORES, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2014).

Além disso, na fase crônica da febre de Chikungunya é recomendado o uso de analgésicos para alívio da dor. A utilização de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) também pode ser indicada nos casos de pacientes que apresentam dor refratária com ou sem manifestações inflamatórias, mas é preciso observar o quadro clínico, as contraindicações e a resposta terapêutica. Ademais, caso os pacientes não respondam a terapia com o último fármaco citado, é recomendado o uso de corticosteroides, como prednisona, em doses baixas. A retirada desse medicamento deve ser feita de forma lenta e gradual para diminuir os riscos de recidiva dos sintomas articulares (MARQUES et al., 2017; SALES, et al., 2018).

Além do tratamento farmacológico, abordagens fisioterapêuticas são recomendadas para os pacientes que apresentam manifestações reumáticas persistentes da Chikungunya. Nessa perspectiva, recursos terapêuticos, como sessões de ultrassom contínuo que transmite calor por conversão, laser infravermelho de baixa intensidade e eletroterapia (estimulação elétrica nervosa transcutânea - TENS),





proporcionam a redução da inflamação, da dor e da rigidez articular. Além disso, após as intervenções fisioterapêuticas, pacientes relataram melhoria na qualidade de vida, visto que ocorreu melhora da força e flexibilidade e redução da dor, um dos principais sintomas capazes de impactar negativamente no bem-estar de um indivíduo, pois limita o desempenho das atividades e aumenta os riscos de estresse e isolamento social. Entretanto, mais pesquisas com esse assunto precisam ser realizadas para possibilitar a associação entre a terapêutica aplicada e a resolução dos casos de sintomas articulares na fase crônica (OLIVEIRA et al., 2021; RIBEIRO et al., 2016). Além da fisioterapia, movimentos e exercícios moderados também tendem a melhorar a rigidez articular e a dor, porém exercícios intensos podem piorar os sintomas (CASTRO; LIMA; NASCIMENTO, 2016).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disseminação do vírus Chikungunya e o aumento do número de epidemias têm mostrado que a infecção causada por CHIKV, apesar de ter um baixo índice de letalidade, apresenta uma elevada taxa de morbidade, devido aos casos dos pacientes que evoluem para a fase crônica da doença. Essa situação já se transformou em um problema de saúde pública em alguns países, especialmente nos que têm uma ampla circulação dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, que é o caso do Brasil.

Nesse cenário, os indivíduos que persistem com as manifestações reumáticas por mais de três meses têm, normalmente, uma baixa qualidade de vida, pois as dores articulares são intensas e incapacitantes, o que mostra a necessidade de acompanhamento a longo prazo desses casos de cronificação da enfermidade pelos setores de saúde. Além disso, a co-circulação de outras arboviroses com quadro clínico similar à fase aguda da febre de Chikungunya revela que é preciso ter uma maior atenção no momento do diagnóstico, principalmente nos casos dos pacientes que apresentam algum fator de risco para a persistência dos sintomas articulares.

Portanto, o conhecimento dos possíveis mecanismos de patogênese da cronificação da infecção por CHIKV e dos métodos de diagnóstico e tratamento recomendados por alguns estudos já realizados é muito importante para a melhoria da





qualidade de vida dos pacientes que evoluem para o estágio crônico da febre de Chikungunya.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por estar presente em todos os momentos, à professora Tatiana Bachur pela oportunidade, incentivo e orientação, e à minha família e amigos por sempre me apoiarem nos meus sonhos e projetos.

REFERÊNCIAS

- AALST, Mariëlle van et al. Long-term sequelae of chikungunya virus disease: A systematic review. **Travel Medicine and Infectious Disease**, vol. 15, p. 8-22, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893917300042>. Acesso em: 21 de fev. 2021.
- AMARAL, J. Kennedy; BILSBORROW, Joshua B.; SCHOEN, Robert T. Chronic Chikungunya Arthritis and Rheumatoid Arthritis: What They Have in Common. **The American Journal of Medicine**, vol. 133, n. 3, p. e91-e97. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934319309118>. Acesso em: 18 de fev. 2021.
- ANFASA, Fatih et al. Hyperferritinemia is a potential marker of chronic chikungunya: A retrospective study on the Island of Curaçao during the 2014–2015 outbreak. **Journal of Clinical Virology**, vol. 86, p. 31-38, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653216305881>. Acesso em: 26 de fev. 2021.
- ASSUNÇÃO-MIRANDA, Iranaia; CRUZ-OLIVEIRA, Christine; DA POIAN, Andrea T. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of alphavirus-induced arthritis. **BioMed research international**, vol. 2013, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24069610/>. Acesso em: 22 de fev. 2021.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. **Chikungunya: manejo clínico**. Brasília. 2017. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_. Acesso em: 17 de fev. 2021.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. **Preparação e resposta à introdução do Vírus Chikungunya no Brasil: baseado no livro Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya**



en las Américas. Brasília. 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/preparacao_resposta_virus_chikungunya_brasil.pdf. Acesso em: 21 de fev. 2021.

CAICEDO-OCHOA, Édgar Yaset et al. Revisión sistemática sobre factores de riesgo asociados a artralgia persistente en el paciente con fiebre del chikunguña. **Universitas Medica**, vol. 59, n. 2, p. 52-60, 2018. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-995810>. Acesso em: 23 de fev. 2021.

CASTRO, Anita Perpetua Carvalho Rocha de; LIMA, Rafaela Araújo; NASCIMENTO, Jedson dos Santos. Chikungunya: vision of the pain clinician. **Rev. dor**, São Paulo, vol. 17, n. 4, p. 299-302, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132016000400299&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 22 de fev. 2021.

COUDERC, Thérèse; LECUIT, Marc. Chikungunya virus pathogenesis: From bedside to bench. **Antiviral research**, vol. 121, p. 120-131, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26159730/>. Acesso em: 22 de fev. 2021.

DAVENPORT, Bennett J. et al. Chikungunya Virus Evades Antiviral CD8+ T Cell Responses To Establish Persistent Infection in Joint-Associated Tissues. **Journal of virology**, vol. 94, n. 9, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102875/>. Acesso em: 22 de fev. 2021.

EDINGTON, Fernando; VARJÃO, Douglas; MELO, Paulo. Incidence of articular pain and arthritis after chikungunya fever in the Americas: A systematic review of the literature and meta-analysis. **Joint Bone Spine**, vol. 85, n. 6, p. 669-678. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X18301453>. Acesso em: 17 de fev. 2021.

ELSINGA, Jelte et al. Long-term Chikungunya Sequelae in Curaçao: Burden, Determinants, and a Novel Classification Tool. **The Journal of Infectious Diseases**, vol. 216, n. 5, p. 573-581, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28931219/>. Acesso em: 23 de fev. 2021.

GOUPIL, Brad A., MORES, Christopher N. A Review of Chikungunya Virus-induced Arthralgia: Clinical Manifestations, Therapeutics, and Pathogenesis. **The open rheumatology journal**, vol. 10, p. 129-140, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28077980/>. Acesso em: 23 de fev. 2021.

HUA, C., COMBE, B. Chikungunya Virus-Associated Disease. **Current Rheumatology Reports**, vol. 19, n. 69, 2017. Disponível em: <https://doi-org.ez76.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s11926-017-0694-0>. Acesso em: 21 de fev. 2021.



- KOHLER, Liza Ingrid Acha et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com evolução subaguda e crônica de infecção por Chikungunya. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, vol. 16, n. 1, p. 13-17, 2018. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-884985>. Acesso em: 21 de fev. 2021.
- KUCHARZ, Eugene J.; CEBULA-BYRSKA, Ilona. Chikungunya fever. **European Journal of Internal Medicine**, vol. 23, n. 4, p. 325-329. 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620512000337>. Acesso em: 17 de fev. 2021.
- MALVY, Denis et al. Destructive arthritis in a patient with chikungunya virus infection with persistent specific IgM antibodies. **BMC infectious diseases**, vol. 9, n. 200, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20003320/>. Acesso em: 22 de fev. 2021.
- MARQUES, Claudia Diniz Lopes et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1 - Diagnóstico e situações especiais. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, vol. 57, n. 2, p. 421-437, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500416301917>. Acesso em: 19 de fev. 2021.
- MARQUES, Claudia Diniz Lopes et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 2 – Tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, vol. 57, n. 2, p. 438-451, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500416301954>. Acesso em: 26 de fev. 2021.
- MOGAMI, Roberto et al., Chikungunya fever outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Ultrasonographic aspects of musculoskeletal complications. *Journal of Clinical Ultrasound*, vol. 45, n. 1, p. 43-44, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez76.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1002/jcu.22394>. Acesso em: 26 de fev. 2021.
- MURILLO-ZAMORA, Efrén et al. Persistent Arthralgia and Related Risks Factors: A Cohort Study at 12 Months from Laboratory-Confirmed Chikungunya Infection. **Archives of Medical Research**, vol. 49, n. 1, p. 65-73, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0188440918301085>. Acesso em: 23 de fev. 2021.
- MURILLO-ZAMORA, Efrén et al. Persistent arthralgia and related risks factors in laboratory-confirmed cases of Chikungunya virus infection in Mexico. **Revista Panamericana de Salud Pública**, vol. 41, n. 72, 2017. Disponível em:





<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-845699>. Acesso em: 21 de fev. 2021.

OLIVEIRA, Abner Vinícius Rolim de et al. Physiotherapeutic evaluation and intervention proposal on a patient with post-chikungunya chronic arthritis. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, vol. 25, p. 199-204, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1360859220302035>. Acesso em: 21 de fev. 2021.

REDDY, Vijayalakshmi et al. Molecular Mimicry between Chikungunya Virus and Host Components: A Possible Mechanism for the Arthritic Manifestations. **PLoS neglected tropical diseases**, vol. 11, n. 1, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28125580/>. Acesso em: 22 de fev. 2021.

RIBEIRO, Aileciram Monialy Barros Marinho et al. Physiotherapeutic approach on the late phase of chikungunya: a case report. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, vol. 16, n. 1, p. 51-56, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292016000800005&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 26 de fev. 2021.

SALES, Gabriella Maria Pitt Gameiro et al. Treatment of chikungunya chronic arthritis: A systematic review. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, vol. 64, n. 1, p. 63-70, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302018000100063&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 26 de fev. 2021.

SILVA, Monaise Madalena Oliveira et al. **Características clínicas e epidemiológicas associadas à infecção por Dengue, Zika e Chikungunya em Salvador, Bahia**. 2018. Tese de Doutorado. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1005558>. Acesso em: 18 de fev. 2021.

WIN, M. K. et al. Chikungunya fever in Singapore: Acute clinical and laboratory features, and factors associated with persistent arthralgia. **Journal of Clinical Virology**, vol. 49, n. 2, p. 111-114, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653210002714>. Acesso em: 23 de fev. 2021.





CAPÍTULO IV

CONTRIBUIÇÃO DA PROTEÍNA C-REATIVA PARA AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA PRECOCE DA DENGUE

Danrley Oliveira Carneiro ¹

Elaine Campos dos Reis ¹

Matheus Araújo Costa ¹

Wirna Maria Silva Duarte ¹

Walker Nonato Ferreira Oliveira ²

¹ Graduado(a) em Biomedicina. Faculdade Nobre - FAN

² Doutor em Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia - UFBA

RESUMO

Dengue é uma doença infecciosa responsável pela morte de mais de dois milhões de pessoas no mundo anualmente, atingindo principalmente a população de países em desenvolvimento e de clima subtropical e tropical como o Brasil. Existem testes específicos que realizam identificação de anticorpos IgM e IgG contra o vírus da dengue e testes inespecíficos que contribuem no diagnóstico da dengue como o teste de identificação da presença da Proteína C-Reativa (PCR). Este trabalho teve por objetivo avaliar a utilização da determinação de Proteína C-Reativa na triagem de pacientes com suspeita de dengue foi avaliada. Foram utilizadas 60 amostras de uma unidade laboratorial de referência regional divididos em dois grupos: 30 amostras de pacientes que tinham a infecção pelo vírus da dengue confirmada e 30 amostras de pacientes que apresentavam os mesmos sintomas, porém com resultado negativo para dengue. As análises demonstraram que não houve diferença com significância estatística quanto ao aumento da Proteína C-Reativa entre os pacientes com ou sem dengue confirmada, não existindo uma correlação positiva entre eles, sendo assim, a dosagem de Proteína C-Reativa não parece contribuir para uma melhor avaliação de pacientes com dengue ou casos suspeitos, não colaborando para orientação de condutas e por isso não foi apresentado uma relevância significativa realizar o exame PCR como exame de triagem para diagnóstico precoce da dengue em unidades de emergência.

Palavras-chave: Dengue; Proteína C-Reativa; Diagnóstico.

1. INTRODUÇÃO

O vírus da Dengue é um arbovírus pertencente ao gênero Flavivírus, família Flaviviridae, possuindo 4 sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) capazes de causar doença infecciosa. As doenças infecciosas são responsáveis pela morte de mais



de quatorze milhões de pessoas no mundo anualmente, atingindo principalmente a população de países em desenvolvimento e de clima subtropical e tropical, como o Brasil. Mais de dois milhões de pessoas encontram-se em áreas de risco para arboviroses; o alto índice de novos casos tem se tornado uma grande preocupação para as autoridades de saúde pública e para sociedade (BARBOSA *et al.*, 2017; NASCIMENTO *et al.*, 2017; FEITOZ *et al.*, 2017).

Cerca de 50% dos indivíduos com suspeita de infecção pelo vírus da Dengue demonstram características assintomáticas da doença ao procurar atendimento médico e passar por anamnese, e quando a infecção se expressa clinicamente, a sintomatologia clássica é a febre aguda, similar aos do Vírus Influenza. Por se tratar de uma doença com sinais clínicos semelhantes aos de outras viroses, só é computado como caso confirmado de dengue o paciente que apresentar confirmação laboratorial de teste específico, no período não epidêmico (BARBOSA *et al.*, 2017; ARAÚJO *et al.*, 2002).

São classificados como exames específicos aqueles que por comprovação laboratorial, são feitos pelo isolamento do agente ou pelo emprego de métodos sorológicos onde à demonstração da presença de anticorpos circulantes da classe IgG e IgM para o vírus da dengue. Além dos testes específicos existem testes inespecíficos que costumam ser utilizados para avaliação de casos suspeitos como o hemograma, prova do laço, velocidade de hemossedimentação e dosagem de Proteína C-Reativa – PCR (BARBOSA *et al.*, 2017; XAVIER *et al.*, 2014; FIGUEIREDO *et al.*, 1992).

A PCR é produzida pelo fígado em resposta às citocinas inflamatórias IL-1 e IL-6. Do ponto de vista diagnóstico, a PCR é o principal biomarcador da fase aguda de processos inflamatórios e necróticos; o aumento da concentração no sangue tem papel anti-inflamatório e auxilia o sistema imunológico no combate a corpos estranhos. A concentração aumenta de quatro a seis horas após o gatilho inflamatório tendo tempo de duplicação de oito horas, com picos de 36 a 50 horas; apresenta meia vida de 19 horas, principalmente em processos infecciosos de origem bacteriana ou viral. Seu nível é normalizado ao final do processo inflamatório (XAVIER *et al.*, 2014; FIGUEIREDO *et al.*, 1992; BRASIL *et al.*, 2007; LANZIOTTI *et al.*, 2016).

O uso da Proteína C-Reativa como biomarcador diagnóstico é limitado quando se trata de identificar o agente causador da inflamação em curso, sendo assim, para um





diagnóstico preciso, torna-se necessária a interpretação da história clínica do paciente, sinais e sintomas, além de outros exames complementares (BRASIL *et al.*, 2007).

A dosagem de PCR é utilizada desde a década de 1970. Podem ser utilizados o método qualitativo, que indica a presença ou ausência da Proteína C-Reativa através da técnica de aglutinação em látex; método semi-quantitativo, também por utilização de partículas de látex poliestireno sensibilizadas, porém com diluição seriada prévia do soro; e métodos quantitativos que calculam a concentração da proteína por espectrofotometria, por exemplo (LANZIOTTI *et al.*, 2016; XAVIER *et al.*, 2014; FIGUEIREDO *et al.*, 1992; GARCIA *et al.*, 2016).

O objetivo do presente estudo é avaliar a contribuição da pesquisa de PCR na triagem de pacientes com suspeita de Dengue, podendo auxiliar na tomada de decisão de um tratamento adequado de forma mais imediata, uma vez que os exames Imunológicos utilizados atualmente demandam mais tempo e recursos para serem realizados não estando disponíveis na maioria das unidades de emergência.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Amostragem

Foram incluídos 60 pacientes com solicitação de sorologia para dengue e que apresentavam os sintomas clássicos para a infecção viral no Laboratório Municipal de Referência Regional de Serrinha, Bahia, Brasil (LACEN-Serrinha). Os pacientes foram divididos em dois grupos de mesmo tamanho para avaliação semi-quantitativa da PCR, sendo (1) pacientes com sorologia confirmada para dengue, e (2) pacientes com sorologia não confirmada para a mesma doença.

2.2. Dosagem da Proteína C-Reativa

Para a dosagem de Proteína C-Reativa foi seguido o protocolo sugerido pela Bioclin®, empresa fabricante dos Kits de PCR. Para a execução dos testes foram pipetados 25µL de soro dos pacientes e 25µL do PCR Látex em placas de fundo escuro e homogeneizadas durante dois minutos. Após esse tempo observou-se a formação de aglutinação das partículas de látex, que é o indicador de positividade para presença de Proteína C-Reativa em concentração maior que 6 mg/dL. Após a interpretação dos





resultados, todos os exames positivos foram diluídos seguindo a técnica de diluição seriada, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32 etc, utilizando solução fisiológica (NaCl 0,9%). Assim os resultados das titulações foram expressos pelo fator de diluição final multiplicado por 6 e foram encontradas as concentrações em mg/dL.

2.3. Análise estatística

Foram utilizados como ferramentas de apoio os softwares Microsoft Word 2010 e Microsoft Excel 2010 para organização dos resultados obtidos e confecção das tabelas e gráficos. Para análise estatística, utilizou-se o software SigmaPlot versão 14.0, onde foi avaliado o coeficiente de correlação de postos pelo método de Spearman para verificar se existem diferenças significativas entre os resultados obtidos. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

2.4. Comitê de Ética em Pesquisa

O protocolo do estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa-CEP da Faculdade Nobre de Feira de Santana (FAN), sob o Certificado de Apresentação e Apreciação Ética - CAAE de número 79633317.1.0000.5654, o qual se avaliou de forma prospectiva e por conveniência, o uso do exame PCR em pacientes com suspeita de infecção por Dengue.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Aspectos clínicos dos grupos avaliados

A amostragem foi constituída por 60 pacientes, sendo 42 mulheres e 18 homens com idade média de 38 anos (4-86 anos) como mostra a Tabela 1. Os pacientes apresentavam em média 18 dias desde o início dos sintomas. Alguns dos pacientes procuraram o serviço com apenas 1 dia de infecção, enquanto outros, procuraram o serviço após 3 meses.

Tabela 1 – Aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes com suspeita e confirmados para Dengue.

Média da idade (anos)	38,5 (4-86) anos
Pacientes sexo feminino	N = 42
Pacientes sexo masculino	N= 18





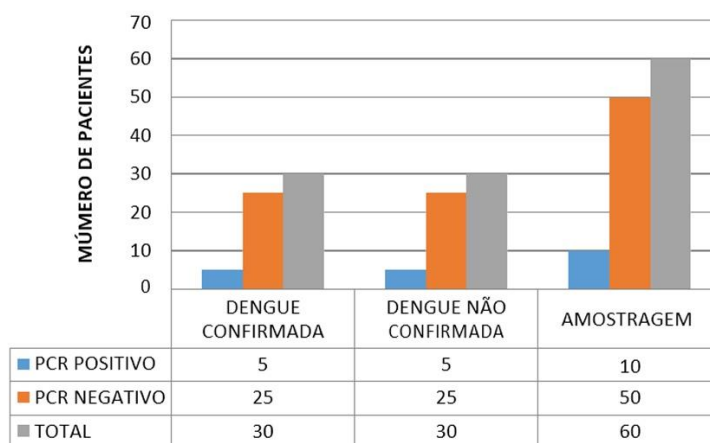
Média de dias de sintomas	18 (1-90) dias
Dengue positivo	N = 30
Dengue negativa	N = 30
Pcr positivo	N = 10

Fonte: Autoria própria.

3.2. Avaliação da Proteína C-Reativa

Após a realização dos testes não foi verificada diferença significativa quanto ao aumento de PCR entre os grupos avaliados: dos 30 pacientes com dengue confirmada, 5 apresentaram PCR reagente e o mesmo número foi encontrado entre os 30 pacientes com sintomas de infecção viral, mas com resultado negativo para dengue (Gráfico 1).

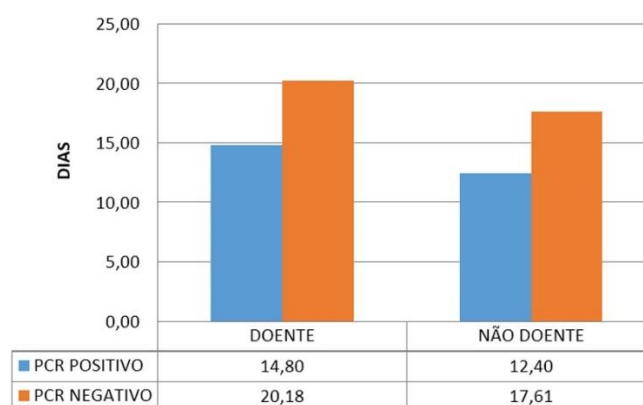
Gráfico 1 – Quantificação das amostras de acordo com os resultados após realização do PCR.



Fonte: Autoria própria.

Visto que a Proteína C-Reativa funciona como indicador de fase aguda, avaliamos a correlação dela com a média de dias de sintomas dos subgrupos: Dengue confirmado com PCR positivo; Dengue confirmado e PCR negativo; PCR positivo e Dengue não reagente; PCR negativo e Dengue não reagente (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Representação das médias de dias em função dos resultados de PCR nas amostras reagentes e não reagentes para Dengue



Fonte: Autoria própria.

No subgrupo Dengue confirmado e PCR positivo, a correlação entre infecção e resultado do exame foi de 14.8 dias. O subgrupo PCR negativo e Dengue confirmado a correlação entre ambos foi de 20.1 dias. No subgrupo PCR positivo e não reagente para Dengue a correlação foi de 12.4 dias e por fim o subgrupo que ambos os exames deram negativo a correlação entre ambos foi de 17.6 dias.

A análise estatística feita através do SigmaPlot 14.0 não apontou quaisquer correlações estatisticamente significativas entre os parâmetros analisados. Os valores de P podem ser observados na tabela 2.

Tabela 2 – Resultados obtidos após análise não paramétrica pelo coeficiente de correlação de postos de Spearman.

CORRELAÇÃO ENTRE RESULTADO PARA DENGUE (REAGENTE / NÃO REAGENTE) E RESULTADO DA PCR (POSITIVO / NEGATIVO)	
Coeficiente de Correlação 0,0635	P = 0,598
CORRELAÇÃO ENTRE INÍCIO DOS SINTOMAS PARA PACIENTES COM DENGUE CONFIRMADA E RESULTADO DA PCR (POSITIVO / NEGATIVO)	
Coeficiente de Correlação 0,0207	P = 0,912
CORRELAÇÃO ENTRE INÍCIO DOS SINTOMAS PARA PACIENTES SEM DENGUE E RESULTADO DA PCR (POSITIVO / NEGATIVO)	
Coeficiente de Correlação 0,148	P = 0,352

Fonte: Autoria própria.

Em unidades de emergências, uma tomada de decisão deve ser rápida e adequada. O manejo clínico de pacientes suspeitos de infecção por dengue é melhor direcionado quando há confirmação ou forte evidência da presença do vírus. No hemograma, exame básico solicitado em atendimento hospitalares, pode-se verificar



aumento do hematócrito, diminuição do leucograma com predomínio de linfócitos e plaquetopenia. A pesquisa de PCR poderia somar-se a estes resultados aumentando as provas de tratar-se de infecção pelo vírus da dengue (BARRETTO *et al.*, 2017; OSANAI *et al.*, 1983).

As concentrações plasmáticas da PCR funcionam como marcadores de condições inflamatórias em fase aguda ou crônica no corpo. Espera-se que a PCR se encontre aumentada nas infecções agudas pelo vírus da Dengue (AGRAWAL, 2005; XAVIER *et al.*, 2014). No entanto, na prática clínica esta alteração parece não ocorrer com frequência; Yoshimura *et al.* (2015) em sua avaliação de 50 casos de dengue confirmadas no Japão relataram que a PCR se encontrava em valores $<2,0$ mg / dL (não reagente) em 88% dos casos avaliados; este resultado se assemelha ao encontrado no presente estudo, onde o grupo de pacientes positivos para dengue ($n=30$) apresentou, em sua maioria, concentrações plasmáticas $<2,0$ mg / dL (não reagente), representando aproximadamente 83% dos casos avaliados. Outra análise realizada na Tailândia que buscava identificar alterações clínicas e laboratoriais na fase aguda da infecção por dengue identificou valores de Proteína C-Reativa baixos (6 ± 11 mg / L) em 376 pacientes confirmados para dengue (HO *et al.* 2013).

Ainda assim, a literatura apresenta outros resultados conflitantes; Vuong *et al.* (2020) em um estudo de caso-controle utilizando dados clínicos e amostras coletadas em 8 países da Ásia e da América Latina, envolvendo 1.117 casos de dengue confirmados, identificaram um nível médio de PCR de 30,2 mg / dL nestes pacientes; de acordo com as análises realizadas pelos autores os maiores níveis de PCR estavam associados a maior tempo de hospitalização e tempo de eliminação da febre. Estes resultados estão de acordo com as análises realizadas por Chen *et al.* (2015) envolvendo um grupo amostral de 191 pacientes, que identificou nível médio de PCR de 30,1 mg / dL em pacientes em fase febril, estando os maiores níveis de PCR associados a risco de síndrome de choque da dengue e dengue hemorrágica.

Pacientes infectados pelos sorotipos DENV2 e DENV4 parecem apresentar maiores níveis de concentrações plasmáticas de PCR; além disso, o nível de PCR aumentado nos 3 primeiros dias da doença parece ser útil como biomarcador de risco elevado para dengue hemorrágica e síndrome de choque da dengue (MUKHERJEE;



TRIPATHI, 2020). Neste estudo, não foi avaliado a correlação dos níveis de PCR com os sorotipos do vírus da dengue, e, quanto a média de dias da doença, nossas análises foram realizadas com uma média de 18 dias, portanto, não foi possível avaliar a correlação entre níveis de PCR no início da doença e o desfecho clínico dos pacientes, apesar disto, nossos resultados não apontaram correlação significativa nas análises realizadas entre início dos sintomas para pacientes com dengue confirmada e resultado da PCR sem avaliar o desfecho clínico ($P = 0,912$).

Neste estudo, testamos a hipótese de que pacientes com dengue confirmada apresentariam PCR positivo, porém os resultados apontam que aparentemente não há correlação entre a presença ou ausência do vírus e o aumento da produção de PCR, pois mais de 83,3% das 30 amostras com dengue confirmada apresentaram PCR negativo. No entanto, a dengue possui uma ampla apresentação clínica com evolução e desfecho imprevisíveis, podendo o PCR ser útil na previsão de possíveis casos de síndrome de choque da dengue e dengue hemorrágica.

Existem algumas limitações para o nosso estudo. O número de amostras analisadas pode ter interferido diretamente nos resultados da análise. Além disso, o nosso estudo não avalia os desfechos clínicos e evolução da dengue, nem correlaciona os níveis de PCR com a sintomatologia dos pacientes avaliados. Futuros estudos são necessários para validar nossos achados em diferentes condições clínicas dos pacientes confirmados para Dengue e em números amostrais maiores.

4. CONCLUSÃO

A despeito de não ser encontrada correlação entre infecção pelo vírus da dengue e aumento da concentração de Proteína C-Reativa, bem como não ter sido associado esse aumento com a precocidade da investigação no que tange a quantidade de dias de sintomas, a pesquisa de PCR em casos de suspeita de dengue em unidades de emergência parece ser desnecessária. No entanto, descartar sua utilização requer estudos com maior número de amostras que possibilitem um cálculo adequado de especificidade e sensibilidade, além disso, os níveis de PCR parecem se mostrar úteis no monitoramento da evolução de casos confirmados para dengue e que podem evoluir para quadros mais graves, como dengue hemorrágica e síndrome de choque da dengue.





REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, Alok. CRP after 2004. **Molecular Immunology**, [S.L.], v. 42, n. 8, p. 927-930, maio 2005.
- ARAÚJO, Tais Pinheiro de *et al.* Diagnóstico sorológico de infecções por dengue e febre amarela em casos suspeitos no Estado do Pará, Brasil, 1999. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 35, n. 6, p. 579-584, dez. 2002.
- BARBOSA, Isabelle Ribeiro *et al.* Identificação de áreas prioritárias para a vigilância e controle de dengue e outras arboviroses transmitidas pelo *Aedes aegypti* no município de Natal-RN: relato de experiência. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 629-638, jul. 2017.
- BARRETTO, João Maurício *et al.* Evaluation of serum levels of C-reactive protein after total knee arthroplasty. **Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)**, [S.L.], v. 52, n. 2, p. 176-181, mar. 2017.
- BRASIL, Adriana R *et al.* C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], p. 477-480, 3 set. 2007.
- CHEN, Chien-Chih *et al.* Utility of C-Reactive Protein Levels for Early Prediction of Dengue Severity in Adults. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2015, p. 1-6, 2015.
- FEITOZA, Helena Albuquerque Catão *et al.* Os efeitos maternos, fetais e infantis decorrentes da infecção por dengue durante a gestação em Rio Branco, Acre, Brasil, 2007-2012. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 33, n. 5, p. 1-11, 2017.
- FIGUEIREDO, Luiz Tadeu Moraes *et al.* Estudo sobre o diagnóstico laboratorial e sintomas do dengue, durante epidemia ocorrida na região de Ribeirão Preto, SP, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 121-130, abr. 1992.
- GARCIA, Vinicius Pacheco *et al.* Sex Differences in High Sensitivity C-Reactive Protein in Subjects with Risk Factors of Metabolic Syndrome. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], p. 182-187, 2016.
- HO, Tzong-Shiann *et al.* Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. **Journal Of Biomedical Science**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 75-83, 2013.
- LANZIOTTI, Vanessa Soares *et al.* Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 472-482, 2016.
- MUKHERJEE, Saikat; TRIPATHI, Anusri. Association of serum C-reactive protein level and polymorphisms with susceptibility to dengue infection and severe clinical





outcome among eastern Indian patients. **Medical Microbiology And Immunology**, [S.L.], v. 209, n. 5, p. 631-640, 27 jul. 2020.

NASCIMENTO, Laura Branquinho do *et al.* Dengue em gestantes: caracterização dos casos no brasil, 2007-2015*. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 433-442, jul. 2017.

OSANAI, Carlos H. *et al.* Surto de dengue em Boa Vista, Roraima (nota prévia). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 25, n. 1, p. 53-53, jan./fev. 1983.

VUONG, Nguyen Lam *et al.* C-reactive protein as a potential biomarker for disease progression in dengue: a multi-country observational study. **Bmc Medicine**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-13, 17 fev. 2020.

XAVIER, Analúcia Rampazzo *et al.* Manifestações clínicas na dengue Diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Medicina**, [S.L.], v. 102, n. 2, p. 7-14, abr. 2014.

YOSHIMURA, Yukihiro *et al.* Four Cases of Autochthonous Dengue Infection in Japan and 46 Imported Cases: characteristics of japanese dengue. **Internal Medicine**, [S.L.], v. 54, n. 23, p. 3005-3008, 2015.



CAPÍTULO V

INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS METEOROLÓGICAS NO AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE CASOS DE DENGUE

Theodolindo Zeferino de Castro Neto ¹
Tális Pereira Matias ²

¹ Graduando de Medicina. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (Puc-Minas).

² Doutorando em Ciências Ambientais. Universidade Federal de Alfenas (PPGCA/Unifal-mg)

RESUMO

A dengue é uma doença sensível às condições climáticas, o que destaca a importância da realização de estudos e monitoramento desta patologia, considerando as variações meteorológicas em condições temporais específicas, visando assim, gerar dados e informações relevantes que possam auxiliar o poder público na tomada de decisões. Por meio da análise de variações meteorológicas, do Boletim Epidemiológico: Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos por *Aedes* (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 53, 2020, e também de revisão bibliográfica, foi possível observar que há relação entre as variáveis meteorológicas estudadas e os casos de dengue no Brasil no período amostral. Com isso conclui-se que devido a condições ambientais pré-existentes e ao comportamento do mosquito vetor, pode-se indicar potencialidade a uma maior densidade populacional do inseto, o que implica em maiores números de casos de dengue.

Palavras-chave: Aedes. Arboviroses. Clima. Saúde Ambiental.

1. INTRODUÇÃO

A Dengue consiste em uma patologia infecciosa sistêmica advinda de um arbovírus da família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, cujo principal vetor responsável pela transmissão é a fêmea do mosquito *Aedes aegypti* e em menor escala do *Aedes albopictus* (WHO, 2020). Trata-se de uma doença diretamente relacionada a saúde pública nacional, justamente por ter uma dinâmica de transmissão multifatorial, envolvendo aspectos ambientais, ecológicos, socioeconômicos e outros (MORAES, 2019).

O espectro clínico da doença é amplo indo desde manifestações virais inespecíficas até podendo evoluir para o óbito. A Organização Mundial de Saúde (OMS)



aponta febre alta, dores de cabeça, dores no corpo e articulações, prurido, perda de peso, náuseas e vômito como sintomas comuns, além de elencar que não existe ainda um tratamento específico contra a patologia (WHO, 2020). Com efeito, nos últimos anos tem se observado um aumento significativo nos números de dengue clássica e na febre hemorrágica da dengue (VIANA e IGNOTTI, 2013). Dessa forma, a presença dessa condição traz aos poderes públicos a necessidade de organizar medidas anuais para controles de epidemias da doença.

Vianna e Ignotti (2013, p.253) pontuam a afinidade direta do grande número dos insetos em relação a temperaturas elevadas e umidade relativa do ar, além das condições sanitárias benéficas ao mosquito. Sendo assim, sabe-se que a incidência de casos de dengue e também outras doenças transmitidas pelo mesmo vetor, como a Chikungunya, podem ser influenciadas por condições climáticas e ambientais específicas (SILVA, 2020), o que frisa a importância de estudos interdisciplinares para a compreensão das características, efeitos e impactos epidemiológicos e ambientais destas doenças.

Sabe-se do grande impacto da dengue no Brasil e no mundo, levando a acarretar muitos problemas de saúde às populações de diversos países. Com isso, objetivou-se neste trabalho analisar as relações das variáveis meteorológicas precipitação e temperatura com a incidência de casos de dengue no Brasil.

2. METODOLOGIA

O trabalho utiliza a metodologia de análise dos dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde através do Boletim Epidemiológico: Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos por *Aedes* (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 53, 2020 (BRASIL, 2021b); assim como, com informações advindas das Secretarias de Estado da Saúde (BRASIL, 2021c). Os dados referentes às condições meteorológicas foram obtidos pelo Instituto Nacional de Meteorologia (INMET) (BRASIL, 2021a).

O período amostral avaliado foi novembro e dezembro de 2020. Os dados obtidos foram organizados de modo a proporcionar o agrupamento de informações,





sendo assim possibilitar discussões que versem sobre o avanço dos casos de dengue relacionados a variações meteorológicas no Brasil.

Para a revisão bibliográfica foram utilizadas as ferramentas de busca Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, através dos termos Dengue, Arboviroses e Clima com o intuito de trazer artigos mais atuais e multidisciplinares sobre o assunto para a discussão. Além disso, foi incorporada a metodologia “*snowball*” sobre as bibliografias presentes em referências de artigos relevantes anteriormente publicados, para levantamento de potenciais estudos a serem analisados.

Por meio da leitura do título, resumo e palavras-chave, foram selecionados os artigos que coincidiam com o alinhamento do trabalho, aqueles que fugiam ao assunto aqui proposto, não traziam relevância para a discussão ou eram duplicatas nas plataformas foram descartados, tal quais aqueles que após a leitura total dos textos não apresentavam informações significativas para o objetivo desta pesquisa.

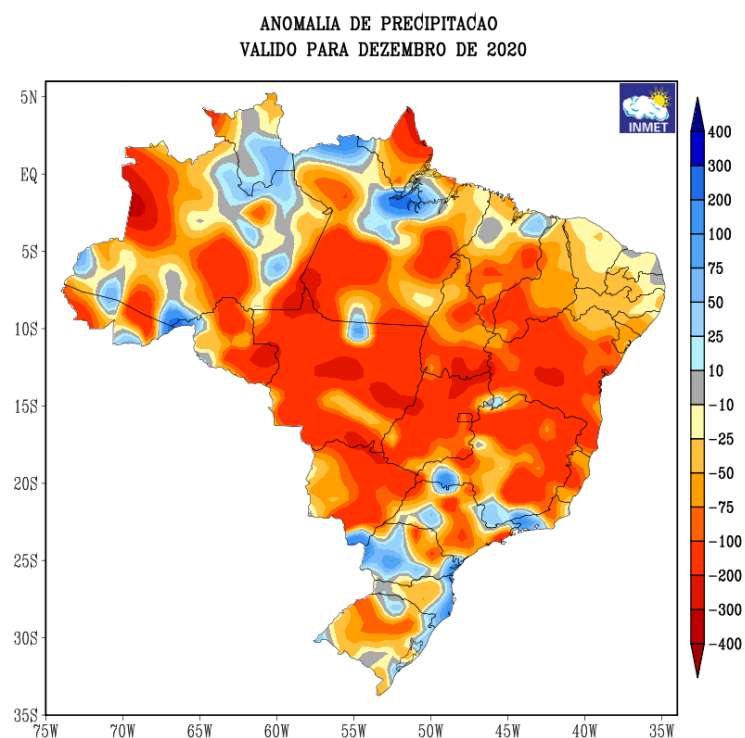
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados mostram que há relação entre as variáveis meteorológicas estudadas e os casos de dengue no Brasil no período amostral. Regiões com temperaturas mais elevadas ($27,5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) e precipitação enquadrada como “moderadamente úmida” e “severamente úmida” correspondem também aos locais onde ocorreram um aumento na incidência de casos de dengue, considerando o momento de análise. Os mapas representados pela Figura 1, 2 e 3 mostram a predominância meteorológica no período amostral.



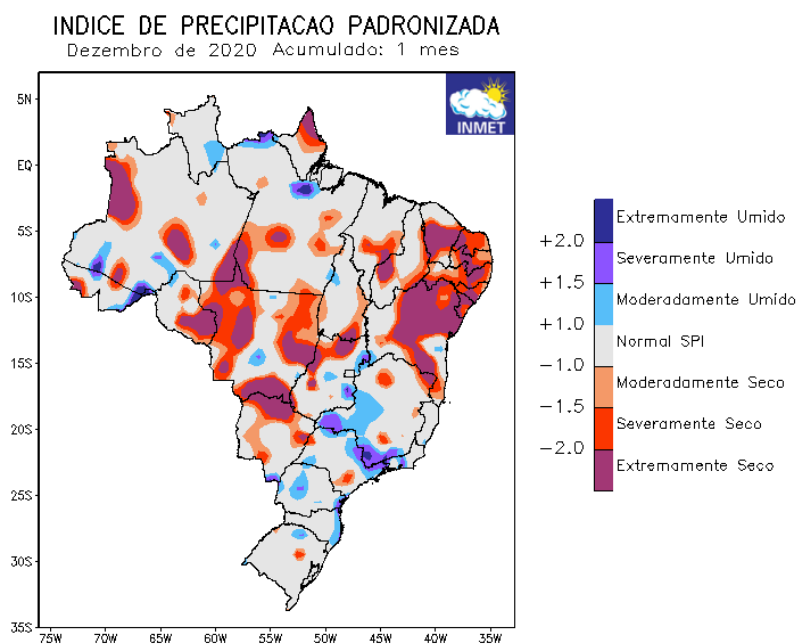


Figura 1 - Anomalias de precipitação no período amostral.



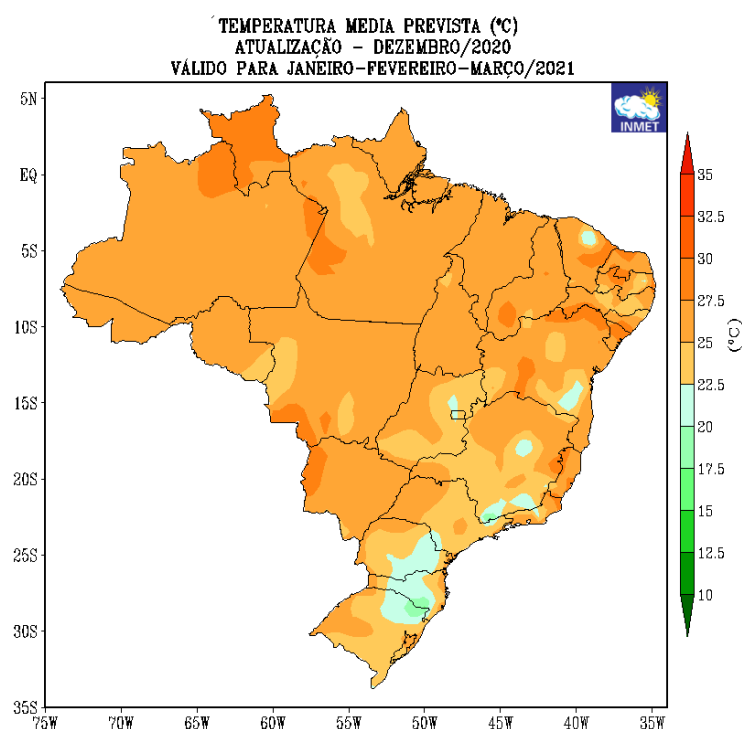
Fonte: (BRASIL, 2021a).

Figura 2 - Precipitação padronizada no período amostral.



Fonte: (BRASIL, 2021a).

Figura 3 - Temperaturas analisadas no período amostral.

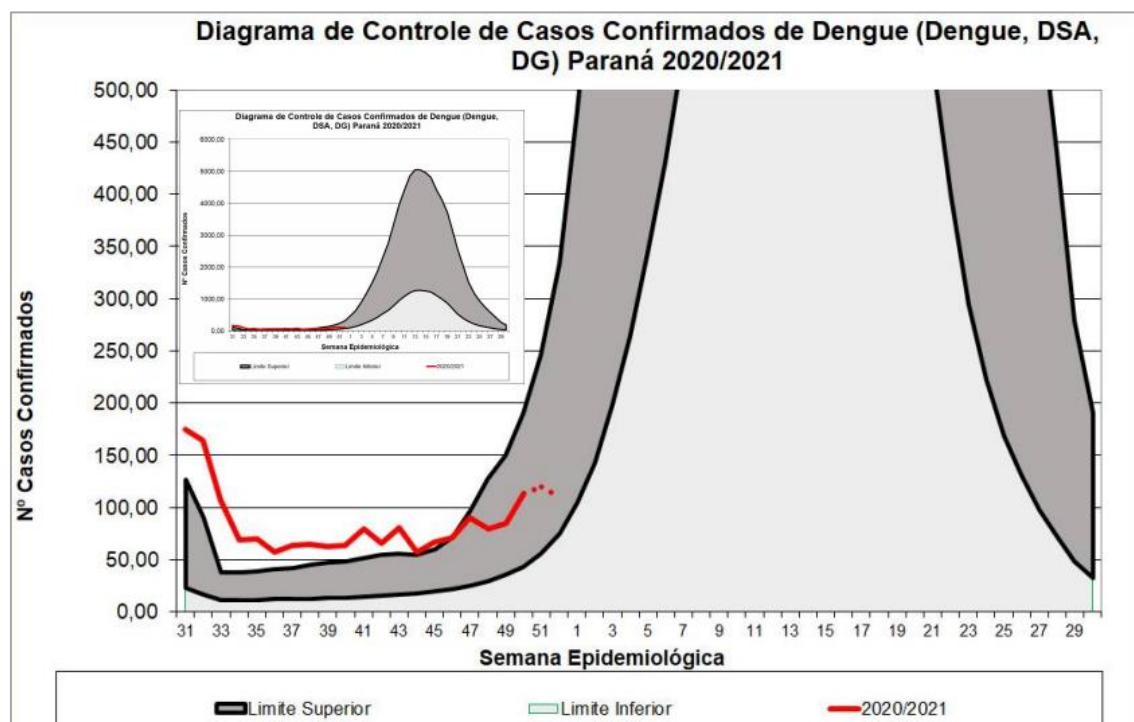


Fonte: (BRASIL, 2021a).



No período avaliado, os eventos meteorológicos representados pelas anomalias (Figura 1) e pelo índice de precipitação (Figura 2) vinculado com as altas temperaturas (Figura 3) destacam a região noroeste do Paraná como uma das regiões mais propícias à intensificação de casos de dengue.

Figura 4 - Diagrama verificado compatível com período amostral.



Fonte: (BRASIL, 2021c).



A vista disso, a análise dos dados recolhidos no Boletim epidemiológico da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (BRASIL, 2021c) evidenciou um crescimento no número de casos de dengue iniciado a partir da semana 46 de 2020 seguindo em progressão até a semana 03 de 2021 (Figura 4), equivalendo esta a data final das informações apresentadas no boletim. Com isso, visto que tais semanas são compatíveis com o período amostral de ocorrência das condições climáticas examinadas, confirma-se a relação entre as variáveis meteorológicas estudadas com o aumento da incidência dos números de casos de dengue.

A dengue é considerada como a arbovirose mais expressiva na transmissão ao homem, atingindo no mundo, principalmente, as regiões tropicais e subtropicais (WHO, 2020). O estudo evidenciou a relação entre a crescente dos casos de dengue e a presença de anomalias meteorológicas, sendo o aumento de precipitações adjunto ao aumento de temperatura o fator principal para isso.

A dengue é uma doença sensível as variações das condições climáticas (SOUSA et al., 2018). É importante frisar que muito disso se justifica frente ao comportamento do vetor *Aedes aegypti*, como apresentado por Marinho (2013, p.68). Este tem padrão de oviposição maior nos períodos de altas das precipitações e das temperaturas. Dessa forma, com regiões urbanizadas onde há existência do mosquito, torna-se potencializado o surgimento de criadouros, de maneira que poderá propiciar infestações do inseto e consecutivos aumentos nos números da doença.

Moraes e colaboradores (2019, p.5) mostraram o quanto as oscilações climáticas vivenciadas nas cidades da região da Amazônia brasileira afetaram nas epidemias de dengue que ocorreram no período estudado. Assim como, estudos da região de Quixadá no estado do Ceará constataram que o aumento da temperatura e da umidade relativa do ar, avaliadas no período entre 2016 e 2019, foram favoráveis a multiplicação do *Aedes aegypti*, implicando assim em maiores números de casos de dengue (SILVA et al., 2020).

Portando, corroborando com o apresentado por Vianna e Ignotti (2013, p.254) a dengue está fortemente interligada às variações meteorológicas. A dinâmica sazonal de temperatura e pluviosidade tem relação direta com o comportamento do vetor





implicando no agravamento da disseminação da doença (VIANA e IGNOTTI, 2013). Com isso a frequência da precipitação somada ao aumento de temperatura pode ser fator modulador para a proliferação do vetor e consequente aumento de casos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As condições meteorológicas avaliadas evidenciaram certa sinergia aos casos de dengue nas regiões com aumento de precipitação vinculado com as altas temperaturas. Estes resultados nos sugerem estimar que tais variações meteorológicas propiciam a formação de pontos de retenção de água, que seriam potenciais focos de novos criadouros do inseto vetor.

Dessa forma, associados às condições ambientais pré-existentes e ao comportamento do mosquito, pode-se indicar potencialidade a uma maior densidade populacional do vetor, o que implica em maiores números de casos de dengue. Sendo assim, estes resultados podem entregar informações favoráveis para planejamento dos órgãos de saúde quanto aos períodos do aumento da doença, assim como, em futuros estudos, favorecer um trabalho multidisciplinar para melhor monitorar o comportamento epidemiológico da dengue.

Ressalta-se ainda que o estudo interdisciplinar entre as ciências da saúde e ambientais devem estar alinhado, uma vez que para a busca de soluções para problemas na saúde, comumente existem aspectos ambientais relevantes a serem considerados.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Código de Financiamento 001. Também agradecemos ao Programa de Pós-graduação em Ciências Ambientais (PPGCA) da Universidade Federal de Alfenas (MG) e a Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (Puc-Minas).

REFERÊNCIAS

BRASIL. **Instituto Nacional de Meteorologia (INMET)**. Disponível em: <<https://clima.inmet.gov.br/prec>>. Acesso em: 25 fev. 2021a.





- BRASIL. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos por Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 53, 2020.** 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021b. v. 52
- BRASIL. **Panorama dos casos de dengue no Paraná.** Disponível em: <informedengue_16_2021.pdf>. Acesso em: 28 fev. 2021c.
- MORAES, B. C. et al. Seasonality of dengue reporting in state capitals in the brazilian amazon and impacts of el niño/la niña. **Cadernos de Saude Publica**, v. 35, n. 9, p. 1–7, 2019.
- SOUSA, T. C. M. et al. Climate-sensitive diseases in Brazil and the world: Systematic review. **Pan American Journal of Public Health**, v. 42, p. 1–10, 2018.
- MAITI; BIDINGER. CONSIDERATIONS ABOUT DENGUE FEVER AND VARIABLES OF IMPORTANCE TO INFESTATION BY AEDES AEGYPTI. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 13, n. 24, p. 24–40, 2017.
- MARINHO, R. A. **ECOBIOLOGIA DE Aedes aegypti (L. 1762) (DIPTERA: CULICIDAE) ASSOCIADA A FATORES CLIMÁTICOS EM TRÊS MESORREGIÕES DA PARAÍBA.** Dissertação (Mestrado em Ecologia e Conservação) - Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação. Campina Grande, p.76. 2013.
- SILVA, N. D. S. et al. Avaliação da Relação Entre a Climatologia, as Condições Sanitárias (Lixo) e a Ocorrência de Arboviroses (Dengue e Chikungunya) em Quixadá-CE no Período Entre 2016 e 2019. **Revista Brasileira de Meteorologia**, v. 35, n. 3, p. 485–492, 2020.
- VIANA, D. V.; IGNOTTI, E. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no brasil: Revisão sistemática. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, n. 2, p. 240–256, 2013.





CAPÍTULO VI

MORBIDADES REGISTRADAS EM ASSOCIAÇÃO À INFECÇÃO POR CHIKUNGUNYA

João Luís Calou Pereira ¹
Iago Sávyo Duarte Santiago ²
Paulo Renato Alves Firmino ³
Estelita Lima Cândido ⁴

¹ Graduando em Medicina. Universidade Federal do Cariri – UFCA

² Graduando em Medicina. Universidade Federal do Cariri – UFCA

³ Doutorado em Engenharia de Produção pela Universidade Federal de Pernambuco. Professor de Estatística da Universidade Federal do Cariri.

⁴ Pós-Doutorado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC. Doutorado em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia. Professora associada da Universidade Federal do Cariri

RESUMO

Descrever a frequência e a distribuição global de manifestações clínicas registradas em associação à infecção por chikungunya. Revisão integrativa realizada, a partir de uma busca avançada no portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), através da chave: “CHIKV” NOT vaccine NOT diagnosis NOT vector control/Several OR complications. Foram rastreados textos em qualquer idioma, publicados em período inferior a março de 2017. A busca retornou 400 artigos, dos quais, após exclusão por critérios pré-estabelecidos, restaram 29. Manifestações musculoesqueléticas prevaleceram (72,4%), seguidas das alterações neurológicas (48,2%). Entre as manifestações dermatológicas, a dermatite bolhosa foi a principal delas (37,5%), e entre os transtornos psiquiátricos, a depressão (44,4%). A notificação, descrição e disseminação dessas informações representam uma ferramenta indispensável para a comunidade médica, orientando-a para uma conduta oportuna, quanto ao diagnóstico da doença e prevenção de danos.

Palavras-chave: Chikungunya. Complicações. Morbidade.

1. INTRODUÇÃO

Chikungunya é uma arbovirose, causada pelo vírus CHIKV (do gênero *Alphavirus* da família *Togaviridae*), descrita pela primeira vez no sul da Tanzânia em 1952, tendo como principais vetores *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. O termo “Chikungunya” advém da língua africana Kimakonde e significa “aqueles que se dobram”, o que remete à artralgia (WHO, 2017).





Embora a chikungunya esteja presente na África (ciclo silvestre), desde a sua descoberta, e na Ásia (ciclo urbano), somente a partir de 2013, ela foi notificada no continente americano (Caribe e Brasil), tornando-se uma preocupante doença emergente, pelo fato de que toda a população era suscetível ao vírus, já que a mesma se tratava de evento mórbido inusitado (HONÓRIO; CÂMARA; CALVET, 2015).

A doença apresenta quadro agudo benigno, geralmente, caracterizado por artralgia, exantema, febre e cefaleia. Entretanto, diversos estudos relatam complicações e comorbidades que surgem como quadros atípicos da chikungunya, tanto entre as manifestações agudas quanto na evolução crônica da pessoa acometida. Considerando as epidemias ocorridas na França, África do Sul e ilhas no Oceano Índico, a proporção de casos crônicos variou de 4 a 63% (DONALISIO, FREITAS, 2015).

A evolução da doença para um quadro crônico, bem como a ocorrência de manifestações atípicas ao quadro clínico, somadas à necessidade de se conhecê-la mais nas Américas, impulsionou à reunião de evidências geradas a respeito da mesma. Assim, o objetivo deste estudo foi descrever a frequência de manifestações clínicas registradas em associação à infecção por chikungunya e a distribuição global desses eventos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de Revisão Integrativa, um método que resume a literatura empírica ou teórica para fornecer uma compreensão mais abrangente de um fenômeno particular ou problema de saúde (BROOME et al., 2000), permitindo assim, a inclusão de estudos experimentais e não experimentais (WHITTEMORE, KNAFL, 2005).

Uma busca avançada foi realizada no portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), através da chave: *“CHIKV” NOT vaccine NOT diagnosis NOT “vector control”/Several OR complications*. Dois pesquisadores realizaram o rastreamento de textos em qualquer idioma, publicados em período inferior a março de 2017. Foram excluídos textos que tratavam de outras arboviroses, revisões bibliográficas e estudos de modelagem ou simulação, além daqueles que apenas relatavam características comuns do quadro clínico.

Além de artigos originais foram incluídos relatos de casos, e sua inclusão se justifica pelo fato de que a chikungunya ainda é uma doença emergente na América,



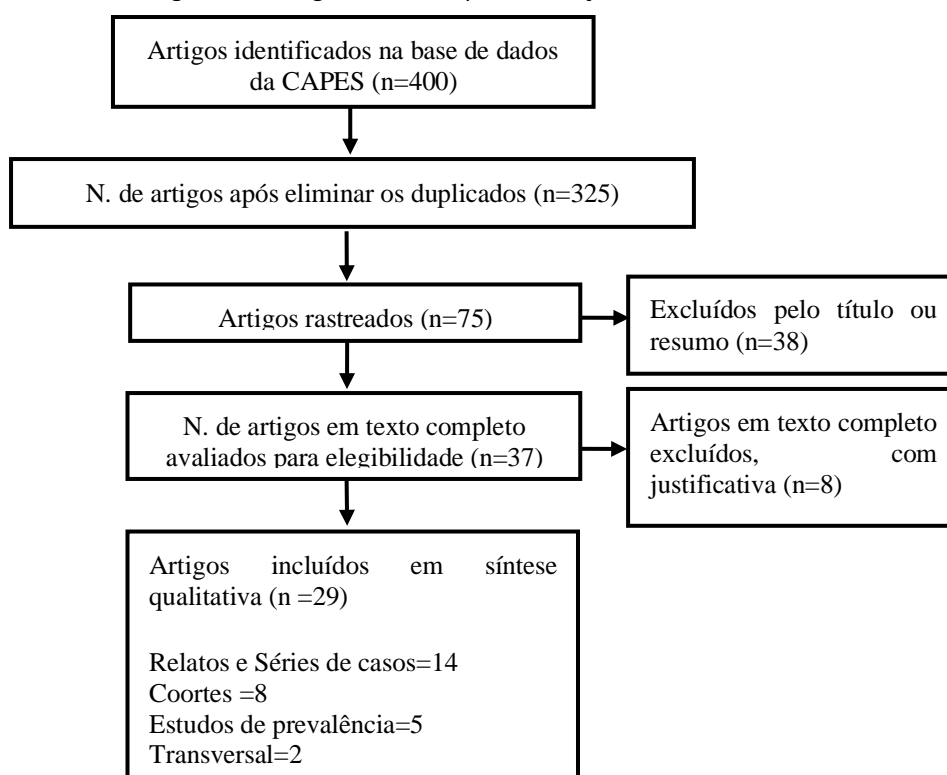


portanto pouco conhecida, principalmente, quanto a morbidades ou sequelas associadas a ela. Desta forma, é no Relato de caso que se encontra a maior parte destas informações. A análise qualitativa dos textos permitiu a extração dos dados, que foram organizados em grades de síntese e apresentados aqui, através de quadro e gráficos.

3. RESULTADOS

A busca retornou 400 artigos revisados por pares, que se encontravam distribuídos em 10 bases de dados, com prevalência da base Medline/Pubmed. Após exclusão por duplicação, leitura de títulos, resumos e textos completos, restaram 29 para análise qualitativa (Figura 1). Destes, 14 eram Relatos ou Série de casos, 5 eram estudos de prevalência, dois transversais e os outros eram estudos longitudinais com coortes de portadores da doença.

Figura 1- Fluxograma das etapas de seleção dos estudos



Fonte: Autoria própria (adaptado de PRISMA group)

Os estudos são originários de três continentes (África, América e Ásia), distribuídos em sete países e dois territórios ultramarinos. Índia e Ilhas Reunião contribuíram com a maior parte dos artigos. Os estudos originários da América



descreviam dados relacionados a oito países/territórios, enquanto na África e na Ásia os estudos estiveram concentrados em 2 e 3 países/territórios, respectivamente. O tamanho da amostra nos 29 estudos incluídos variou de 1 a 1832 pacientes, com um n total de 6348.

Quanto aos estudos descritivos (coorte, prevalência e transversal), nove documentaram a infecção a partir da análise laboratorial (PCR, ELISA e/ou IgG/IgM), enquanto os demais investigaram a infecção a partir da observação clínica e epidemiológica dos pacientes, além da busca de dados em documentos hospitalares de internação. A maior parte dos estudos analisou

os casos após um período variável depois dos sintomas, no curso crônico, com uma pequena quantidade de estudos tendo analisado os casos na fase aguda da doença. Somente dois estudos analisaram dados relacionados a gestantes e/ou recém-nascidos, enquanto os demais englobaram majoritariamente a população adulta.

Em relação aos relatos de caso/série de casos, foram descritos 36 casos, sendo 19 mulheres e 17 homens. A ampla maioria acessou o diagnóstico através de método laboratorial, tendo somente um avaliado a infecção através de pesquisa clínica. Todos os artigos investigaram a doença em sua fase aguda. A Tabela 1 apresenta a sumarização dos dados dos artigos incluídos na revisão.

Tabela 1 – Dados dos artigos incluídos na avaliação qualitativa

Objetivos	N	País	Desenho do Estudo	Principais resultados (comorbidade)	Autor, ano
Acompanhar a evolução do quadro clínico de pacientes com Chikungunya.	180	Ilhas da Reunião*	Coorte	Poliartralgia (70%); edema(63%); astenia(77%); depressão (56%)	SCHILTE et al, 2013
Elucidar os sintomas e as comorbidades apresentadas, bem como as sequelas	77	Maurícia	Estudo descritivo com 3 relatos de caso	Pessimismo, falta de concentração, depressão, agressividade, confusão, rigidez	GOORAH et al, 2009.





				nucal, vertigem.	
Descrever as sequelas de infectados por CHIKV e relacionar a obesidade à maior ocorrência de artrite.	111 1	Índia	Transversal	Artrite, artralgia, alopecia, insônia, fadiga. A obesidade apresentou 2x mais chance de se associar à artrite em relação aos não obesos.	PADMAKUMAR et al, 2010.
Descrever as complicações congênicas e perinatais da Chikungunya.	169	El Salvador, Colômbia e República Dominicana	Estudo descritivo prospectivo	Síndrome hiperalgésica, meningoencefalite, edema difuso nos membros, dermatite bolhosa.	TORRES et al, 2016.
Determinar os efeitos da Chikungunya na gravidez e nos neonatos.	8	Colômbia	Série de casos retrospectiva	Angústia respiratória, sepse, enterocolite necrotizante, meningoencefalite, miocardite, edema, pericardite e dermatite bolhosa.	VILLAMIL-GÓMEZ et al, 2015.
Estudar as manifestações cutâneas relacionadas à Chikungunya	115	Índia	Estudo descritivo prospectivo	Úlceras genitais no escroto e base do pênis e nos grandes lábios. Máculas hiperpigmentadas	PRASHANT et al, 2009.
Descrever as sequelas e a evolução da história da infecção por CHIKV nos afetados durante uma epidemia	183 2	Sri Lanka	Coorte	Artrite incapacitante (230), síndrome do túnel do carpo (110)	KULARATNE et al, 2012.



Estudar as complicações neurológicas decorrentes do CHIKV	300	Índia	Coorte	Encefalite (27), neuropatia (7), mieloneuropatia (7) e miopatia (1)	CHANDAK et al, 2009
Incluir neurite óptica dentro do cenário clínico por Chikungunya	14	Índia	Estudo descritivo série de casos	Reações pupilares anormais (14 olhos); papilite (8 olhos); neurite retrobulbar (4 olhos); neurite retroquiasmática (4 olhos)	MITTAL et al, 2007
Avaliar a prevalência, a natureza e os fatores de risco associados à artralgia persistente em pessoas infectadas pelo CHIKV.	88	Ilhas da Reunião*	Coorte	Artralgia persistente	BORGHERINI et al, 2008.
Avaliar a morbidade psiquiátrica durante e após o início da febre por Chikungunya.	20	Índia	Estudo descritivo retrospectivo	Depressão (5 pacientes); TAG (3); TAG com SD (2); neurastenia(3); transtorno somatoforme (3)	BATHIA, GAUTAM, JHANJEE, 2015.
Estudar a associação entre Chikungunya e sepse/choque séptico	110	Guadalupe *	Estudo descritivo prospectivo	Sepse; choque séptico	ROLLÉ et al, 2014.



Descrever o mecanismo comum das desordens inflamatórias por Chikungunya	159	Ilhas Reunião*	Estudo retrospectivo	Artrite reumatoide (40), espondiloartrite (33); poliartrite indiferenciada (21);	JAVELLE et al, 2015
Descrever um caso de Chikungunya com manifestação de miopericardite	1	Ilhas Reunião*	Relato de caso	Miopericardite	SIMON, PAULE, OLIVER, 2008
Descrever um caso de Chikungunya com manifestações oculares	1	Índia	Relato de caso	Diminuição da acuidade visual em ambos os olhos; edema do disco óptico; hemorragia intraretinal; escotoma centrocecal bilateral; neuroretinite	MAHESH G, et al, 2009.
Descrever um caso incomum de Chikungunya associada a mielite com miosite	1	Índia	Relato de caso	Mielite; miosite	CHOUDHARY et al, 2016.
Descrever manifestações neurológicas em pacientes com Chikungunya	2	Tailândia	Relatos de caso	Meningoencefalite, mieloneuropatia	CHUSRI et al, 2011.
Descrever complicações neurológicas em pacientes com Chikungunya	3	Índia	Relatos de caso	Encefalomieloradiculite	GANESAN et al, 2008.





Descrever casos atípicos e letais de infecção por Chikungunya	4	Venezuela	Relatos de casos	Sepse, choque séptico, dermatite bolhosa	TORRES et al, 2015
Descrever caso de Chikungunya em uma viajante	1	Canadá	Relato de caso	Sem comorbidades	SCHWARTZ, GIGA, BOGGILD, 2014.
Descrição de complicações reumáticas e musculoesqueléticas em casos de Chikungunya	4	Brasil	Relatos de casos	Celulite, bursite	MOGAMI et al, 2017.
Identificar as morbidades apresentadas por pessoas infectadas pelo CHIKV e sua frequência	252	Ilhas Reunião*	Estudo transversal	Dor crônica, cefaleia, depressão, fadiga	MARIMOUTO U et al, 2015.
Descrever complicações neurológicas relacionadas à Chikungunya	4	Índia	Relatos de casos	Encefalite; encefalomielite; meningoencefalopatia	TARAPHDAR, ROY, CHATTERJEE, 2014
Determinar os efeitos do CHIKV durante a gravidez	1400	Ilhas Reunião*	Coorte	Sem comorbidades	FRITEL, 2006.
Acompanhar a evolução dos sintomas reumáticos após meses e anos em	203	Índia	Coorte	Artrite crônica, poliartralgia persistente, erosões ósseas, tendinite	CHAAITHANYA et al, 2014



peessoas diagnosticadas com Chikungunya					
Relatar a ocorrência de Síndrome de Guillain-Barré após infecção por Chikungunya	2	Ilhas Reunião*	Relatos de caso	Síndrome de Guillain-Barré	LEBRUN et al, 2009
Reportar a ocorrência de uma manifestação inédita relacionada a Chikungunya	3	Venezuela	Relatos de casos	Necrose da pele do nariz	TORRES et al, 2016.
Descrever primeiro relato de transmissão vertical de Chikungunya para neonato	1	Brasil	Relato de caso	Encefalite	BANDEIRA et al, 2016.
Descrever dados relacionados à inflamação reumática crônica	283	Colômbia	Estudo retrospectivo	Poliartrite crônica e rigidez muscular matinal	RODRIGUEZ-MORALES et al, 2016.

N: tamanho da amostra ou número de casos, óbitos; *: departamento ultramarino francês; TAG: transtorno de ansiedade generalizada; SD: síndrome do pânico

Fonte: Autoria própria

O Quadro 1 apresenta as manifestações associadas aos casos de chikungunya, registrados em 29 estudos, e a Figura 2 indica o número de artigos que notificaram tais manifestações. As musculoesqueléticas e as neurológicas foram as mais citadas em 21 ou 72,4% e 48,2% dos estudos, respectivamente. Distúrbios oculares foram referidos em





nove estudos e psiquiátricos, também em nove; pele e mucosas em oito e, em menor número foram citados acometimentos cardíacos, respiratórios, microcefalia e sepse.

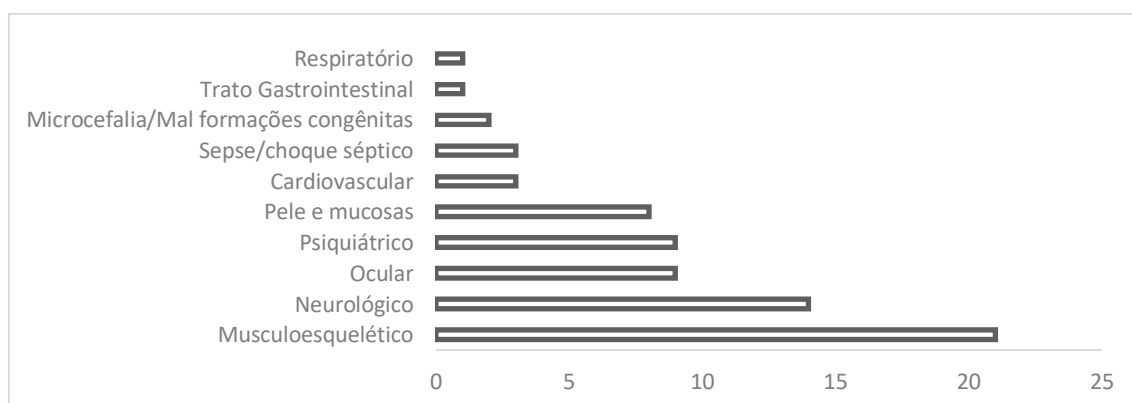
Quadro 1 – Morbidades associadas à chikungunya, registradas em 29 estudos analisados.*

Neurológico	Pele e mucosas	Musculoesquelético	TGI	Cardíaco Respiratório	Ocular	Psiquiátrico
Encefalopatias	Celulite	Artralgia/Poliartralgia	Enterocolite	Miopercardite	Edema do disco	Transtorno
Síndrome de	Necrose da pele	persistente	necrotizante	Pericardite	óptico	somatoforme
Guillain-Barré	Úlceras genitais	Artrite		Angústia	Hemorragia	Pessimismo
Rigidez nuchal	Máculas	Rigidez muscular		respiratória	intraretinal	Falta de concentração
Mieloneuropatia	hiperpigmentadas	Miopatia			Escotoma centrocecal	Agressividade,
Síndrome	Dermatite bolhosa	Miosite			bilateral	Confusão, Vertigem
hiperalgésica	Alopecia	Tendinite			Neurites retrobulbar,	Insônia
Dor crônica		Bursite			retroquiasmática e	Neurastenia
		Síndrome do túnel do			Neuroretinite	
		carpo			Reações pupilares	
					anormais	
					Papilite	

TGI: Trato gastrointestinal; *Microcefalia/Malformações congênicas e Sepse/choque séptico foram notificados, mas não podem ser incluídos em um só sistema.

Fonte: Autoria própria

Figura 2 – Agrupamento das morbididades registradas em 29 estudos analisados, segundo especialidade orgânica.*



*Sepse/choque séptico e microcefalia/Malformações congênicas são consequências que afetam diversos órgãos, não podendo ser enquadrada em apenas um sistema.

Fonte: Autoria própria

4. DISCUSSÃO

Acredita-se que a infecção pelo vírus da chikungunya possa contribuir para o desenvolvimento de uma doença inflamatória reumática. Sabe-se que os sintomas



crônicos diminuem com o tempo, após uma infecção inicial. Embora a maioria ocorra durante as primeiras seis semanas, o tempo de recuperação completa ainda é incerto e alguns indivíduos infectados ainda permanecem sintomáticos seis a oito anos após a infecção inicial (WAYMOUTH, ZOUTMAN, TOWHEED, 2013; MARIMOUTOU et al, 2012).

Em nossa revisão, a artralgia foi a queixa crônica mais observada, meses ou anos após a infecção pelo CHIKV. A avaliação de indivíduos contaminados na Ilha Reunião evidenciou o sintoma em fase aguda em todos os pacientes e em 60% dos participantes do estudo 14 e 36 meses após a infecção (SCHILTE et al, 2013). Outros dois estudos incluídos também evidenciaram persistência dos sintomas articulares meses após a infecção em um número considerável de participantes (BORGHERINI et al, 2008; GOORAH et al, 2009). Um dos estudos determinou uma prevalência de artrite de 46% (230 pacientes). Destes, 98% evoluiu para uma forma crônica incapacitante (KULARATNE et al, 2007). Em outro, pessoas com sobrepeso ou obesas apresentaram maior presença de artrite (PADMAKUMAR, JAYAN, KOTTARATHARA, 2010), indicando que o peso possa agir como cofator da chikungunya para ocorrência exacerbada da artrite.

Outros acometimentos reumáticos, como espondiloartrite e poliartrite indiferenciada, menos frequentes que a artrite reumatoide, também foram observados. Além desses, lesões ósseas foram detectadas em cerca de metade dos pacientes (JAVELLE et al, 2015). Essas lesões também foram observadas através de exames de ressonância magnética, numa coorte de 14 pessoas (CHAAITHANYA et al, 2014). Além da artralgia, outros sintomas reumatológicos foram descritos, como síndrome do túnel do carpo e tromboflebite. No relato de quatro casos ocorridos no Brasil, três apresentaram tenossinovite; todos apresentavam derrame articular; um, celulite, e outro, bursite (MOGAMI, JUNQUEIRA-FILHO, LOPES, 2017).

Os mecanismos fisiopatológicos da dor musculoesquelética e da artrite crônica, após infecção pelo vírus da chikungunya ainda não estão totalmente esclarecidos. Uma hipótese é que tais sintomas sejam decorrentes do escape precoce do vírus do interior dos monócitos e, conseqüente, relocação nos macrófagos sinoviais. Estudos indicam persistência do vírus em tecidos musculares, articulares, hepático e linfóide por tempo prolongado, reforçando a hipótese levantada (LABADIE et al, 2010). Entre as





consequências da chikungunya para o sistema musculoesquelético, estão as lesões ósseas.

As manifestações não artríticas como distúrbios cutâneos, oculares, neurológicos e psiquiátricos ainda não apresentam explicações conclusivas. Existem evidências de que, como parte da imunidade inata, linfócitos CD8 podem ser encontrados na pele de pacientes com rash cutâneo durante a fase aguda. Tais células são possivelmente ativadas pelo vírus e podem estar relacionadas à origem do exantema (GANESAN; DUAN; REID, 2017). Kumar et al. (2017) acreditam que o vírus pode intensificar as manifestações de doenças dermatológicas previamente existentes, como por exemplo, a psoríase. Em nossa revisão, dermatite bolhosa e lesões purpúricas foram observadas em fase aguda, com evolução para necrose (TORRES et al, 2014). Houve também a ocorrência de manifestações atípicas, como úlceras genitais, em testículo, base do pênis e grandes lábios vaginais, além de hiperpigmentação (PRASHANT et al, 2009). No quadro crônico da doença, relatou-se sequelas, como hiperpigmentação e alopecia (TORRES et al, 2016a).

No caso das manifestações oculares, estas podem ocorrer na fase aguda ou crônica da doença (MARTÍNEZ-PULGARÍN et al, 2016). Entretanto, seu mecanismo exato de envolvimento ainda não foi bem explicado. Sabe-se que as células do epitélio e endotélio corneano, bem como os queratócitos corneanos e esclerais são alvos preferenciais do CHIKV. Porém, os fibroblastos da esclera, corpo ciliar e estroma iriano são infectados pelo vírus devido alta taxa de replicação celular.

Os achados de antígenos do vírus chikungunya em ceratócitos do estroma corneano e esclera, em fibroblastos do estroma da íris e de corpos ciliares sugerem envolvimento ocular direto (COUDERC et al, 2012) como ocorre em conjuntivite e uveíte anterior. Nesses casos, o envolvimento tardio do tecido ocular sugere uma resposta imune retardada (MITTAL et al, 2007). Em nossa revisão, o acometimento do sistema nervoso afetou a visão dos indivíduos infectados por CHIKV em alguns casos. Através de uma análise de 14 casos, diagnosticou-se: reações pupilares anormais; papilite; neurite retrobulbar e neurite retroquiasmática (MITTAL et al, 2007). Outro relato reportou o caso de uma mulher que, presumivelmente, desenvolveu neuroretinite bilateral, duas





semanas após o internamento pelos sintomas agudos típicos da chikungunya (MAHESH et al, 2009).

Entre os distúrbios neurológicos, as encefalopatias foram as mais comuns (CHANDAK et al, 2009), mas a ocorrência de alguns casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) (Lebrun ET AL, 2009) e microcefalia, aumenta o estado de alerta, já que se trata de complicações graves (CHUSRI et al, 2011; TARAPHDAR, ROY, CHATTERJEE, 2015; GANESAN et al, 2008). Além da encefalite, observou-se mielite acompanhada de encefalite, miosite e “encefalomielorradiculite” (CHUSRI et al, 2011; TARAPHDAR, ROY, CHATTERJEE, 2015; CHOUDHARY et al, 2016; GANESAN et al, 2020). Em estudo prospectivo (CHANDAK et al, 2009), de 300 pessoas com CHIKV, 49 (16,3%) desenvolveram complicações neurológicas. Estas, por sua vez, geralmente, se manifestaram 20 dias após o início da doença. Destas, 27 casos de encefalite (55,1%); sete de mielopatia, e sete de mieloneuropatia (14,3%, ambos). Em menor proporção, miopatia (1, 2%).

Em relação à ocorrência de malformações congênitas, como microcefalia, por exemplo, há controvérsia entre os estudos. Enquanto um deles indica o número de casos (GERARDIN et al, 2014), o outro não encontra associação significativa entre à infecção por CHIKV e malformações (FRITEL et al, 2010). Já Duarte et al (2016) considera que a infecção por chikungunya em lactentes parece ser bastante específica e representa um grupo de alto risco de manifestações atípicas e/ou graves. Um estudo de revisão revelou que o risco conjunto de doença sintomática foi de 50,0% entre intraparto vs 0% entre infecções maternas anteparto/ periparto. Os recém-nascidos infectados, oriundos de infecções maternas durante a gestação, nasciam assintomáticos ou apresentavam os sintomas em sua primeira semana de vida tais como febre, irritabilidade, hiperalgesia, edema difuso do membro, erupções cutâneas e, ocasionalmente, sepse e meningoencefalite. O risco agregado de morte neonatal foi de 0,6% entre as infecções maternas e 2,8% entre as infecções neonatais.

Quanto aos distúrbios psiquiátricos e comportamentais registrados, acredita-se que podem ter sido induzidos por ativação imunológica e produção de citocinas no cérebro (GOORAH et al, 2009). Em nossa revisão, dois estudos observaram os distúrbios psiquiátricos. Numa coorte de 20 enfermos sem histórico prévio dessas complicações,



observou-se o desenvolvimento de depressão, transtorno de ansiedade generalizada (TAG), neurastenia, transtorno somatoforme, TAG com síndrome do pânico e insônia (17). Goorah et al (2009) também notificaram queixas de natureza psíquica em 57% dos, dentre elas: pessimismo, falta de concentração, insônia, depressão, agressividade e confusão.

5. CONCLUSÕES

Através dessa revisão, constatou-se que a chikungunya embora considerada uma doença benigna, pode afetar diversos sistemas orgânicos dentre eles: cardiovascular, nervoso, renal, respiratório e hepático. Além disso, pode deixar sequelas permanentes e provocar a morte dos infectados. Assim, a notificação, descrição e disseminação dessas informações representam uma ferramenta indispensável para a comunidade médica, orientando-a para uma conduta oportuna, quanto ao diagnóstico da doença e prevenção de danos.

REFERÊNCIAS

- BANDEIRA, Antonio Carlos et al. Neonatal encephalitis due to Chikungunya vertical transmission: First report in Brazil. **IDCases**, v. 5, p. 57-59, 2016.
- BHATIA, M. S.; GAUTAM, PrlyAnKA; JHANJEE, Anurag. Psychiatric morbidity in patients with chikungunya fever: first report from India. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 9, n. 10, p. VC01, 2015.
- BORGHERINI, Gianandrea et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 4, p. 469-475, 2008.
- BROOME, Marion E. et al. Integrative literature reviews for the development of concepts. **Concept development in nursing: foundations, techniques and applications. Philadelphia (USA): WB Saunders Company**, p. 231-50, 2000.
- CHAAITHANYA, Itta Krishna et al. Chronic inflammatory arthritis with persisting bony erosions in patients following chikungunya infection. **The Indian journal of medical research**, v. 140, n. 1, p. 142, 2014.
- CHANDAK, Nitin H. et al. Neurological complications of Chikungunya virus infection. **Neurology India**, v. 57, n. 2, p. 177, 2009.





- CHOUDHARY, Neera et al. An unusual case of myelitis with myositis. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 10, n. 5, p. OD19, 2016.
- CHUSRI, Sarunyou et al. Case reports of neuro-Chikungunya in southern Thailand. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 85, n. 2, p. 386-389, 2011.
- DONALISIO, Maria Rita; FREITAS, André Ricardo Ribas. Chikungunya in Brazil: an emerging challenge. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, p. 283-285, 2015.
- DUARTE, Maria do Carmo Menezes Bezerra et al. Chikungunya infection in infants. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 16, p. S63-S71, 2016.
- FRITEL, Xavier et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. **Emerging infectious diseases**, v. 16, n. 3, p. 418, 2010.
- GANESAN, K. et al. Chikungunya encephalomyeloradiculitis: report of 2 cases with neuroimaging and 1 case with autopsy findings. **American journal of neuroradiology**, v. 29, n. 9, p. 1636-1637, 2008.
- GANESAN, Vaishnavi K.; DUAN, Bin; REID, St Patrick. Chikungunya virus: pathophysiology, mechanism, and modeling. **Viruses**, v. 9, n. 12, p. 368, 2017.
- GOORAH, S. S. D. et al. Clinical complications of chikungunya fever in Mauritius. **Internet Journal of Medical Update-EJOURNAL**, v. 4, n. 2, 2009.
- HONÓRIO, Nildimar Alves; CÂMARA, Daniel Cardoso Portela; CALVET, Guilherme Amaral. Chikungunya: an arbovirus infection in the process of establishment and expansion in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 31, n. 5, p. 1-3, 2015.
- JAVELLE, Emilie et al. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 3, p. e0003603, 2015.
- KULARATNE, Senanayake AM et al. Epidemiology, clinical manifestations, and long-term outcomes of a major outbreak of chikungunya in a hamlet in Sri Lanka, in 2007: a longitudinal cohort study. **Journal of tropical medicine**, v. 2012, 2012.
- KUMAR, Ramesh et al. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations from an outbreak at a tertiary care hospital in Southeast Rajasthan, India. **Indian dermatology online journal**, v. 8, n. 5, p. 336, 2017.
- LABADIE, Karine et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. **The Journal of clinical investigation**, v. 120, n. 3, p. 894-906, 2010.
- LEBRUN, Gaëtan et al. Guillain-Barré syndrome after chikungunya infection. **Emerging infectious diseases**, v. 15, n. 3, p. 495, 2009.





- MAHESH, G. et al. A case of bilateral presumed chikungunya neuroretinitis. **Indian journal of ophthalmology**, v. 57, n. 2, p. 148, 2009.
- MARIMOUTOU, Catherine et al. Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 7, p. 688-693, 2015.
- MARIMOUTOU, Catherine et al. Morbidity and impaired quality of life 30 months after chikungunya infection: comparative cohort of infected and uninfected French military policemen in Reunion Island. **Medicine**, v. 91, n. 4, p. 212-219, 2012.
- MARTÍNEZ-PULGARÍN, Dayron F. et al. Ophthalmologic aspects of chikungunya infection. **Travel medicine and infectious disease**, v. 14, n. 5, p. 451-457, 2016.
- MITTAL, Apoorva et al. Optic neuritis associated with chikungunya virus infection in South India. **Archives of Ophthalmology**, v. 125, n. 10, p. 1381-1386, 2007.
- MOGAMI, Roberto et al. Chikungunya fever outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: ultrasonographic aspects of musculoskeletal complications.
- PADMAKUMAR, B. et al. Clinical profile of chikungunya sequelae, association with obesity and rest during acute phase. **Southeast Asian journal of tropical medicine and public health**, v. 41, n. 1, p. 85, 2010.
- PRASHANT, Soma et al. Cutaneous manifestations in patients suspected of chikungunya disease. **Indian journal of dermatology**, v. 54, n. 2, p. 128, 2009.
- RODRÍGUEZ-MORALES, Alfonso J. et al. Post-chikungunya chronic arthralgia: results from a retrospective follow-up study of 131 cases in Tolima, Colombia. **Travel medicine and infectious disease**, v. 14, n. 1, p. 58-59, 2016.
- ROLLÉ, Amélie et al. Severe sepsis and septic shock associated with chikungunya virus infection, Guadeloupe, 2014. **Emerging infectious diseases**, v. 22, n. 5, p. 891, 2016.
- SCHILTE, Clémentine et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 3, p. e2137, 2013.
- SCHWARTZ, Kevin L.; GIGA, Aliyah; BOGGILD, Andrea K. Chikungunya fever in Canada: fever and polyarthritis in a returned traveller. **Cmaj**, v. 186, n. 10, p. 772-774, 2014.
- SIMON, Fabrice; PAULE, Philippe; OLIVER, Manuela. Chikungunya Virus–Induced Myopericarditis: Toward an Increase of Dilated Cardiomyopathy in Countries with Epidemics?. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 78, n. 2, p. 212-213, 2008.





- TARAPHDAR, D.; ROY, B.; CHATTERJEE, S. Chikungunya virus infection amongst the acute encephalitis syndrome cases in West Bengal, India. **Indian journal of medical microbiology**, v. 33, p. 153, 2015.
- TORRES, Jaime R. et al. Chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere: A Venezuelan experience. **IDCases**, v. 2, n. 1, p. 6-10, 2015.
- TORRES, Jaime R. et al. Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 51, p. 85-88, 2016a.
- TORRES, Jaime R. et al. Nasal skin necrosis: an unexpected new finding in severe chikungunya fever. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 1, p. 78-81, 2016b.
- VILLAMIL-GÓMEZ, Wilmer et al. Congenital chikungunya virus infection in Sincelejo, Colombia: a case series. **Journal of tropical pediatrics**, v. 61, n. 5, p. 386-392, 2015.
- WAYMOUTH, Heather E.; ZOUTMAN, Dick E.; TOWHEED, Tanveer E. Chikungunya-related arthritis: case report and review of the literature. In: **Seminars in arthritis and rheumatism**. WB Saunders, 2013. p. 273-278.
- WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal of advanced nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Chikungunya. 2017 [acesso em 10 fev 2021]. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/en/>>.





CAPÍTULO VII

PRINCIPAIS ASPECTOS DO ZIKA VÍRUS NO BRASIL: UMA REVISÃO DINÂMICA

Wendel Chaves Carvalho ¹

Dara Lourenna Silva Da Nobrega¹

Thirza Keanne Nunes Lindoso¹

David Wilkerson dos Santos Silva ²

Caroline Rodrigues Thomes ³

Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa ⁴

¹ Graduando(a) do curso de Odontologia. Faculdade Pitágoras de São Luís- MA

² Graduando do curso de Odontologia. Faculdade Pitágoras de Imperatriz- MA

³ Graduanda do curso de odontologia. Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

⁴ Orientador e Professor Titular em Odontologia do Departamento de Clínica Odontológica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

RESUMO

O Zika vírus é uma doença de origem infecciosa, identificado pela primeira vez no Brasil em 2015. A doença é vista em diversos lugares do país, sendo mais comum em regiões com saneamento básico deficiente e em áreas de pobreza. O presente estudo tem como objetivo discutir a doença Zika, sua relação no desenvolvimento das doenças neurológicas e mensurar a importância da prevenção em reduzir as incidências da doença. Esse estudo fundamentou-se de uma revisão bibliográfica nas bases de dados PubMed, SciELO, Google Acadêmico, sendo incluídos artigos em inglês, português e espanhol. A transmissão da doença pode ocorrer por diversas formas, sendo a principal por meio da picada do mosquito *Aedes aegypti*, além da transmissão vertical, sexo desprotegido, urina e leite materno. É caracterizada por causar febre aguda, acompanhada de outros sintomas como: dor nas articulações, conjuntivite, cefaleia, rash maculopapular. O Ministério da Saúde aponta que o Zika vírus é capaz de aumentar o risco de graves consequências à saúde do indivíduo, principalmente a gestante, onde a doença pode desenvolver nascimento de bebês com microcefalia. Ainda, a literatura aponta correlações da doença Guillain-Barré com o Zika vírus. Sendo assim, é de suma necessidade que sejam adotadas medidas viáveis de prevenção à doença, onde o foco seria diminuir casos de surtos da doença, seus agravos à saúde assim como menores recorrências hospitalares. São medidas viáveis a esse cuidado, manter o domicílio limpo, livres de objetos que possam ser reservatórios de águas, o uso de repelentes e a prática do sexo seguro.

Palavras-chave: Zika Vírus. Doenças infecciosas. Arbovírus.



1. INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas e parasitárias são consideradas temas de extrema importância e necessidade para vigilância em saúde e segurança do paciente, por estarem presentes em diversos ambientes geográficos, principalmente associadas a indicadores de pobreza e condições de vida inadequadas no Brasil, onde é possível observar a existência de problemas de infraestrutura como saneamento básico deficiente, dificuldade de obtenção de água potável e desigualdade em condições socioeconômicas, aumentando a probabilidade desenvolver agravos a qualidade de vida, ou até mesmo a mortalidade, sendo considerada a principal causa de mortalidade infantil no período pós-neonatal e em crianças com menos de um ano de idade (SARDUY, 2017; Sousa, et al., 2019; Souza, et al 2020).

O Zika vírus (ZIKV), é uma doença de origem da África Ocidental, pertencente ao grupo Arbovírus. Ela apresenta sintomas semelhantes a outras doenças no contexto brasileiro e há várias formas de contrair a doença, sendo apresentada pela literatura a picada do mosquito, relação sexual e transplante de sangue e da mãe para o filho (Sousa, et al., 2018; WERNER JR, 2019).

A doença é vista como um risco adicional a mulher, principalmente no desenvolvimento de problemas e complicações neurológicas, como a microcefalia congênita, onde no Brasil ocorreu um surto de bebês com a doença em 2015, ou aumentando a sociabilidade da sua transmissão de forma perinatal. Ainda sobre essa afirmação, a literatura demonstra também forte associação com o surgimento da Síndrome de Guillain Barré, originada da tal infecção pelo Zika (ALBUQUERQUE, et al., 2018; DENDI, et al.2021).

O presente estudo tem como objetivo discutir a doença Zika, assim como sua relação no desenvolvimento das doenças neurológicas, além de mensurar a importância da prevenção em reduzir as incidências da doença.

Esse estudo fundamentou-se de uma revisão bibliográfica nas bases de dados PubMed, SciELO, Google Acadêmico. Foram incluídos artigos em inglês, português e espanhol, por meio do uso dos descritores “Zika Vírus”, “Doenças infecciosas” e Arbovírus. Foram selecionados artigos nos últimos cinco anos. De um total de 713





publicações disponíveis nas bases de dados mencionadas, selecionou-se 55 com base nos títulos e resumos. A análise das 55 publicações resultou na escolha de 36 para a composição do estudo.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Conhecendo o Zika Vírus

O vírus da Zika (VZIK), foi descoberto pela primeira no ano de 1947, a partir do soro de um macaco em Uganda, país do continente africano. Seu nome remete-se a uma floresta local que apresenta como tradução “coberto ou cheio”. Anos depois a doença foi isolada em países da África, em seguida apresentando achados na Indonésia, na década de 1970, sem nenhuma complicação grave a saúde em consequências dos casos encontrados. (NUNES; PIMENTA 2016).

A partir de 2007, a doença já era conceituada como epidemias na Ilha Yap nos Estados Federados da Micronésia (Asia) e presente em outras ilhas do oceano Pacífico (NUNES; PIMENTA 2016). Decorrente desse surto, foi observado o aumento de doenças neurológicas, incluindo microcefalia (anomalia presente no cérebro de crianças recém-nascidas) e síndrome de Guillain-Barré (capaz de desenvolver paralisia cerebral (KINDHAUSER et al., 2016). Em 2014, o vírus já apresentava registros de casos pela primeira vez nas américas, possivelmente devido ao surto na micronésia (GARCIA, 2018).

Acredita-se que a introdução do Zika vírus no Brasil, ocorreu por volta de 2014, possivelmente decorrente da copa de futebol, outra suposição seria durante a Campeonato Mundial de Canoagem, em agosto no Rio de Janeiro, onde havia a presença de quatro países do Pacífico competindo (Nova Caledônia, Ilhas Cook, Ilha de Páscoa e Polinésia Francesa), nos quais o vírus já tinha histórico de circulação no mesmo ano. (GARCIA, 2018; CAMPOS, et al., 2018).

Ainda em outubro de 2014, houve ocorrência de número de casos de doença exantemática, com sinais de coceira, febre baixa e dor articular, em cidades do Rio Grande do Norte. Logo de início, suspeitou-se de com casos de febre Chikungunya, devido aos sintomas semelhantes, contudo, os resultados para a doença foram





negativos. Sem demora, outros achados semelhantes foram notificados nos estados da Paraíba e Maranhão até 2015 (NUNES; PIMENTA 2016; (GARCIA, 2018).

Em continuação, sobre o ano de 2015, os resultados de amostras de casos do Rio Grande do norte foram testados positivo para o Zika. Além desse, outros estados testaram resultados positivos para o vírus, incluindo a Bahia, Maranhão e Paraíba (GARCIA, 2018).

O VZIK, é considerado um arbovírus, cuja transmissão aos hospedeiros ocorre por meio da picada de mosquitos fêmeas do gênero *Aedes* (*A. aegypti* e *A. albopictus*). Ele também pertence à família do flavivírus, que inclui o vírus da dengue, da febre Chikungunya, Nilo Ocidental, febre amarela, entre outros. (Ribeiro, et al., 2017; CAMPOS, et al., 2018; SOUSA, et al., 2018).

O *Aedes aegypti* (mosquito), é considerado a principal via de transmissão da doença para o ser humano, isso porque essa espécie se alimenta de sangue, em especial a fêmea. Quando o mosquito pica uma pessoa infectada com Zika, o vírus acaba se instalando e infectando as células desse mosquito, e, após o desenvolvimento da infecção ao mosquito, entre um período aproximadamente de 10 dias, sua saliva conterá partículas virais. Sendo assim, quando o mosquito for picar outro ser humano para se alimentar, ele acaba transmitindo o vírus e aumentando a possibilidade de se contrair a doença (RIBEIRO, et al., 2017).

Outras formas possíveis de transmissão da doença que a literatura enfatiza é durante a gravidez, onde uma mãe infectada com o vírus, pode transmitir a doença para o feto em gestação ou até mesmo durante o parto do bebê. Há outros relatos em que a doença pode ser disseminada também por meio de relação sexual, sendo detectada na presença do sêmen e de urina ou através de transfusões de sangue de um doador infectado, ou em casos de uso de drogas injetáveis onde há compartilhamento de agulhas. Dentro desse contexto, acredita-se que pode haver transmissão ainda do vírus por meio da saliva e leite materno (Reuters, 2016; LICÍNIO; AYRES, 2018; SOUSA, et al., 2018).

Em relação ao leite materno, foi observado a presença do RNA viral presente no leite de mães com quadros agudos de infecção, contudo, a Organização mundial da Saúde incentiva e orienta a continuação do aleitamento materno devido aos benefícios





ocasionados a saúde da criança, prevalecendo assim o risco da tal transmissão ((WEISSMANN, et al., 2016; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016; LICÍNIO; AYRES, 2018).

Como mencionado anteriormente, os principais sintomas da doença são semelhantes aos da febre amarela e Chikungunya. Dentre a maioria dos pacientes assintomáticos, normalmente é comum observar: rash maculopapular em volta do corpo, acompanhado de prurido (irritação, coceira) de cor avermelhada, podendo também causar febre baixa entre (37,8 a 38,5°C), artralgia (dor nas articulações, dos pés e mãos) e conjuntivite não purulenta ((WEISSMANN, et al., 2016; SOUSA, et al 2018).

Outras manifestações clínicas da doença incluem mialgia (dor muscular), cefaleia (dores na cabeça), dor retro orbitária e astenia (fraqueza). Podem existir também dores abdominais, náuseas, linfonodomegalia (aumento local ou generalizado dos linfonodos), úlceras orais e alguns casos de diarreia (WEISSMANN, et al., 2016).

Como diz o ditado " Mosquitos são democráticos; eles picam tanto os ricos como os pobres", a verdade é que o Zika é um índice da desigualdade no Brasil que afeta principalmente a população menos privilegiada, apresentando maior impacto nas regiões Nordeste, nos estados do Maranhão, Bahia, Pernambuco e Rio Grande do norte, onde a maioria da população é pobre e as condições climáticas contribuem com a propagação da transmissão do vírus, diferente da região sul, que se apresenta mais rica e menos tropical (LESSER; KITRON, 2016).

2.2. Zika Vírus e complicações neurológicas

2.2.1. Microcefalia

Segundo Félix e Farias (2019), a microcefalia é apenas um dos sinais da infecção pelo Zika Vírus na gestação aplicando-se a expressão “síndrome congênita da deficiência pelo Zika Vírus” para indicar os efeitos causados por este agente infeccioso no organismo dos bebês. A relação do Zika vírus com a microcefalia só passou a ser estudada e investigada no Brasil depois do achado da concentração de material genético viral no tecido nervoso de natimortos acometidos pela microcefalia nas regiões afetadas (OLIVEIRA et al., 2018).





A microcefalia consiste em uma má formação congênita no qual o perímetro cefálico possui uma medida menor para o sexo e idade gestacional, contendo alterações no sistema nervoso central, incluindo estrutura ou função presentes ao nascimento e de origem pré-natal (CABRAL et. al, 2017; GARCIA, 2018). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a criança apresenta microcefalia quando o perímetro encefálico é menor ou igual à 32 cm que podem ser observadas por meio de tomografias computadorizadas e ultrassonografias. Essas alterações podem ser semelhantes a calcificações espalhadas pelo cérebro, principalmente nas regiões periventricular, parenquimal, talâmica e na ganglia basal, podendo repercutir significativamente no desenvolvimento desses recém nascidos (SALGE et. Al., 2016). Apresentam também algumas características físicas e clínicas em seus portadores como: atraso no desenvolvimento e déficit intelectual, convulsões, encefalites, limitações físicas, dificuldades auditivas e visuais (FÉLIX; FARIAS, 2019), bem como: rigidez muscular, paralisia, epilepsia, autismo e complicações respiratórias (DELGADO et al., 2017).

A microcefalia, pode ter causas genéticas e ambientais. As causas pré natais estão associadas a: consumo abusivo de álcool e/ou exposição a drogas como aminopterina, metilmercúrio, piriproxifeno, cocaína e heroína durante a gravidez, hipotireoidismo materno, insuficiência placentária e outros fatores associados à restrição do crescimento fetal como pré-eclâmpsia, diabetes materna, envenenamento por chumbo, anoxia cerebral (diminuição do oxigênio para o feto), exposição à radiação de bombas atômicas, agenéticas, infecções durante a gravidez, especialmente rubéola, citomegalovírus, toxoplasmose e vírus Zika (VARELLIS; LEITE, 2016). Segundo Varellis e Leite (2016). As causas pós natais estão associadas a: infecções intracraniais (encefalite e meningite), hipotireoidismo infantil, malformação do metabolismo, anemia crônica infantil; intoxicação por cobre; insuficiência renal crônica, traumas disruptivos (como AVC).

As manifestações orais da microcefalia podem ser: doenças periodontais, cárie dentária, maloclusão, micrognatia, atraso na erupção dentária, disfagia, bruxismo e traumatismos dentários. Esse cenário exige tratamento especializado, contendo anamnese minuciosa, consultas resolutivas, métodos de estabilização para controle de





movimentos involuntários deixando o atendimento mais seguro e utilização de abridores de boca ou dedeiras acrílicas (DELGADO et al., 2017; VARELLIS; LEITE 2016).

A microcefalia quando presente em um bebê pode trazer alterações não só na saúde, mas, também na vida social e econômica dos pais responsáveis pela criança. Além de lidar com a aceitação da situação do filho no meio interno e externo a ele, os pais terão que passar por alterações em suas maneiras de agir com o outro, mudanças de atitude em relação ao seu modo de vida, rotinas do lar, rotinas médico-hospitalares e, até mesmo, mudanças de valores (FÉLIX; FARIAS, 2019). Devido ao aumento da incidência de casos de microcefalia em recém-nascidos no Brasil, e, considerando a microcefalia um agravo emergencial em saúde pública, que implica diretamente na qualidade de vida das crianças e famílias e causa um possível aumento da mortalidade neonatal infantil, o Ministério da Saúde e as instituições envolvidas na resposta a esse evento elaboraram um protocolo com orientações para a atenção à saúde das mulheres e assistência aos casos de microcefalia (Ministério da Saúde, 2016).

2.2.2. Síndrome de Guillain-Barré

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB), é uma doença inflamatória de caráter autoimune, conhecida como polirradiculoneuropatia idiopática aguda ou polirradiculopatia aguda imunomediada, que atinge o sistema nervoso periférico e é a maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo (FERREIRA, 2019). Esta síndrome é marcada pela perda dos reflexos tendinosos e da bainha de mielina, no qual segundo Varela (2016), “o processo inflamatório e desmielizante interfere na condução do estímulo nervoso até os músculos e, em parte dos casos, no sentido contrário, isto é, na condução dos estímulos sensoriais até o cérebro”.

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) pode chegar a máxima severidade em um período de aproximadamente quatro semanas, desenvolvendo insuficiência respiratória em 25% dos casos, que podem ser recuperados ou apresentar sequelas graves e até levar ao óbito (NÓBREGA et al., 2018). Segundo Tuacek et al., (2012), “a evolução clínica se caracteriza por progressiva perda motora de membros inferiores para os superiores e hiporreflexia ou arreflexia, com comprometimento do nervo craniano. A progressão da fraqueza motora se dá de forma rápida e a fase aguda começa com os primeiros sintomas até a estabilização da desmielinização, a qual pode durar dias e atingir





semanas. Após esse período inicia-se a fase de recuperação, que pode durar cerca de 2 anos e coincide com a remielinização e regeneração dos axônios”. Há dois tipos principais de SGB: a Polineuropatia Inflamatória Aguda Desmielinizante (PIAD), que afeta a bainha de mielina e a Neuropatia Motora Axonal Aguda (NMAA), conhecida por ser puramente motora (TUACEK et al., 2012). As causas da SGB ainda não tiveram comprovação, porém, se observa em parte dos pacientes, uma associação com arboviroses como dengue, Chikungunya e Zika vírus e com doenças agudas provocadas por **citomegalovírus**, Epstein Barr, vírus da gripe, da hepatite ou bactérias (especialmente *Campylobacter jejuni*) (VARELLA, 2016; MALTA, 2017).

O diagnóstico da SGB, segundo Nóbrega et al. (2018), é feito de acordo com a apresentação clínica, resultados de eletroneuromiografia e características do líquido cefalorraquidiano. O tratamento da SGB é multidisciplinar, propiciando a prevenção das complicações e manejo dos sintomas durante a fase aguda da doença. É necessário em 40% dos casos de SGB o tratamento de reabilitação física no qual a ação da equipe interdisciplinar é essencial para minimizar as sequelas e promover a independência e autonomia dos pacientes (TUACECK et al., 2012). Durante o tratamento, é feita a plasmaférese (técnica que permite filtrar o plasma do sangue do paciente) e a administração intravenosa de imunoglobulina para impedir a ação deletéria dos anticorpos agressores. O uso de medicamentos imunossupressores pode ser útil, nos quadros crônicos da doença (VARELLA, 2016).

2.2.3. Diagnóstico, terapêutica e medidas de prevenção

Por se tratar de uma infecção causada por arbovírus, o ZIKV possui sintomas semelhantes as demais doenças como dengue e Chikungunya, tornando difícil o diagnóstico clínico. Como consequência, o diagnóstico laboratorial diferencial se mostra essencial, destacando-se em áreas onde o vírus co-circula, o que facilita diagnósticos incorretos (SHANKAR et al., 2017). Atualmente, é possível identificar a presença do vírus em diversas matrizes amostrais como LCR, urina, saliva, sêmen, líquido amniótico, tecidos, leite materno, secreção vaginal e sangue (plasma soro), intensificando o desempenho correto dos exames laboratoriais (CALVET et al., 2016).

Para obter a confirmação do diagnóstico do ZIKV através do exame laboratorial, é necessário a detecção do RNAm do vírus pela T-PCR nos fluidos biológicos, além de





amostras indiretas de anticorpos IgM e IgG anti-ZIKV no soro (SILVA *et al.*, 2018). Segundo Licínio e Ayres (2018), o diagnóstico molecular através da reação de cadeia polimerase – transcriptase reversa, mais conhecida como técnica PCR-RT visa detectar RNA viral em amostras humanas, funciona em duas etapas: na primeira ocorre a transcrição reversa do RNA em DNA de fita simples (cDNA) e na segunda etapa há a conversão em DNA de fita dupla e sua amplificação.

A variação do RT-PCR após o aprimoramento da técnica pode ser realizada em tempo real e em apenas uma etapa denominada PCR que inclui uma sonda fluorescente. Outra variação em que é possível atribuir valor quantitativo ao genoma viral nos fluidos orgânicos se chama q-RT-PCR (LICÍNIO; AYRES, 2018). O diagnóstico sorológico destaca-se em relação ao molecular devido a sua capacidade de detecção da doença ainda na convalescência. Entretanto, há um problema quanto ao diagnóstico sorológico (ELISA) e ao seu alto índice de reações cruzadas com doenças causadas por arbovírus, principalmente pelo DENV. Deve haver atenção dobrada quanto as reações para que não haja testes com falsos-positivos (LICÍNIO; AYRES, 2018).

De acordo com Licínio e Ayres (2018), o Teste de neutralização por redução de placa (PRTN) é classificado como padrão-ouro quanto a diferenciação de reação cruzada entre os anticorpos que surgem em infecções por Flavivírus. O teste visa descobrir a capacidade dos anticorpos da amostra em neutralizar o vírus suspeito da infecção e geralmente é usado secundário aos diagnósticos ELISA e molecular, isto porque apesar de suas qualidades o PRTN demanda um grupo de pessoas especializadas, espaço planejado e tempo prolongado, que juntos somam um alto custo.

A respeito do Brasil:

Os principais kits laboratoriais de ZIKV registrados e autorizados pela ANVISA^{33 34 35} são: o IF mosaico arbovírus® da Euroimmun IgM (registro 81148560014) e IgG (81148560015), Bio Gene PCR® da Quibasa (registro 10269360300), kit molecular ZDC® da Fiocruz (registro 80142170032), testes rápidos IgG/IgM combo® (registro 811285200001) e NS1® (registro 811285200003) da Bahiafarma. Os dois ensaios de sorologia da Euroimmun detectam a presença de anti-ZIKV IgM e IgG pelo método de imunofluorescência indireta, os da Quibasa e da ZDC, o ácido nucléico de ZIKV pela técnica da RT-PCR quantitativa, sendo que o da ZDC também detecta as arboviroses DENV e CHIKV. O teste





rápido da Bahiafarma é baseado em imunocromatografia utilizando o soro do paciente. No Rio Grande do Sul, o Laboratório Central do Estado realiza o diagnóstico de Zika através da RT-PCR quantitativa. O período virêmico não está totalmente estabelecido, a detecção direta do vírus ocorre até quatro a sete dias após o início dos sintomas, sendo ideal que o material biológico seja examinado até o quarto dia. Os ácidos nucleicos do vírus foram detectados em humanos entre um e onze dias após início dos sintomas e o vírus foi isolado em primata não-humano até nove dias após inoculação experimental (SILVA *et al.*, 2018).

Segundo Weaver *et al.* (2016), compreender o desenvolvimento e a biologia das doenças é primordial para reconhecer a terapêutica dos patógenos. É importante conhecer o curso do vírus e a duração da viremia nos pacientes para obter a janela terapêutica. Manieiro *et al.* (2016) aponta que mesmo com sintomas do ZIKV vírus tenha características semelhantes a outros arbovírus, o tratamento dependerá especificamente do progresso a respeito do prognóstico individual.

Atualmente não há terapêutica antiviral específica definida para a doença. A conduta parte da administração de dipirona ou paracetamol para sessar febre e dor (SHANKAR *et al.*, 2017). O procedimento inicial para o tratamento é a hidratação e repouso, e, em casos de febre e dor, é pouco indicado o uso de anti-inflamatórios não esteroides visando evitar aumento em riscos hemorrágicos (MANIERO *et al.* 2016)

Segundo Musso e Gluber (2016) é necessário que o paciente em fase virêmica se atente a picadas de mosquitos visando evitá-las, para prevenir que outras pessoas sejam infectadas. Além disso, as doses de paracetamol e dipirona devem respeitar a conduta recomendada quanto a dosagem máxima. Deve-se ter atenção em relação ao uso do Paracetamol e dipirona em pacientes portadores de doenças hepáticas, renais ou que possuem relatos de convulsões em seu histórico. Nesses casos, tem-se o uso do tramadol como medicamento recomendado, tendo em vista que inicialmente deve-se aplicar a menor dose analgésica considerada eficaz (MINEIRO *et al.* 2016).

Apesar da existência de vários testes em desenvolvimento utilizando a vacina contra a dengue, não existe uma específica direcionada ao ZIKV vírus, portanto, todas as doenças transmitidas por *aegypti* recebem a mesma. Contudo, faz-se necessário um





trabalho contínuo através de medidas preventivas que incluem evitar a picada do mosquito, controlando seu crescimento e progressão para que se evitem mais contaminações (MUSSO; GLUBER, 2016).

Existem também trabalhos do Ministério da Saúde que agem na eliminação e controle de prováveis criadouros dos mosquitos. Em momentos específicos em que os mosquitos estejam mais ativos, utilizar de roupas que protejam regiões mais propensas a serem atingidas. Mosquiteiros, repelentes e inseticidas são grandes agentes para o controle da transmissão, principalmente em mulheres grávidas e crianças mais suscetíveis a riscos (MANIERO *et al.* 2016). Ainda existem diversas abordagens que visam controlar a multiplicação dos transmissores do vírus, como a inserção de mosquitos geneticamente modificados que agem na através de um gene letal para as larvas. Esta conduta foi eficaz em pequenos criadouros de mosquitos, mas, existiram desafios para a progressão (WEAVER *et al.* 2016).

Quanto as gestantes que possuem riscos para microcefalia, os cuidados continuam, mas, considerando que existem relatos na literatura que falam sobre a transmissão sexual do vírus ZIKV, pois há o reconhecimento de partículas virais em sêmen de indivíduos com sintomas sugestivos de ZIKV vírus. Os programas do Ministério da Saúde reforçam a necessidade quanto aos cuidados devidos durante as relações sexuais, contudo, também é importante consultar um profissional de saúde a respeito do uso de repelentes e atentar-se a sua correta aplicação e possíveis consequências quanto a concentração, fazendo uso somente dos regularizados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (RODRIGUES; GRISOTTI. 2016).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude dos fatos mencionados, compreende-se que o Zika vírus é uma doença de grande preocupação a saúde pública, justamente por estar presente em várias regiões brasileiras e ainda não possuir vacinas ou medicamentos. A preocupação é ainda maior devido a doença ser considerado um fator de risco a gestantes, capaz de promover danos irreversíveis a qualidade de vida do bebê.

Entende-se que, adotar estratégias voltadas pra reduzir as incidências, e, até mesmo o surto de da microcefalia em crianças, são atitudes aplausíveis para o sucesso





do declínio. Para isso, é fundamental a conscientização vinda de profissionais da saúde ou agentes comunitários a esses indivíduos e moradores a regiões favoráveis a esse tipo de infecções, onde as principais causas são pelos arbovírus, como o *Aedes aegypti*, principalmente em regiões menos favorecidas, onde o saneamento básico é deficiente, tornando um fato contribuidor para o avanço e contágio de mais pessoas.

Por todos esses aspectos, recomenda-se então como medidas de prevenção e melhor segurança o cuidado com higiene, onde é preciso evitar água parada e recipientes que podem ser reservatórios em períodos chuvosos para desenvolvimento dos mosquitos, uso de mosquiteiros e roupas que minimizem a exposição da pele durante o dia ou noite e o uso de repelentes. Dentre outras medidas, a Organização Mundial da Saúde recomenda, a prática do sexo seguro, principalmente, em regiões que vivem em áreas de alta transmissão do vírus.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, Maria de Fatima Pessoa Militão de et al. Epidemia de microcefalia e vírus Zika: a construção do conhecimento em epidemiologia. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. e00069018, 2018
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus zika [recurso eletrônico] / **Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- CABRAL, MC et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. **Epidemiol. Serv. Saúde** 26 (2) Apr-Jun 2017. Acesso em: 10.03.2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000200002>
- CALVET, Guilherme Amaral ^a; Santos, Flavia Barreto dos ^b; Sequeira, Patricia Carvalho ^b **Infecção pelo vírus Zika: epidemiologia, manifestações clínicas e diagnóstico, Opinião Atual em Doenças Infecciosas**: Outubro de 2016 - Volume 29 - Edição 5 - p 459-466 doi: 10.1097 / QCO.0000000000000301. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496713/>. Acesso em: 07/03/2021.
- CAMPOS, Túlio De Lima et al. Revisiting key entry routes of human epidemic arboviruses into the mainland Americas through large-scale phylogenomics. **International journal of genomics**, v. 2018, 2018.





- DE SOUZA, Helen Paredes et al. Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil de 2010 a 2017: aspectos para vigilância em saúde. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 44, p. e10, 2020
- DENDI, Álvaro et al. Arbovirus en Uruguay, un problema potencial. Revisión desde una óptica perinatal. **Revista Médica del Uruguay**, v. 37, n. 1, 2021.
- DELGADO, GKG; CAVALCANTI, MEA; MENDES, PA. Abordagem odontológica em um bebê portador de microcefalia: relato de caso. **Rv.ACBO**. Vol.26, No.2, 92-98 (2017). Acesso em: 10.03.2021. Disponível em: <file:///C:/Users/NossoMundo/Downloads/351-507-1-PB.pdf>
- FÉLIX, VPSR; FARIAS, AM. Microcefalia e dinâmica familiar: a percepção do pai frente à deficiência do filho. **Cad. Saúde Pública** 34 (12) 07 Jan 2019. Acesso em: 10.03.2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00220316>
- GARCIA, Leila Posenato. **Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: emergência, evolução e enfrentamento**. Texto para Discussão, 2018.
- KINDHAUSER, Mary Kay et al. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 9, p. 675, 2016.
- LESSER, Jeffrey; KITRON, Uriel. **A geografia social do Zika no Brasil**. Estudos Avançados, v. 30, n. 88, p. 167-175, 2016
- LICÍNIO, Christiane; AYRES, Flávio. ASPECTOS RELEVANTES SOBRE O DIAGNÓSTICO DO ZIKA VÍRUS. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, v. 15, n. 28, 2018.
- LICÍNIO, Christiane Oliveira Lima; AYRES, Flavio Monteiro. **Aspectos relevantes sobre o diagnóstico do zika vírus**. Centro Científico Conhecer - Goiânia, ENCICLOPÉDIA BIOSFERA v.15 n.28; p. 2018
- MANIERO, V.C.; SANTOS, M.O.; RIBEIRO, R.L.; OLIVEIRA, P.A.C.; SILVA, T.S.; MOLERI, A.B.; MARTINS, I.R.; LAMAS, C.C.; CARDOZO, S.V. **Dengue, chikungunya e zika vírus no brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas**. Almanaque multidisciplinar de pesquisa, Univerdade Granrio, 2016. Disponível em: <http://publicacoes.unigranrio.edu.br/index.php/amp/article/view/3409>. Acesso em: 09/03/2021.
- MALTA, JMAS; et al. Síndrome de Guillain-Barré e manifestações neurológicas possivelmente relacionadas ao vírus Zika. **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, 26(1):9-18, jan-mar 2017. Acesso em 11.03.2021. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v26n1/2237-9622-ess-26-01-00009.pdf>
- MUSSO, D., & Gubler, DJ (2016). Zika Virus. **Revisões de microbiologia clínica**, 29 (3), 487-524. Disponível em:





<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4861986/>. Acessado em: 10/03/2021.

NUNES, João; PIMENTA, Denise Nacif. A epidemia de Zika e os limites da saúde global. Lua Nova: **revista de cultura e política**, n. 98, p. 21-46, 2016.

NÓBREGA, MEB; et al. Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente associado ao vírus Zika. **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, 27(2):e2017039, 2018. Acesso em: 11.03.2021. Disponível em: <https://www.scielo.org/pdf/ress/2018.v27n2/e2017039/pt>

OLIVEIRA MC, Moreira RCR, Lima MM, Melo RO. Vivências de mães que tiveram filhos com microcefalia. **Rev baiana enferm.** 2018;32:e26350

Reuters. (2016, 4 de Fevereiro). Brazil reports Zika infection from blood transfusions. Disponível em: <http://www.reuters.com/article/us-health-zika-brazil-blood-idUSKCN0VD22N>(Abre em uma nova janela).

RIBEIRO, Bruno Niemeyer de Freitas et al. Síndrome congênita pelo vírus Zika e achados de neuroimagem: o que sabemos até o momento?. **Radiologia Brasileira**, v. 50, n. 5, p. 314-322, 2017.

RODRIGUES, R.R.N; GRISOTTI, M. **Comunicando sobre o Zika: recomendações de prevenção em contextos de incertezas**. Interface (Botucatu). 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/icse/v23/1807-5762-icse-23-e190140.pdf>. Acesso em: 10/03/2021.

SARDUY, Keily Brito. **Controle dos fatores de risco de parasitismo intestinal em pacientes menores de 18 anos da unidade básica de saúde 17**, Teotônio Vilela, Alagoas. 2017.

SALGE AKM, Castral TC, Sousa MC, Souza RRG, Minamisava R, Souza SMB. Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura. **Rev.Eletr.Enf.**[Internet]. 2016. Acesso em:10.03.2021];18:e1137. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v18.39888>.

SAÚDE, Organização Mundial- Mães com suspeita ou confirmação de zika devem amamentar normalmente, afirma OMS, 2016 disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5168:maes-com-suspeita-ou-confirmacao-de-zika-devem-amamentar-normalmente-afirma-oms&Itemid=812

SOUSA, Julieth Ferreira et al. Mortalidade infantil por doenças infecciosas e parasitárias no estado do Pará: vigilância de óbitos entre 2008 a 2017. **Pará Research Medical Journal**, v. 3, n. 3-4, p. 0-0, 2019.





- SOUSA, Camila Alves de et al. Zika vírus: conhecimentos, percepções, e práticas de cuidados de gestantes infectadas. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 39, 2018.
- SHANKAR, A.; PATIL, A. A.; SKARIYACHAN, S. Recent perspectives on genome, transmission, clinical manifestation, diagnosis, therapeutic strategies, vaccine developments, and challenges of zika virus research. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. SEP, p. 1–14, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.01761/full#B9>. Acesso em: 07/03/2021.
- SILVA, Antônia Letícia Pesenti e; SPALDING, Silvia Maria. **Vírus zika- Epidemiologia e diagnóstico laboratorial / Zika virus - Epidemiology and laboratory diagnosis**. Rev. méd. Minas Gerais .28: [1-5], jan.-dez. 2018.
- TUACEK TA, Tsukimoto GR, Figliolia CS, Cardoso MCC, Tsukimoto DR, Rosa CDP, et al. Neuropatias - Síndrome de Guillain-Barré: reabilitação. **Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação Elaboração Final**: 30 de julho de 2012. Acesso em: 11.03.2021. Disponível em: <file:///C:/Users/NossoMundo/Downloads/103765-Texto%20do%20Artigo-182067-1-10-20150911.pdf>
- VARELLIS, MLZ; LEITE, CN. Microcefalia e a odontologia brasileira. **Journal Health NPEPS**. 2016. Acesso em: 10.03.2021. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/03/1052323/1584-5498-2-pb.pdf>
- VARELLA, DRAUZIO. **Síndrome de Guillain-Barré**. 2016. Acesso em: 11.03.2021. Disponível em: <https://drauzioarella.uol.com.br/drauzio/>
- WEAVER SC, Costa F, Garcia-Blanco MA, Ko AI, Ribeiro GS, Saade G, Shi PY, Vasilakis N. **Zika vírus: História, emergência, biologia e perspectivas de controle**. Antiviral Res. Junho de 2016; 130: 69-80. doi: 10.1016 / j.antiviral.2016.03.010. Epub 2016, 18 de março. PMID: 26996139; PMCID: PMC4851879. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4851879/>. Acesso em: 10/03/2021.
- WERNER JR, Heron. Infecção pelo vírus Zika. **Radiologia Brasileira**, v. 52, n. 6, pág. 9 a 10 de 2019.
- WEISSMANN, Priscila Rosalba de Oliveira; CYRILLO, Marcos Antônio; CIMERMAN, Sergio. Guia de manejo da infecção pelo vírus zika. 2016





CAPÍTULO VIII

INFECÇÃO POR CITOMEGALOVÍRUS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS: UM DESAFIO NO BRASIL E NO MUNDO

Affonso Henrique Sobreira Xavier ¹

Ana El Ingre Verçosa de Lima ¹

Caio Pessoa Cruz ¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE.

RESUMO

Anualmente, milhares de transplantes renais são realizados no Brasil. Processos infecciosos pós-transplante renal configuram como um dos principais tipos de complicações pós-operatória, com destaque para a infecção por citomegalovírus (CMV). Esse vírus oportunista pertencente à família Herpesviridae causa infecção primária em grande parte da população durante a infância, podendo ficar em estado de latência por toda a vida, sendo reativado em quadro de imunossupressão. Portanto, recomenda-se a todos os candidatos que entram na fila do transplante renal a determinação do seu *status* sorológico para infecção por CMV. Essa infecção pode manifestar-se de forma direta ou indireta em transplantados renais, produzindo a ações que vão desde uma síndrome febril até perda do enxerto, podendo levar ao óbito em casos não tratados. Para realização do diagnóstico são utilizados métodos que tem como base a carga viral no sangue do paciente, sendo mais recomendado atualmente a antigenemia e RT-PCR. Quando há ocorrência da doença, com aumento da viremia, deve ser realizada a terapia medicamentosa com antivirais, por via oral ou intravenosa, a depender do estado do paciente. Como forma de prevenir esse tipo de infecção e/ou o desenvolvimento da doença citomegálica, recomenda-se o tratamento preemptivo ou a profilaxia universal. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca das informações relevantes sobre a infecção por CMV em pacientes transplantados renais.

Palavras-chave: Citomegalovírus. Transplante Renal. Imunossupressão. Infecção oportunista. Viremia.

1. INTRODUÇÃO

Anualmente, milhares de transplantes renais são realizados no território nacional, segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Os números





revelam que nos anos de 2018, 2019 e 2020 o procedimento em questão foi realizado 5.923, 6.283 e 3.476 vezes, respectivamente (ABTO, 2020a; ABTO, 2020b; BRASIL, 2020). Essa medida terapêutica é indicada para pessoas portadoras de doença renal crônica (DRC), permitindo uma melhor qualidade de vida em relação a pacientes que permanecem em tratamento dialítico (NGA *et al.*, 2017).

Com a evolução da DRC, o paciente é encaminhado para a realização da substituição da atividade renal por meio de um transplante, classificado como uma medida terapêutica renal substitutiva (TRS), que leva em considerações as condições fisiológicas e particulares do paciente, como a presença de comorbidade e o desejo do indivíduo (CHERCHIGLIA *et al.*, 2010).

Para que essa ação obtenha bom resultado, faz-se necessário a administração de imunossupressores com o objetivo de prevenir a rejeição do enxerto doado. Tais medicações devem apresentar o mínimo de efeitos colaterais para uma melhor adesão do paciente ao uso das drogas e, conseqüentemente, uma melhor adaptação ao novo órgão. (BRASIL, 2014; BRASIL, 2020).

O uso dessas medicações, apesar de indispensável, pode causar prejuízos ao paciente, expondo-o a menor resistência contra patógenos, e resultar em rejeição aguda do enxerto. Essa possibilidade deve levar em consideração itens individuais e ambientais, como idade, estado nutricional, presença de infecções ativas ou latentes, condições ambientais para procedimentos invasivos, como o uso de catéteres (SACRISTÁN *et al.*, 2013).

Em face disso, os pacientes transplantados estão mais susceptíveis a infecções por citomegalovírus (CMV) com o comprometimento de diversas estruturas corporais e sintomas, como enterite, colite, hepatite e nefrite (SANTOS *et al.*, 2014).

Diante deste contexto, esse estudo tem o fito de elucidar os mecanismos relacionados com o acometimento da infecção por citomegalovírus em transplantados renais, abordando a imunossupressão pós-transplante, as informações relevantes sobre o vírus em questão e a relação entre a infecção em foco nos pacientes submetidos à terapia substitutiva.





2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma pesquisa bibliográfica resultando em uma revisão de literatura com abordagem narrativa. Segundo Martins e Pinto (2001) esse tipo de pesquisa objetiva-se em explicar e discutir uma determinada temática baseada a partir de escritos frutos de pesquisas científicas publicados em revistas, jornais, periódicos e outros meios de divulgação. Ademais, através dessa técnica de estudo é possível garantir que o pesquisador seja exposto de forma direta ao que já foi escrito, dito ou gravado anteriormente sobre um determinado tema (MARTINS; LAKATOS, 2007).

Como passo inicial, os suportes de pesquisa utilizados para realizar as buscas por estudos e/ou escritos foram às bases de dados MEDLINE, LILACS e a biblioteca eletrônica Google Acadêmico, fazendo uso dos descritores ou palavras-chave: “Citomegalovirus”, “Transplante de Rim” e “Imunossupressão” e seus equivalentes na língua inglesa. Os critérios utilizados para a seleção do material de pesquisa foram: artigos originais publicados em português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra e com abordagem referente ao assunto; também foram utilizados trabalhos disponíveis em bibliotecas virtuais de universidades nacionais, bem como revisão de literatura.

Outrossim, com o objetivo de tornar essa pesquisa mais atual e com informações nacionais referentes ao transplante renal, protocolos para esse tipo de procedimentos e os cuidados com a infecção por CMV, foi realizado busca em fontes dados como site do Ministério da Saúde e de Associação Brasileira de Transplantes, tendo como foco a temática estuda.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Imunossupressão em transplante em renal

No intuito de evitar a rejeição de órgão transplantado, os pacientes que receberem este devem fazer terapia imunossupressora, com exceção daqueles doados por um irmão gêmeo univitelino (ZANETTI, 2018). Esse tipo de terapia é fundamental para garantia do enxerto renal a longo prazo (MORESO *et al.*, 2015). Sabe-se que o primeiro imunossupressor foi descoberto na década de 60, o 6-mercaptopurina,





desempenhando forte papel na redução das rejeições, aumentando assim a sobrevivência do enxerto (VICENTE, 2008).

A inserção de células de um doador (*non-self*) em um receptor, com suas próprias células (*self*), gera uma resposta imune, através da identificação do *non-self*, tendo em vista que todas as células possuem marcadores moleculares antigênicos, podendo agir como ativador de defesa imune (BARBOSA *et al.*, 2020). Para essa reação ocorrer é necessário em sua grande maioria que esse antígeno esteja ligado a molécula de HLA (antígeno leucocitário humano), presentes em todas as células nucleadas do organismo, pois é o grau de incompatibilidade entre essa molécula que determinará a rejeição. Então, quanto mais divergente forem o HLA do doador para o receptor, maiores serão as chances de rejeição (VICENTE, 2008).

Células da linhagem T desempenham forte papel nesse processo de reconhecimento, tendo em vista a seu papel de contato com HLA. Por isso, os imunossuppressores desempenham sua ação em interferir na sua ativação, proliferação e/ou síntese de substâncias. Portanto, a ação dessa terapia tem como principal meta a incorporação de meio para intervir no processo linfocitário de agir, gerando maior adaptação do sistema imunológico frente a antígenos *non-self*, possibilitando a preservação do órgão ou tecido transplantado (RIELLA; NETO, 2010).

Tendo em vista que a imunossupressão se divide em de indução e de manutenção, sua terapia estará baseada na maior chance de rejeição, logo, terá mais severidade conforme aumenta o risco da perda do órgão transplantado (EAU, 2012; BRASIL, 2014). A terapia de indução está baseada no uso de agentes biológicos, com fito de modular a resposta linfocitária T no que diz respeito a apresentação antigênica, assim, prevenindo a rejeição, empregando-se antes, durante ou imediatamente após o transplante (KDIGO, 2009). Utiliza-se em geral, para transplante renal, anticorpos monoclonais (basilmimabe – antagonista do receptor de interleucina-2 – e daclizumabe) ou policlonais (antitimócito – ATG – e muromonabe CD3) (KDIGO, 2009; EAU, 2012; BRASIL, 2014).

A terapia de imunossupressão de manutenção para transplante renal tem como base manter a integridade do enxerto, tendo como base as características do doador-receptor. Para esse tipo de técnica recomenda-se o uso de uma “terapia tripla”, com uso



de inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), agente proliferativo ((micofenolato mofetil – MMF) e corticoide (prednisona ou prednisolona) (KDIGO, 2009; EAU, 2012; BRASIL, 2014). Para boa efetividade dessa técnica é necessário que se haja um bom acompanhamento do paciente pós-transplante, com orientações claras sobre todos os procedimentos e precauções que devem ser tomadas, pois sabe-se que grande parte da rejeição estão associadas a esses processos (SILVA *et al.*, 2011).

As infecções oportunistas virais ou bacterianas pós-transplantes são muito comuns, como consequência dos mecanismos de imunossupressão empregados para menor rejeição do órgão (SACRISTÁN *et al.*, 2013). Dentre os quadros infecciosos comuns nestes pacientes, destaca-se a infecção por citomegalovírus (CMV), o principal agente infeccioso após o transplante renal, apesar dos avanços no seu tratamento e diagnóstico. Atualmente, com o método terapêutico de imunossupressão, a incidência observada de infecção por CMV nos pacientes transplantados renais varia de 17% a 67%, daí a grande relevância no estudo deste tema (DE KEYZER, 2011).

3.2. O citomegalovírus (CMV)

3.2.1. Características gerais do CMV

O citomegalovírus (CMV) é o maior vírus da família Herpesviridae. Consiste em um beta-herpes-vírus com tamanho de 150 a 200 nm e capsídeo formado por 162 proteínas, possuindo um envelope lipoproteico, contendo aproximadamente 33 proteínas estruturais (destacando-se a beta-glicoproteína) e apresentando o core com uma dupla fita de DNA (REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015)

Além disso, a replicação viral é caracterizada por meio da produção de antígenos imediatos, precoces e tardios. Entre essas moléculas, a maior atenção deve ser dada aos antígenos tardios que são proteínas estruturais com apresentação após a síntese de DNA, configurando o quadro de infecção ativa, como o pp65 (REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015).

A infecção por CMV induz a expressão da fosfoproteína pp65 nos leucócitos do sangue periférico e pode ser detectada por meio do teste de antigenemia pp65. Tal método de análise é utilizado para monitorar a atividade relacionada aos níveis de infecção pelo patógeno em foco, permitindo maior precisão de detecção com base nas



características expressas pelo vírus (REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015; FRANCO *et al.*, 2016).

Em geral, o primeiro contato dos indivíduos com o CMV ocorre na infância, com uma soroprevalência entre 70 e 90% em adultos. Em face disso, existe a possibilidade de um paciente receptor passar pelo processo de reativação viral pelo uso dos anticorpos depletos de linfócitos (ALA) e a presença do vírus no rim recebido. Em alguns pacientes transplantados, a infecção primária pode ocorrer por meio do contato com o órgão doado (REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015; FRANCO *et al.*, 2016).

A incidência de infecção ou doença por citomegalovírus é de aproximadamente 50%, sendo esta mais frequente do que aquela. Os episódios de rejeição aguda em pacientes transplantados renais após o contato com o CMV chegam a quase 30% (FELIPE *et al.*, 2017).

Assim, a infecção por este patógeno possui alta prevalência em todo mundo, sendo de maior risco para os indivíduos imunocomprometidos e estando associada a altos índices de morbimortalidade em pessoas que passaram por cirurgias de transplante (FRANCO *et al.*, 2016).

3.2.2. Manifestações clínicas

Indivíduos submetidos a transplante renal correm sérios riscos de ser infectados ou manifestarem a infecção por citomegalovírus, seja como consequência do uso de imunossupressores pós-transplante ou por contaminação do órgão recebido (SANTOS *et al.*, 2017). Nesses casos, os quadros dos pacientes infectados por CMV podem ser classificados de duas formas: 1) diretos, com a manifestação da doença em si; e 2) indiretos, com o aumento do risco de infecções secundárias e rejeição do enxerto (REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015).

Na contaminação, existem evidências de replicação viral com ausência de sintomas. Os efeitos associados à infecção por CMV podem ser encontrados em diversos tecidos que podem ser infectados, como trato gastrointestinal, fígado e enxerto renal (REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015; FELIPE *et al.*, 2017).

As manifestações clínicas associadas ao antígeno pp65 incluem febre, astenia, mialgia, leucopenia, trombocitopenia, alteração das enzimas hepáticas ou invasão viral em células de locais (REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015).





3.3. Citomegalovírus e transplante renal

3.3.1. Aspectos gerais

Como já ressaltado anteriormente, o CMV é o tipo mais comum de infecção que afeta transplantados renais no primeiro ano após esse procedimento (ZHANG *et al.*, 2011; SACRISTÁN *et al.*, 2013, REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015), resultando em dois tipos básicos: a infecção primária ou reativação da infecção latente, sendo responsáveis pelo o alto grau de morbimortalidade. Assim, em episódios desse tipo poderão ocasionar a perda do órgão (a curto ou longo prazo) e em alguns casos levar ao óbito. Sabe-se ainda que existe uma alta prevalência dessa infecção, além de vários tipos de manifestações clínicas, em decorrência da sua capacidade imunomoduladora, esse vírus permite o desenvolvimento de outras doenças infecciosas oportunistas e até mesmo o surgimento de neoplasias (ZHANG *et al.*, 2011).

Todos os pacientes que entram na fila para o transplante renal devem ser submetidos a teste para avaliação do seu *status* sorológico para infecção por CMV, designando um perfil para a busca da imunoglobulina de classe G (IgG), assim como o doador deverá passar pelo mesmo procedimento (SBN; SBU, 2006). Para estabelecimento desse padrão de sorologia deve-se levar em consideração o perfil resultado do Doador (D)/ Receptor (R), assim conseguindo obter o prognóstico desse candidato (RAZONABLE; HAYDEN, 2013). Por exemplo, os portadores do perfil D+/R+ terão menor chance de desenvolver doença em comparação aos D+/R- com possibilidade de ocorrer a primo-infecção (KASISKE *et al.*, 2010). Para melhor ilustrar essa relação foi construída a Tabela 1 de acordo com as informações presentes na literatura, exemplificando de forma clara o risco de infecção por CMV ligado ao status sorológico do candidato ao transplante renal.

Tabela 1. Relação D/R e risco de infecção por CMV

Relação D/R	Doador	Receptor	Risco
D+/R+	IgG +	IgG +	Risco de reinstalação
D+/R-	IgG +	IgG -	Maior risco de primoinfecção
D-/R+	IgG -	IgG +	Risco de reinstalação



D-/R-	IgG -	IgG -	Risco de primoinfecção
-------	-------	-------	------------------------

Fonte: Autoria própria

Conforme apresentado na Tabela 1, em casos de receptor com sorologia negativa para CMV, em que o doador possui IgG positiva, poderá ocorrer o quadro de uma primeira infecção por esse vírus, com aumento exacerbado da replicação viral que impossibilite o sistema imune do hospedeiro combater esse patógeno (RAZONABLE; HAYDEN, 2013). Entretanto, pacientes com sorologia positiva demonstram a possibilidade de reinstalação dessa infecção, tendo em vista a capacidade do vírus em manter-se no estado de latência por muitos anos em granulócitos, monócitos e até mesmo células endoteliais, sendo ativados pelo estado de imunossupressão, por exemplo, podendo cair na circulação sanguínea e lesar outros tecidos (ZHANG *et al.*, 2011).

Cabe aqui lembrar que o CMV pode tornar-se latente no organismo, como supracitado. Sabe-se ainda que a primeira infecção ocorre geralmente na infância, podendo ser encontrada uma soroprevalência nos adultos de até 90% (KASISKE *et al.*, 2010). Para se manter nesse estado de latência o vírus necessita de mecanismos de controle do sistema imune, criando mecanismos de escape da resposta celular e humoral. A reativação desse vírus está associada diretamente a mecanismos imunossupressores da imunidade celular, em que há geralmente uma redução na contagem de linfócitos TCG8+, importante via de controle da morte celular infectada. Além disso, existe um papel importante de citocinas para indução da reativação dessa infecção, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 1 β (IL-1 β) (KOTTON *et al.*, 2013).

A infecção por CMV pode se manifestar de forma direta ou indireta em transplantados renais. Os efeitos diretos estão ligados ao maior padrão de replicação viral, sendo caracterizado a partir da sua manifestação clínica como doença (aparecimento de sintomas) ou infecção (evidência de replicação viral, mas assintomático) Já os indiretos estão associados ao risco de desenvolvimento de uma infecção secundária oportunista, além do aumento no risco de rejeição do órgão transplantado ou perda de sua função (KOTTON *et al.*, 2013).





Dando ênfase aos efeitos diretos do CMV em transplantados renais, em casos de infecção, há evidências claras da replicação viral no organismo sem a presença de sintomas clínicos (KOTTON *et al.*, 2013). Entretanto, é importante mencionar que com o aumento da carga viral esse quadro clínico pode se tornar grave, caso não haja tratamento (KALIL *et al.*, 2005).

Nos casos em que ocorre a manifestação da doença citomegálica, os receptores desenvolvem um síndrome febril sem especificidade com intensa mialgia, diarreia, astenia, trombocitopenia com ou sem alteração leucocitárias e alterações nas enzimas hepáticas, além disso, existem casos de disseminação para outros tecidos, causando lesões em outros órgãos como fígado (hepatite), trato gastrointestinal (colite), retina (retinite), pulmão (pneumonite), até mesmo ao próprio enxerto renal e em casos raros no encéfalo (encefalite) (KDIGO, 2009; KOTTON *et al.*, 2013).

3.3.2. Diagnóstico

A sorologia IgM, a histopatologia e a cultura de células foram métodos utilizados durante muito tempo, entretanto, não são mais recomendadas o seu uso para diagnóstico de CMV em transplantados renais (KOTTON *et al.*, 2013). Atualmente, com o avanço tecnológico e surgimentos de novas técnicas de maior precisão, são utilizados como ferramenta diagnóstica que tem como base a carga viral no sangue do paciente, sendo elas a antigenemia para pp65 e PCT em tempo real (RHEE *et al.*, 2011; KOTTON *et al.*, 2013).

O exame de antigenemia consiste em um teste de imunofluorescência (coloração direta), com a utilização de anticorpos monoclonais dirigidos ao antígeno de fase tardia pp65 encontrada nos leucócitos residentes no sangue periférico. A proteína pp65 começa a ser produzida desde o início da infecção, no entanto, só é detectada após 48 a 72 horas por esse método de coloração. Constatando-se uma carga viral de 10 células positiva a cada 100.000 leucócitos recomenda-se o início da terapia para transplantados renais. Vale lembrar que esse ponto pode variar de acordo com cada centro de transplante (SCHROEDER *et al.*, 2009).

O RT-PCR tem relação com a gravidade em que se encontra essa infecção e/ou doença, além de indicar estado de replicação viral. Quando se encontrar valores elevados de carga viral nesse exame, pode ser conclusivo para diagnóstico da doença,



já menores quantidades de carga viral está relacionado ao estado de latência do CMV (RAZONABLE & RAYDEN, 2013).

Esses dois métodos inovadores – o RT-PCR e a antigenemia para pp65 – são importantes técnicas que auxiliam tanto na terapia profilática quanto no diagnóstico da doença, além disso fornecem informações capazes de avaliar a eficácia do tratamento antiviral. Sabe-se ainda que a escolha na utilização de um em detrimento do outro dependerá do centro de transplante, tendo em vista o bom grau de confiança retratado por ambos (KASISKE *et al.*, 2010; KOTTON *et al.*, 2013).

3.3.3. *Prevenção e tratamento.*

Mesmo com tantos tratamentos eficazes para combater a infecção por citomegalovírus em pacientes transplantados renais, o melhor a se fazer será sempre os cuidados preventivos. Para dada situação são recomendados atualmente dois tipos: o tratamento preemptivo e a profilaxia universal (KASISKE *et al.*, 2010; KOTTON *et al.*, 2013).

A profilaxia universal está associada à utilização de drogas antivirais – ganciclovir (via oral) e valganciclovir – em pacientes transplantados renais durante três a seis semanas. Porém existem duas desvantagens ligadas a esse método, o primeiro é que o tempo prolongado de exposição a essas drogas pode aumentar as chances de resistência desse patógeno ao medicamento. O segundo são os efeitos colaterais que esses pacientes irão passar durante todo esse período. Outrossim, a profilaxia pode resultar em quadros de doença de início tardio, após a finalização do uso dessas drogas (REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão no Transplante Renal, lançado em 2014 pelo Ministério da saúde, recomenda essa terapia em todos os transplantados por um período de 3 a 6 meses, sem mesmo levar em consideração o *status* sorológico do paciente.

O tratamento preemptivo consiste em monitorar continuamente a infecção por meio da antigenemia ou RT-PCR, com intervalo semanal, durante os noventa dias após o transplante, podendo aumentar esse tempo de acordo com o estado clínico do paciente. Nessa situação, quando constatada-se uma positividade nessa viremia deve-se iniciar o tratamento com ganciclovir intravenoso ou valganciclovir (KOTTON *et al.*, 2013; REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015).





Esse método de prevenção reduz o tempo de exposição do paciente à droga, reduzindo as chances de resistência a esse medicamento, no entanto, exigirá um intenso monitoramento da viremia (KOTTON *et al.*, 2013; REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015).

Ademais, quando há ocorrência da doença, com aumento da viremia, deve ser realizada a terapia medicamentosa. Quando ocorrem casos leves, pode ser feita a utilização de ganciclovir por via oral (KDIGO, 2009). Porém, em casos mais graves, com risco potencial de morte, o paciente deve ser internado e utilizar antiviral por via intravenosa, no período de 14 a 28 dias (KDIGO, 2009; REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015). Os assintomáticos podem ser tratados com essa mesma droga. Uma forma alternativa adjuvante para tratar primoinfecção, com baixa quantidade de imunoglobulina, pode ser a administração de anticorpo policlonal específico para CMV (REQUIÃO-MOURA *et al.*, 2015).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Processos infecciosos pós-transplante renal configuram um dos principais tipos de complicações pós-operatórias, que podem ser decorrentes de microrganismos oportunistas que se disseminam no organismo devido ao estado de imunossupressão induzido nesses pacientes com objetivo de reduzir o risco de rejeição ao enxerto. Dentre estas infecções, destaca-se a ação do citomegalovírus, um dos principais patógenos associados à infecção em pacientes submetidos a transplante renal.

Durante o processo de triagem do candidato ao transplante renal é extremamente importante a definição do status sorológico do doador/receptor para CMV, com o intuito de determinar um melhor prognóstico para essa situação, também contribuindo para definição de possíveis condutas preventivas de acordo com o resultado obtido.

Várias manifestações clínicas oriundas da infecção por CVM, podem se apresentar de forma direta, como infecção ou doença, ou de maneira indireta, gerando grandes risco para perda do órgão transplantado ou até mesmo levando a quadros mais graves, por exemplo, a morte do paciente. Assim, métodos de prevenção são indicados para possibilitar melhor qualidade de vida pós-transplantes, seja por meio de profilaxia





ou por terapia preemptiva. A facilidade em se diagnosticar esta infecção, aumenta as chances de não rejeição do enxerto renal.

Por fim, uma limitação encontrada para esse estudo foi a ausência de um banco de dados nacional sobre os números de indivíduos transplantados renais com incidência de infecção por citomegalovírus. Para mais, esse trabalho possibilita que estudos futuros possam ser realizados com aplicação em um centro de transplante renal, a fim de associar as informações aqui citadas com a realidade vivenciada nesses locais.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). **Registro Brasileiro de Transplantes**. Ano XXV, no. 4, jan-dez 2019. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/rbt-2019/>. Acesso em: 06 jan. 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). **Registro Brasileiro de Transplantes**. Ano XXVI, no. 3, jan-set 2020. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/xxvi-no-3-jan-set-de-2020/>. Acesso em: 06 jan. 2020.

BARBOSA, Juliana T. Transplante renal: mecanismo de rejeição, terapia imunossupressora e métodos diagnósticos. **Caderno de Saúde e desenvolvimento**. v. 9 n. 17, 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 712, de 13 de Agosto de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão no Transplante Renal. Brasília – DF, 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação de Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão no Transplante Renal. Brasília – DF, 2020.

CHERCHIGLIA, Mariangela Leal et al. Determinantes dos gastos com diálises no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2000 a 2004. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 8, 2010.

DE KEYZER, K et al. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 58, n. 1, p. 118-26, 2011.





- European Association of Urology (EAU). Pocket Guidelines. 12 ed. Disponível em: <https://portaldaurologia.org.br/medicos/pdf//guidelines_EAU/GUIDELINES_2012_online.pdf>. Acesso em 13 de fev. de 2021.
- FELIPE, C. R. *et al.* O fardo atual da infecção por citomegalovírus em receptores de transplante renal que não recebem profilaxia farmacológica. **J. Bras. Nefrol.** São Paulo, v. 39, n. 4, p. 413-423, Dec. 2017.
- FRANCO, R. F. *et al.* Avaliação de métodos diagnósticos para infecção ativa por citomegalovírus em receptores de transplante renal. **J. Bras. Nefrol.** São Paulo, v. 39, n. 1, p. 46-54, Mar. 2017.
- KALIL, A. C. *et al.* Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. **Ann Intern Med**, v. 143, n. 12, p. 870-880, 2005.
- KASISKE, B. L. *et al.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. **Kidney International**, v. 77, n. 4, p. 299-311, 2010.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
- KOTTON, C. N. *et al.* Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. **Transplantation**, v. 96, n. 4, p. 333-360, 2013.
- MARTINS, Gilberto de Andrade; PINTO, Ricardo Lopes. **Manual para elaboração de trabalhos acadêmicos**. São Paulo: Atlas, 2001.
- MARTINS, M. A; LAKATOS, E. M. **Técnicas de pesquisa: planejamento e execução de pesquisas, amostragem e técnicas de pesquisas, elaboração análise e interpretação de dados**. 6ª edição, São Paulo: Atlas, 2007.
- MORESO, F *et al.* Nonadherence to immunosuppression: challenges and solutions. **Transplant Research and Risk Management**, v. 7, p. 27-34, 2015.
- NGA, H. S.; ANDRADE L. G. M.; CONTTI M. M.; VALIATTI M.F.; SILVA M.M.D.; TAKASE H. M. Evaluation of the 1000 renal transplants carried out at the University Hospital of the Botucatu Medical School (HCFMB) - UNESP and their evolution over the years. **J Bras Nefrol.** v.40, n. 2, p. 162-169, 2018. Doi: 10.1590/2175-8239-JBN-3871.
- RAZONABLE, R. R.; HAYDEN, R. T. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. **Clin Microbiol Rev**, v. 26, n. 4, p. 703-727, 2013.





- REQUIÃO-MOURA, L. R. *et al.* Infecção pelo citomegalovírus no transplante de rim: aspectos clínicos, manejo e perspectivas. *Einstein*, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 142-148, 2015.
- RHEE, J. Y. *et al.* Clinical usefulness of plasma quantitative polymerase chain reaction assay: diagnosis of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*, v. 43, n. 7, p. 2624-9, 2011.
- RIELLA, L. V; NETO, E. D. Uso de Drogas Imunossupressoras e seus Mecanismos de Ação. In: Riella, CM. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p.1081-1098.
- SACRISTÁN, P. Galindo; MARFIL, A. Pérez; OSORIO MORATALLA, J.M. *et al.* Predictive Factors of Infection in the First Year after Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*, v. 45, n. 10, p. 3620-3623, 2013.
- SANTOS, Carlos A. Q.; BRENNAN, Daniel C.; FRASER, Victoria J. *et al.* Delayed-Onset Cytomegalovirus Disease Coded During Hospital Readmission After Kidney Transplantation. *Transplantation*, v. 98, p.187-194, 2014.
- SANTOS, S. D. R. *et al.* Prevalência de doença por citomegalovírus em transplantados renais em unidade de terapia intensiva. **Rev. bras. ter. intensiva**. São Paulo, v. 29, n. 4, p. 436-443, Dec. 2017.
- SCHROEDER, R. B. *et al.* Comparação entre técnicas de imunoistoquímica e de imunofluorescência para antigenemia pp65 do citomegalovírus (CMV) em receptores de transplante. *J Bras Transpl*, v. 12, p. 1101-1104, 2009.
- SILVA, J. M *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes transplantados renais em Hospital Universitário e o conhecimento sobre uso de drogas imunossupressoras. **JBT J. Bras. Transpl**, v. 14. n. 1, p. 1449-1494, 2011.
- VICENTE, Felipe Alexandre B. L. Transplantação Renal: Mecanismos de Rejeição e Tolerância. 2008. 105 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2008. Disponível em: <
<https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/869/1/Tranplanta%C3%A7%C3%A3o%20Renal.pdf>>. Acesso em: 12 de fev. de 2021.
- ZANETTI, Hellen. K. Incidência de Infecção e Doença por Citomegalovírus pelo Manejo Preemptivo no Transplante Renal. 2018. 42f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, 2018. Disponível em: <<http://repositorio.ufcspa.edu.br/jspuihandle/123456789/611>>. Acesso em: 12 de fev. de 2021.



ZHANG, L. F. *et al.* Preemptive versus prophylactic protocol to prevent cytomegalovirus infection after renal transplantation: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. **Transpl Infect Dis**, v. 13, n. 6, p. 622-632, 2011.



CAPÍTULO IX

MANIFESTAÇÕES ORAIS DA VARICELA/HERPES ZOSTER

Elisama de Oliveira Mendes ¹

Cristiane de Oliveira Pinto ¹

Antonio Gonçalves Oliveira Neto ¹

David Wilkerson Dos Santos Silva ¹

Wendel Chaves Carvalho ²

Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa ³

¹ Graduando do curso de Odontologia. Faculdade Pitágoras de Imperatriz - MA

² Graduando do curso de Odontologia. Faculdade Pitágoras de São Luiz - MA

³ Orientador e Professor Titular em Odontologia do Departamento de Clínica Odontológica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

RESUMO

Há muito tempo a humanidade tem sido acometida por várias patologias, sendo causadas por microrganismos como bactérias, vírus e fungos, os quais podem ser encontrados em toda parte, inclusive no corpo humano, resultando em muitas vezes em males para a saúde; como o vírus da varicela/herpes zoster. Para o presente estudo foi realizado um levantamento na literatura por meio de materiais consultados nas bases de dados como Pubmed/Medline e Google Scholar para descrever as principais intercorrências orais causadas pelo vírus varicela/herpes e enfatizando como deverá ser a postura e conduta clínica que o Cirurgião-dentista deverá ter ao se deparar frente com o caso. Por isso, o conhecimento do vírus da herpes-zoster, de suas manifestações orais e características clínicas são essenciais para um bom diagnóstico da doença. A ampla particularidade da doença viral herpes-zoster, confirma a necessidade de mais estudos que recomendem critérios no reconhecimento do diagnóstico e tratamento absoluto, embora haja muitas opções terapêuticas, porém com eficácia alterável. pelas entidades da sociedade civil que organizaram as provocações ao Poder Legislativo.

Palavras-chave: Manifestações Bucais. Infecção pelo Vírus da Varicela-Zoster. Herpes Zoster. Diagnóstico. Prognóstico.

1. INTRODUÇÃO

Ao longo do tempo a humanidade tem sido acometida por diferentes patologias. Dentre elas podemos destacar aquelas causadas por bactérias, vírus e fungos, conhecidos como microrganismos. Estes podem ser encontrados por toda a parte, na terra, na água, no ar ou em diversos objetos, além de também estar presente até mesmo



no corpo humano, como na pele, na boca, nos órgãos genitais, etc. Alguns são considerados benéficos e outros possuem a capacidade de se instalar no corpo humano causando malefícios à saúde.

Dentre as doenças causadas por microrganismos podemos mencionar a tuberculose, a gripe, a candidíase, o tétano, dentre outras, porém, no presente manuscrito nos deteremos em um dos tipos de Herpes vírus Humano (HHVs). Segundo Santos et al., (2012) esse é constituído de uma molécula de DNA envolvida por capsídeo icosaédrico, tegumento de estrutura fibrilar e envelope constituído de bicamada lipídica de origem celular e glicoproteínas virais. Sendo pertencente à família Herpesviridae é capaz de infectar células humanas, provocando assim, a disseminação de doenças.

Segundo SANTOS et al. (2012) Os HHVs são divididos em subgrupos, onde cada um recebe uma nomenclatura diferente, são eles: vírus do herpes simples, vírus varicela zoster, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus e, por fim, mais três vírus descobertos recentemente, porém sem muitas especificações cientificamente comprovadas (HHV - 6, 7 e 8).

A varicela conhecida popularmente como “catapora” é uma infecção altamente contagiosa, muito comum na infância, cuja “transmissão ocorre pelo contato direto com gotas ou aerossóis contaminados como também de secreções do trato respiratório” (SANTOS et al., 2012). Segundo a sociedade Brasileira de Dermatologia - SBD (2017) é uma das doenças mais comuns em crianças menores de 10 anos, em suas características provoca erupções cutâneas na pele, após o contato, o período de incubação dura em média 15 dias. A recuperação completa ocorre de sete a 10 dias após o aparecimento dos sintomas.

Segundo Pivovar et al., (2013), caso ocorra a reativação do vírus da varicela zoster (VZV), é possível o desenvolvimento de uma infecção viral chamada herpes zoster. Este vírus permanece latente nos gânglios sensoriais dos pacientes que sofreram a infecção primária. O fator principal no desenvolvimento do herpes zoster é o estado de imunossupressão. Cabe ressaltar que outros fatores também podem predispor o desenvolvimento do vírus, são eles: tratamento com drogas citotóxicas, radiação, presença de neoplasias malignas, senilidade, abuso de álcool, estresse e manipulação dentária.





Provocando vesículas na pele e geralmente acompanhada de dor intensa, o herpes zoster pode acometer qualquer parte do corpo, porém é mais frequente no tronco e no rosto, evidenciando-se como uma faixa de vesículas em apenas um dos lados do corpo. Em alguns casos, desenvolvem-se lesões na boca e nos lábios como manifestação única. “As infecções da boca podem ocorrer no palato duro, fossa tonsilar e língua, sobretudo em pacientes imunocomprometidos (SANTOS et al., 2012).

Devido estas manifestações ocorrerem na cavidade bucal é de suma importância o pleno conhecimento do cirurgião-dentista sobre o tema, uma vez que pode ser uma doença presente em sua rotina de atendimento. Para tanto, é preciso que estes profissionais estejam atentos às lesões papulovesiculares que acometem a pele e as mucosas, principalmente se acompanhadas de sintomas de prurido e dor, pois elas garantem o diagnóstico do herpes-zóster.

Nesse relato iremos nos demorar em um dos tipos de HHVs de bastante interesse para a odontologia, a varicela/herpes zoster. Dessa forma, o presente capítulo intitulado Manifestações Oraís da Varicela/Herpes Zoster, tem como objetivo central demonstrar as principais características da doença na cavidade bucal e como o cirurgião-dentista deve se portar diante de tais intercorrências.

2. METODOLOGIA

Para confecção deste capítulo, foi realizado uma pesquisa qualitativa, descritiva através de uma revisão bibliográfica utilizando as bases de dados Google Scholar, PubMed. Foram utilizados os seguintes materiais bibliográficos: artigos, livros e sites. Para encontrar a literatura necessária foram utilizados os descritores: Manifestações Bucais, Infecção pelo Vírus da Varicela-Zoster, Herpes Zoster, Diagnóstico e Prognóstico. O idioma utilizado para obtenção desse material foi o inglês e português, a pesquisa usou uma linha temporal de 2001 – 2021.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os herpesvírus humano (HHVs), da família Herpesviridae, são vírus de DNA com potencial para infectar células humanas e propagar doenças, apresentam transmissão tanto por contato direto ou indireto por meio de fluidos contaminados. São divididos





em oito subgrupos, sendo um deles o vírus da varicela zoster (VZV ou HHV- 3) (PEREIRA et al., 2012).

O vírus da varicela zoster acomete apenas os seres humanos, bastante conhecido por desenvolver a varicela (catapora) comumente em crianças e adolescentes e herpes zoster (cobreiro) com mais frequência em adultos. Uma infecção primária com a ocorrência de sintomas em vários graus e tipos pode ser provocada em uma primeira exposição ao vírus, sendo assim desenvolvido a varicela que se caracteriza por febre e erupções avermelhadas por todo o corpo (SANTOS et al. 2012).

Após essa infecção o vírus pode entrar em estado de latência, pois ele atinge as terminações nervosas permanecendo no sistema imunológico. Contudo, diante de um enfraquecimento do sistema de defesa há de se observar a reativação do vírus VZV que suscita uma outra doença, herpes zoster. As erupções são semelhantes às da varicela, porém mais localizadas, muito dolorosas e percorre um ou mais nervos infectados, sendo praticamente unilateral, pois raramente ultrapassa a linha mediana. Os dermatomas torácicas e lombares são os mais envolvidos seguidos pelos craniofaciais, e nos casos que afetam o nervo trigêmeo, o ramo oftálmico é mais comumente envolvido e somente aproximadamente 15 a 20% o maxilar e o mandibular (ÁREA TÉCNICA DE DERMATOLOGIA SANITÁRIA, 2009).

No Brasil, não há dados compactos sobre a incidência da varicela, visto que apenas os casos graves de internações e os óbitos são de notificação obrigatória, no entanto estima-se que ocorram cerca de 3 milhões de casos por ano. Entre 2012 e 2017, o Brasil notificou mais de 600.000 casos de varicela, sendo a região sul com o maior número de notificações, seguida pelas regiões sudeste, centro oeste, nordeste e norte, respectivamente. A análise das internações no Brasil por faixa etária mostra que essas doenças se concentram principalmente nas crianças de 1 a 4 anos, embora seja esperado que o maior número de casos da doença seja as crianças, os adultos correm maior risco de complicações, hospitalização e morte. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

3.1. Manifestações Orais

Os sinais e sintomas recorrentes a exposição ao vírus HHV-3 pode haver associações com as lesões orais, a depender do nervo afetado, a gravidade da situação



ou até mesmo a singularidade do caso. Quando o herpes zoster envolve o nervo trigêmeo em especial os ramos maxilar e mandibular, o aparecimento das manifestações bucais ao portador é notório, ficam presentes tanto na mucosa móvel ou aderida e, frequentemente, estendem-se para a linha média que ocorrem juntamente com as lesões cutânea. (MOURÃO et al., 2019). Do mesmo modo, a prevalência dos sinais orais está relacionada à intensidade com que o vírus afeta o organismo, visto que as consequências causadas são em vários graus, em casos considerados mais críticos é evidente (LOULOUADIADIS et al, 2001).

Foi realizado um estudo por Kolokotronis et al. (2001), em que foi analisado 62 crianças portadoras do vírus da varicela zoster. Em sua metodologia os casos foram divididos em leves, moderados e graves (crianças com mais de 200 lesões cutâneas e febre de mais de 38°C) para que fosse analisado o índice dos sinais orais em decorrência do VZV. No resultado, houve relação das manifestações orais com a gravidade da doença, visto que todos os casos considerados graves apresentaram lesões bucais, e em maior quantidade aos casos considerados leves e moderados.

Na cavidade oral, as manifestações podem estar presentes nas regiões dos lábios, palato, bochecha, mucosa labial e língua. Se apresentam de forma individual, como vermelhidão e inchaço, além também de aparecer em forma de vesículas ou bolhas, essas iniciam de forma pequena com 1 a 4 mm que podem rapidamente se romper para formar úlceras com pouca profundidade; são ligeiramente dolorosos ou indolores e apresentam base plana com halos eritematosos de cor branco/opaco. (KOLOKOTRONIS et al, 2001). De maneira incomum com a ocorrência de complicações, um quadro de infecções agudas pode ser desenvolvido no palato duro, fossa tonsilar e língua sobretudo em pacientes imunocomprometidos, assim como pode ocorrer a necrose óssea significativa com perda de dentes nas áreas envolvidas.

Já supracitado, a gravidade da doença é variada e, com isso, as manifestações orais também. Em alguns casos, as lesões orais podem ficar presentes por 2 a 3 dias ou então por 5 a 10 dias e novas vesículas continuar a entrar em erupção por mais dias. Ademais, é comum que as múltiplas vesículas e úlceras da mucosa oral se assemelham às lesões vistas em herpes simples, assim como em casos de pequeno número de lesões orais há semelhanças com pequenas aftas recorrentes. Dessa forma, nas possíveis tais





semelhanças acrescidas de um pequeno número de lesões cutâneas e ausência de outras manifestações clínicas gerais (febre, mal-estar, linfadenite), pode incorrer em problemas de diagnóstico diferenciado. (LOULOUADIADIS et al, 2001).

3.2. Tratamento

O diagnóstico preciso é fundamental para que os profissionais possam identificar corretamente os fatores para estabelecer a melhor conduta. O tratamento visa acelerar a cura das lesões, limitar a severidade e duração da dor aguda e crônica, além de minimizar as complicações da infecção.

Entre os variados tipos de medicamentos, os antivirais têm se mostrado aptos a reduzir a severidade e a duração da infecção, são considerados os pilares da terapia do herpes zoster. Os agentes antivirais orais utilizados são aciclovir, valaciclovir e famciclovir, e os antivirais tópicos são ineficazes para o tratamento do herpes zoster e não são recomendados. Diante da dor aguda provocada em alguns indivíduos, os analgésicos/antipiréticos como paracetamol ou solução de ibuprofeno são utilizados com o objetivo de aliviar a duração e intensidade da dor e febre. Ademais, a orientação quanto ao tratamento primário como na ingestão adequada de fluidos e uma dieta alimentar leve e macia é importante, pode ser necessário, pois a boca pode estar dolorida. (SCULLY et al, 2010).

A infecção por VZV pode ter complicações grave que podem mostrar uma apresentação clínica atípica. No caso relatado realizado por Pivovar et al. (2013), paciente do sexo masculino de 26 anos de idade portador do HIV e dependente químico apresentava lesões vesiculares e eritematosas na face e na região cervical com dor e queimação acentuada, teve como tratamento o uso do antiviral aciclovir intravenoso que, no quarto dia pós início as vesículas tornaram-se pústulas que evoluíram para úlceras recobertas por crostas; já para o alívio da dor aguda foi usado uma associação de dois analgésicos a codeína e o paracetamol além do paciente ser introduzido ao HAART para o controle da infecção pelo HIV, com isso a alta hospitalar foi dada quando as lesões manifestaram cura.

Outra complicação é a neuralgia pós-herpética que representa uma forma de dor potencialmente debilitante nas áreas da pele supridas por nervos que foram infectados,





como tratamento os antidepressivos tricíclicos, gabapentinoides e os opioides potentes são efetivos, mas também estão associados com eventos adversos sistêmicos que podem limitar seu uso em muitos pacientes. (FALCHETTI et al, 2013).

De forma preventiva há disponível a vacinação, que desde seu advento houve uma redução significativa das internações, complicações e mortes relacionadas às infecções. Aos indivíduos que são vacinados, quando infectados, é observado a apresentação de sintomas mais leves e com menos lesões na pele e mucosa, além de reduzir a possibilidade do desenvolvimento de herpes zoster em pessoas saudáveis. É esperado que a introdução da vacina tenha um gradual impacto na incidência de infecções por VZV na população. (FOTIOU et al, 2001).

No Brasil, com a introdução da vacina tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) no Calendário Nacional de Vacinação em 2013 para crianças de 15 meses de idade, houve uma redução considerável do número de internações no SUS. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir das informações supracitadas, o conhecimento do vírus da herpes-zoster, das suas manifestações orais e características clínicas é essencial para um bom diagnóstico da doença. Os sinais na cavidade oral é apenas uma das partes do corpo acometida pelo vírus herpes zoster, e o predomínio das lesões orais depende da gravidade da infecção, que não apenas compromete áreas típicas como também uma maior disseminação e grau das lesões.

Diante do exposto a esta doença, o cirurgião-dentista precisa estar atento às evidências das lesões na mucosa e na pele do paciente de forma unilateral, devido o vírus afetar o nervo trigêmeo, e as lesões acometerem o quadrante afetado, acompanhadas de sintomas de prurido e dor, nas regiões de palato, mucosa jugal e borda do vermelhão dos lábios, considerando que os dentes da área afetada podem desenvolver reabsorção radicular, pulpíte, necrose pulpar, e em alguns casos até perda do paladar nos dois terços anteriores da língua.

Devido suas características clínicas serem bem definidas, ainda há uma necessidade de mais estudos que sugiram critérios no reconhecimento do diagnóstico





e tratamento definitivo, embora há muitas opções terapêuticas, porém com eficácia alterável. Consequentemente, para obtenção de sucesso do tratamento, é fundamental o conhecimento científico das doenças virais e suas manifestações por parte do cirurgião-dentista para melhor proceder e orientar a saúde populacional.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. 2002.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Catapora (Varicela). Governo Federal. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/c/catapora-varicela> acesso: 10 MAR. 2021.
- JAA, A et al. Zoster com Comprometimento do Nervo Trigêmeo: Relato de Caso. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxila-facial**, v. 16, n. 4, p. 45-48, 2016
- KOLOKOTRONIS A, Louloudiadis K, Fotiou G, Matiais A. Oral manifestations of infections of infections due to varicella zoster virus in otherwise healthy children. **J Clin Pediatr Dent.** 2001 Winter;25(2):107-12. doi: 10.17796/jcpd.25.2.p255673211764073. PMID: 11314207.
- MOURÃO, Kellyne Quaresma; DE MAGALHÃES OLIVEIRA, Amanda Maritsa. Notificação de eventos: avanços e desafios no contexto da segurança do paciente. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 24, p. e492-e492, 2019.
- PINHEIRO, PARA. Herpes Zoster – Causas, Sintomas E Tratamento. 2021. Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/doencas-infecciosas/herpes-zoster/>> acesso: 01 MAR. 2021.
- PIVOVAR, Lorena et al. Herpes-zóster com manifestação bucal em paciente imunossuprimido: relato de caso. **Archives of Oral Research**, v. 9, n. 2, 2013.
- SANTOS, Manuely Pereira de Moraes et al. Herpesvírus humano: tipos, manifestações orais e tratamento. **Odontologia Clínico-Científica (Online)**, v. 11, n. 3, p. 191-196, 2012.
- SCULLY, Crispian. **Medicina oral e maxilofacial**. 2ª ed. São Paulo: Elsevier, 2011.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA , Catapora – Doenças e Problemas. 2017. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/catapora/65/>> Acesso: 17 MAR. 2021.







CAPÍTULO X

MONONUCLEOSE INFECCIOSA (DOENÇA DO BEIJO) UMA CONSEQUÊNCIA DO ESPTEIN-BARR VÍRUS

David Wilkerson Dos Santos Silva ¹

Elisama de Oliveira Mendes ¹

Jonata Leal dos Santos ¹

Wendel Chaves Carvalho ²

Caroline Rodrigues Thomes ³

Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa ⁴

¹ Graduando(a) do curso de Odontologia. Faculdade Pitágoras de Imperatriz - MA

² Graduando do curso de Odontologia. Faculdade Pitágoras de São Luiz – MA

³ Graduando do curso de Odontologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

⁴ Orientador e Professor Titular em Odontologia do Departamento de Clínica Odontológica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

RESUMO

A mononucleose infecciosa (MI), descrita pela primeira vez em 1889 por Pfeiffer como “febre glandular”, conhecida atualmente popularmente como “doença do beijo”, afeta principalmente jovens entre 15 a 25 anos de idade, sendo comum na infância. Objetivo: Discutir de forma coerente e coesa a doença mononucleose infecciosa assim como sua causa, consequência e tratamento por meio de uma revisão de literatura. A pesquisa fundamentou-se na busca de artigos nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e Scielo. Foram selecionados artigos sem data limite de publicação, em linguagem inglesa e portuguesa. A transmissão da doença é decorrente de contato com fluidos orais, especialmente a saliva, por um indivíduo infetado com o vírus como Epstein-Barr (EBV), ainda se dando por outras formas, tais como: transfusão sanguínea, por via transplacentária e por meio do sexo. Os sintomas da doença quando presentes se manifestam com febre, faringite, linfadenopatia, renite, hepatoesplenomegalia e tosse, havendo relatos de complicações possíveis, mas, potencialmente fatais a vida do indivíduo. Embora não exista um fármaco específico, alguns medicamentos junto com o sistema imunológico ajudam no desaparecimento da doença após uma ou duas semanas. Diante do exposto, a mononucleose infecciosa ou “doença do beijo é uma condição clínica que deverá ser considerada e bem acompanhada pelo cirurgião dentista, não podendo ser subjugada como “algo simples”, porém, deverá ser bastante resguardada e precavida, evitando assim, a propagação dessa patologia.

Palavras-chave: Mononucleose Infecciosa. Sinais e Sintomas. Protocolos Clínicos. Conduta do Tratamento Medicamentoso. Doenças Transmissíveis.



1. INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas estão presentes na vida do indivíduo desde o início da sua trajetória. Sua presença é decorrente dos primeiros aglomerados populacionais, onde o seu crescimento é favorecido por meio da transmissão por pessoas. Devido a essa possibilidade de transmissão, o ser humano é considerado como um reservatório natural de muitos microrganismos e parasitas. (WALDMAN, 2000). A persistência de agentes infecciosos entre seres humanos é algo comum, afeta países desenvolvidos, em desenvolvimento, sendo considerada um problema mundial, constituindo uma sobrecarga importante para o sistema de saúde (ANVISA, 2010).

A mononucleose infecciosa (MI), trivialmente conhecida como “Doença do Beijo” é caracterizada como uma doença viral, cuja etiologia é pelo vírus Epstein Barr (herpes vírus humano tipo 4). As principais formas de disseminação da doença são pelo contato direto com saliva da pessoa infectada, e/ou objetos contaminados, por meio da placenta e durante o sexo. É vista como uma doença comum presente na vida das pessoas em qualquer fase da vida, afetando assim todas as idades (CARVALHO, 1999).

As evidências científicas enfatizam sua ocorrência principalmente em países mais desfavorecidos socioeconomicamente. Em relação aos sintomas e sinais, frequentemente não apresenta sintomas em criança, já em adultos é comum observar: febre alta, linfadenopatia (aumento dos gânglios), faringite, rinite, e dor na garganta (NEVILLE, 2016, 4ªE, p.457). Embora não exista um fármaco específico, a doença desaparece após uma ou duas semanas. Ainda há relatos de complicações possíveis, mas, potencialmente fatais a vida do indivíduo, incluindo comprometimento hepático, risco de obstrução de vias aéreas, anemia hemolítica autoimune, derrame pleural edema cerebral dentre outras (derkay C, Bramhall T.1995).

O conhecimento sobre esta patologia é inteiramente relevante para a formação dos profissionais da saúde sobre a variação clínica da mononucleose infecciosa, buscando um diagnóstico rápido e preciso, evitando a iatrogenia medicamentosa por falta de sapiência profissional. O presente trabalho de caráter bibliográfico tem como objetivo discutir de forma coerente e coesa a doença mononucleose infecciosa assim como suas causas, consequências e tratamentos por meio de uma revisão de literatura.



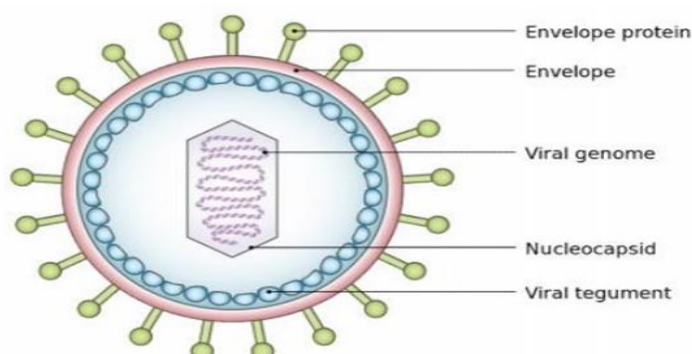
A pesquisa fundamentou-se em uma busca bibliográfica do tipo qualitativa-descriptiva através de artigos encontrados nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e Scielo. Foram selecionados artigos sem data limite de publicação, incluídos estudos em linguagem inglesa e portuguesa. Os descritores utilizados para construir a pesquisa foram: “Mononucleose Infecciosa”, “Sinais e Sintomas”, “Protocolos Clínicos”, “Conduta do Tratamento” “Medicamentoso” e “Doenças Transmissíveis”.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A mononucleose infecciosa (MI), descrita pela primeira vez em 1889 por Pfeiffer como “febre glandular”, atualmente conhecida popularmente como “doença do beijo” é caracterizada como uma doença de origem viral, transmissível, apresenta-se com baixa taxa de mortalidade e com manifestações agudas, geralmente benignas, com extrema a polimorfismo clínico, vista com bom prognóstico (SILVA, et al., 2013; SILVA, et al., 2019).

A transmissão da doença é decorrente de contato com fluidos orais, especialmente a saliva, por um indivíduo infectado com o vírus como Epstein-Barr (EBV), do grupo Herpes, diferenciado de outros herpes vírus, através da microscopia eletrônica, pelo simples fato de possuir um núcleo capsídeo hexagonal, recoberto por um envelope com estrutura de proteínas (BOLIS, et al., 2016).

Figura 1 – Representação da estrutura de Espter Barr Vírus (EBV).



Fonte: (SILVA, et al., 2019).



A doença é vista como uma doença comum, de nível global, que afeta principalmente jovens entre 15 a 25 anos de idade, fase que compreende a puberdade e o contato pelo beijo na boca. As evidências demonstram que a infecção pelo vírus é de cerca de 90% da população no mundo já foi infectada pelo vírus. No Brasil, a maior prevalência é em crianças, pelo fato de compartilhamento de objetos entre elas, onde acabam estabelecendo contato com secreções contaminadas, tendo, como exemplo: copos, talheres e brinquedos. Sendo assim a doença pode ser transmitida de qualquer modo, onde no qual houve contato com saliva de uma pessoa infectada. (OLIVEIRA, et al., 2012; BOLIS, et al., 2016; SILVA, et al., 2019).

O Epstein-Barr Vírus (EBV), é sensível as condições do meio ambiente, favorecendo o seu contágio através das superfícies no ar por pouco tempo, reduzindo a chance de contágios de mais indivíduos. Além disso, a transmissão da doença pode acontecer de outras formas, tais como: transfusão sanguínea, por via transplacentária (em casos onde houve contágio do vírus durante a gravidez) e por contato sexual onde o vírus está presente no esperma e/ou na secreção vaginal (SILVA, et al., 2019).

É um vírus que não é eliminado do organismo. Quando presente a infecção, o indivíduo passa a possuir anticorpos essenciais contra o vírus Epstein-Barr, não havendo chance de uma reinfecção. Porém apresenta possibilidade de transmitir o vírus em um período de 18 meses, ou até mesmo ficar latente no seu organismo, e quando em contato com um sistema imunológico benéfico e favorável a sua manifestação, ele se torna ativo OLIVEIRA, et al., 2012; SILVA, et al., 2013; SILVA, et al., 2019).

2.1. SINAIS E SINTOMAS

A replicação do vírus se dá pela eliminação na saliva, o que explica a transmissão pelo contato com o fluido. No ponto de vista clínico, sua manifestação pode ter caráter agudo ou subagudo, com período de incubação de quatro a seis semanas. As características clínicas da mononucleose infecciosa (MI) são diversificadas, indo desde a situações assintomáticas até quadros que podem levar a óbito. A sua apresentação clínica está associada com alguns fatores, como: idade do paciente, condição imunológica e a condição do paciente frente a uma comorbidade. (OLIVEIRA et al, 2012).





Embora tipicamente seja autolimitada, a idade tem influenciado diretamente nas manifestações clínicas da doença, complicações são incomuns independente de qualquer idade, mas a periodicidade esta voltada para as crianças, que muita das vezes é assintomática. Porém pode ocorrer algum quadro insidioso de sintomas que incluem, faringite, febre, linfadenopatia, renite, hepatoesplenomegalia e tosse. Consequentemente, quando o quadro está mais avançado as possíveis complicações podem se manifestar através de vários sintomas neurológicos, hematológicos, hepáticos, respiratórios ou psicológicos(CARDOSO, v48,nº4,2010), tendo como exemplo: a miocardite, anemia hemolítica autoimune, linfo-histiocitose hemofagocítica - não havendo intervenção desta o caso pode ser fatal, pois ela é causada pela ativação em massa dos linfócitos T e histiócitos, trombocitopenia, anemia aplásica, ruptura esplênica e alterações neurológicas. (NEVILLE, 2016, 4ºE, p.457).

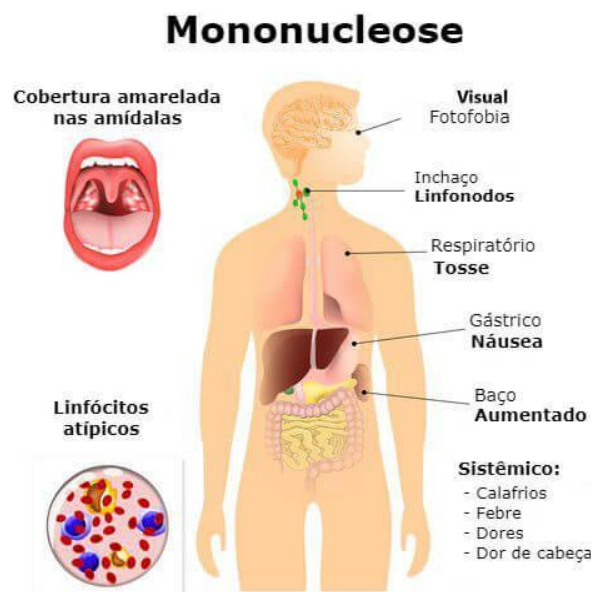
Desse modo, o diagnóstico demanda um alto grau de suspeição, na medida em que os sinais e sintomas são similares aos encontrados em muitas outras doenças, ainda que a mononucleose infecciosa pode se manifestar de modo incomum, como por diarreia, pneumonia, bronquite, infecção do trato urinário, dentre outras. Já em jovens e adultos, a maioria das vezes apresentam febre, faringite, tonsilite e linfadenopatia - podendo se manifestar com aumento simétrico e sintomático dos linfonodos, constantemente com comprometimento das cadeias cervicais anteriores e posteriores, quando esse aumento acomete a parótida que é um caso raro, pode ocasionar paralisia do nervo facial. (NEVILLE, 2016, 4ºE, p.457).

Alguns pacientes afetados são assintomáticos, porém quando sintomáticos, atingem múltiplos órgãos e sistemas, levando o paciente por quadro súbito e ariscado, com febres altas associadas a calafrios, podendo alcançar uma temperatura de até 40°C persistindo por 14 dias, mialgia, dor de garganta, aparentando uma síndrome de gripe. Em 80% dos adultos e jovens acometidos por esta moléstia, há aumento de volume nas tonsilas linguais, que se tornam hiperplásticas podendo levar o comprometimento das vias aéreas, surgindo de cinco a sete dias após o início da doença. O surgimento de outros sinais pode estar relacionado a cefaleia, calafrios, anorexia, dor abdominal, náuseas, vômitos e tosse, aparecendo com alguma frequência. Nos idosos as manifestações não tem uma característica específica, pois nessa faixa etária a faringotonsilite,



esplenomegalia, linfadenopatia e linfócitos atípicos são raros os casos. (OLIVEIRA et al, 2012).

Figura 2 – Representação de sinais e sintomas que a Mononucleose infecciosa pode acometer.



Fonte: (ZABALLOS, et al., 2018).

Cerca de 25% dos pacientes, apresentam petéquias no palato duro ou mole, sendo apenas manifestações momentâneas com duração de 24 a 48 horas, decorrente da febre e faringite dolorosa. Tem sido bastante comum sinais de gengivite ulcerativa necrotizante, e menos recorrente a pericoronarite e a mucosite ulcerativa necrosante. (NEVILLE, 2016, 4ºE, p.457).

Segundo NAKAOKA et al, (2013) a febre tem sido o sinal predominante da infecção por mononucleose, sendo ela mais baixa em crianças e mais alta e prolongada em jovens e adultos. O sinal de Hoagland (edema palpebral) pode se fazer presente em um terço dos casos. Em crianças com menos de cinco anos de idade pode ocorrer linfocitose atípica, podendo ocorrer nos adolescentes à chamada síndrome de fadiga crônica, sendo incluídos fatores de risco no sexo feminino.



2.1.1. CONDUTA CLÍNICA E TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA

De acordo com MICHELOW P, et al (2013), ainda não há um tratamento farmacológico antiviral que atue especificamente da MI, A enfermidade evolui para a resolução clínica em um a dois meses; a recuperação habitual ocorre em duas a quatro semanas e, mais raramente, após 120 dias. Para o MINISTÉRIO DA SAÚDE (2010), é recomendado para o paciente realizar repouso relativo por cerca de três semanas; assim evitando complicações como o aumento de pressão intra-abdominal, por traumatismo, constipação intestinal ou excesso de palpação.

Em situações classificadas como críticas e graves de comprometimento hepático, deve – se tratar como hepatite viral aguda, por aproximadamente um a dois meses. Em geral, nesse período deverá haver uma regressão do quadro hepático. CARVALHO LHFR (2013).

O uso de terapia com corticoides não está indicada para os casos de MI não complicada, pois poderá predispor a infecções secundárias. Tais medicamentos devem ser restritos aos casos mais complicados, os quais incluem mal-estar intenso, risco de obstrução de vias aéreas por importante hipertrofia de tonsilas, trombocitopenia grave, anemia hemolítica autoimune, cardite, pneumonite intersticial linfoide, derrame pleural e edema cerebral. Inicia-se prednisona 60 a 80mg, por dois a três dias, seguida de redução gradual da dose (10 mg por dia), por uma a duas semanas MINISTÉRIO DA SAÚDE (2010).

Cabe ressaltar que o manuseio da Antibioticoterapia não está indicado para tratamento da MI sem infecção bacteriana secundária. Recentemente tem-se destacado que as bactérias anaeróbias são suspeitas de manter a faringoamigdalite causada pelo EBV e sobre o uso dos nitroimidazóis por seu efeito antibacteriano e efeito imunossupressor, podendo agir nos mecanismos imunológicos, interferindo no linfócito B. MINISTÉRIO DA SAÚDE (2010).

Hedstrom AS. (1980) faz alusão como uma possibilidade terapêutica que já é possível uso do metronidazol, para tratamento da angina da MI, pelo seu efeito antimicrobiano sobre anaeróbios da orofaringe. Como a MI é doença essencialmente viral, e mesmo suas complicações mais graves são decorrentes de invasão direta do vírus ou alterações da resposta imunológica do hospedeiro, e como não há relatos sobre o





uso do quimioterápico em questão atuar como antiviral, coloca - se restrições a tal medida. Portanto, não se utiliza o metronidazol na angina da MI. Quanto ao tinidazol, foi testado seu efeito in vitro sobre o linfócito B31, sugerindo-se que não age na infecção primária pelo EBV. O tinidazol não teve nenhuma atuação na indução de antígeno nuclear ou síntese de DNA; a citotoxicidade dirigida contra linhagens celulares positivas para EBV e linfócito T de longa duração pelo anti-EBV anticorpo de memória não foram afetados pela droga. Marklung G, et al (1984).

O MINISTÉRIO DA SAÚDE (2010) preconiza que a terapêutica com Aciclovir inibe replicação do EBV em células linfoblastoides em concentrações não tóxicas ao crescimento celular. Portanto, o aciclovir inibe a replicação dos genomas lineares (in vitro) e suspende a produção do vírus, mas não tem efeito na infecção celular latente. Entretanto, o aciclovir não altera a evolução clínica da doença, não apresenta eficácia comprovada e não gera redução significativa da duração dos sintomas da MI; MICHELOW P, et al (2013).

Outras medidas terapêuticas incluem terapêutica direcionada em reduzir imunossupressão, o que pode ser útil nos casos de linfoproliferação EBV induzida. Aplicações intramusculares de Interferon alfa, um milhão de unidades por dia durante cinco a sete dias, foram utilizadas com resultados aparentemente benéficos. WU Y, LUO C, LU Z et al. (1996).

Linhares JO, et al. (2013), declara que a MI é autolimitada na maioria dos casos. Pode ocorrer obstrução da via aérea superior por hipertrofia amígdalas palatinas; infecção bacteriana secundária pode sobrevir em alguns enfermos. As complicações neurológicas podem ocorrer na ausência das manifestações clássicas de mononucleose e incluem convulsões, ataxia, síndrome de meningite asséptica, paralisia de Bell, mielite transversa, encefalite e síndrome de Guillian-Barré. Anemia hemolítica ocorre em cerca de 2% dos casos, bem como trombocitopenia grave e síndrome hemofagocitária. Outras complicações raras são descritas, tais como hepatite fulminante, miocardite, pericardite com alterações eletrocardiográficas, pneumonia com derrame pleural, nefrite intersticial, ulcerações genitais, orquite, vasculite, pancreatite, parotidite e síndrome de Reye. Behrman RE, Kliegman RM. Nelson (2004).





A maioria dos doentes com MI aguda não complicada exige apenas terapia sintomática. Analgésicos – como acetaminofeno – podem ser usados para tratamento da dor; o ácido acetilsalicílico deve ser empregado com cautela, estando contraindicada ao enfermo com discrasia sanguínea importante, na medida em que o fármaco interfere com a função plaquetária, aumentando potencialmente o risco de hemorragias em pacientes com trombocitopenia e Síndrome de Reye. Gargarejos com água e sal podem ser utilizados para alívio da dor de garganta. FIGUEIREDO LTM. (2009).

Straus SE, Cohen JI, Tosato G, et al (1993), relata que aqueles pacientes que apresentarem esplenomegalia devem ser estimulados a restringirem seu envolvimento em práticas esportivas, pelo risco de ruptura traumática do baço; a recomendação deve ser mantida por pelo menos seis semanas e/ou até a resolução completa da entidade mórbida. O'Connor TE, Skinner LJ, Kiely P, et al. (2011) Destaca - se, que nesse âmbito, que a utilização de ultrassonografia abdominal seriada tem sido considerada uma importante estratégia de acompanhamento até a liberação de práticas esportivas, diminuindo as chances de ruptura esplênica, as quais são, muitas vezes, fatais.

A recuperação completa ocorre no intervalo de dois meses na maioria dos pacientes. Recorrências da MI são tão raras que é necessária à documentação do diagnóstico inicial e do diagnóstico de recidiva, para que tais circunstâncias sejam caracterizadas. Coura JR (2005).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, a mononucleose infecciosa ou “doença do beijo” como é popularmente conhecida, é uma condição clínica que deverá ser considerada e bem acompanhada pelo cirurgião dentista, não podendo ser subjugada como “algo simples”, Porém, deverá ser bastante resguardada e precavida, assim evitando a propagação dessa patologia.

Cabe ressaltar que o profissional deverá se precaver quanto à passagem da intervenção terapêutica medicamentosa, devendo ser indicado apenas tratamentos paliativos que irão atenuar a sintomatologia, no entanto, tais medicamentos deverão ser bem planejados, afim de que não venha se tornar o gênesis de futuras complicações decorrente da sua má administração.





Ainda vale acrescentar que, o tratamento virá de uma vida dupla, onde o primeiro sentido dependerá do profissional o qual deverá orientar e esclarecer sobre como se suceder em frente a esta situação; E segundo, do paciente o qual deverá se comprometer para manter e praticar o repouso como é recomendado, e os devidos cuidados necessários para sua total reabilitação e restauração, se quando necessário, deverá aderir à terapêutica medicamentosa no seu devido espaço-tempo.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 8. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <http://www.cremerj.org.br/publicacoes/145.PDF>. Acesso em: 15 jan 2013.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Módulo 9: Infecções Virais /Agência Nacional de Vigilância Sanitária.– Brasília: Anvisa, 2013.
- BEHRMAN RE, Kliegman RM. Nelson: Princípios da Pediatria. 4 ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan S.A.**, 2004.
- BOLIS, Vasileios et al. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. **Jornal de Pediatria** (Versão em Português), v. 92, n. 2, p. 113-121, 2016.
- CARDOSO, Marta, et al. Mononucleose Infecciosa: estudo retrospectivo. **Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia cérvico-facial**. Vol 48 . nº4 , dezembro 2010.
- CARVALHO LHFR. Infectious mononucleosis. **J. Ped**, São Paulo. 1999; 75(Supl.1):115-25. Disponível em: http://www.jpmed.com.br/conteudo/99-75-S115/port_print.htm. Acesso em: 08 jan 2013.
- COURA JR. Mononucleose infecciosa. In: Coura JR, (editor). Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**; 2005. p.1931-3.
- DA SILVA, VANESSA YURI NAKAOKA ELIAS et al. Mononucleose Infecciosa-Uma Revisão De Literatura. **Revista Uningá Review**, v. 16, n. 1, 2013.
- DERKAY C, Bramhall T. Epstein-Barr Viral Infectious Mononucleosis.Otolaryngol Head Neck Surg. 1995; 113:334-337





- FIGUEIREDO LTM. Mononucleose infecciosa. In: Lopes AC, (editor). Tratado de clínica médica. São Paulo: **Editora Roca**; 2009. p. 3862-4.
- HEDSTROM SA: Treatment of anginose infectious mononucleosis with metronidazole. **Scand J Infect Dis** 1980; 12: 265-9.
- LIVEIRA, Juliana Linhares de, et al. O vírus Epstein- Barr e a mononucleose infecciosa. **REV Bras Clin Med**. São Paulo, 2012 nov - dez; 10(6):535-43.
- LINHAREs JO, et al. O vírus Epstein-Barr e a mononucleose infecciosa. **Rev Bras Clin Med**. São Paulo. 2012; 10(6):535-43. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n6/a3190.pdf>. Acesso em: 08 jan 2013.
- MICHELOW P, et al. A review of the cytomorphology of Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Acta Cytol. Johannesburg, South Africa*. 2012; 56(1):1-14. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236740>. Acesso em: 13 jan 2013.
- NAKAOKA, Vanessa Yuri Elias da Sival, et al. Mononucleose infecciosa: uma revisão de literatura. **Revista UNINGÁ Review**. Vol.16,n.1,pp.44-48 (Out - Dez 2013)
- NEVILLE, Brand, et al. Mononucleose Infecciosa (Mono; febre glandular; “Doença do beijo”). **GEN Guanabara Koogan**. Rio de Janeiro, 2016 jun. 4.ed. p. 457
- O’CONNOR TE, Skinner LJ, Kiely P, et al. Return to contact sports following infectious mononucleosis: the role of serial ultrasonography. **Ear Nose Throat J**. 2011;90(8):E21-4.
- WALDMAN, E. A. O controle das doenças infecciosas emergentes e a segurança sanitária . **Revista de Direito Sanitário**, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 89-106, 2000. DOI: 10.11606/issn.2316-9044.v1i1p89-106. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rdisan/article/view/13077>. Acesso em: 19 mar. 2021
- WU Y, Luo C, Lu Z et al. Curative effect of Interferon-Alpha in children with infectious mononucleosis. **Hua Hsi I Ko Ta Hsueh Hsueh Pao** 1996; 27: 82-4.
- SILVA et al. / **Braz. J. Surg. Clin. Res**. MONONUCLEOSE INFECCIOSA CAUSADA PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR. V.27,n.3,pp.88-91 (Jun - Ago 2019)
- STRAUS SE, Cohen JI, Tosato G, et al. NIH conference. Epstein- -Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. **Ann Intern Med**. 1993;118(1):45-58.





CAPÍTULO XI

VACINAS CONTRA A INFECÇÃO POR HIV: STATUS ATUAL, LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

André Carvalho de Sousa ¹
Antonio Demitros de Oliveira Barreto ¹
Idervania Silva do Nascimento ¹
Karine Sousa Rodrigues ¹
Thayslânia do Nascimento Silva ¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Discente do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

Milhares de pessoas no mundo são portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, desde a sua descoberta, a comunidade científica luta pelo desenvolvimento de vacinas eficazes contra esta infecção. No entanto, o vírus apresenta altas taxas de mutações, o que dificulta esse processo. Inúmeros estudos já foram realizados, alguns finalizados, outros apresentam-se em fases de testes clínicos e alguns tiveram eficácia, mesmo que reduzida, fazendo com que essa busca continue. O objetivo do presente trabalho foi realizar um levantamento na literatura científica vigente a respeito do status das pesquisas das vacinas contra o HIV. Trata-se, portanto, de uma pesquisa bibliográfica conduzida a partir de buscas por artigos nas bases de dados LILACS, EMBASE, *Web of Science*, MEDLINE e *Science Direct*, com a utilização de descritores apropriados para a temática. A imunologia da resposta das células ao ataque viral elucidou aspectos importantes dessa infecção e, conseqüentemente, colabora para a pesquisa de vacinas. Apesar das inúmeras limitações que estão associadas, principalmente, a características virais, a exemplo do reconhecimento viral como próprio pelo sistema imunológico, a formulação de vacinas que sejam eficazes na produção de uma grande resposta imunológica contra o agente em questão é uma das perspectivas para os próximos anos.

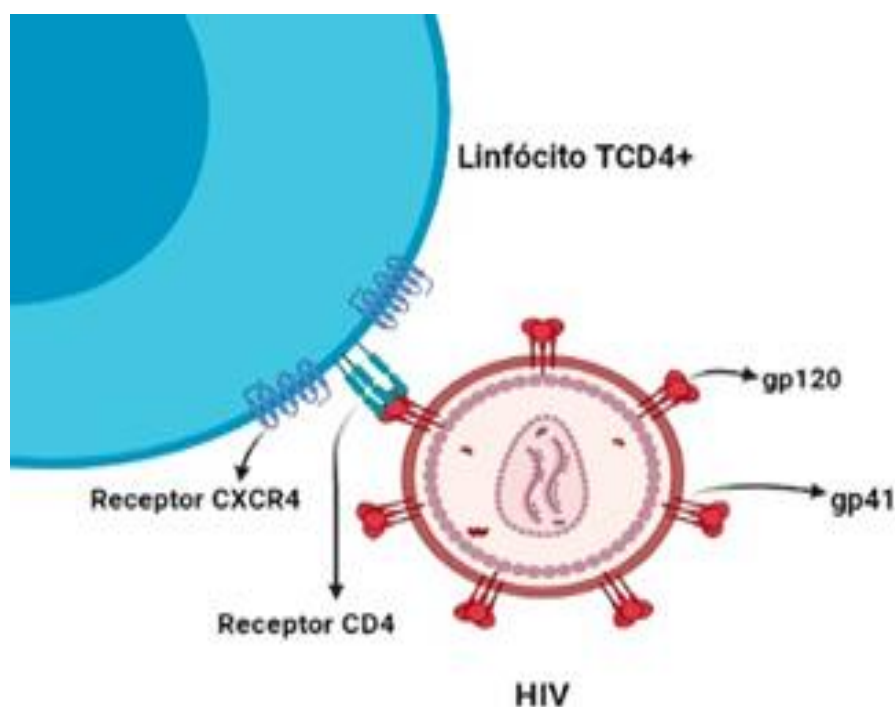
Palavras-chave: Vacina. HIV. AIDS.

1. INTRODUÇÃO

Os dois tipos de vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2) pertencem à família *Retroviridae* e ao gênero *Lentivirus*, sendo assim caracterizados por possuírem RNA de fita simples como genoma e, além disso, por apresentarem envelope

lipoproteico e três enzimas importantes para a sua replicação (transcriptase reversa, integrase e protease). Ademais, o HIV contém as glicoproteínas de superfície gp120 e gp41 que são essenciais para a entrada do vírus na célula-alvo e utiliza como receptor a molécula CD4, presente nos macrófagos e linfócitos, e como co-receptores as moléculas CCR5 e CXCR4, expostos nos macrófagos e linfócitos respectivamente (Figura 1) (JAWETZ; MELNICK; ADELBERG, 2014). No entanto, o enfoque da discussão será o tipo 1, uma vez que esse é o mais virulento e possui uma maior disseminação geográfica (GIRARD et al., 2011).

Figura 1 – Representação das glicoproteínas gp120 e gp41 na superfície do HIV e dos receptores e co-receptores, CD4 e CXCR4 respectivamente, presentes na superfície do linfócito TCD4⁺.



Fonte: Autoria própria

O vírus HIV-1 é descrito por sua capacidade de sofrer mutações de forma rápida (EIGEN, 1996) e por infectar células do sistema imune, permitindo, dessa forma, o seu escape de maneira eficaz da resposta imunológica do hospedeiro (GOULDER; WATKINS, 2004). À vista disso, o HIV possui mecanismos que possibilitam a rápida constituição de uma infecção persistente no indivíduo infectado após a transmissão (ROBINSON, 2018).



De acordo com a última estimativa da UNAIDS (2020), cerca de 38 milhões de pessoas viviam com HIV/AIDS no mundo até o final de 2019 e houve, ainda, 1,7 milhão de novas infecções por HIV naquele ano. Outrossim, ocorreu a morte de 690 mil pessoas por doenças relacionadas à AIDS até o início de 2020.

No Brasil, segundo o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde (2020), foram notificados 342.459 casos de infecção por HIV no período de 2007 a 2020, sendo o sexo masculino o mais afetado. No ano de 2019, as taxas de incidência de HIV e de AIDS foram de 19,9/100 mil habitantes e de 17,8/100 mil habitantes, na devida ordem. Dessa forma, totalizou-se 1.011.617 casos de AIDS no país no intervalo de 1980 a 2020.

Com o crescente acesso ao tratamento antirretroviral de elevada eficácia (HAART), notou-se uma diminuição na mortalidade global relacionada ao HIV e, também, uma redução no risco de transmissão do HIV devido a supressão da viremia plasmática (COHEN et al., 2016). Entretanto, o HAART não possibilita a erradicação completa do vírus em pessoas infectadas, já que este permanece latente nesses indivíduos, havendo ainda a possibilidade de transmissão (CHUN; MOIR; FAUCI, 2015).

O HIV acomete milhões de pessoas em todo mundo e causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em indivíduos que não receberam tratamento ao longo da infecção, sendo assim um problema de saúde bastante complicado e preocupante para os governantes e para a população de uma maneira geral. Portanto, a presente revisão de literatura tem como objetivo explicar como se dá infecção por HIV e como o sistema imune do hospedeiro tenta combater o vírus. Além disso, busca descrever os estágios de ensaios clínicos mais promissores da vacina contra HIV no Brasil e no mundo e, também, os mecanismos que são utilizados nas principais vacinas em desenvolvimento. Por fim, visa exemplificar as limitações e as perspectivas futuras para a criação de uma vacina eficaz.

2. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados LILACS, EMBASE, *Web of Science*, MEDLINE e *Science Direct* através da utilização de descritores: *vaccines*, “*AIDS vaccines*” e *Brazil*. Os critérios de inclusão para seleção de artigos científicos foram: trabalhos publicados nos idiomas inglês ou



português, entre os anos de 2011 a 2021, e disponíveis na íntegra. Também foram selecionados artigos originais obtidos através das referências de artigos de revisão. Foram excluídos os artigos duplicados e os que não se enquadraram no tema do estudo. Desse modo, foram selecionados 49 trabalhos para composição desta produção.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Fisiopatologia

A infecção pelo HIV ocorre principalmente pela mucosa sexual e anal, quando vírions cruzam a barreira epitelial (TEJADA et al., 2015). Como o receptor celular para o HIV é o CD4, o vírus tem tropismo por células que apresentem essa molécula, principalmente por aquelas que possuem CCR5 como co-receptor, como as células de memória localizadas na superfície das mucosas, além de eosinófilos, precursores de célula T na medula óssea e macrófagos (NABEL, 2012; SANTANA, 2013). Após a fusão da sua membrana com a da célula hospedeira, ocorre transcrição do material genético do vírus pela transcriptase reversa, sendo o DNA recém-sintetizado incorporado, com auxílio da integrase, ao genoma celular do hospedeiro. Com isso, há uma expansão viral que causa replicação viral em células TCD4+ ativadas, constituindo a fase aguda primária da infecção (SANTANA, 2013). O HIV é capaz de evadir dos linfócitos TCD8+ mediados pela célula T por evolução rápida das mutações de escape e pela regulação negativa dos níveis de MHC-1 das células infectadas, reduzindo o reconhecimento pelos linfócitos T citotóxicos específicos para o vírus (HAYNES, 2016). Por fim, com o controle pelo sistema imunológico celular, a replicação se mantém de forma contínua, mas com menor intensidade, constituindo a fase crônica da infecção, permanecendo latente, não sendo reconhecida pelo sistema imunológico ou sendo erradicada por medicamentos (CHHATBAR, 2011).

3.2. Imunidade Celular

Diversos estudos mostraram que a resposta imune celular contra o vírus do HIV é mais potente quando comparada à resposta humoral. As pesquisas com controladores de HIV indicaram números acentuados de células da imunidade adaptativa no controle da infecção, ao mesmo tempo em que as células T regulatórias apareciam em baixa





atividade. Nessa perspectiva, o abrandamento das células T regulatórias está associado com um melhor controle da infectividade, bem como do aumento da eficiência das células T. A redução da carga viral no organismo está vinculada com o aumento da quantidade de células T CD4 + imaturas secretoras de IL-2 em concomitância com números elevados de células T CD8+ direcionadas aos retrovírus em questão. Acredita-se, com base em evidências consideráveis, que a IL-2 sirva como uma alça ativadora da atividade das T CD8+. Logo, pode-se inferir que a redução das células T regulatórias diminui o poder patológico do vírus, por meio da ativação da imunidade celular (HUNT et al., 2011; FERRANDO-MARTÍNEZ et al., 2012).

Existem diferentes padrões diferenciados de células T polifuncionais maturadas que são voltadas aos genes Gag do HIV (J Virol 2012; 86: 3667 – 74). Nesse grupo celular, existe a produção de perforina e de granzima A e B, que é utilizada para matar os alvos celulares infectados. A granzima A está associada com a diminuição da progressão da velocidade da infecção pelo vírus. E supõem-se que a citotoxicidade das CD4+ dependam da apresentação de antígenos via MHC de classe II, o que facilita a destruição dos macrófagos que apresentam tais antígenos (STREECK et al., 2013; PEREYRA et al., 2010).

No entanto, muitas lacunas ainda permanecem quando se busca entender o papel das células TCD 4+ no controle da infecção pelo vírus do HIV. Compreender como essas células TCD4+, verdadeiras orquestradoras do sistema imunológico, recrutam células TCD 8+ e B é de fundamental importância na produção de vacinas eficazes (LEMA; GARCIA; SANCTIS, 2014).

3.3. Ensaios Clínicos

Inúmeros ensaios clínicos que buscam comprovar a eficácia de um determinado imunógeno são iniciados, suspensos ou concluídos todos os anos. São poucos os que alcançam as fases mais avançadas em razão dos diversos empecilhos que o próprio mecanismo e taxa de variabilidade do HIV impõe. Por essa razão, iremos focar aqui nos dois estudos mais promissores em curso atualmente, que são o HVNT 706/HPX30 (Mosaico) e o HVNT 705/HPX2008 (Imbokodo). Além desses, outros seis ensaios clínicos estarão sumarizados na Tabela 1.





3.3.1. HVNT 706/HPX30 (Mosaico)

O ensaio clínico HVNT 706/HPX30, que também recebeu o nome de Mosaico, é o que há de mais promissor no campo de buscas por uma vacina anti-HIV. É o único ensaio clínico que busca afirmar a eficácia de uma vacina contra o HIV em fase III atualmente. O Mosaico é o resultado de uma parceria público-privada entre a Rede de Ensaios Clínicos da Vacina contra o HIV (HVNT, sigla em inglês), o Comando de Desenvolvimento e Pesquisa Médica do Exército dos EUA e a Farmacêutica Janssen, que faz parte do grupo Johnson & Johnson.

As fases anteriores da vacina ocorreram em macacos e humanos ao longo dos últimos 15 anos. O modelo de fase III está sendo testado em mais de 50 centros de pesquisas espalhados por 8 países, sendo eles EUA, México, Peru, Argentina, Itália, Espanha, Polônia e Brasil. Foram selecionados para o estudo 3800 homens cisgênero e pessoas transexuais e transgêneros entre 18 e 60 anos que têm relações sexuais com homens cisgênero e/ou transgêneros, todos HIV negativos.

O HVNT 706 busca testar a eficácia da vacina de vetor viral Ad26.Mos4.HIV em associação com uma outra vacina anti-HIV chamada Bivalente gp140. A Ad26.Mos4.HIV é uma vacina de vetor viral que utiliza o Adenovírus 26 como vetor, um vírus semelhante ao resfriado comum em humanos, que carrega consigo e apresenta ao sistema imunológico um mosaico de imunógenos do HIV pertencentes às mais variadas cepas desse vírus. Já a Bivalente gp120 é composta por um conjunto de proteínas gp140 expressa no envelope do HIV do Clade C, que é o HIV mais predominante no continente africano e asiático, e por um mosaico dessa mesma proteína, mas pertencente a outras cepas do vírus, principalmente a variante Clade B. Essa vacina será testada em um estudo randomizado duplo-cego em que um grupo será vacinado e o outro receberá o placebo. A aplicação iniciará com quatro doses da Ad26.Mos4.HIV logo ao se iniciar o estudo, e nos meses 3, 6 e 12, finalizando as últimas duas doses com a vacina Bivalente gp120.

A vacina em questão não apresenta riscos de infecção pelo HIV por se tratar de um composto que não utiliza o vírus em sua estrutura habitual, seja ele vivo, atenuado ou morto. No Brasil, o estudo ocorrerá em cinco capitais, sendo elas Belo Horizonte (Faculdade de Medicina da UFMG), São Paulo (Hospital das Clínicas da USP), Rio de





Janeiro (Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ) e (Hospital Geral de Nova Iguaçu), Manaus (Fundação Medicina Tropical) e Curitiba (Centro Médico São Francisco). O estudo encontra-se atualmente em fase de inscrição e os primeiros resultados são esperados para o ano de 2023.

3.3.2. HVTN 705/HPX2008 (Imbokodo)

O ensaio clínico nomeado HVNT 705, também chamado Imbokodo, é um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo de fase IIb. Semelhante ao Mosaico, esse estudo utiliza a vacina Ad26.Mos4.HIV em associação com a vacina Bivalente gp140 do Clade C com adjuvante de fosfato de alumínio. A principal diferença entre a HVTN 705 e a HVNT 706 é que a Imbokodo utiliza apenas o mosaico de proteínas do Clade C, que é a variante mais comum na África e na Ásia, diferente da vacina HVTN 706 que, além dessa composição, utiliza outro mosaico dessas proteínas, composto principalmente pela gp140 que circula na variantes B que é a mais comum nas Américas e na Europa. A fase IIb dessa vacina, diferente também da Mosaico que tem centros de pesquisas nos mais variados continentes, se restringe ao continente africano, em atuação nos seguintes países: África do Sul, Zimbábue, Moçambique, Malaui e Zâmbia.

Para esse estudo foram selecionadas 2600 mulheres saudáveis e HIV negativas, público mais suscetível ao vírus na África, sendo 1300 pertencentes ao grupo controle que receberão o placebo e as outras 1300 mulheres que receberão a vacina. Serão 4 aplicações de Ad26.Mos4.HIV feitas em um período de um ano, mês 0, 3, 6 e 12, com duas aplicações de Clade C gp140 misturado com o adjuvante nos meses 6 e 12. Esse estudo também é uma parceria público-privada realizado pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA (NIAID), pela Rede de Ensaio Clínicos da Vacina contra o HIV (HVTN) e pela Farmacêutica Janssen Vaccines & Prevention. O estudo encontra-se atualmente ativo, mas não em fase de recrutamento e os primeiros resultados são esperados para 2022.

3.4. Mecanismos das principais vacinas

3.4.1. Vacinas indutoras de anticorpos amplamente neutralizantes

Os bnAbs são anticorpos altamente mutados somaticamente, apresentando 40 – 100 mutações no gene VB, o que aumenta sua capacidade neutralizante quando



comparada à maioria dos anticorpos humanos (SCHEID et al., 2009). Em alguns indivíduos infectados por HIV, anticorpos são selecionados à medida que o vírus sofre mutações e, com a cronificação da infecção e coevolução do vírus e dos anticorpos, há a formação desses anticorpos com neutralidade amplificada (PANCERA et al., 2014).

Além disso, são necessárias alterações nos centros germinativos, como a hipermutação somática em células B, a fim de gerar plasmócitos com anticorpos de alta afinidade mutada e células B de memória, possibilitando a geração de bnAbs contra HIV-1 (JULG., et al 2017). Foi observado ainda a importância das células T foliculares na maturação da afinidade desses anticorpos (CROTTY, 2011). Isso é sugestivo tendo em vista que, em um estudo com pacientes infectados por HIV-1, foi observado altas taxas de células T foliculares de repouso em indivíduos que apresentavam altas quantidades de bnAbs, sendo que pacientes sem bnAbs também exibiam T foliculares reduzidos (MOODY et al., 2016).



Início	Ensaio clínico	Fase	Produtos de investigação	Resultados	População	Número de inscritos	Países
2020	BG505 SOSIP.GT1.1 Vacina gp140	(I)	Proteína do envelope BG505 do HIV-1 recombinante SOSIP.GT1.1 Vacina gp140, com adjuvante.	Em fase de recrutamento.	Adultos HIV negativos.	48	EUA e Holanda.
2019	CAPRISA 012A	(I)	Anticorpos monoclonais humanos, VRC07-523LS e PGT121 administrados por via subcutânea.	Injeções concluídas. Acompanhamento em andamento.	Adultos HIV negativos	45	África do Sul
2019	HVTN 133	(I)	Vacina de lipossoma MPER-656 gp41 HIV-1.	Ativo, não recrutando.	Adultos HIV negativos.	24	EUA
2018	BG505 SOSIP.664 Vacina gp140	(I)	Proteína do envelope do HIV recombinante BG505 SOSIP.664 combinadas com a vacina Bivalente gp140, com adjuvante.	Em fase de recrutamento.	Adultos HIV negativos.	60	EUA e Quênia.
2018	HVTN 124	(I)	Vacina Env polivalente (A, B, C, A / E) / DNA Gag (C) e proteína gp120 (A, B, C, A / E) / GLA-SE HIV-1	Ativo, não recrutando.	Adultos HIV negativos.	60	EUA
2016	HVTN 702 (Uhambo)	(IIb-III)	Testou duas vacinas experimentais contra o HIV. ALVAC-HIV (vCP2438) e subtipo C bivalente gp120 / MF59.	As vacinações foram interrompidas em fevereiro de 2020 por nenhuma eficácia. Acompanhamento em andamento.	Adultos HIV negativos	5407	África do Sul
2016	(Estudos de prevenção mediados por anticorpos) HVTN 703/ HPTN 081 HVTN 704/ HPTN 085	(IIb)	VRC01, um anticorpo monoclonal amplamente neutralizante para o HIV.	O VRC01 não reduziu significativamente a aquisição geral do HIV em nenhum dos ensaios AMP.	Mulheres entre 18 e 40 anos de idade com alto risco. Homens e pessoas trans que fazem sexo com homens.	4623	Botsuana, Brasil, Quênia, Malawi, Moçambique, Peru e África de Sul. Suíça, Tanzânia, EUA e Zimbábue

Tabela 1 – ensaios clínicos de vacinas anti-HIV em fase inicial ou recém finalizados

Fonte: Autoria própria



Os bnAbs podem se ligar a regiões de ligação da proteína CD4, gp120, gp140 ou gp41, esses anticorpos têm a capacidade de neutralizar o vírus por meio do bloqueio dos receptores celulares do vírus ou da inativação do vírus (JULIEN et al., 2013). Dessa forma, a indução de bnAbs é o principal objetivo dos esforços de desenvolvimento de vacinas tendo em vista sua capacidade de neutralizar a maioria das cepas do vírus (BURTON; HANGARTNER, 2016).

Nesse sentido, para criação de uma vacina que induza bnAbs, é necessário que todos esses processos sejam replicados na vacinação, o que é bastante difícil. Até 2013, não existia nenhuma vacina que provocasse essa resposta (LIAO et al., 2013). No início de 2021, as empresas IAVI e Scripps Research, no ensaio clínico de fase I, IAVI-G001, conseguiram induzir muitos diferentes de bnAbs, no entanto mais ensaios clínicos precisam ser desenvolvidos nesse estudo.

3.4.2. Vacinas baseadas CDs

As células apresentadoras de antígenos (APCs), em especial a CD, são responsáveis por apresentar e processar antígenos, processo que influencia na resposta imune celular visto que a interação entre CD e células T determina quão eficaz é a ação dessas células T (SMED-SÖRENSEN; LORÉ, 2011). Em se tratando de pacientes infectados por HIV, foi observado que estes apresentavam número e função modificada das CDs sugestivo de progressão da patologia (DONAGHY et al., 2001).

Além disso, pesquisadores sugeriram que CDs infectadas por com HIV-1 apresentavam-se imaturas, fazendo com que células T tolerem o vírus (KRATHWOHL; SCHACKER; ANDERSON, 2006). O contrário foi visto em um estudo que mostrou, in vitro, CDs provenientes de células tronco induzindo respostas específicas de células TCD8 contra o HIV, haja vista essas células não estarem infectadas pelo vírus (ZHU et al., 2000).

Nesse sentido, é perceptível a importância dessas células, por isso estudos são desenvolvidos para produção de vacinas baseadas na ação de CD. Por exemplo, uma vacina de DNA, a qual codifica uma proteína de fusão, resultou em maior apresentação antigênica e, conseqüentemente, maior eficácia na resposta de célula T (NCHINDA et al., 2008). É importante citar ainda a descoberta de CDs que expressam o antígeno específico LAMP / Gag estimulam potente resposta do sistema imunológico, sendo um



fato importante para o desenvolvimento futuro de vacinas terapêuticas contra o HIV (LUCAS et al., 2016).

3.5. Limitações

Apesar de cerca de 30 anos desde a descoberta do HIV e de intensas pesquisas, a criação de uma vacina ou de um tratamento efetivo ainda apresenta obstáculos. A primeira dificuldade é a variabilidade genética do vírus no hospedeiro, decorrente da glicoproteína do envelope viral, que é o principal alvo de anticorpos neutralizantes com milhões de cepas virais diferentes, havendo a necessidade de uma vacina de proteção ampla (KOFF et al., 2013). O envelope viral também influencia ao ser glicosilado com carboidratos derivados do hospedeiro, fazendo com que o sistema imune o reconheça como próprio (NABEL, 2012).

Em seguida, a falta de um modelo animal ideal que demonstre imunogenicidade que evidencie uma real eficácia, sendo necessários ensaios clínicos em humanos que determinem verdadeiramente se a vacina terá eficácia no homem (SHEETS et al, 2016). Ademais, não está claro quais respostas imunes protegem e controlam a infecção pelo HIV e nem quais componentes do vírus são necessários para gerar a imunidade protetora, assim como o corpo humano não consegue gerar resposta imune contra o HIV. Essa característica deve-se à capacidade do vírus de integrar o seu genoma ao das células imunológicas, à exaustão da atividade de CD8+ devido à estimulação contínua em alto nível, assim como outros fatores já citados anteriormente (KOFF et al., 2013; KOFF, 2012; HAYNES, 2016).

Ainda, o HIV fornece um curto período de tempo, após a infecção, para a ação do sistema imune, havendo necessidade de compreender as características biológicas específicas das variantes que iniciam a infecção para desenvolver uma vacina eficaz, agindo no período agudo (RIOS, 2018).

A vacinação pode, também, aumentar as respostas que exacerbam e controlam a infecção, pois o vírus da imunodeficiência infecta, além dos linfócitos TCD4+ presentes nas mucosas, células T foliculares que expressam CCR5 e molécula CD4 e que migram para os centros germinativos dos nódulos linfáticos, onde há restrição da entrada de células T citotóxicas, causando persistência da infecção (ROBINSON, 2018).





Por fim, indivíduos que fazem uso da PrEP podem abrigar vírus mais potentes devido a falhas no tratamento, tornando o desenvolvimento de uma vacina eficaz mais desafiadora (ROBB, et al. 2016). Devido às inúmeras limitações para a criação da vacina, o financiamento para pesquisa e desenvolvimento de medicamentos preventivos e imunizantes também tem sido um obstáculo, com diminuição desde 2010, consequência dos investimentos substanciais sem retorno financeiro e sem certeza do sucesso da criação de uma vacina realmente eficaz (BEKKER et al, 2020).

3.6. Perspectivas futuras

A grande meta almejada na próxima década contra o vírus HIV é a formulação de vacinas que sejam eficazes na produção de uma grande resposta imunológica contra o agente em questão. Essas novas vacinas devem atingir resultados melhores que suas antecessoras, como a RV144, tendo potencial para ser usada em nível global (KOFF et al., 2013).

Ademais, existem grupos sociais que se expõem constantemente ao vírus do HIV, mas não adquirem a infecção, como profissionais do sexo, usuários de drogas injetáveis e filhos de mães soropositivas. Essa temática, da exposição sem contaminação, pode gerar uma gama de pesquisas que possam fabricar vacinas mais eficazes (SELINGER et al., 2019).

Por fim, outra perspectiva promissora no combate à pandemia de aids, deve, além dos cuidados com os doentes, unir forças de governos, indústrias e de instituições privadas em uma política de saúde comum, visando ampliar as medidas de combate à aids. É difícil pensar na erradicação do HIV quando não existe a união mencionada anteriormente, tendo em vista que ela promove um sistema de saúde eficiente e universal que diagnostica, previne e trata o HIV (BHATTACHARYA, 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De concordância com os dados apresentados e discutidos, a presente revisão de literatura permitiu compreender como o vírus HIV infecta as células do sistema imune e como interfere nos mecanismos dessas células, possibilitando, assim, que o retrovírus escape do sistema de defesa do hospedeiro e cause uma infecção persistente.





Observou-se, também, que as células da imunidade celular têm grande importância no combate ao vírus e isso dá margem para pesquisas de vacinas que utilizam os mecanismos de células da imunidade celular.

Existem diversos ensaios clínicos em fases variadas em várias partes do mundo, no entanto há somente dois estudos mais promissores no momento e, ainda, descreveu-se os mecanismos das principais vacinas contra o HIV, para que haja um melhor entendimento das limitações que os pesquisadores encontram no desenvolvimento de uma vacina eficaz.

Para o panorama futuro, existem resultados animadores a partir de alguns ensaios clínicos e, em todo mundo, inclusive no Brasil, os pesquisadores estudam os mais diversos mecanismos em busca da tão almejada vacina contra o HIV.

REFERÊNCIAS

- BEKKER, Linda-Gail et al. The complex challenges of HIV vaccine development require renewed and expanded global commitment. **The Lancet**, v. 395, n. 10221, p. 384-388, 2020.
- BHATTACHARYA, Jayanta. HIV prevention & treatment strategies-Current challenges & future prospects. **The Indian journal of medical research**, v. 148, n. 6, p. 671, 2018.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2020**, Brasília, número especial, dez. 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hivaid-2020>. Acesso em: 28 fev. 2021.
- BRASIL, UNAIDS. **Estatísticas 2020**. Disponível em: <https://unaid.org.br/estatisticas/>. Acesso em: 28 fev. 2021.
- BROOKS, G.F. et al. **Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg**. 26. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- BURTON, Dennis R.; HANGARTNER, Lars. Broadly neutralizing antibodies to HIV and their role in vaccine design. **Annual review of immunology**, v. 34, p. 635-659, 2016.
- CHHATBAR, C.; MISHRA, R.; KUMAR, A.; SINGH, S. K. HIV vaccine: hopes and hurdles. **Drug Discov Today**, v. 16, n. 21/22, p. 948-956, Nov 2011.
- CHUN, Tae-Wook; MOIR, Susan; FAUCI, Anthony S. HIV reservoirs as obstacles and opportunities for an HIV cure. **Nature immunology**, v. 16, n. 6, p. 584-589, 2015.



ClinicalTrials.gov: banco de dados. Disponível em:
<<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>>. Acesso em: 26 jan. 2021.

COHEN, Myron S. et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 9, p. 830-839, 2016.

CROTTY, Shane. Follicular helper CD4 T cells (Tfh). **Annual review of immunology**, v. 29, p. 621-663, 2011.

DONAGHY, Heather et al. Loss of blood CD11c+ myeloid and CD11c- plasmacytoid dendritic cells in patients with HIV-1 infection correlates with HIV-1 RNA virus load. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 98, n. 8, p. 2574-2576, 2001.

EIGEN, Manfred. On the nature of virus quasispecies. **Trends in microbiology**, v. 4, n. 6, p. 216-218, 1996.

FERRANDO-MARTÍNEZ, Sara et al. Differential Gag-specific polyfunctional T cell maturation patterns in HIV-1 elite controllers. **Journal of virology**, v. 86, n. 7, p. 3667-3674, 2012.

FIRST-IN-HUMAN clinical trial confirms novel HIV vaccine approach developed by IAVI and Scripps Research. 2021. Disponível em: <https://www.scripps.edu/news-and-events/press-room/2021/20210203-hiv-vaccine.html>. Acesso em: 28 fev. 2021.

GIRARD, Marc P. et al. Human immunodeficiency virus (HIV) immunopathogenesis and vaccine development: a review. **Vaccine**, v. 29, n. 37, p. 6191-6218, 2011.

GOULDER, Philip JR; WATKINS, David I. HIV and SIV CTL escape: implications for vaccine design. **Nature Reviews Immunology**, v. 4, n. 8, p. 630-640, 2004.

HAYNES *et al.* HIV-Host Interactions: implications for vaccine design. **Cell Host Microbe**, v. 9, n. 3, p. 292-303, Mar 2016.

HOMMA, Akira et al. Vaccine research, development, and innovation in Brazil: a translational science perspective. **Vaccine**, v. 31, p. B54-B60, 2013.

HUNT, Peter W. et al. A low T regulatory cell response may contribute to both viral control and generalized immune activation in HIV controllers. **PloS one**, v. 6, n. 1, p. e15924, 2011.

JULG, Boris et al. Broadly neutralizing antibodies targeting the HIV-1 envelope V2 apex confer protection against a clade C SHIV challenge. **Science translational medicine**, v. 9, n. 406, 2017.





- JULIEN, Jean-Philippe et al. Asymmetric recognition of the HIV-1 trimer by broadly neutralizing antibody PG9. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 11, p. 4351-4356, 2013.
- KENT, Chloe. Will there ever be an HIV vaccine?. **Pharmaceutical Technology**, 2020. Disponível em: <<https://www.pharmaceutical-technology.com/features/will-there-ever-be-an-hiv-vaccine/>>. Acesso em: 26 de jan. 2021.
- KOFF, W. C. HIV vaccine development: Challenges and opportunities towards solving the HIV vaccine-neutralizing antibody problem. **Vaccine**, v. 30, n. 29, p. 4310-4315, Jun 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.014>
- KOFF, Wayne C. et al. Accelerating the development of a safe and effective HIV vaccine: HIV vaccine case study for the Decade of Vaccines. **Vaccine**, v. 31, p. B204-B208, 2013.
- KRATHWOHL, Mitchell D.; SCHACKER, Timothy W.; ANDERSON, Jodi L. Abnormal presence of semimature dendritic cells that induce regulatory T cells in HIV-infected subjects. **Journal of Infectious Diseases**, v. 193, n. 4, p. 494-504, 2006.
- LAHER, Fatima et al. Review of preventative HIV vaccine clinical trials in South Africa.. **Archives of virology** , África do Sul, 165, 11, 2439-2452. 14 de agosto de 2020.
- LEMA, Diego; GARCIA, Alexis; DE SANCTIS, Juan B. HIV vaccines: a brief overview. **Scandinavian journal of immunology**, v. 80, n. 1, p. 1-11, 2014.
- LIAO, Hua-Xin et al. Co-evolution of a broadly neutralizing HIV-1 antibody and founder virus. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 469-476, 2013.
- LUCAS, Carolina GDO et al. Dendritic cells primed with a chimeric plasmid containing HIV-1-gag associated with lysosomal-associated protein-1 (LAMP/gag) is a potential therapeutic vaccine against HIV. **The FASEB Journal**, v. 30, n. 8, p. 2970-2984, 2016.
- MACÁRIO, Carol. Vacina contra HIV: conheça os mitos e as verdades sobre o imunizante em teste no Brasil. **Revista Piauí**, 2021.
- MOODY, M. Anthony et al. Immune perturbations in HIV-1-infected individuals who make broadly reactive neutralizing antibodies. **Science immunology**, v. 1, n. 1, p. aag0851, 2016.
- MURPHY, Megan K. et al. Viral escape from neutralizing antibodies in early subtype A HIV-1 infection drives an increase in autologous neutralization breadth. **PLoS Pathog**, v. 9, n. 2, p. e1003173, 2013.



- NABEL, G. J. Rational design of vaccines for AIDS and influenza. **Trans Am Clin Climatol Assoc**, v. 124, p. 9-15, 2012.
- NCHINDA, Godwin et al. The efficacy of DNA vaccination is enhanced in mice by targeting the encoded protein to dendritic cells. **The Journal of clinical investigation**, v. 118, n. 4, p. 1427-1436, 2008. O QUE É O MOSAICO? Mosaico study, ano. Disponível em: <https://www.mosaicostudy.com/about>. Acesso em: 25 de jan. 2021.
- PANCERA, Marie et al. Structure and immune recognition of trimeric pre-fusion HIV-1 Env. **Nature**, v. 514, n. 7523, p. 455-461, 2014.
- PEREYRA, F. et al. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. International HIV Controllers Study. **Science**, v. 330, n. 6010, p. 1551, 2010.
- RIOS, A. Fundamental challenges to the development of a preventive HIV vaccine. **Curr Opin Virol**, v. 29, p. 26-32, Abr 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.02.004>
- ROBB, M. L.; ANANWORANICH, J. Lessons from acute HIV infection. **Curr Opin**, v. 11, n. 16, Nov 2016.
- ROBINSON, Harriet L. HIV/AIDS Vaccines: 2018. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 104, n. 6, p. 1062-1073, 2018.
- SANTANA, V. C. **Formulação vacinal trivalente voltada para o controle profilático/terapêutico de tumores induzidos pelo vírus do papiloma humano tipo 16 (HPV-16) e infecções pelos vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e herpes vírus humano (HSV)**. 2011. Dissertação (Pós-Graduação em Biotecnologia) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.
- SCHEID, Johannes F. et al. Broad diversity of neutralizing antibodies isolated from memory B cells in HIV-infected individuals. **Nature**, v. 458, n. 7238, p. 636-640, 2009.
- SELINGER, Christian et al. The future of a partially effective HIV vaccine: assessing limitations at the population level. **International journal of public health**, v. 64, n. 6, p. 957-964, 2019.
- SHEETS, R. L.; ZHOU, T. Q.; KNEZEVIC, I. Review of efficacy trials of HIV-1/AIDS vaccines and regulatory lessons learned: A review from a regulatory perspective. **Biologicals**, v. 44, n. 2, p. 73-97, Mar 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2015.10.004>





SMED-SÖRENSEN, Anna; LORÉ, Karin. Dendritic cells at the interface of innate and adaptive immunity to HIV-1. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 6, n. 5, p. 405-410, 2011.

SOBRE O IMBOKODO. **Imbokodo.org.**, 2016.

STEPHAUN E. WALLACE. HIV Vaccine Trials Network (HVTN), 2020.1. Página inicial. Disponível em: <https://www.hvtn.org/en/community/community-compass/vol20-issue1.html>. Acesso em: 26 de jan. 2021.

STREECK, Hendrik et al. Harnessing CD4+ T cell responses in HIV vaccine development. **Nature medicine**, v. 19, n. 2, p. 143-149, 2013.

TEJADA, A. F.; HAYNES, B. F.; DANISHEFSKY, S. J. Designing synthetic vaccines for HIV. **Expert Rev Vaccines**, v. 14, n. 6, p. 815-831, Jun 2015.

ZHU, Yong-de et al. Macaque blood-derived antigen-presenting cells elicit SIV-specific immune responses. **Journal of medical primatology**, v. 29, n. 3-4, p. 182-192, 2000.



CAPÍTULO XII

A PANDEMIA DE COVID-19 E AS DESIGUALDADES EM SAÚDE: REVISÃO NARRATIVA

Ana Caroline Guedes Souza Martins ¹

Nadja da Fonseca Veloso ²

Alda Lima Lemos ³

Taynnara de Oliveira do Espírito Santo Cunha ⁴

Paula Carolina Lima de Aviz ⁵

Roberto Magalhães Saraiva ⁶

¹ Enfermeira. Doutoranda do PPG Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas. Instituto Nacional de Infectologia – FIOCRUZ-RJ

² Enfermeira. Mestre em Ensino em Saúde na Amazônia. Universidade do Estado do Pará – UEPA

³ Enfermeira. Mestre em Ensino em Saúde na Amazônia – Universidade do Estado do Pará - UEPA

⁴ Enfermeira. Pós-Graduada em Gestão e Auditoria em Serviços de Saúde do Trabalho e Enfermagem. Coordenadora do setor de saúde do Instituto Federal do Pará - IFPA

⁵ Enfermeira do Centro de Apoio Psicossocial III de Marabá.

⁶ Médico. Professor do PPG Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas. Instituto Nacional de Infectologia – FIOCRUZ-RJ

RESUMO

O Brasil apresenta desigualdades sociais históricas bastante expressivas e isso se reflete na saúde de sua população, fazendo com que os determinantes sociais de saúde sejam grandes protagonistas neste contexto da pandemia causada pelo Sars-Cov-2. Diante dessa realidade, este estudo tem por objetivo descrever, por meio de uma revisão bibliográfica, aspectos relacionados à pandemia de COVID-19 sob a perspectiva das desigualdades em saúde vivenciadas por grupos vulneráveis. Neste estudo, entre os principais achados destacam-se as desigualdades de gênero, raça, renda, segurança alimentar, vulnerabilidades epidemiológicas e sócio-ambientais e planejamento da saúde pública mediante os Determinantes Sociais da Saúde. Conclui-se que se faz necessário mobilizar nos planos global, nacional e regional os meios para deter o agravamento das desigualdades em seus diversos tipos, e consequentemente de saúde.

Palavras-chave: COVID-19. Desigualdades em saúde. Saúde Pública.

1. INTRODUÇÃO

O Brasil apresenta desigualdades e vulnerabilidades sociais históricas bastante expressivas e isso se reflete na saúde de sua população, fazendo com que os determinantes sociais de saúde sejam grandes protagonistas neste contexto (SILVA et al, 2018).



A pandemia causada pelo Novo Coronavírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, agravou os problemas já existentes e trouxe à tona as disparidades enfrentadas pelos municípios brasileiros cujos fatores sociais e territoriais congregam as maiores desigualdades e estão emergindo rapidamente como o epicentro das atenções da pandemia (SALES, 2020).

As fragilidades do setor saúde tornaram-se evidentes frente a pandemia, em meio à uma crise sanitária e política sem precedentes, o que reflete na falta de leitos hospitalares e de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e elevam a taxa de morbimortalidade (MINAYO, 2020).

Portanto, caracterizar as desigualdades envolvidas neste processo de adoecimento tem fundamental importância, não só para o entendimento da dinâmica da transmissão da COVID-19 mas, sobretudo, para o delineamento de ações de enfrentamento envolvendo políticas públicas intersetoriais adequadas para a prevenção da doença.

Frente ao exposto, este estudo tem por objetivo descrever, por meio de uma revisão bibliográfica, aspectos relacionados à pandemia de COVID-19 sob a perspectiva das desigualdades em saúde vivenciadas por grupos vulneráveis.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Na presente revisão bibliográfica, foram selecionados 12 artigos científicos originais que atenderam rigorosamente à seleção da amostra previamente estabelecida e mostraram aproximações com o objeto desse estudo. Estes, foram organizados em códigos alfanuméricos, de CN01 a CN12, e organizados em categorias, para melhor apresentação e compreensão dos resultados.

2.1. Desigualdades de gênero

O artigo CN 01 afirma que os benefícios das ações como apoiar, sustentar, amparar, firmar, auxiliar e ajudar são capazes de confortar mulheres-mães, sendo considerados sinônimos de salvar, especialmente no atual período pandêmico, em especial às mulheres, grupo considerado vulnerável a diversos tipos de violência (INSFRAN; MUNIZ, 2020).





A situação extrema que a humanidade está vivenciando tem gerado muitas reflexões nos campos da saúde, economia, política, direitos humanos, embora as opressões contra mulheres seguem potencializadas, assim como a luta feminista por igualdade de gênero. O trabalho reprodutivo, que envolve a manutenção e o cuidado, que sempre foi fundamental, nesse momento de crise sanitária é prioritário para a sobrevivência, porém, segue sendo desvalorizado. Assim, não se pode aceitar ou naturalizar a sobrecarga de tarefas, fruto da injusta divisão sexual do trabalho, acompanhada da histórica desvalorização dessas tarefas (INSFRAN; MUNIZ, 2020).

O estudo de Insfran e Muniz (2020) relata a experiência de mulheres-mães que se encontraram, se apoiaram e continuam se apoiando, mesmo que virtualmente. Porém, enxerga-se nas ações coletivas, fruto de iniciativas espontâneas e/ou institucionais, um horizonte para a superação da desigualdade de gênero. Milhares de mulheres têm refletido sobre suas vivências cotidianas e questionado os valores sexistas forjados por suas famílias e pela sociedade como únicos e insubstituíveis. A luta por igualdade de gênero é coletiva e se apoia nessas redes, que pouco a pouco vão desconstruindo as tramas do patriarcado (INSFRAN; MUNIZ, 2020).

Já o artigo CN07 aborda quanto à taxa de infecção da COVID-19 relacionada à gênero, apontando altas taxas em homens, sugerindo relação com a saída para o trabalho para provisão de seus lares. Pouco se discute quanto ao impacto de gênero frente ao surto do COVID-19, na qual observamos uma posição de neutralidade das políticas públicas, como se homens e mulheres fossem infectados e afetados igualmente (ESTRELA et al, 2020).

O artigo CN11 aponta risco de mortalidade maior entre os homens, embora a menor letalidade possa estar associada com a maior percepção dos sintomas da doença e procura por serviços de saúde em mulheres, pois os homens só o fariam nas fases mais graves, em que os recursos terapêuticos geralmente são menores e que os maiores níveis de anticorpos IgG em mulheres poderiam explicar, parcialmente, a maior letalidade entre os homens (ORELLANA et al., 2020).





2.2. Desigualdades de raça

O artigo CN 04 relata que o racismo é um sistema estruturante, gerador de comportamentos, práticas, crenças e preconceitos que fundamentam desigualdades evitáveis e injustas entre grupos sociais, baseadas na raça ou etnia. E, de forma institucional, obstrui o acesso a bens, serviços e oportunidades, estando subjacente às normas que orientam as ações destas instituições. Vale destacar que o racismo é um determinante social da saúde, pois expõe mulheres e homens negros a situações mais vulneráveis de adoecimento e de morte (GOES; RAMOS; FERREIRA, 2020).

Na atenção à saúde, o racismo pode se manifestar de diversas formas, como o institucional, que na maioria das vezes ocorre de forma implícita, quando a sociedade mantém e reproduz um conjunto de estereótipos sociais negativos sobre a população negra. Os preconceitos implícitos são os estereótipos ou preferências a favor ou contra grupos de pessoas, de acordo com os quais trabalhadoras(es) da saúde irão determinar como será o atendimento, a atenção e o cuidado das pessoas, dado o seu pertencimento racial, criando-se uma hierarquia no atendimento (GOES; RAMOS; FERREIRA, 2020).

Com isso, a população negra apresenta maior risco de disparidades no acesso aos serviços diante da pandemia, na qualidade dos cuidados recebidos, acesso a testes diagnósticos e nos resultados de saúde. Estudos apontam que negras e negros irão sofrer mais severamente os impactos da pandemia e seus vários desfechos negativos, considerando o histórico de ausências de direitos (GOES; RAMOS; FERREIRA, 2020).

Aliado a isto, dados nacionais têm apontado a maior prevalência de doenças crônicas e negligenciadas entre a população negra, resultado da maior vulnerabilidade social e econômica na qual ela está exposta e ao menor acesso aos serviços de saúde. A pandemia desnuda o quanto o Brasil é um país desigual e pouco avançou na superação do racismo. No entanto, para conter a expansão da pandemia no país e dar o próximo passo, será preciso, em primeiro lugar, enfrentar o racismo e as desigualdades, porque, além de tudo, a população negra representa mais da metade da população brasileira (GOES; RAMOS; FERREIRA, 2020).

O país precisa que as políticas de proteção social implementadas diante da emergência da COVID-19 garantam equidade, alcançando também as comunidades





quilombolas, as favelas e as populações suburbanas que, para receber o auxílio emergencial do governo, precisam se expor à infecção na aglomeração das horas de filas em bancos e casas lotéricas. Precisa garantir o acesso ao diagnóstico da COVID-19 e que esteja distribuído de forma equânime para a população. Por fim, deve-se exigir maior transparência dos órgãos responsáveis pelos dados da pandemia no país para que incluam os marcadores de raça ou etnia nos dados referentes a todo o curso da doença; mantenha uma rotina sistematizada e ágil de divulgação destes dados para a sociedade e ampliem a capacidade de testagem no país e o façam de forma diferencial em áreas de maior vulnerabilidade, como as pessoas privadas de liberdade, as populações que vivem nas ruas e as comunidades quilombolas (GOES; RAMOS; FERREIRA, 2020).

O artigo CN12 corrobora afirmando que a injustiça ambiental tem sido expressa pelo viés de segregação racial nas mortes por COVID-19. Ativistas e movimentos sociais denunciaram publicamente a infecção crescente entre a população negra e pobre, e sua maior dificuldade no acesso ao tratamento adequado. A infecção e mortes registradas de negros aumentaram cinco vezes em abril, enquanto para brancos, três vezes (TRAVASSOS; MOREIRA; CORTEZ, 2020).

2.3. Desigualdades de renda

O artigo CN 05 mostra que as condições sociais impactam na distribuição do estado de saúde por meio das desigualdades de recursos mobilizáveis, da seletividade social na exposição aos riscos, da constituição social das disposições ou preferências de saúde, das discrepâncias nos modos como as instituições processam os indivíduos e das assimetrias para a saúde dos grupos de transbordamentos (spillovers), ou efeitos indiretos, dos custos e benefícios de processos exógenos aparentemente não relacionados (SANTOS, 2020).

No contexto de um sistema dinâmico de mudanças nas doenças, tratamentos, riscos e fatores de proteção, a associação geral entre as condições sociais e a distribuição da saúde se reproduz no tempo por meio da transposição das vantagens em recursos de uma situação para a outra e por meio de processos socialmente seletivos de substituição dos mecanismos mediadores mais próximos na cadeia causal que leva à saúde e à





doença. Quando as pessoas usam recursos para proteger ou promover a saúde, isto se dá no contexto de um sistema estruturalmente desigual (SANTOS, 2020).

Com relação à classe social, esta representa um tipo específico de divisão social baseada em relações de propriedade e na divisão social do trabalho. Divisões constituídas pela desigualdade de direitos e poderes sobre recursos valiosos geram relações assimétricas de vantagens e desvantagens entre categorias (SANTOS, 2020).

A noção de classe social presta-se aos fins explicativos dos determinantes sociais ou ‘não naturais’ da doença, ao fornecer uma especificação das circunstâncias, dependências e exclusões que criam problemas de saúde entre os grupos sociais (SANTOS, 2020).

A noção de classe baseada no emprego condensa os diferentes feixes de direitos e poderes sobre recursos valiosos que afetam a prática social e as relações entre os agentes. Encontra-se associada, no mundo do trabalho e em outros âmbitos da vida social, aos fatores materiais, ambientais, comportamentais e psicossociais que possuem implicações para a saúde (SANTOS, 2020).

Existe a questão de fundo das condições e disposições, socialmente determinadas, ou de estilos de vida e saúde, que podem afetar a distribuição de doenças crônicas ou condições adversas associadas ao tabagismo, sedentarismo, stress, agravos ambientais, alimentação, cuidados de saúde e outros fatores influentes. Doenças crônicas e condições adversas de saúde são desigualmente distribuídas entre os grupos, em particular quando se contrasta o topo e a base da estrutura social (SANTOS, 2020).

O artigo CN07 relata que em face ao crescimento exponencial da COVID-19, é importante refletir quanto a vulnerabilidade de grupos específicos. Embora o vírus SARS-COV-2 não apresente seletividade contagiosa, os impactos da infecção serão sentidos de maneiras diferentes a depender da raça, classe e gênero. Tais marcadores, em razão das desigualdades produzidas socialmente, afetam as pessoas em diversas áreas das suas vidas para além da saúde (ESTRELA et al, 2020).

No que tange à classe, observa-se que o baixo nível de escolaridade associado à pobreza extrema tem impacto direto no descumprimento às instruções de saúde pública. No que tange ao campo de trabalho, além daqueles que não podem atender às medidas restritivas por dependerem economicamente desses proventos para





sobreviverem, há outros que desempenham atividades essenciais e, por isso, estão expostos (ESTRELA et al, 2020).

No Brasil, recortes de classe também estão ligados à raça, uma vez que segundo dados divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, em 2018, pela pesquisa “Desigualdades Sociais por Cor ou Raça no Brasil”, 75% das pessoas que vivem na extrema pobreza são autodeclarados como negros ou pardos (ESTRELA et al, 2020).

Os desfavorecidos socioeconomicamente são representados por minorias raciais e étnicas que trabalham em empregos casuais e carecem de recursos financeiros necessários para o autoisolamento. Em contrapartida, uma elite seleta demonstra o poder do privilégio em uma pandemia. Os desabrigados, em situação de rua, os pobres e os negros estão claramente mais vulneráveis às consequências do COVID-19. A dificuldade de acesso aos serviços de saúde, somado ao preconceito, reflete em impactos ainda maiores. Urge que sejam criadas estratégias em todo o mundo para aumentar o acesso a saúde a essa população (ESTRELA et al, 2020).

O artigo CN 08 traz em evidência o reflexo negativo da desigualdade econômica no enfrentamento da pandemia da COVID-19 no Brasil, em que Estados mais desiguais apresentaram progressão mais acentuada nas taxas de incidência e mortalidade, enquanto entre os menos desiguais ocorreram aumentos sutis. Mesmo levando em consideração aspectos demográficos e espaciais, o coeficiente de Gini esteve associado ao aumento nas taxas de incidência e mortalidade dessa doença (DEMENECH et al., 2020).

A desigualdade econômica pode ter impacto significativo na saúde das populações, para além do efeito da pobreza propriamente dita. No caso da COVID-19, isso parece ocorrer por pelo menos dois efeitos distintos: o absoluto e o contextual (DEMENECH et al., 2020).

O efeito absoluto diz respeito ao impacto direto da distribuição da renda nos desfechos em saúde. Pequenas mudanças na renda dos indivíduos mais pobres produzem alterações significativas nos desfechos em saúde, ao passo que entre os mais ricos a mesma mudança de renda não produz grande alteração no padrão de saúde. O efeito contextual, por sua vez, evidencia que pessoas que vivem em sociedades desiguais acabam pagando uma taxa de saúde. Em localidades desiguais, piores são as





estruturas públicas de saúde, segurança, saneamento e urbanismo, condições essas que degradam a qualidade de vida de todos, mas que impactam de forma mais severa os menos favorecidos (DEMENECH et al., 2020).

A distribuição desigual de oportunidades pode alocar indivíduos em diferentes posições socioeconômicas, de acordo com seu grupo social, sexo, gênero e etnia, criando dificuldades em cascata de acesso à educação, trabalho e renda. Pessoas em maior desvantagem socioeconômica tendem a ter exposição diferencial ao vírus (por terem habitações de pior qualidade, viverem em maior número de pessoas em residências menores, usarem transporte público com maior aglomeração e terem insegurança laboral, que dificulta o distanciamento social), susceptibilidade diferencial (por causa de insegurança alimentar e alimentação com pior qualidade nutricional, aumento no estresse psicológico e dificuldade no acesso a profissionais de saúde) e consequência diferencial (menor capital social e reduzidas opções de prevenção primária e tratamento) (DEMENECH et al., 2020).

Esses achados ressaltam a urgência do desenvolvimento de políticas intersetoriais voltadas à redução da desigualdade econômica. O auxílio financeiro emergencial para pessoas em maior vulnerabilidade foi uma medida de curto prazo positiva. Entretanto, medidas estruturais de longo prazo são essenciais para que esta e futuras crises sanitárias tenham impacto reduzido entre a população brasileira (DEMENECH et al., 2020).

O artigo CN 09 relata que a pandemia atinge com maior intensidade a população que vive na informalidade e reside em áreas precárias, ou seja, que tem rendimentos baixos e irregulares, sem acesso a água potável, moradia digna, sistemas privados de saúde e sistema de proteção social vinculado à carteira de trabalho assinada, como férias, salário mínimo, 13º salário, Fundo de Garantia por Tempo de Serviço (FGTS), licença-maternidade, licença médica e seguro-desemprego (COSTA, 2020).

A urgência da situação requer a adoção de políticas públicas de emprego e transferência de renda para proteger os trabalhadores que vivem na informalidade enquanto as atividades estiverem paralisadas. A longo prazo, o Brasil precisa de uma política de desenvolvimento que implique o abandono da austeridade fiscal e o aumento dos gastos em programas sociais já existentes. A pandemia mostrou, por exemplo, dois





problemas graves que impedem o combate da doença nas favelas brasileiras: a ausência de saneamento básico e a alta densidade de pessoas por metro quadrado. Assim, direcionar recursos para a saúde e os setores apontados como gargalos é essencial para dinamizar a economia com a geração de empregos formais (COSTA, 2020).

A crise chama o Estado para a realização de políticas setoriais de infraestrutura social e urbana, como a retomada de obras no âmbito do Programa de Aceleração do Crescimento em Favelas (PAC-Favelas), a fim de promover um crescimento sustentável da economia e funcionam como fator de redução na desigualdade social e urbana, bem como contribuem para melhorias na saúde preventiva da população (COSTA, 2020).

O governo federal tem ao seu dispor vários programas voltados para o campo social e econômico que foram capazes de reduzir as desigualdades sociais no início deste século, como o PAC; o Programa Minha Casa, Minha Vida; o Programa Bolsa Família e o Programa de Geração de Emprego e Renda (PROGER), com recursos do Fundo de Amparo ao Trabalhador. Esses programas podem e devem ser ampliados, a fim de fazer com a que a economia retome seu crescimento em longo prazo (COSTA, 2020).

O artigo CN10 afirma que a pandemia COVID-19 deve ser tratada como um desastre global e exige foco em processos, do nível global ao local. O primeiro aspecto a se considerar é a rápida propagação do SARS-CoV-2 devido à intensificação dos fluxos globais de pessoas e bens levando a uma exposição da população mundial. Por um lado, um modelo de desigualdade econômica, concentração de renda e crescente empobrecimento da população concentrada em áreas urbanas periféricas. Por outro lado, o enfraquecimento das instituições e capacidades de governança global para lidar com desastres e pandemias que requerem políticas e ações coordenadas (FREITAS; SILVA; CIDADE, 2020).

A população vulnerável é a mais dependente das ações realizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), atenção à saúde para grupos com maior risco de COVID-19, como idosos e pessoas com doenças crônicas. Eles também são os que sofrerão desproporcionalmente com os impactos da doença devido ao subfinanciamento e desestruturação do SUS dentro de sua vigilância sanitária, a testagem e capacidades de rastreamento, bem como cuidados de saúde primários, hospitais e UTIs (FREITAS; SILVA; CIDADE, 2020).





Isso significa que a COVID-19 traz novos cenários de risco e agravamento das situações de saúde, comprometendo a resposta do setor saúde aos riscos diários e pode sobrepor riscos de novas emergências de saúde e desastres que podem ocorrer durante a pandemia. Como exemplo, tomamos o Estado do Amazonas, que possui grande extensão territorial, com 62 municípios e uma concentração de hospitais na capital (FREITAS; SILVA; CIDADE, 2020).

Ao mesmo tempo, devemos considerar que junho e julho são os meses de enchentes que afetam as populações ribeirinhas, localizadas nos municípios mais distantes (às vezes até 1000 km), cujo acesso a esses locais pode durar até três dias. Ao considerar a sobreposição de COVID-19, saúde, inundações, segurança alimentar e nutrição precários, é claro que os impactos da pandemia vão muito além das causadas pelo vírus SARS-CoV-2 (FREITAS; SILVA; CIDADE, 2020).

No que tange ao desafio da governança de risco, requerem decisões urgentes em condições incertas. Além disso, deve-se levar em consideração a heterogeneidade nacional e local, social e política de interesses concorrentes com impactos de curto e longo prazo, levando a um processo extremamente complexo na gestão de riscos e governança desses eventos. O setor de saúde desempenha um papel de liderança fundamental na gestão de risco de uma pandemia, processo que inclui e depende da participação de todos os segmentos da sociedade, para trabalhar de forma coordenada e coerente a fim de ganhar a confiança das pessoas, que é um pré-requisito para governança de risco (FREITAS; SILVA; CIDADE, 2020).

As medidas necessárias incluem ações concretas, como distribuição de produtos de higiene e básicas cestas básicas, mas também propostas mais gerais, como a revogação de medidas constitucionais que limitam os gastos públicos com proteção social e que preveem a suspensão do contrato de trabalho e o salário, e investimento de impacto social como, o fornecimento de água, saneamento e medidas de higiene é essencial para fornecer cuidados adequados em todos os surtos de doenças infecciosas, bem como garantir condições para a aplicação de práticas de higiene em comunidades, casas, escolas, comércio e estabelecimentos de saúde, entre outros, contribuindo para reduzir a transmissão do COVID-19 (FREITAS; SILVA; CIDADE, 2020).





2.4. Segurança Alimentar

O artigo CN 02 relata acerca da capacidade de resposta do Governo Federal referente às respostas emergenciais frente à pandemia, pelo que restou do Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional (SISAN), após tantos desmontes, esvaziamentos e desarticulações institucionais, além de reduções orçamentárias. Frente à extinção do Conselho Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional (CONSEA) e à inoperância da Câmara Interministerial de Segurança Alimentar e Nutricional (CAISAN), o desafio de pautar ações e monitorar os impactos da pandemia na segurança alimentar e nutricional, de maneira articulada, está posto (ALPINO et al., 2020).

Outro desafio reside na participação da sociedade civil no processo de planejamento e monitoramento da realização do Direito Humano à Alimentação Adequada (DHAA) que, atualmente, se restringe à possibilidade de doações financeiras no âmbito do Governo Federal. Destaca-se que a perspectiva intersetorial e o envolvimento dos diferentes atores institucionais e da sociedade civil são aspectos centrais na consolidação do SISAN e foram intencionalmente desarticulados. As ações do Governo Federal para a mitigação dos efeitos da COVID-19 até então propostas residem em medidas emergenciais que focam principalmente no acesso à renda e aos alimentos (ALPINO et al., 2020).

Entretanto, a garantia do DHAA e a concretização da segurança alimentar e nutricional exigem, além da articulação intersetorial, ações coordenadas não apenas emergenciais que busquem atenuar efeitos de crises, mas medidas a médio e longo prazos que possam garantir o direito constitucional à alimentação. A sensação de insegurança da população frente às incertezas no contexto da pandemia é amplificada pela crise política que se instalou, além das orientações contraditórias do Poder Público. A agenda de segurança alimentar e nutricional foi se fortalecendo no país nos últimos 15 anos, e nos três últimos seu desmonte vem acontecendo com a extinção do CONSEA e outros retrocessos, como as políticas de incentivo à agricultura familiar, de acesso à água e de abastecimento alimentar, afetando diretamente a concretização da segurança alimentar e nutricional e do DHAA (ALPINO et al., 2020).





Por fim, este momento da pandemia coloca em foco o maior problema do Brasil, as desigualdades sociais, que por sua vez, exacerbam os efeitos da COVID-19 nas condições de vida da população. Dessa maneira, é necessário pensar, discutir e formular políticas públicas nacionais que tenham como base a economia e a proteção social, mas que estejam articuladas com as diretrizes da Política Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional (PNSAN) na perspectiva da garantia do DHAA (ALPINO et al., 2020).

2.5. Vulnerabilidades epidemiológicas e sócio-ambientais

O artigo CN 06 aborda que durante a pandemia da COVID-19 territórios de todo o planeta ficaram em alerta e o jogo geopolítico tornou-se mais complexo e situou a crise sanitária no centro do processo de globalização, sob a urgência de mudanças na vida cotidiana. Países, blocos econômicos, organizações e conglomerados financeiros, prevencionistas ou negacionistas dos efeitos deletérios do vírus, correram em busca de soluções econômicas e medidas de controle, capazes de reduzir, ao máximo, os reflexos negativos na economia e na saúde das populações. Pela primeira vez, o mundo percebeu o frágil equilíbrio em que estamos imersos e o valor de sistemas universais de saúde e políticas públicas sustentadas pelo Estado, para assegurar segurança sanitária e bem-estar social (GONDIM, 2020).

Incertezas, vulnerabilidades e ambiguidades são desafios atuais que exigem dos governos respostas e intervenções de curto, médio e longo prazos que levem em conta a urgência de mudanças radicais nos modos de produzir e reproduzir a vida nas diferentes áreas essenciais das atividades humanas (água, habitação, transporte, saúde, educação, agricultura, dentre outras), para preservação da vida (GONDIM, 2020).

O cenário epidemiológico, econômico e humanitário, triplamente ameaçador, exigiu, de autoridades de saúde ações protetivas de vigilância e controle, com centralidade na prática do isolamento/afastamento social. Essas medidas visam reduzir a disseminação da doença e evitar o colapso imediato da rede hospitalar (pública e privada), incapaz de responder, em tempo, ao aumento geométrico do número de infectados e de cuidar com segurança dos doentes (GONDIM, 2020).

O Brasil agrega, às múltiplas faces do atual quadro sanitário global, outras mazelas epidêmicas e grave vulnerabilidade socioambiental que expõe, de forma





perversa, parcela expressiva da população moradora de territórios precários e de exceção. Esses sujeitos ‘invisíveis’ ao mundo do capital e das políticas neoliberais vivem em condições inadequadas de moradia e infraestrutura urbana e sobrevivem do trabalho informal-desprotegido para suprir necessidades humanas básicas. São pessoas, famílias e grupos sociais vulnerabilizados, com maior chance de exposição a riscos em espaços intra e peridomiciliares; submetidos ao isolamento social e a quarentena e sob múltiplas ameaças, sofrem a incerteza da doença e a iminente perda da renda familiar (GONDIM, 2020).

O Plano de Contingência do Ministério da Saúde para Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN-COVID-19) indica diferentes estratégias e tecnologias que devem ser incorporadas às ações de Vigilância em Saúde nas fases de Contenção e Mitigação. No entanto, permanece a fragmentação entre ações de vigilância, atenção especializada e Atenção Primária à Saúde e a precariedade na integração das três esferas de gestão do sistema (GONDIM, 2020).

O artigo CN11 traz em evidência a fragilidade da rede de atenção à saúde em Manaus e em municípios vizinhos, somada à marcante desigualdade social, que ajudam a entender a crítica situação da epidemia de COVID-19. Em relação à idade, quase 70% das mortes ocorreram em pessoas com 60 anos ou mais, sendo que as comorbidades são mais prevalentes neste segmento e têm sido associadas a um mau prognóstico (ORELLANA et al., 2020).

Observou-se um aumento explosivo na mortalidade por problemas respiratórios, complicações comuns da COVID-19, durante a epidemia. Constatou-se, também, um aumento significativo na mortalidade pelas demais causas, possível consequência de fatores como por exemplo, o adiamento por parte do paciente de tratamento como meio de evitar exposição ao vírus em hospitais. Este estudo expõe a gravidade da epidemia em contextos de grande desigualdade social, fraca efetividade de políticas públicas e fragilidade dos serviços de saúde. Nesse cenário, reforços devem ser implantados rapidamente por gestores das três esferas de governo, sobretudo em áreas mais precárias, onde o impacto da pandemia sobre a mortalidade tende a ser mais acentuado (ORELLANA et al., 2020).





O artigo CN12 conclui que no surto de SARS-CoV-2 o seu contágio padrão segue os fluxos socioeconômicos globais. Esses movimentos obedecem às conexões mundiais, o vírus chega aos países através de suas cidades mais globalizadas e, a partir daí se expande sobre as redes regionais do país, concentrando-se principalmente em uma ou duas regiões de cada país (TRAVASSOS; MOREIRA; CORTEZ, 2020).

A medida mais eficaz para contenção da transmissão é o auto-isolamento, quarentena e bloqueio, levando a uma redução expressiva de casos. Em segundo lugar, a limpeza frequente de espaços e pessoas. Portanto, surgem duas dimensões de desigualdade para influenciar a propagação do vírus: as condições de moradia e dos bairros e a divisão social do trabalho. Nas grandes cidades brasileiras, periferias e áreas precárias têm população em maior densidade, com expressivo congestionamento domiciliar e ausência ou deficiência de infraestrutura urbana, conforme apontado por estudos ambientais. Esta população em alto risco é aquela que depende fortemente de deslocamento para trabalhar, uma vez que estão nas classes de renda mais baixas (TRAVASSOS; MOREIRA; CORTEZ, 2020).

Em relação à doença, as dimensões que expõem as desigualdades territoriais são diferentes, principalmente a presença de comorbidades e o acesso à saúde. As comorbidades mais prevalentes para óbitos por COVID-19 são a hipertensão e a diabetes, doenças crônicas que se intensificam pela desigualdade. Constatou-se que as categorias sócio-ocupacionais individuais influenciam a relação entre o nível de atividade física, consumo de álcool e tabaco e a presença dessas comorbidades (TRAVASSOS; MOREIRA; CORTEZ, 2020).

Acesso desigual aos cuidados de saúde durante a pandemia, também pode explicar as relações entre desigualdades e comorbidades, agravado na crise COVID-19. A distribuição dos atendimentos de média e alta complexidade se dá por redes de micro e macrorregiões de saúde, portanto, a concentração de leitos não é causalmente ligada às desigualdades territoriais. Por outro lado, a disponibilidade de leitos públicos em relação às privadas é considerável, uma vez que as diferenças de demanda entre o SUS e os leitos de cuidados intensivos privados também mostram um padrão centro-periferia irregular (TRAVASSOS; MOREIRA; CORTEZ, 2020).





2.6. Planejamento da saúde pública mediante os Determinantes Sociais da Saúde

O artigo CN 03 aborda acerca das necessidades imediatas de saúde e sociais que apontam para a urgência em redobrar o compromisso com a prevenção e o investimento em saúde pública. Sem atenção explícita aos determinantes sociais da saúde, as consequências dos resultados imediatos da COVID-19 para a sociedade serão a ampliação das iniquidades em saúde. A saúde pública precisa ser replanejada, reinventada. Os membros dos grupos de planejamento devem incluir não apenas líderes científicos e educadores de saúde pública, mas, mais importante, aqueles que financiariam e executariam as conclusões desta comissão como por exemplo, formuladores de políticas, profissionais, líderes empresariais, dentre outros (BROWNSON et al., 2020).

Existem várias partes interessadas e profissionais que são essenciais para esses esforços de planejamento. A representação também é necessária do público, especialmente daqueles que experimentam as desigualdades na prática. Qualquer esforço deve incluir um plano para a implementação e avaliação das ações. Os elementos centrais de qualquer plano devem incluir o refinamento contínuo e a sustentabilidade. As lições do COVID-19 apresentam uma oportunidade e uma urgência para reimaginar a saúde pública (BROWNSON et al., 2020).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo possibilitou compreender acerca da magnitude das desigualdades vivenciadas pela população brasileira e que foram potencializadas durante à pandemia causada pelo Sars-Cov-2, assim como possibilitou conhecer e analisar suas consequências na saúde pública, vivenciadas principalmente pelos grupos mais vulneráveis.

Ademais, conclui-se que se faz necessário mobilizar nos planos global, regional e nacional os meios para deter o agravamento das desigualdades socioeconômicas, e consequentemente de saúde, que virão como consequência da contração econômica.

Há a necessidade urgente de reformular e readequar as políticas públicas em geral e em especial a econômica e a de saúde, sobretudo o modelo de alocação de





recursos em relação às áreas que se mostraram essenciais para o enfrentamento da pandemia.

Por fim, é preciso não se descuidar da dimensão individual e coletiva em que a vida ao final se realiza, apesar de fortemente influenciada pelos fenômenos mais amplos citados. Para tanto, nos auxilia a perspectiva da interdependência social, articulando estas dimensões, a partir de uma abordagem que ajuda a desenvolver uma visão integrada dos fenômenos, nos anos de pandemia.

REFERÊNCIAS

- ALPINO, T.M.A et al. COVID-19 e (in) segurança alimentar e nutricional: ações do Governo Federal brasileiro na pandemia frente aos desmontes orçamentários e institucionais. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00161320, 2020.
- BROWNSON, R.C. et al. Reimaginando a saúde pública após uma pandemia. **Jornal americano de saúde pública**, v. 110, n. 11, pág. 1605-1610, 2020.
- COSTA, S.S. Pandemia e desemprego no Brasil. **Revista de Administração Pública**, v. 54, n. 4, p. 969-978, 2020.
- DEMENECH, L.M. et al. Desigualdade econômica e risco de infecção e morte por COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200095, 2020.
- ESTRELA, F.M. et al. Pandemia da Covid 19: refletindo as vulnerabilidades a luz do gênero, raça e classe. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 3431-3436, 2020.
- FREITAS, C.M. et al. COVID-19 COMO DESASTRE GLOBAL: desafios à governança de risco e vulnerabilidade social no Brasil. **Ambiente & Sociedade**, v. 23, 2020.
- GOES, E.F.; RAMOS, D.O.; FERREIRA, A.J.F. Las desigualdades raciales en la salud y la pandemia del Covid-19. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 18, n. 3, 2020.
- GONDIM, G.M.M. Decifra-me ou te devoro: enigmas da Vigilância em Saúde na pandemia Covid-19. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 18, n. 3, 2020.
- INSFRAN, F.; MUNIZ, A.G.C.R. Maternagem e Covid-19: desigualdade de gênero sendo reafirmada na pandemia. **DIVERSITATES International Journal**, v. 12, n. 2, p. 26-47, 2020.
- MINAYO, M.C.S.; FREIRE, N.P. Pandemia exacerba desigualdades na Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 9, p. 3555-3556, 2020.





ORELLANA, J.D.Y. et al. Explosão da mortalidade no epicentro amazônico da epidemia de COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00120020, 2020.

SALES, A.D.F. Observando por meio da lupa da COVID-19: um exame das disparidades nas capitais brasileiras. **SciELO - Scientific Electronic Library Online**. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1411>

SANTOS, J.A.F. COVID-19, fundamental causes, social class and territory. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 18, n. 3, 2020.

SILVA, I. C. M. et al. Mensuração de desigualdades sociais em saúde: conceitos e abordagens metodológicas no contexto brasileiro. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 27(1):e000100017, 2018.

TRAVASSOS, L.R.F.C.; MOREIRA, R.M.P.; CORTEZ, R.S. O vírus, a doença e a desigualdade. **Ambiente & Sociedade**, v. 23, 2020.



CAPÍTULO XIII

ABORDAGEM LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2

Silvia Almeida Cardoso¹
Samuel de Souza Magalhães Marques²
Noelle Dias Almeida Costa³
Eliana Amaro de Carvalho Caldeira⁴
Camilo Amaro de Carvalho⁵
Luciana Moreira Lima⁶

¹ Professor Adjunto do Departamento de Medicina. Universidade Federal de Viçosa - UFV

² Graduando do Curso de Medicina. Universidade Federal de Viçosa – UFV

³ Graduando do Curso de Medicina. Universidade Federal de Viçosa – UFV

⁴ Doutoranda em Saúde Coletiva. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva – UFJF

⁵ Professor Adjunto do Departamento de Medicina. Universidade Federal de Viçosa - UFV

⁶ Professor Adjunto do Departamento de Medicina. Universidade Federal de Viçosa - UFV

RESUMO

Introdução: Em 2020, deflagrou-se uma pandemia causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), que causa a doença nomeada COVID-19, causando um grande impacto na saúde e na sociedade. Pacientes apresentam sintomas gripais, como febre e tosse, que podem progredir para pneumonia e insuficiência respiratória, podendo ser letal nestes casos, especialmente nos grupos de risco, como pacientes com doenças crônicas. Sendo assim, o rápido diagnóstico dessa doença torna-se essencial. A proposta dessa revisão foi analisar os principais meios laboratoriais diagnósticos da COVID-19. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica de publicações nas bases de dados PubMed e Biblioteca Eletrônica Científica Online (SCIELO). **Resultados:** A reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real é o principal método molecular, permitindo a identificação do vírus na mucosa respiratória, apesar de ser um método mais dispendioso. As sorologias são métodos que detectam anticorpos IgM e IgG contra o SARS-CoV-2, entretanto, podem resultar em falsos negativos se feitos precocemente. Entre eles, há a imunocromatografia, que mostra resultados rapidamente, além do CLIA, que evidencia bom desempenho e permite analisar outros marcadores que são monitorizados na doença, além do ELISA, o principal imunoensaio que tem excelente acurácia, sobretudo se associado a testes moleculares. **Conclusão:** O conhecimento desses métodos é essencial para seu uso racional para redução de erros no diagnóstico.

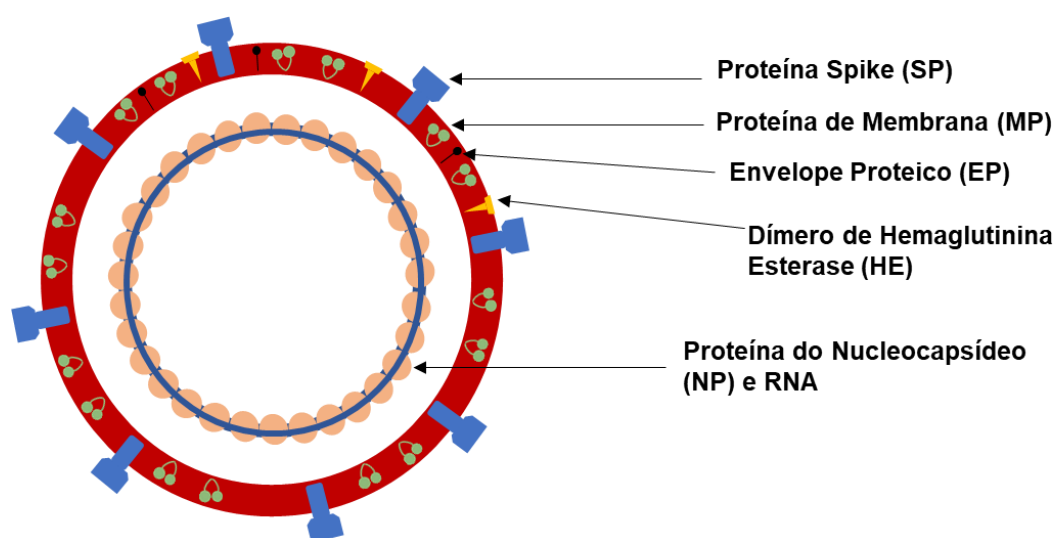
Palavras-chave: Infecção pelo novo Coronavírus, Sorologias, Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real.



1. INTRODUÇÃO

A doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) foi identificada como a causa de um surto de uma série de doenças respiratórias ocorridas em Wuhan, na província de Hubei, na China em dezembro de 2019. O novo coronavírus foi nomeado como SARS-CoV-2 pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, enquanto a doença causada pelo novo coronavírus foi chamada de COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou uma emergência global de saúde pública a cerca do surto de COVID-19 e, em 11 de março do mesmo ano, classificou a COVID-19 como uma pandemia (WHO, 2020).

Figura 1: Representação esquemática do SARS-CoV-2. Adaptado de Vashist, 2020.



Frequentemente, estão presentes febre, tosse, coriza, mialgia, embora sintomas atípicos, como náusea e diarreia possam estar presentes (HUANG, et al. 2020). Pacientes idosos e portadores de doenças crônicas, como Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus, cirose e asma são mais suscetíveis a complicações, como pneumonia e insuficiência respiratória, potencialmente letais (ADHIKARI, et al. 2020; LAUER, et al. 2020)

Os tipos coronavírus (Figura 1) têm genes que codificam proteínas estruturais, como a spike (S), membrane (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N), além de genes



específicos, incluindo os RNA-dependentes, como a polimerase de RNA dependente de RNA (RdRp), a hemaglutinina-esterase (HE) e as fases de leitura aberta 1a e 1b (ORF1a e ORF1b) (TANG, et al. 2020).

A proteína S permite a adesão do vírus à célula hospedeira, utilizando duas subunidades, o domínio S1, é o responsável pela ligação, e o domínio S2, pela fusão. A proteína M é bastante abundantemente e define a forma do vírus. Já a proteína E cria o envelope viral junto das proteínas M e S. Finalmente, a proteína N é um componente estrutural do nucleocapsídeo helicoidal, que tem a função de se ligar ao RNA do SARS-CoV-2, sendo a única proteína presente no nucleocapsídeo (TANG, et al. 2020; CHANG, et al. 2020).

Dada a relevância dessa doença, o rápido acesso aos resultados de testes diagnósticos se constitui como uma prioridade em termos de saúde pública, possibilitando a triagem eficiente dos pacientes e a implementação de medidas para o controle de sua disseminação. Nesse sentido, essa revisão fornece a análise dos principais métodos laboratoriais para o diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2.

2. MÉTODOS

Esse estudo foi conduzido em 2020, com consultas às bases de dados PubMed e Biblioteca Eletrônica Científica Online (SCIELO), com artigos originais e de revisão. Utilizaram-se os seguintes descritores: SARS-CoV-2, COVID-19, Sorologias e Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Análise Molecular Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (rRT-PCR)

O padrão ouro para o diagnóstico etiológico da infecção pelo SARS-CoV-2 é a Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (rRT-PCR), que detecta ácidos nucleicos do vírus em amostras do trato respiratório. A precisão diagnóstica dessa técnica é o seu principal aspecto (LIPPI et al., 2020).





A rRT-PCR é um método para detectar o RNA do vírus, seguindo os seguintes passos: transcrição reversa do RNA a cDNA; identificação da presença dos produtos dessa reação; monitorização da amplificação em tempo real por equipamento adequado; análise da amostra por um software apropriado (FARRAR & WITTEWER, 2015). O priming da conversão de cDNA a partir de RNA é bem feita com oligo-dT ou iniciadores específicos alvo (BUSTIN et al., 2005).

A primeira fase de leitura (ORF 1a e 1b), a polimerase de RNA dependente de RNA (RdRp), o envelope (E) e o nucleocapsídeo (N) se tornaram alvos chave para a identificação do SARS-CoV-2. Alguns países compartilharam seus protocolos e forneceram sequências específicas de genes no base de base pública OMS (WHO, 2020).

Entre algumas vulnerabilidades da rRT-PCR, estão os erros pré-analíticos como problemas na identificação, na coleta, manuseio, transporte e armazenamento das amostras e do swabs, sendo que na coleta se destacam erros como contaminação da amostra, manuseio inadequado prejudicando a coleta do material, além de substâncias que possam intervir, como no caso de pacientes que utilizam antiretrovirais. Em termos de problemas analíticos, podem comprometer a acurácia do exame a recombinação genética formando novas cepas, a testagem precoce ou tardia do paciente, gerando falsos negativos e erros técnicos do próprio kit, como validação inadequada ou mau funcionamento dos instrumentos envolvidos. (LIPPI et al., 2020).

Ademais, trata-se de um método que demanda mais tempo para seus resultados e que é mais oneroso, já que necessita de instalações sofisticadas e capacitação dos envolvidos. Finalmente, a realização do exame exige deslocamento para ambientes clínicos, o que pode aumentar a propagação do vírus e prejudicar mais ainda sistemas de saúde com recursos limitados (YANG, et al. 2020).

Estudos que comparam a acurácia da rRT-PCR com a da Tomografia Computadorizada (TC) rastreio da COVID-19 demonstraram que o primeiro pode gerar falsos negativos se realizado de forma precoce. Entretanto, a TC tem maior sensibilidade nessas fases iniciais, o que sugere que, pacientes com resultado negativo na rRT-PCR mas com achados tomográficos típicos da COVID-19 devem ser isolados e repetir a rRT-PCR para evitar erros diagnósticos (YANG, et al. (2020); LONG, et al. 2020). Todavia, o uso de TC para rastrear a infecção pelo SARS-CoV-2 apresenta mais riscos do que





benefícios, dado que a utilização em larga escala da TC aumenta a exposição à radiação e, com isso, há maior probabilidade de efeitos biológicos incertos a longo prazo, o que impossibilita sua recomendação para rastreamento (HUANG et al., 2020; FERNANDEZ-ANTORAN, 2019).

3.2. Sorologias

Os ensaios sorológicos foram utilizados em surtos anteriores de coronavírus, mas estes foram criados com tempo e recursos. A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) eram ambas doenças provocadas por coronavírus que tinham grandes impactos na saúde pública. Assim, foram desenvolvidos ensaios sorológicos para essas doenças, porém, isso demandou tempo significativo, além de ter sido um desafio (VAN DOREMALEN, et al. 2014; ROBERTS, et al. 2007). Os imunoenaios mais utilizados para o diagnóstico de COVID-19 são os testes de imunoensaio de fluxo lateral rápido (LFIA) - imunocromatografia, imunoensaio automatizado de quimioluminescência (CLIA), e ensaio de imunabsorção enzimática (ELISA), e alguns estudos mostram que o ELISA tem maior sensibilidade e pode ser a melhor escolha hoje em dia (KONTOU, et al. 2020; WU et al., 2004). Uma compreensão prévia da resposta imunológica é importante para a análise dos métodos sorológicos. O padrão de liberação de anticorpos IgM e IgG, na presença do SARS-CoV-2, ainda não está claro. Entretanto, como o SARS-CoV-2 pertence à mesma grande família do vírus da SARS-CoV que causaram o surto da MERS e SARS, tal padrão parece ser semelhante e a detecção de anticorpos IgG e IgM contra o SARS-CoV-2 pode ajudar no diagnóstico (HSUEH, et al. 2004; Wu L-P, et al. 2007). A resposta de IgM ocorre de forma mais precoce do que a de IgG e pode ser detectada nas amostras dos doentes de 10 a 30 dias após a infecção por SARS-CoV-2, porém desaparece posteriormente. Por outro lado, a IgG pode ser detectada a partir de 20 dias e persiste após a infecção por mais tempo. (TAN, et al. 2020).

Os testes baseados em sorologias analisam o componente sérico do sangue total, que inclui anticorpos a componentes específicos de agentes patogênicos, chamados antígenos, de modo a permitir identificar se as pessoas foram expostas a um determinado patógeno. Estes antígenos são reconhecidos pelo sistema imunológico





como estranhos e são visados pela resposta imune. Esses testes são frequentemente utilizados em infecções virais para verificar se o paciente tem uma resposta imunológica a um agente patogênico de interesse, tal como a gripe, além de poderem ser utilizados para diagnosticar a infecção. Embora as sorologias possam permitir o regresso gradual das atividades econômicas e sociais porque verificam a resposta imunológica, têm o inconveniente de apresentar falsos negativos quando existe baixa concentração de anticorpos devido a testes iniciais e amostras inadequadas (KONTTOU, et al. 2020). Além disso, a resposta imunológica dos indivíduos assintomáticos parece ser mais fraca do que a dos indivíduos sintomáticos, colocando esta questão em cheque (LONG, et al. 2020).

Antes de qualquer teste sorológico poder ser desenvolvido, é necessária uma melhor compreensão das proteínas virais às quais as células imunológicas reagem. No caso do SARS-CoV-2, a proteína S parece ser a proteína primária que interage com as células do hospedeiro. Por conseguinte, é provável que seja a proteína contra a qual os anticorpos são criados, mas isso ainda não está bem estabelecido. Uma vez conhecida a proteína antigênica, podemos potencialmente criar anticorpos a esta proteína (ou a todo o vírus) em animais. Isto pode ser utilizado para produzir anticorpos que reagiriam a qualquer proteína viral em um teste Western Blot ou fornecer a proteína "âncora" para o ELISA.

A) Imunocromatografia

Uma alternativa para o diagnóstico laboratorial da COVID-19 é a realização de testes rápidos qualitativos, utilizando o método de imunocromatografia (WHO, 2020). Este método utiliza uma matriz de membrana de nitrocelulose ligada a uma tira de acetato transparente que permite a migração da amostra. É possível, utilizando esse método, identificar a presença de anticorpos na amostra (Figura 2A). Neste caso, um fragmento da sequência genética da SARS-CoV-2, produzido em laboratório pelo fabricante do kit, é impregnado na membrana semipermeável e pode formar o complexo antígeno-anticorpo quando os anticorpos estão presentes na amostra. O rastreio de anticorpos pode ser utilizado para complementar o diagnóstico em caso de rRT-PCR negativo, para além de indicar o estado imunológico da população. Contudo,



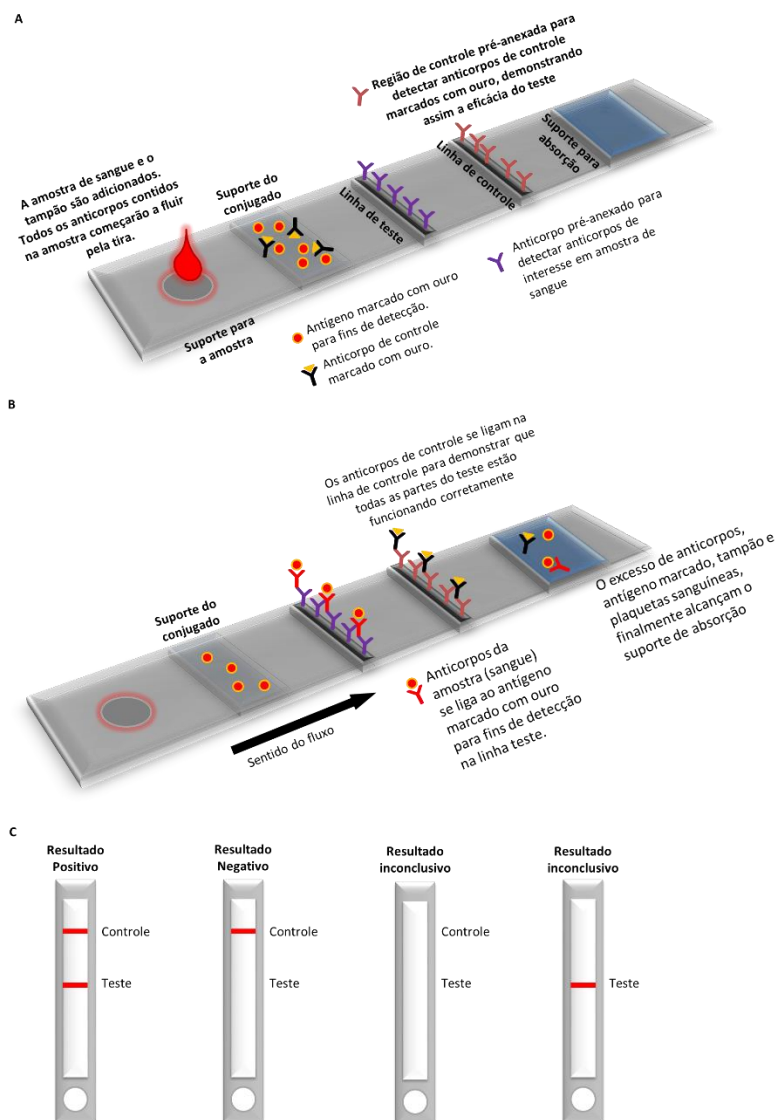


alguns kits identificam IgG e IgM numa única linha, não permitindo a identificação de qual dos dois anticorpos está presente na amostra (LI, et al. 2020).

Para detectar SARS-CoV-2 na amostra (Figura 2B), um anticorpo de captura altamente específico para o antígeno e marcado com partículas coloridas, geralmente ouro coloidal (rosa) ou prata coloidal (azul-marinho), é imobilizado na matriz da membrana. Quando a amostra contaminada pelo SARS-CoV-2 migra cromatograficamente e passa pela região que contém o anticorpo impregnado, ocorre a formação do complexo antígeno-anticorpo, fazendo com que a região apresente uma banda colorida, indicando a positividade do teste (Figura 2C). A leitura deste exame pode ser realizada a olho nu em no máximo 20 minutos, não requer equipamento, e é muito específica. A sensibilidade do teste também depende do período em que foi feita a coleta da amostra (HSUEH, 2004; WU et al., 2007; HAVER, et al. 2020; ZHAO, 2020). A figura abaixo apresenta uma sugestão para o período de recolha de amostras biológicas e interpretação dos resultados do teste. É importante notar que muitos outros estudos estão em curso e podem esclarecer melhor o período em que os testes devem ser realizados.

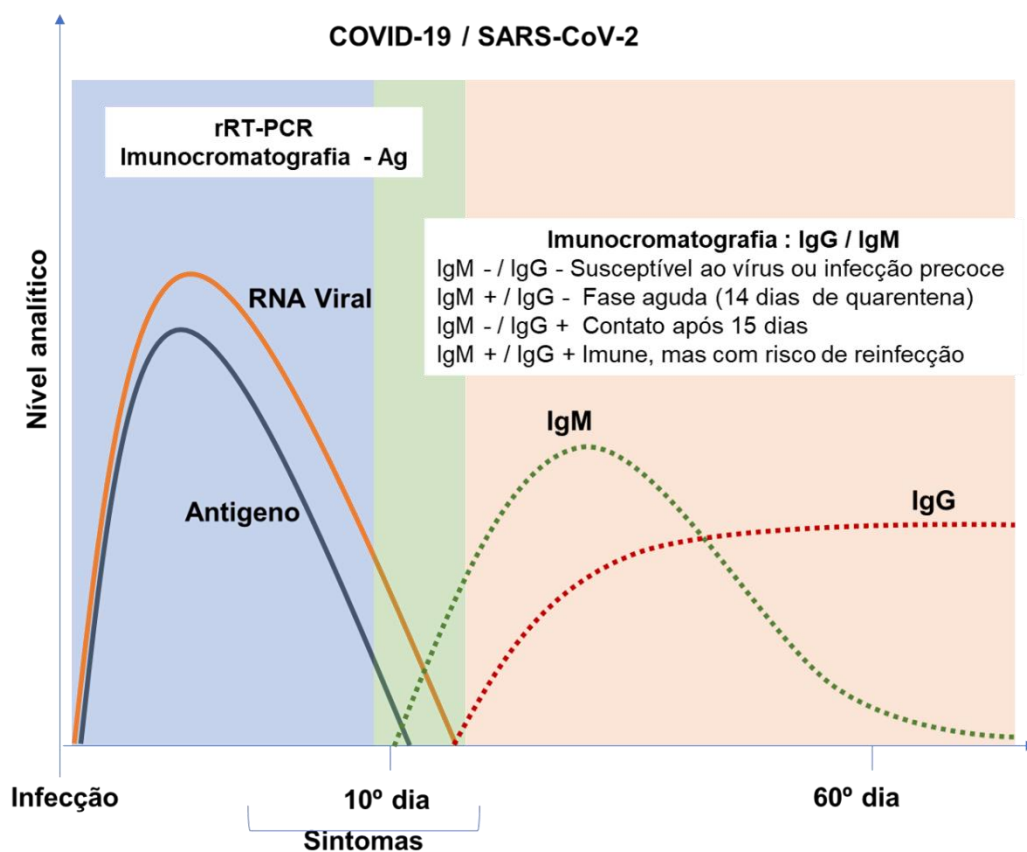
Figura 2: Funcionamento da imunocromatografia. A – Teste para identificação de IgG/ IgM na amostra. B – Desenvolvimento do teste SARS-CoV-2 na amostra. C – Padrões de leitura da imunocromatografia.





Fonte: Autoria própria.

Figura 3: Interpretação da imunocromatografia IgG/ IgM para a COVID-19



Fonte: Autoria própria.

B) Imunoensaio quimioluminescente (CLIA)

O CLIA é um ensaio que combina a técnica de quimioluminescência com reações imunoquímicas. Semelhante a outros imunoensaios rotulados (RIA, FIA, ELISA), o CLIA utiliza sondas químicas que podem gerar emissão de luz através de uma reação química para rotular o anticorpo (ZHAO, SUN, CHU, 2009).

Atualmente, os analisadores automáticos de CLIA são amplamente utilizados, particularmente em laboratórios clínicos de grande volume. Estes instrumentos oferecem excelente precisão e confiabilidade, rendimento de alta velocidade, acesso aleatório, e a simplicidade técnica da automatização total. O CLIA mostrou maior sensibilidade, especificidade, e ser mais fiável do que outros testes de diagnóstico da hepatite C e sífilis (LI, et al. 2016; MAHAJAN, et al. 2019). Além disso, pode ser utilizado no contexto hospitalar (NUCCETELLI, et al. 2020)

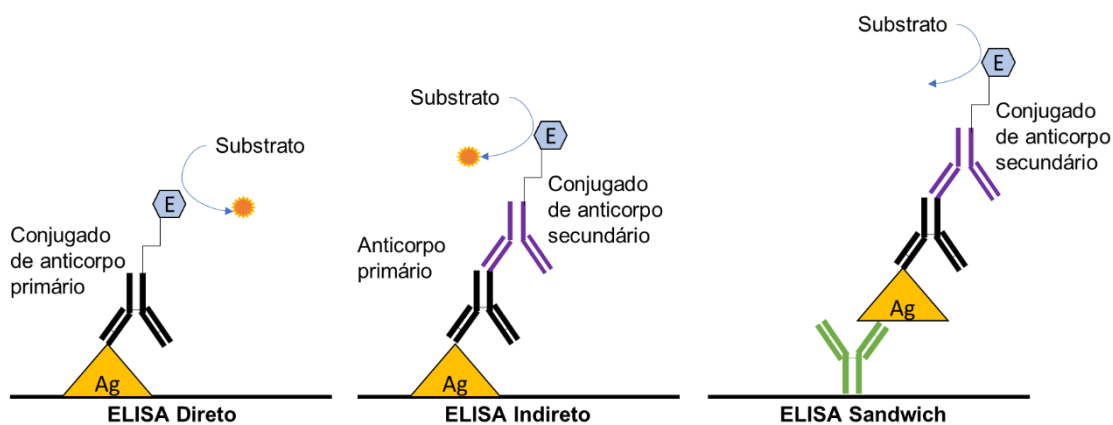
O DZ-Lite SARS-CoV-2 é um exemplo de um teste CLIA recentemente desenvolvido, que funciona com uma tecnologia enzimática automatizada e permite a

realização de até 50 testes em uma hora. (DIAZIMA 2020; VASHIST, 2020). Da mesma forma, a Snibe, na China, desenvolveu testes CLIA automatizados em analisadores MAGLUMI CLIA para a detecção de anticorpos na amostra do doente em 30 minutos (VASHIST, 2020). As principais vantagens do CLIA em analisadores automatizados em comparação com os testes de imunocromatografia são o desempenho muito elevado das amostras e a capacidade de analisar outros marcadores que devem ser seguidos na COVID-19, tais como a proteína C reativa (VASHIST, 2020).

C) Ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA)

O ELISA é o principal imunoensaio e baseia-se na reação antígeno-anticorpo. Os anticorpos dos doentes são cercados entre a proteína viral de interesse fixada numa placa sólida e os anticorpos dirigidos contra imunoglobulinas humanas, para que quaisquer anticorpos ativos dos doentes sejam detectados. É possível quantificar os anticorpos, porque um segundo anticorpo conjugado a uma enzima, como a peroxidase, é adicionado e, subsequentemente, o seu substrato, alterando a cor da amostra, tornando possível a sua leitura através de um espectrofotômetro. Várias lavagens são realizadas durante o procedimento, removendo possíveis reagentes que não são de interesse. Existem três tipos diferentes, que são mostrados na figura 4 (ALHAJJ; FARHANA, 2021).

Figura 4: Funcionamento do ELISA. Adaptado de Johns Hopkins Center for Health Security, Serology testing for COVID-19.



Fonte: Autoria própria.



O ELISA mostrou grande valor para o diagnóstico, pois demonstrou ser altamente específico para o diagnóstico da pneumonia pelo SARS-CoV-2, podendo ser utilizado já no rastreio 4º dia da doença (XIANG, et al. 2020). Além disso, quando associado ao rRT-PCR, pode aumentar o diagnóstico para valores acima dos 98% (ZAINOL et al. 2020).

A tabela 1 resume os principais aspectos dos métodos laboratoriais mencionados nessa revisão.

Tabela 1: Aspectos dos principais exames laboratoriais no diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2.

Teste	Principais vantagens	Principais desvantagens
rRT-PCR	Padrão-ouro; Fornece diagnóstico etiológico (LIPPI et al, 2020).	Resultados demandam mais tempo que os outros métodos; Requer laboratórios sofisticados (INFANTINO, 2020).
Imunocromatografia	Não requer laboratórios especializados; Resultado em curto período de tempo. (GUAN et al, 2004).	Teste qualitativo (WHO, 2020) Falso negativo em infecções recentes (HSUEH, 2004; WU, 2007; HAVERI et al., 2020; ZHAO, 2019).
CLIA	Oferece a possibilidade de analisar outros marcadores úteis no acompanhamento da doença; Teste quantitativo (VASHIST, 2020).	Uso restrito a laboratórios e hospitais com alta tecnologia empregada (NUCCETELLI, et al. 2020).
ELISA	Rastreio várias amostras de uma vez; Alta sensibilidade;	Requer equipamentos sofisticados e habilidades



	(INFANTINO, 2020). Teste qualitativo e quantitativo. (AL-AMRI; HASHEM, 2020)	técnicas para sua realização (GUAN et al, 2004).
--	--	--

4. CONCLUSÕES

Dada a atual relevância epidemiológica do SARS-CoV-2, a compreensão dos métodos de diagnóstico é essencial para os profissionais de saúde, visando a utilização racional de testes laboratoriais. Os testes falsos positivos ou falsos negativos resultam em consequências negativas para as políticas de saúde pública e para a saúde dos doentes. Resultados falsos positivos acarretam tratamentos desnecessários e podem causar enormes problemas sociais quando atribuídos a pessoas que trabalham em serviços públicos essenciais, tais como operadores de saúde, uma vez que podem minar a mão de obra disponível para enfrentar o cenário vigente. Por outro lado, um resultado falso negativo atribuído a um paciente que está infectado pode aumentar a propagação do vírus e impedir a prevenção de contatos próximos. Portanto, um maior conhecimento dos exames disponíveis favorece a escolha correta de acordo com o contexto e com o melhor custo-benefício.

AGRADECIMENTOS

Esse trabalho foi apoiado pela Universidade Federal de Viçosa (UFV).

REFERÊNCIAS

- ADHIKARI S.P, MENG S, WU Y-J. et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. **Infect Dis poverty**. Mar; v.9, n.1, 2020. 29 p.
- AI T, YANG Z, HOU H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. **Radiology**. Feb;200642. 2020.





- ALHAJJ M, FARHANA A. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). In: StatPearls [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555922/>
- AL-AMRI S.S, HASHEM A.M. Qualitative and Quantitative Determination of MERS-CoV S1-Specific Antibodies Using ELISA. In: Vijay R, editor. MERS Coronavirus: Methods and Protocols [Internet]. New York, NY: **Springer** US; 2020. p. 127–33. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0211-9_11
- BUSTIN S.A, BENES V, NOLAN T. et al. Quantitative real-time RT-PCR--a perspective. **J Mol Endocrinol**. Jun;v.34, n.3, 2005, p.597–601.
- CHANG T-J, YANG D-M, WANG M-L. et al. Genomic analysis and comparative multiple sequences of SARS-CoV2. **J Chin Med Assoc**. Jun;v. 83, n.6, 2020. p.537–43.
- DIAZYME. Diazyme Announces Continued Availability of COVID-19 Laboratory Run Antibody Tests [Internet]. 2020. Available from: <https://www.diazyme.com/diazyme-announces-continued-availability-of-covid-19-laboratory-run-antibody-tests>
- FARRAR J.S; WITTEWER C.T. Extreme PCR: Efficient and Specific DNA Amplification in 15–60 Seconds. *Clin Chem* [Internet]. 2015; v.61, n.1, p. 145–53. Available from: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.228304>
- FERNANDEZ-ANTORAN D., PIEDRAFITA G., MURAI K. et al. Outcompeting p53-Mutant Cells in the Normal Esophagus by Redox Manipulation. **Cell Stem Cell**. Sep; v.25, n.3, 2019, p.329-341.e6.
- GUAN M., CHEN H. Y., FOO S.Y. et al. Recombinant Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Immunochromatographic Tests for Detection of Immunoglobulin G Antibodies to Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus in SARS Patients. *Clin Diagn Lab Immunol* [Internet]. 2004 Mar 1;11(2):287 LP – 291. Available from: <http://cvi.asm.org/content/11/2/287.abstract>
- HAVERI A., SMURA T., KUIVANEN S. et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull*. Mar; v.25, n.11, 2020.
- HSUEH P-R., HUANG L-M, CHEN P-J. et al. Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. **Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis**. Dec; v.10, n.12, 2004, p.1062–6.





- HUANG C., WANG Y., LI X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**.; v. 395, n.10223, 2020, p.497–506.
- INFANTINO M., DAMIANI A., GOBBI F.L. et al. Serological Assays for SARS-CoV- 2 **Infectious Disease: Benefits , Limitations and Perspectives**. 2020;(April).
- KONTOU P.I., BRALIOU G.G., DIMOU N.L. et al. Antibody Tests in Detecting SARS-CoV-2 Infection: A Meta-Analysis. **Diagnostics** (Basel, Switzerland). May; v.10, n.5, 2020.
- LAUER S.A., GRANTZ K.H., BI Q. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. May; v.172, n. 9, 2020, p. 577–82.
- LI L., CAI B., TAO C. et al. Performance Evaluation of CLIA for Treponema Pallidum Specific Antibodies Detection in Comparison with ELISA. **J Clin Lab Anal**. May; v.30, n.3, 2016, p.216–22.
- LIPPI G., MATTIUZZI C., BOVO C. et al. Current laboratory diagnostics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Acta Biomed**. V.91, n. 2, 2020, p.137–45.
- LI Q., GUAN X., WU P., WANG X. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. **N Engl J Med**. v.382, n.13, 2020, p.1199–207.
- LONG Q.X., LIU B.Z., DENG H.J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. **Nat Med**. 2020.
- MAHAJAN S., AGARWAL R., RAWAT V., et al. Comparative evaluation of three rapid immunochromatographic test assays with chemiluminescent microparticle immunoassay for the detection of hepatitis C virus antibody. **Virusdisease**. Sep; v.30, n. 3, 2019, p.373–9.
- NUCCETELLI M., PIERI M., GRELLI S. et al. SARS-CoV-2 infection serology: a useful tool to overcome lockdown? **Cell death Discov**. v.6,p.38.
- ROBERTS A., DEMING D., PADDOCK C.D. et al. A mouse-adapted SARS-coronavirus causes disease and mortality in BALB/c mice. **PLoS Pathog**. Jan; v.3, n.1, 2007, p.e5.
- TAN W., LU Y., ZHANG J. et al. Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. medRxiv [Internet]. 2020;2020.03.24.20042382. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/03/26/2020.03.24.20042382.abstract>
- TANG Y-W., SCHMITZ J.E., PERSING D.H. et al. Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. McAdam AJ, editor. *J Clin Microbiol*





[Internet]. May v. 58, n. 6, 2020 p. e00512-20. Available from: <http://jcm.asm.org/content/58/6/e00512-20.abstract>

VAN DOREMALEN N., MIAZGOWICZ K.L., MILNE-PRICE S. et al. Host species restriction of Middle East respiratory syndrome coronavirus through its receptor, dipeptidyl peptidase 4. **J Virol**. Aug; v.88, n.16, 2014, p.9220–32.

VASHIST SK. In vitro diagnostic assays for COVID-19: Recent advances and emerging trends. **Diagnostics**. v.10, n. 4, 2020.

(WHO) WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

Wu L-P., Wang N-C., Chang Y-H. et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. **Emerg Infect Dis**. Oct; v.13, n.10, 2007, p.1562–4.

XIANG F., WANG X., HE X. et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. **Clin Infect Dis**. p. 1–23, 2020.

YANG X., YU Y., XU J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **Lancet Respir Med** [Internet]. v.8, n.5, 2020, p. 475–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

ZHAO J., YUAN Q., WANG H. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. **Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am**. Mar; 2020.

ZHAO L., SUN L., CHU X. Chemiluminescence immunoassay. **TrAC Trends Anal Chem** [Internet]. v.28, n. 4, 2009, p.404–15. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993609000028>

ZAINOL RASHID Z., OTHMAN S.N., ABDUL SAMAT M.N. et al. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. **Malays J Pathol**. v. 42, n.1, 2020, p.13–21.





CAPÍTULO XIV

ALTERAÇÕES CARDÍACAS CAUSADAS POR INFECÇÕES PELO NOVO CORONAVÍRUS

André Carvalho de Sousa ¹

Karine Souza Rodrigues ¹

Vitória Monteiro Monte Oliveira ²

Paulo Francisco de Almeida-Neto ³

Filadelfo Rodrigues Filho ⁴

¹ Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Graduando do curso de Educação Física. Universidade Estadual do Ceará – UECE

³ Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Educação Física. Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

⁴ Docente do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

O Sars-Cov-2, agente causador da COVID-19, é um vírus que, a princípio, estava relacionado a sintomatologias de caráter respiratório. Ao longo da pandemia, estudos mostraram que o vírus podia causar alterações em outros sistemas, como o cardiovascular. Nesse sentido, mudanças específicas são observadas em pacientes infectados pelo vírus quando este afeta o sistema cardíaco. Um dos principais achados nesses pacientes é a lesão no tecido cardíaco encontrada, principalmente, em pacientes com idade avançada e com comorbidades. É possível observar, também, alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas, como depressão do segmento ST e hipertrofia cardíaca, o que foi associado à isquemia e à lesão miocárdica nos indivíduos infectados pelo vírus. Por fim, achados laboratoriais, também, mostraram-se modificados nesses pacientes, demonstrando a presença de marcadores comuns associados a danos ao coração, como níveis aumentados de troponina, proteína C reativa, dímero D e BNP/pro-BNP. Nesse contexto, o presente estudo busca revisar e analisar a associação entre a COVID-19 e as alterações ao sistema cardiovascular presentes na literatura científica.

Palavras-chave: Sistema cardiovascular. Infecções por coronavírus. COVID-19. Sars-Cov-2.

1. INTRODUÇÃO

Ao final do segundo mês do ano de 2021, mais de 100 milhões de casos foram diagnosticados como infectados pelo novo Coronavírus (COVID-19) no mundo (WHO, 2021). O vírus teve sua primeira incidência na cidade de Wuhan no fim de 2019 e





disseminou-se tomando proporções mundiais, gerando alterações econômicas, sociais e políticas, afetando os sistemas de saúde em escala global (ZHOU et al., 2020).

O Sars-Cov-2, agente causador da COVID-19, semelhantemente ao Sars-Cov, utiliza como receptor viral a enzima conversora de angiotensina II (ACE2), componente importantíssimo do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, o qual é responsável por mediar reações cruciais para o bom funcionamento do corpo, como as reações inflamatória e anti-inflamatória (LAN et al., 2020).

A interação entre o vírus e a ACE2 de determinados órgãos causa alterações nas suas funcionalidades, que podem ser observadas, por exemplo, por meio de manifestações clínicas ou achados laboratoriais (WANG et al., 2020). É possível observar que, a depender de onde ocorrer a instalação viral, alguns achados são mais expressivos que outros. Tal situação é demonstrada em um estudo com análise de pacientes diagnosticados com COVID-19, que apresentavam ou não lesão miocárdica, mostrando que aqueles pacientes com maior expressão da ACE2 no sistema cardiovascular apresentaram maiores características de lesão miocárdica, exibindo níveis elevados de proteína C reativa e dímero D em comparação aos pacientes sem lesão miocárdica (DEMERTZIS et al, 2020; FERRANTE et al., 2020; QIN et al, 2020). Além disso, uma outra possível explicação fisiopatológica é a tempestade inflamatória sistêmica causada pelo vírus, principalmente pela liberação de citocinas (DEMERTZIS et al, 2020).

Nesse sentido, uma alteração que a infecção causada por Sars-Cov-2 pode resultar é relacionada ao sistema cardiovascular, principalmente em idosos, manifestando achados clínicos e laboratoriais específicos (CHEN et al., 2020). Essa sintomatologia específica requer um olhar científico aprofundado para que os profissionais da linha de frente possuam conhecimento embasado para lidar com essas alterações cardiovasculares em sua prática clínica.

Dessa forma, essa revisão traz a hipótese de que existem evidências convergentes, apesar de iniciais, sobre a infecção pelo novo coronavírus no sistema cardíaco. Nesse contexto, o presente texto pretende analisar e resumir os principais aspectos relacionados às alterações no sistema cardiovascular causadas pelo Sars-Cov-2 presentes na literatura.





2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Para o embasamento científico, foram realizadas buscas de textos científicos nas bases de dados eletrônicas: PubMed, Embase e Lilacs.

Na estratégia de pesquisa, utilizou-se os descritores cadastrados no banco de dados DeSC da biblioteca virtual em saúde (BVS): “sistema cardiovascular”, “infecções por coronavírus”, COVID-19 e fisiologia. Ressalta-se que os seus correspondentes do banco e dados MeSH em inglês também foram utilizados. Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram utilizados para conectar os descritores durante as buscas.

Os critérios de inclusão para composição dessa revisão foram artigos originais disponíveis na íntegra e publicados a partir de 2019, o que corresponde ao período em que foi disseminada a pandemia da COVID-19, no idioma inglês ou português. Foram excluídos artigos duplicados, os que não se enquadraram no tema proposto pelo presente estudo e aqueles publicados antes de 2019.

As buscas resultaram em 10 artigos selecionados. Além disso, houve a adição de seis artigos retirados das referências de outras revisões encontradas no processo de busca de dados. Dessa forma, 16 artigos originais foram selecionados para o embasamento científico dessa revisão. Também foram incluídos alguns artigos de revisão sobre o assunto para compor a discussão.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Tabela 1: Características dos estudos presentes na revisão.

Estudo	Amostra	Metodologia	Resultados	Conclusões
(FERRANTE et al., 2020b)	-332 pacientes diagnosticados com COVID-19.	-Estudo de coorte retrospectivo. -Os pacientes foram submetidos a tomografia computadorizada (TC) de tórax.	-Dos 332 pacientes, 68 (20,5%) entraram em óbito, enquanto 123 (37%) apresentaram lesão miocárdica (elevação de troponina).	-O aumento do diâmetro pósterior anterior (PA) é um fator de risco independente de lesão miocárdica. -Pacientes com lesão miocárdica correm maior risco de morte.



(ZENG et al., 2020)	-416 pacientes diagnosticados com COVID-19.	-Estudo retrospectivo. -Foram analisados o histórico médico, resultados laboratoriais e dados do eletrocardiograma.	-10% dos pacientes da UTI apresentaram aumento do átrio e ventrículo direitos, parede ventricular direita espessada, função cardíaca direita diminuída e efusão pericárdica. -As complicações cardíacas foram mais comuns no grupo de pacientes da UTI, incluindo lesão cardíaca aguda.	Pacientes da UTI são mais propensos a complicações, como lesão aguda do miocárdio, arritmia e insuficiência cardíaca aguda, quando comparados aos que não foram para a UTI. -A lesão cardíaca nesses pacientes pode ter maior associação à resposta sistêmica pós infecção.
(WANG et al., 2020)	-138 pacientes diagnosticados com COVID-19.	-Estudo retrospectivo. -Foram coletados dados epidemiológicos, demográficos, clínicos, laboratoriais e radiológicos.	-Dentre os pacientes, 36 foram transferidos para a UTI. Entre eles, 22 apresentaram síndrome da dificuldade respiratória aguda, 16 arritmia e 11 choque.	-26% dos pacientes foram para a UTI e houve mortalidade de 4,3%.
(INCIARDI et al., 2020)	-99 pacientes diagnosticados com COVID-19.	-Estudo retrospectivo. -Foram comparados pacientes com COVID-19 com doença cardíaca pré-existente ou sem.	-Os pacientes cardíacos apresentaram valores mais elevados de creatinina sérica, N-terminal peptídeo natriurético, cerebral e troponina T de alta sensibilidade, eventos tromboembólicos e choque séptico. -A mortalidade dos pacientes com doença cardíaca foi de 36%, enquanto os não cardíacos foram de 15% durante a hospitalização.	-Pacientes com doença cardíaca apresentaram maior mortalidade e mais eventos tromboembólicos e sépticos, quando comparados a pacientes sem histórico de doença cardíaca.



(WEI et al., 2020)	-101 pacientes.	-Estudo prospectivo. -Foram analisados aspectos laboratoriais, imagem de TC de tórax e tratamento em dois centros de tratamento da COVID-19 em Sichuan, China.	-A lesão miocárdica aguda estava presente em quase 16% dos pacientes, sendo mais prevalente em idosos com doença cardíaca prévia. Esses pacientes apresentaram maior probabilidade de necessitar de internação na UTI (62,5% vs 24,7%).	-A lesão miocárdica apresenta-se comumente em pacientes com COVID-19 e está relacionada a prognósticos ruins.
(BOJKOVA et al., 2020)	-Cardiomiócitos humanos infectados.	-Estudo in vitro -Foram analisados cardiomiócitos humanos derivados de células tronco.	-Altas concentrações de ácido ribonucleico (RNA) viral são detectadas em cardiomiócitos infectados, além de apresentarem efeitos citotóxicos e pró-apoptóticos em resposta à infecção.	-Cardiomiócitos humanos são permissíveis a infecção viral in vitro. -A citotoxicidade é uma característica presente na infecção.
(GUO et al., 2020)	-Células cardíacas e pulmonares.	-Estudo laboratorial. -Foi analisado a expressão específica da ACE2 em pulmões saudáveis e fibróticos, como também corações humanos adultos normais e com falha.	-Corações humanos com falhas têm chance maior de suas células expressarem ACE2. -O SARS-CoV-2 pode atacar cardiomiócitos por meio da circulação sanguínea.	-É possível concluir que pacientes com fibrose pulmonar e insuficiência cardíaca têm maior probabilidade de infecção por SARS - CoV - 2. -Foi observado também que SARS-CoV-2 pode atacar outros órgãos por meio da corrente sanguínea.
(ATREYA et al., 2020)	-Um bombeiro de 52 anos com COVID-19 que apresentava histórico médico de hiperlipidemia, pré-diabetes, gota	-O estudo é um relato de caso clínico. -Foram realizados radiografia de tórax, implantação do BIA, tomografia	-A hipotermia terapêutica causou complicações mecânicas do miocárdio agudo infarto (AMI), ruptura da parede livre do	-O reconhecimento precoce das complicações mecânicas associadas ao infarto agudo do miocárdio e ruptura papilar é um importante



	e hipertensão bem controlados.	computadorizada e cateterismo cardíaco.	ventrículo esquerdo e septo interventricular, secundária à disfunção do músculo papilar.	fator de prevenção de mau prognóstico.
(CHEN et al., 2020)	-54 pacientes diagnosticados com COVID-19. -Os pacientes foram divididos nos grupos: casos críticos e casos graves.	-Estudo de coorte. -Foram analisados: dificuldade respiratória, saturação de oxigênio em estado de repouso e pressão parcial de oxigênio arterial.	-A COVID-19 causa impactos no sistema cardiovascular como: lesão miocárdica, desregulação da pressão arterial, arritmia e função cardíaca. -Hipotensão, lesão miocárdica e derrame pericárdico foram os fatores de risco durante o tratamento.	- Monitorar os sinais vitais e a função cardíaca é fundamental durante o tratamento.
(MITACCHIONE et al., 2020)	-Uma paciente de 68 anos de idade.	-Relato de caso. -Foi analisado as manifestações clínicas da paciente.	-A paciente apresentava tosse, tontura, febre e falta de ar. -Como manifestação cardíaca foi observado a tempestade de taquicardia ventricular com choques de cardioversor desfibrilador implantável múltiplo.	-A partir do relato de caso foi possível observar a importância dos eletrofisiologistas no combate à pandemia da COVID-19. - Há uma relativização de algumas manifestações cardíacas em detrimento das manifestações pulmonares.
(RATH et al., 2020)	-123 pacientes acometidos com COVID-19.	-Estudo prospectivo - Foram observadas características dos pacientes, por meio de eletrocardiograma e ecocardiograma, admitidos entre os meses de fevereiro e março em um hospital	-Os pacientes apresentaram disfunção ventricular esquerda e direita, bem como regurgitação tricúspide. -Foi visto também elevados marcadores de sofrimento cardíaco.	-Alterações cardíacas significantes predizem mau prognóstico em pacientes COVID-19, sendo importante uma equipe especializada para esse tipo de cuidado.





		universitário na Alemanha.		
(SHI et al., 2020)	-416 pacientes hospitalizados com COVID-19 foram incluídos no estudo.	-Estudo de coorte -Foi realizado entre 20 de janeiro de 2020 e 10 de fevereiro do mesmo ano no Hospital da Universidade de Wuhan.	-Os sintomas mais comuns foram: tosse e falta de ar. -Quase 20% dos pacientes apresentaram lesão miocárdica, sendo sua maioria idosos com comorbidades prévias.	- A lesão cardíaca é comum em pacientes hospitalizados com COVID-19 e está associada a mau prognóstico.
(DEMERTZIS et al., 2020)	-Duas mulheres de 67 e 76 anos e um homem de 46 anos.	-A análise dos casos observou manifestações clínicas, achados laboratoriais e eletrocardiográficos.	-Com o decorrer da internação, alterações no eletrocardiograma (ECG) foram observadas como: derrame pericárdico e supradesnivelamento de ST. -Os pacientes apresentaram no atendimento inicial de emergência dispneia, tosse, febre ou diarreia.	-A COVID-19 pode desencadear resposta imunológica grave, dado principalmente pela tempestade de citocinas que é uma característica da fisiopatologia dessa doença.
(MCCULLOU et al., 2020)	-756 pacientes com COVID-19 que foram submetidos a um ECG.	-Estudo de coorte retrospectivo. -Analisou-se as informações clínicas e de ECG por meio de prontuários eletrônicos.	-Achados eletrocardiográficos estão associados ao aumento da chance de morte: presença de uma ou mais contrações atriais prematuras, bloqueio de ramo direito ou bloqueio intraventricular, inversão da onda T isquêmica e repolarização inespecífica.	-O ECG é uma importante ferramenta prognóstica na COVID-19. -Pacientes com doença cardíaca esquerda ou direita apresentaram mais chances de evoluir a óbito.





(QIN et al., 2020)	3219 pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19.	-Estudo de coorte multicêntrico retrospectivo. - Objetivou estimar a associação e o poder prognóstico dos marcadores de lesão cardíaca circulantes com o prognóstico ruim de COVID-19.	-Pacientes com marcadores de lesão cardíaca acima do corte estabelecido possuem um risco significativamente maior de evoluir com óbito pela COVID-19.	-Elevações significativas dos marcadores de lesão cardíaca estão associados a evolução com morte em paciente com COVID-19 em um período de 28 dias.
SZEKELY et al., 2020)	-100 pacientes com diagnóstico de COVID-19.	-Estudo de coorte prospectivo. -Os pacientes foram submetidos a um ecocardiograma no período de 24 horas após à admissão hospitalar.	-32 pacientes (32%) apresentaram o ecocardiograma normal inicialmente. - As patologias cardíacas mais comuns em ordem decrescente foram dilatação e disfunção do ventrículo direito (VD) (39%), disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) (16%) e disfunção do VE (10%) -Evolução prognóstica ruim ocorreu em 20% dos pacientes.	-Pacientes com diagnóstico de COVID-19 apresentaram função sistólica do VD preservada, função diastólica do VD e VD prejudicada.

Fonte: Autoria própria.

O objetivo do presente estudo foi revisar na literatura alguns aspectos que relacionam a infecção por Sars-Cov-2 às alterações no sistema cardiovascular. Dessa forma, para melhor entendimento e argumentação sobre a temática, a discussão foi dividida em três tópicos:

3.1. Lesão miocárdica

As principais complicações cardiovasculares associadas à COVID-19 estão relacionadas a: (1) injúria miocárdica e miocardite, por agressão direta do vírus; (2) infarto agudo do miocárdio, relacionado à instabilização de placa aterosclerótica e



oclusão coronariana, associados à extensa inflamação e hipercoagulabilidade da doença; (3) insuficiência cardíaca aguda e miocardiopatia, com disfunção ventricular importante; (4) arritmias, desde taquicardia sinusal reacional até arritmias mais graves, relacionadas à hipóxia, estresse inflamatório e alterações metabólicas; e (5) eventos tromboembólicos, associados ao estado de hipercoagulabilidade já citado, principalmente em pacientes com alterações da cascata de coagulação, evidenciada por alterações laboratoriais, como o d-dímero (LONG et al., 2020). Além disso, é importante evidenciar a possibilidade de inúmeras interações medicamentosas das medicações utilizadas no tratamento do COVID-19 com as drogas cardiovasculares (LONG et al., 2020).

Segundo Ferrant et al., (2020) os pacientes contaminados pela COVID-19 que apresentaram lesão miocárdica eram, normalmente, mais velhos, com idades variando de 68 a 80 anos, além disso, havia uma maior prevalência de comorbidades, como hipertensão (76%), diabetes mellitus (29%), doença arterial coronariana (28%) e histórico de acidente vascular cerebral ou doença carotídea (24%) comparado aos pacientes sem esse tipo de lesão. Resultados semelhantes foram encontrados por Shi et al., (2020), os autores realizaram um estudo com 416 pacientes infectados por Sars-Cov-2 em um hospital em Wuhan, foi observado que idade média dos pacientes que apresentaram lesão miocárdica foi 79 anos e que 59,8% dos pacientes com esse tipo de lesão possuíam comorbidade, como hipertensão. Desse modo, os resultados sugerem características comuns em pacientes infectados por Sars-Cov-2 que apresentaram lesão cardíaca, como a idade elevada e a presença de comorbidades.

A relação entre infecção por Sars-Cov-2 e células cardíacas foi observada em um estudo *in vitro* conduzido por Bojkova et al., (2020), mostrando que os cardiomiócitos possuem o receptor viral e os ativadores necessários para infecção pelo novo coronavírus. Nesse estudo também foi observado que a infecção, nas células cardíacas humanas criadas *in vitro*, causou aumento na frequência e no tempo de batimentos, o que resultou em uma redução no tamanho dessas células após cinco dias da infecção. Dessa forma, sugere-se que essas alterações observadas podem estar relacionadas com as mudanças que ocorrem no miocárdio humano infectado pelo novo coronavírus, acarretando em lesão miocárdica.





Os pacientes com esse tipo de lesão, caracterizada pela elevação da troponina cardíaca, apresentaram algumas características laboratoriais que diferiam dos pacientes sem essa lesão, por exemplo, níveis mais elevados de proteína C reativa, dímero D e BNP (*i.e.*, *brain natriuretic peptide*), um marcador de função miocárdica (FERRANTE et al., 2020). Contudo, quando observado, no hemograma, a quantidade de linfócitos e os níveis de hemoglobina, estes eram menores em pacientes com lesão miocárdica (FERRANTE et al., 2020).

Outra característica encontrada por Wei et al., (2020) em indivíduos com lesão miocárdica contaminados pela COVID-19 foi a classificação mais frequente em estado grave ou crítico; 75% dos pacientes que se apresentavam nesses estados tinham lesão cardíaca, sendo mais propensos à necessidade de internação em UTI.

Por fim, Ferrante et al. (2020) identificaram, em um estudo com 332 pacientes, que dos 68 pacientes que morreram, 50 apresentavam esse tipo de lesão. Dados semelhantes foram encontrados em outro estudo, mostrando que dos 67 pacientes que morreram, 42 tinham essa lesão (SHI et al., 2020). A partir desses resultados, é sugestivo que pacientes COVID-19 com lesão miocárdica mostraram mais chances de evoluir com óbito.

3.2. Ecocardiograma e Eletrocardiograma

Um padrão observado para realização de ecocardiografias e eletrocardiogramas nos pacientes acometidos por COVID-19 era a gravidade do caso, sendo quase majoritariamente realizados apenas em pacientes graves ou críticos ou que possuíam algum histórico prévio de doença cardíaca, internados em UTI ou não (ZENG et al., 2020).

Zeng et al., (2020) destacam que as manifestações mais comuns encontradas no ecocardiograma foram hipertrofia cardíaca, com espessamento do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e hipertensão arterial pulmonar, principalmente nos pacientes mais graves, que precisaram de internação em unidade de terapia intensiva.





Além dessas alterações, foi observado também no ecocardiograma função ventricular cardíaca direita diminuída e derrame pericárdico, sendo esses achados encontrados em um estudo conduzido por Chen et al., (2020) que analisou 31 pacientes sendo 13 deles grave e 18 críticos, o derrame pericárdico foi verificado em 6 do total de pacientes analisados, em que 5 deles eram críticos e um grave. Isso indicou que pacientes críticos são mais suscetíveis a cursar com essa intercorrência.

Szekely et al., (2020) analisando com ecocardiograma 100 pacientes internados com diagnóstico de COVID-19, identificou que a dilatação e disfunção do VD foi a alteração mais comum, presente em 39% dos pacientes, enquanto disfunção sistólica ou diastólica do VE estava presente em 26%. No mesmo estudo, pacientes com troponina elevada, piores condições clínicas ou com deterioração do quadro clínico apresentaram mais comumente disfunção do VD do que do VE na admissão ou durante a evolução.

Os achados eletrocardiográficos encontrados em pacientes com COVID-19 são bastante variáveis e refletem o efeito combinado da doença aguda em possíveis alterações crônicas. Shi et al., (2020) verificaram que os pacientes que realizaram o ECG na presença de elevação dos biomarcadores cardíacos apresentaram anormalidades compatíveis com isquemia miocárdica, como depressão do segmento ST, visualizado na maioria dos estudos analisados, depressão e inversão da onda T e aparecimento de ondas Q. Essas alterações foram associadas a lesões miocárdicas posteriores e isquemia (ATREYA et al., 2020). Em outro estudo de Mccullough et al., (2020), alterações como fibrilação e flutter atrial, extrassístoles atriais e ventriculares, bloqueio de ramo direito e alterações da repolarização ventricular foram as alterações mais encontradas, com as extrassístoles atriais, bloqueio de ramo direito e inversão de onda T se associando com maior mortalidade.

3.3. Achados laboratoriais

A elevação de biomarcadores cardíacos como a troponina, fração MB da creatinoquinase (CK-MB) e peptídeo natriurético tipo B (BNP e NT-proBNP) pode ocorrer na infecção por SARS-CoV-2 e tem valor prognóstico na mortalidade (QIN et al., 2020). A elevação da troponina é um dos principais marcadores de injúria miocárdica e é mais





frequentemente encontrada em paciente hospitalizados com COVID-19, principalmente em unidades de terapia intensiva, e seus níveis tendem a serem maiores em pacientes mais graves (ATREYA et al, 2020; DEMERTZIS et al., 2020). Esse aumento possui quatro hipóteses causais, sendo elas: quando a (i) ligação ao receptor ACE2 com lesão direta ou (ii) hipóxia causando danos ao miocárdio; (iii) danos causados de maneira microvascular na região cardíaca; (iv) síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e sua possível influência no aumento de citocinas (DEMERTZIS et al., 2020).

Outros achados laboratoriais estão presentes. Zeng et al., (2020) encontraram: (1) redução, ao longo do tempo, da quantidade de linfócitos e aumento do tempo de protrombina; (2) aumento dos níveis séricos de ureia, BNP, proteína C reativa, procalcitonina, dímero D e IL-6. Shi et al., (2020) destacaram os níveis elevados de proteína C reativa e procalcitonina. Por fim, Demertizis et al., (2020) encontraram alterações na quantidade de linfócitos, elevação da troponina, CRP, ferritina, LDH, CPK e do dímero D.

Fleury (2020) afirma que a linfopenia é fundamental para identificação e acompanhamento dos pacientes, visto que há redução da quantidade de linfócitos, apresentando comumente contagem inferior a $1,0 \times 10^9/L$ durante as primeiras semanas, podendo se estender durante o processo, em alguns casos, seja pela redução da função imune celular ou inibição da proliferação dos linfócitos, e que há relação com a evolução clínica, pois à medida que os pacientes apresentam melhora no seu quadro clínico, a quantidade aumenta, enquanto os que têm estado agravado vão diminuindo essa contagem.

Enquanto ao tempo de protrombina (TP), há indicação de que, nos casos severos de manifestação do COVID-19, haja aumento, visto que a doença possui como característica inflamatória a desordem na coagulação e fibrinólise do organismo, alterando o sistema cardiovascular (DE BORBA BATSCHAUER & JOVITA, 2020; ANGHEBEM, REGO, & PICHETH, 2020). Aumento na presença de nitrogênio ureico no sangue, BNP, Proteína C reativa, procalcitonina, dímero D, IL-6 e CPK levantam a possibilidade de ligação do Coronavírus a consequências como imunodeficiência celular, coagulação e lesão em vários órgãos em pacientes com quadro mais grave de manifestação da doença (ZENG et al., 2020; DEMERTZIS et al., 2020).





Indicadores como a proteína C reativa e procalcitonina aumentados em pacientes que passaram por lesão cardíaca são um fator de risco, visto que podem ocasionar apoptose ou necrose das células do miocárdio (SHI et al., 2020). Fleury, (2020) aborda que alterações na enzima lactato desidrogenase (LDH) também indicam manifestações mais severas da doença, sendo essa encontrada em todas as células.

Dessa forma, é importante que os profissionais da saúde observem, em seus pacientes com COVID-19, principalmente os achados laboratoriais citados, tendo em vista a relevância para tomada de decisões e manejo desses pacientes.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cada vez mais surgem evidências de que o envolvimento do sistema cardiovascular na infecção pelo SARS-CoV-2 é tão prevalente quanto a do sistema respiratório (DEMERTZIS et al., 2020). Os resultados encontrados permitem tirar as seguintes conclusões: (1) Lesão miocárdica é um fator comum encontrado nos pacientes graves hospitalizados por COVID-19 e está associado a um mau prognóstico da doença. (2) Os exames de ecocardiograma e eletrocardiograma são realizados majoritariamente em pacientes internados em estado grave ou crítico e demonstram alterações compatíveis com lesão cardíaca. (3) Os achados laboratoriais demonstraram características comuns às infecções virais, com comprometimento do miocárdio demonstrado pela presença de marcadores comuns dos danos ao coração.

REFERÊNCIAS

- ANGHEBEM, Mauren Isfer; REGO, Fabiane Gomes de Moraes; PICHETH, Geraldo. COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. **A Tempestade do Coronavírus**, v. 52, n. 2, p.154-59. 2020
- ATREYA, Auras R. et al. Acute Myocardial Infarction and Papillary Muscle Rupture in the COVID-19 Era. **JACC: Case Reports**, v. 2, n. 10, p. 1637-1641, 2020.
- BOJKOVA, Denisa et al. SARS-CoV-2 infects and induces cytotoxic effects in human cardiomyocytes. **bioRxiv**, 2020.
- CHEN, Qingxing et al. Cardiovascular manifestations in severe and critical patients with COVID-19. **Clinical cardiology**, v. 43, n. 7, p. 796-802, 2020.





- DE BORBA BATSCHAUER, Anna Paula; JOVITA, Heric Witney. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante. **A Tempestade do Coronavírus**, v. 52, n. 2, p. 138-42, 2020.
- DEMERTZIS, Zachary D. et al. Cardiac sequelae of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical case series. **European Heart Journal-Case Reports**, v. 4, n. FI1, p. 1-6, 2020.
- FERRANTE, Giuseppe et al. Risk factors for myocardial injury and death in patients with COVID-19: insights from a cohort study with chest computed tomography. **Cardiovascular research**, v. 116, n. 14, p. 2239-2246, 2020.
- FLEURY, Marcos Kneip. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **A Tempestade do Coronavírus**, v. 52, n. 2, p. 131-7, 2020.
- GUO, Junyi et al. Coronavirus disease 2019 (covid-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 7, p. e016219, 2020.
- INCIARDI, Riccardo M. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. **European heart journal**, v. 41, n. 19, p. 1821-1829, 2020.
- LAN, Jun et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature**, v. 581, n. 7807, p. 215-220, 2020.
- LONG, Brit et al. Cardiovascular complications in COVID-19. **The American journal of emergency medicine**, 2020.
- MCCULLOUGH, S. Andrew et al. Electrocardiographic findings in coronavirus disease-19: insights on mortality and underlying myocardial processes. **Journal of cardiac failure**, v. 26, n. 7, p. 626-632, 2020.
- MITACCHIONE, Gianfranco et al. Ventricular tachycardia storm management in a COVID-19 patient: a case report. **European Heart Journal-Case Reports**, 2020.
- QIN, Juan-Juan et al. Redefining cardiac biomarkers in predicting mortality of inpatients with COVID-19. **Hypertension**, v. 76, n. 4, p. 1104-1112, 2020.
- RATH, Dominik et al. Impaired cardiac function is associated with mortality in patients with acute COVID-19 infection. **Clinical Research in Cardiology**, v. 109, n. 12, p. 1491-1499, 2020.
- SHI, Shaobo et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA cardiology**, 2020.





- SZEKELY, Yishay et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. **Circulation**, v. 142, n. 4, p. 342-353, 2020.
- WANG, Dawei et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.
- WEI, Jia-Fu et al. Acute myocardial injury is common in patients with covid-19 and impairs their prognosis. **Heart**, 2020.
- WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2020. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 28 fev. 2021.
- ZENG, Jia-Hui et al. Cardiac manifestations of COVID-19 in Shenzhen, China. **Infection**, v. 48, n. 6, p. 861-870, 2020.
- ZHOU, Peng et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.



CAPÍTULO XV

COVID-19: MAIS UM DESAFIO NO DIAGNÓSTICO E MANEJO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS AGUDAS EM CRIANÇAS

Gabriel Melo de Sousa ¹

Antonia Marcia Pereira da Silva ²

Charlene Naiara Ribeiro Machado Campos ³

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ⁴

¹ Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Pós-graduanda em Enfermagem Pediátrica e Neonatal – UNIQ

³ Especialista em Enfermagem Pediátrica e Neonatal – FAMETRO

⁴ Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

As síndromes respiratórias agudas podem ser causadas por infecções bacterianas ou virais, repercutindo com cerca de 25 a 30 % dos óbitos ocorridos em crianças menores de cinco anos. Tais eventos respiratórios têm recebido grande atenção em consequência da pandemia viral causada pelo vírus SARS-CoV-2, desde o final do ano de 2019, com grandes gastos públicos, hospitalares e desenvolvimento de pesquisas. O objetivo desta pesquisa bibliográfica foi realizar uma breve revisão de literatura acerca das infecções respiratórias agudas na infância no contexto pandêmico, com ênfase na COVID-19. O aumento da carga viral, a lesão e perda da função pulmonar, na COVID-19, contribuem para o desenvolvimento de síndromes pulmonares como a IRA e, consequentemente, podem causar a morte dos pacientes. Mecanismos fisiopatológicos, como disfunção endotelial e aumento da atividade plaquetária, facilitam o desenvolvimento de trombos, verificados em exames *post-mortem*. Embora, até o momento, não haja tratamento específico para a COVID-19, a terapêutica consiste no uso de antivirais, agentes imunossuppressores, anticoagulantes e antibióticos. As medidas de prevenção da COVID-19 são imperativas para o controle da pandemia. A recomendação é que seja realizada a frequente higienização das mãos com água e sabão, o uso de álcool em gel a 70%, bem como evitar aglomerações, respeitando o distanciamento e o isolamento social, além da utilização de máscaras. O entendimento clínico dessas enfermidades poderá trazer benefícios ao manejo dos pacientes acometidos e melhor prognóstico, especialmente crianças.

Palavras-chave: Infecções respiratórias agudas. SARS-CoV-2. COVID-19. Pediatria.



1. INTRODUÇÃO

Enfermidades comuns na infância, as síndromes respiratórias agudas podem ser causadas por infecções bacterianas ou virais, repercutindo a nível local e mundial tanto em países subdesenvolvidos quanto em países desenvolvidos. De 25 a 30 % dos óbitos ocorridos em crianças menores de cinco anos foram causadas, principalmente, por infecções respiratórias agudas (IRAs) ou de alguma comorbidade advinda dessas síndromes respiratórias (BENITES et al., 2014). Tais eventos respiratórios têm recebido grande atenção em consequência da pandemia viral causada pelo novo coronavírus, desde o final do ano de 2019, com grande cobertura pelos meios sociais de divulgação, além de enormes gastos públicos, hospitalares e desenvolvimento de pesquisas.

A *coronavirus disease-19* (COVID-19) é uma infecção de fácil disseminação que tem como agente etiológico o vírus SARS-CoV-2, podendo levar a uma síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Descrita em dezembro de 2019, a COVID-19 assumiu caráter pandêmico desde 11 de março de 2020, quando foi decretada pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Em setembro de 2020, foram notificados, no Brasil, 388.901 casos de SRAG devidos ao novo coronavírus, com 9483 hospitalizações entre crianças e adolescentes na faixa etária de 0 a 19 anos no mesmo período (HILLESHEIM et al., 2020).

Muitas infecções respiratórias de caráter viral cursam com sintomas como dores no corpo, dificuldade para respirar, calafrios e febre, sendo esses eventos também presentes em crianças. O vírus SARS-CoV-2 acomete as vias aéreas e mucosas repercutindo com sintomas semelhantes a outras infecções virais e outros sintomas inespecíficos, como febre, rinorreia, tosse, dispneia, vômitos e diarreia (SERRA VALDÉS, 2020).

Diante da gravidade da COVID-19, faz-se necessário o correto diagnóstico diferencial para a condução do manejo apropriado das síndromes respiratórias agudas, especialmente no contexto pandêmico. Nesse contexto, o objetivo desta pesquisa bibliográfica foi realizar uma breve revisão de literatura acerca das infecções respiratórias agudas na infância no contexto pandêmico, com ênfase na COVID-19.





2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica qualitativa, a partir da busca de literatura científica nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e no Banco de Dados em Enfermagem (BDENF), com a utilização de descritores sensíveis para a localização de artigos relacionados às condutas clínicas aplicadas aos portadores de síndromes respiratórias agudas na infância no contexto da COVID-19. Foram incluídos artigos publicados no período de 2016 a 2021, nos idiomas inglês, espanhol e português e disponíveis na íntegra, sendo excluídos teses, monografias e capítulos de livros.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Epidemiologia das infecções respiratórias agudas e COVID-19

De um modo geral, as infecções respiratórias agudas (IRAs) possuem como agentes etiológicos vírus, tais como o vírus sincicial respiratório, o adenovírus, o influenza A, o parainfluenza e, mais recentemente, o SARS-CoV-2. As IRAs afetam, principalmente, crianças e idosos, levando a um grande número de consultas e internações nos diversos níveis de atenção, o que, no Brasil, traz como consequências a superlotação do Sistema Único de Saúde –SUS e o aumento de gastos com recursos humanos e materiais pelo estado (TÉLLEZ CACÍN, 2020).

Segundo a OMS, as IRAs são responsáveis pela morte de cerca de 4,3 milhões de crianças com idade inferior a 5 anos. A pneumonia causa a morte de cerca de 1,2 milhão de crianças anualmente, sendo responsável por 48,7% dos casos de IRA; a bronquiolite responde por 66,3 % (TÉLLEZ CACÍN, 2020).

Como fatores de risco associados às IRAs em crianças, estão a poluição ambiental, a não amamentação, nutrição inadequada, além da falta de imunização adequada para doenças respiratórias. Fatores socioeconômicos, como baixa renda, e estilo de vida dos adultos, como o tabagismo e o alcoolismo, além de comorbidades, podem afetar indiretamente a saúde das crianças e o favorecimento das IRAs (TÉLLEZ CACÍN, 2020).





Em 2009, com a pandemia de influenza causada pelo vírus H1N1, ocorreu uma maior preocupação com as síndromes respiratórias agudas, fato esse que se verificou com a criação de um sistema de vigilância com a intenção de notificar comorbidades respiratórias no Brasil. Assim, quadros gripais com febre, tosse ou dor de garganta, dispneia e baixa saturação de oxigênio, passaram a ser registrados no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) (SILVA; MAIA, 2020).

A maioria dos casos de infecção por SARS-CoV-2 são assintomáticas ou com poucos sintomas. Porém, cerca de 20% dos casos confirmados necessitam de internações hospitalares e, desses, 25 % precisaram de unidade de terapia intensiva, números que podem variar de acordo com as características regionais, como o perfil etário da população e de comorbidades que favorecem o desenvolvimento da síndrome respiratória aguda grave, repercutindo no aumento de internações hospitalares (NASCIMENTO et al., 2021).

Populações em vulnerabilidade social estão mais expostas a fatores de riscos para o desenvolvimento e o agravamento de síndromes respiratórias agudas de diferentes etiologias. Assim, a vigilância epidemiológica durante a pandemia de COVID-19 é fundamental para a correta detecção de casos principalmente em países em desenvolvimento, onde a letalidade pode ser alta, uma vez que existe carência de acesso aos sistemas de saúde (ORELLANA, 2021).

3.2. A *coronauírus disease-19 (COVID-19)*

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2 é consequência da ligação viral com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), os quais estão presentes diferentes órgãos, como rins, intestino delgado e pâncreas - nas células beta pancreáticas, além dos pulmões (RUBINO et al., 2020). Assim, a ECA2, componente do sistema renina-angiotensina-aldosterona, atua como receptor para a entrada do SARS-CoV-2 nas células, que poderá culminar em hiperinflamação e insuficiência respiratória aguda (BORNSTEIN et al., 2020; PERIC; STULNIG, 2020).

Atualmente, sabe-se que a internalização do SARS-CoV-2 se dá a partir da ligação da glicoproteína S, presente na superfície do vírus, à ECA2, presente nas células (SINGH





et al.,2020). No entanto, estudos adicionais precisam ser efetuados para a descoberta de outros possíveis receptores.

A infecção por SARS-CoV-2 acarreta a liberação desordenada de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL's), a exemplo das IL-1 β , IL-10, IL-4, o interferon- γ e fatores de necrose tumoral (TNF- α) (AZAR et al.,2020; PAL; BHADADA, 2020; BARBER, 2020). Na fase avançada da infecção, ocorre a chamada hipercitocinemia ou “tempestade de citocinas”, com a elevação dos principais marcadores inflamatórios (troponina, pró-BNT, D-dímeros e as interleucinas acima mencionadas), levando a complicações, dentre elas, a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), o choque, a insuficiência de múltiplos órgãos, que pode culminar em falência múltipla e, por vezes, óbito (ERENER, 2020; KUMAR et al.,2020)

Os níveis de interleucina-6 (IL-6), de proteína C reativa e a atividade de coagulação aumentada, marcada por concentrações mais altas de d-dímero, possuem protagonismo no agravamento da COVID-19 (HUSSAIN, et al., 2020; BOUHANICK et al.,2020). Com a desregulação do sistema imunológico, a COVID-19 acaba por trazer complicações severas aos pulmões e outros órgãos, implicando em uma menor responsividade linfocitária e ocasionando uma queda na quantidade de células da primeira linha de defesa (MARCW et al., 2020).

A ocorrência de eventos como a hipercitocinemia, acarreta várias manifestações clínicas, como náuseas, febre, tosse seca, cefaleia e redução no nível de consciência, antecedendo um quadro de fibrose pulmonar (AZAR et al., 2020; ERENER, 2020). Esse quadro clínico está relacionado com aumento da carga viral, lesão e perda da função pulmonar, o que contribui para o desenvolvimento de síndromes pulmonares como a IRA, e, conseqüentemente, podendo causar, a morte dos pacientes. Mecanismos fisiopatológicos, como disfunção endotelial e aumento da atividade plaquetária, facilitam o desenvolvimento de trombos, como preconizado pela tríade de Virchow (HUSSAIN, et al., 2020). A histologia pulmonar *post-mortem* da infecção por SARS-CoV-2 é caracterizada pela presença de micro e macro trombos, além de lesões vasculares que podem desencadear diversas complicações (CUSCHIERI et al.,2020; LIM et al., 2020).





3.3. Prevenção da COVID-19 e perspectivas farmacológicas

As medidas de prevenção da COVID-19 são imperativas para o controle da pandemia. Mundialmente, a recomendação é seja realizada a frequente higienização das mãos com água e sabão, o uso de álcool em gel a 70%, bem como evitar aglomerações, respeitando o distanciamento e o isolamento social, além da utilização de máscaras. Além disso, manter um estilo de vida saudável com uma alimentação adequada, carga de sono satisfatória, e exercícios físicos para a promoção da saúde também são medidas importantes (SBPT, 2020).

Até o presente momento, não existem fármacos específicos para o combate ao SARS-CoV-2, embora, recentemente, o antiviral remdesevir tenha sido aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso nos Estados Unidos (FDA, 2020).

Assim, o tratamento da COVID-19 é pautado no uso antivirais, com a função de coibir a replicação viral e a chegada a fase inflamatória, agentes imunossupressores, para inibir a resposta imunológica exagerada, anticoagulantes, coibindo os eventos trombóticos decorrentes da lesão endotelial ocasionada por fenômenos inflamatórios, e antibióticos (EL KIK, 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto pandêmico atual, cientistas do mundo inteiro vêm buscando promover formas de estabelecer protocolos e relações entre a COVID-19 e as IRAs. O entendimento clínico dessas enfermidades poderá trazer benefícios ao manejo dos pacientes acometidos e melhor prognóstico, especialmente crianças.

O controle da pandemia por COVID-19 e a prevenção dessa infecção depende da união da sociedade civil e agentes públicos e privados com a adoção de medidas como a vacinação, o desenvolvimento de protocolos baseados na medicina de evidências e uma educação da população para as medidas protetivas individuais e coletivas.





AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus e aos nossos pais e mães pelo apoio na produção científica em meio a um contexto de pandemia. Além disso, agradecemos também à Professora Dra. Tatiana Bachur pelos textos orientados, seu desprendimento em ajudar os discentes, além do incentivo e ajuda pela oportunidade de enriquecimento curricular e profissional.

REFERÊNCIAS

- AZAR, W. S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 21, n. 4, p. 451-463, 2020.
- BARBER, T. M. COVID-19 and Diabetes Mellitus: implications for prognosis and clinical management. **Expert Review of Endocrinology & Metabolism**, v. 15, n. 4, p. 227-236, 2020.
- BENITES, Eliana CA et al. Infecções respiratórias virais agudas em pacientes pediátricos com câncer em tratamento quimioterápico. **Jornal de Pediatria**, v. 90, n. 4, p. 370-376, 2014.
- BORNSTEIN, S. R. et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 8, n. 6, p. 546-550, 2020.
- BOUHANICK, B. et al. French society of pharmacology, therapeutics (SFPT). **Diabetes and COVID-19. Therapie**, v. 75, n. 4, p. 327-333, 2020.
- CUSCHIERI, S.; GRECH, S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 34, n. 9, p. 107637, 2020.
- EL KIK, C. Z. Combinação de medicamentos é a nova arma contra COVID-19. **Boletim P&D**, v. 3, n. 6, p. 5-6, 2020.
- FOOD NA DRUG ADMINISTRATION. FDA's approval of Veklury (remdesivir) for the treatment of COVID-19—The Science of Safety and Effectiveness. Disponível em: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fdas-approval-veklury-remdesivir-treatment-covid-19-science-safety-and-effectiveness> . Acesso em: 18 mar. 2021.
- HILLESHEIM, D. et al. Síndrome respiratória aguda grave por COVID-19 em crianças e adolescentes no Brasil: perfil dos óbitos e letalidade hospitalar até a 38ª Semana





- Epidemiológica de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2020644, 2020.
- HUSSAIN, A. et al. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. **Diabetes research and clinical practice**, v. 162, p. 108142, 2020.
- LIM, S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 17, n. 1, p. 11-30, 2021.
- NASCIMENTO, Jorge Henrique Paiter et al. COVID-19 e injúria miocárdica em UTI brasileira: alta incidência e maior risco de mortalidade intra-hospitalar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 2, p. 275-282, 2021.
- ORELLANA, Jesem Douglas Yamall et al. Excesso de mortes durante a pandemia de COVID-19: subnotificação e desigualdades regionais no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, p. e00259120, 2021.
- PAL, R.; BHADADA, S. K. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 4, p. 513-517, 2020.
- PERIC, S.; STULNIG, T. M. Diabetes and COVID-19: Disease—Management—People. **Wiener Klinische Wochenschrift**, v. 132, p. 356-361, 2020.
- RUBINO, F et al. New-onset diabetes in COVID-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 8, p. 789-790, 2020.
- SERRA VALDÉS, Miguel Ángel. Infecção respiratória aguda devido a COVID-19: uma ameaça óbvia. **Revista Habanera de Ciências Médicas**, v. 19, n. 1 p. 1-5, 2020.
- SINGH, A. K. et al. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, p. 303-310, 2020.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Orientações da OMS par aprevenção da COVID-19. Disponível em: <http://www.sbpt.org.br/portal/covid-19-oms/> . Acesso em: 18 mar. 2021.
- TÉLLEZ CACÍN, Bárbara del Rosario et al. Caracterización del comportamiento de las infecciones respiratorias agudas. Provincia Cienfuegos. Primer trimestre 2020. **MediSur**, v. 18, n. 5, p. 821-834, 2020.





CAPÍTULO XVI

DENGUE E COVID-19: DESAFIO DIAGNÓSTICO NO CENÁRIO DA PANDEMIA PELO SARS-COV-2

Jessica Araújo Cavalcante ¹

Aline Lourenço Cordeiro ²

Marcela Maria Cavalcanti Lira ³

Humberto Lucca Andrade Moreira ¹

Pollyana Yuri Salles Suguinoshita ⁴

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ⁵

¹ Acadêmico(a) do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

³ Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Católica de Pernambuco – UNICAP

⁴ Acadêmico do curso de Medicina da Universidad Central Del Paraguay

⁵ Professora Doutora do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A rápida disseminação do vírus SARS-CoV-2 é responsável pela possibilidade iminente de colapso dos serviços de saúde, visto que previamente a instalação dessa pandemia, o Brasil já apresentava deficiência em lidar com a epidemia de dengue no país. O presente estudo teve como objetivo identificar os desafios no diagnóstico diferencial entre dengue e COVID-19 no vigente cenário pandêmico brasileiro. Para esta pesquisa bibliográfica, foram utilizadas as bases de dados MEDLINE e LILACS, com buscas por artigos científicos na temática de estudo através do uso dos descritores “dengue”, “coronavirus infections”, “pandemics” e “Brazil”. Além disso, foram coletados dados no site da Organização Mundial da Saúde (OMS), do Ministério da Saúde do Brasil, DATASUS, dentre outros. Ocorreu aumento no número de casos de dengue nas primeiras semanas de 2020 comparado ao mesmo período do ano anterior. Entretanto, observa-se que a partir de março deste mesmo ano, houve uma grande redução no número de notificações de casos de dengue em relação ao ano de 2019, período esse em que foram intensificadas as ações contra a COVID-19 no país. Diante dos resultados, é possível identificar que os protocolos de saúde para conter a pandemia por COVID-19 tiveram influência direta na notificação e condutas de dengue no país.

Palavras-chave: Dengue. COVID-19. Diagnóstico. Pandemia. Brasil.

1. INTRODUÇÃO

No ano de 2020, uma nova doença passou a acometer a saúde de milhões de indivíduos em escala global. A *coronavirus disease-19*, ou COVID-19, causada pelo novo



coronavírus, denominado de SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), embora tenha manifestado seus primeiros casos em novembro de 2019, na cidade chinesa de Wuhan, passou a rapidamente se proliferar por todo o globo, causando a pandemia do novo coronavírus, que se configurou como uma emergência de saúde pública em todas as nações (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

No Brasil, as condições inadequadas de moradia e saneamento, os indicadores socioeconômicos reduzidos que são refletidos na baixa qualidade de vida da maioria da população, juntamente com a presença de doenças crônicas, que são fatores de risco para a COVID-19, ampliam as dificultam das estratégias de enfrentamento da doença (MASCARENHAS *et al.*, 2020).

Além da epidemia de COVID-19, o Brasil enfrenta também epidemias sazonais de dengue. A temporada de chuvas e as falhas ações de controle do vetor contribuem para o aumento de casos nesse período. Situação semelhante é percebida com doenças respiratórias que também apresentam um padrão de sazonalidade no outono e no inverno. Com a sobreposição desses agravos, os serviços do Sistema Único de Saúde (SUS), que já apresentavam deficiências no atendimento, necessitaram se adaptar rapidamente para melhorar sua estrutura física, comprar equipamentos e insumos, construir hospitais de campanha, capacitar os profissionais e expandir a capacidade de testagem. Porém, o impacto da COVID-19 no sistema público de saúde é marcado pela elevada internação hospitalar, pelo esgotamento da oferta de leitos de terapia intensiva e pela falta de ventiladores pulmonares (MASCARENHAS *et al.*, 2020).

Os gastos inesperados usados na implementação da prevenção e controle da COVID-19 colocou o Brasil em um cenário perigoso quanto a questão de financiamento, tanto por afetar economicamente todos os níveis sociais, como também por aumentar os gastos do sistema de saúde já cronicamente debilitado (MASCARENHAS *et al.*, 2020).

Além disso, os cenários epidemiológicos complexos que países tropicais subdesenvolvidos como o Brasil enfrentam, trazem outro ponto de preocupação quando afetam os programas de controle de doenças endêmicas. O impacto nos sistemas de vigilância de doenças já conhecidas por afetar profundamente o território nacional, é danoso ao exaurir os sistemas já vigentes e, com isso, prejudicar extremamente os aspectos de investigação e informe dos casos, que perdem a





oportunidade de acontecer no tempo hábil para a ocorrência das ações necessárias (DANTES *et al.*, 2020).

Em 2020, a Organização Panamericana de Saúde (PAHO) emitiu um alerta sobre uma tendência no crescimento dos casos de dengue em comparação ao ano de 2019, como reflexo da diminuição na notificação e confirmação dos casos registrados que começaram a apresentar problemas juntamente com o crescimento das notificações dos casos de COVID-19 (DANTES *et al.*, 2020).

Porém, o fortalecimento da infraestrutura de diagnóstico reaparece como uma oportunidade para os laboratórios nacionais de referência. Além disso, o compartilhamento de informações epidemiológicas de diferentes países permite a colaboração entre instituições de saúde, acadêmicas e científicas na elaboração de cenários epidemiológicos futuros. O medo do contágio pela COVID-19 está dificultando as pessoas com arboviroses, caracterizadas pela transmissão por artrópodes, a procurar atendimento, o que pode levar a um aumento dos casos graves e interromper a operação de programas de controle de vetores devido à relutância dos residentes em abrir suas portas para os profissionais da saúde. Promover a intensa participação da comunidade junto com a incorporação de inovações duradouras no controle de vetores oferece novas oportunidades de controle. A pandemia pelo SARS-CoV-2 oferece desafios e oportunidades que devem estimular comportamentos positivos, mudar e estimular ações de autocuidado mais permanentes (DANTÉS *et al.*, 2020)

Portanto, a presente pesquisa tem como objetivo revisar, na literatura científica, estudos e publicações recentes sobre a dengue, como doença tropical negligenciada, e a COVID-19, em território brasileiro, correlacionando a clínica de ambas, bem como as dificuldades em se realizar um diagnóstico diferencial perante o cenário atual de pandemia e, portanto, de subnotificações de dengue ou de supranotificações de COVID-19, ou vice-versa.

O presente trabalho teve como objetivo identificar os desafios no diagnóstico diferencial entre dengue e COVID-19 no vigente cenário pandêmico brasileiro.





2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) com os descritores cadastrados no *Medical Subject Headings* (MeSH) “dengue”, “coronavirus infections”, “pandemics” e “Brazil”, correspondentes aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Além disso, foram coletados artigos pertinentes ao tema no Google Acadêmico. Foram selecionados estudos de acordo com os seguintes critérios de inclusão: artigos originais, disponíveis na íntegra, publicados entre 2016 e 2021 em português, inglês ou espanhol. Excluíram-se os estudos que fugiam ao tema e os indisponíveis na íntegra. Algumas informações foram coletadas no site da Organização Mundial da Saúde (OMS), do Ministério da Saúde do Brasil, da Secretária de Saúde da Bahia, do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) e do Instituto de Tecnologias em Imunobiológicos da Fundação Oswaldo Cruz (BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ), com alguns dados coletados diretamente do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Dengue

A dengue é uma doença viral transmitida por mosquitos que se disseminou rapidamente em todas as regiões do mundo nos últimos anos. O vírus da dengue é transmitido por mosquitos fêmeas principalmente da espécie *Aedes aegypti* e, em menor grau, *Aedes albopictus*. Esses mosquitos também são vetores dos vírus que causam a chikungunya, a febre amarela e a zika. A dengue está presente em todos os trópicos, com risco local influenciado por chuvas, temperatura, umidade relativa e rápida urbanização não planejada (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

A infecção pelo vírus da dengue causa uma sintomatologia que varia de febre leve a quadros hemorrágicos, embora cerca de 70% dos acometidos sejam assintomáticos. Essa doença é caracterizada por sintomas considerados típicos se aparecerem em conjunto no indivíduo, são eles: febre de até 40°C, cefaleia de forte intensidade, acompanhada de dor retro-orbitária, fotofobia, artralgias, astenia, náuseas





e vômitos, com *rash* cutâneo com aparecimento típico após 3 dias do início da febre. Pode ocorrer, também, a piora do quadro clínico do indivíduo, em que este pode apresentar hemorragia e trombocitopenia com plaquetas < 100.000 , sendo considerados sinais de gravidade, por isso a importância de um diagnóstico precoce (MULLER; DEPELSENAIRE; YOUNG, 2017).

Embora a dengue apresente sintomas característicos, no início da infecção, a doença simula um quadro gripal, uma vez que apresenta febre moderada, acompanhada de adinamia e cefaleia, sendo esse um dos motivos que retardam o tratamento, além da diversidade de sintomas que cada pessoa acometida pode apresentar (MULLER; DEPELSENAIRE; YOUNG, 2017; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

Diante de um quadro clínico amplo como o apresentado, é importante que ocorram exames, inclusive laboratoriais, que auxiliem a equipe médica no diagnóstico e conduta adequados. O teste do laço, se positivo, ajuda a diferenciar a dengue das outras arboviroses e doenças virais, em relação ao laboratório, pacientes com essa comorbidade apresentam leucopenia, plaquetopenia, acompanhada por aumento dos níveis de hematócrito, que são inespecíficos, mas auxiliam na avaliação de gravidade e diagnóstico (MULLER; DEPELSENAIRE; YOUNG, 2017).

A confirmação diagnosticada pode ser feita com a clínica suspeita, associada a exames laboratoriais compatíveis, além da identificação de anticorpos específicos para o vírus da dengue (MULLER; DEPELSENAIRE; YOUNG, 2017).

3.2. COVID-19

A *coronavirus infection-19* (COVID-19), detectada no final de 2019 na China, é uma doença infecciosa causada por um coronavírus recém-descoberto, o SARS-CoV-2 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021). A maioria das pessoas infectadas com o vírus da COVID-19 apresenta insuficiência respiratória leve a moderada e se recupera sem a necessidade de tratamento ventilatório invasivo. No entanto, idosos e portadores de doenças crônicas e comorbidades, à exemplo: cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias e câncer, tem maior probabilidade de desenvolver o quadro grave da doença, o qual se caracteriza por uma Síndrome Respiratória Aguda Grave, que





necessita de intervenção hospitalar, muitas vezes invasiva (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

O vírus da COVID-19 se espalha principalmente por meio de gotículas de saliva ou de secreção nasal quando uma pessoa infectada tosse ou espirra, então é importante que seja praticada a etiqueta respiratória (por exemplo, tossir com o cotovelo flexionado) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021). Geralmente, os pacientes sintomáticos cursam com febre maior ou igual a 37°C, tosse, dispneia, mialgia, fadiga, adinamia, sintomas respiratórios superiores e gastrointestinais, dentre outros, ou seja, são sinais e sintomas inespecíficos, os quais podem ser confundidos com outros quadros infecciosos, inclusive com o de dengue. Os casos mais graves, que poderiam culminar com choque séptico e falência respiratória, acometem, principalmente, enfermos com comorbidades pré-existentes (XAVIER *et al.*, 2020; SECRETÁRIA DA SAÚDE DA BAHIA, 2021).

O diagnóstico de COVID-19 é basicamente clínico, com a análise dos sinais e dos sintomas, no entanto, devido ao caráter inespecífico de muitos quadros iniciais, faz-se importante que haja a complementação diagnóstica com exames laboratoriais, tais como: o hemograma - o qual poderá evidenciar redução da hemoglobina em até 50%, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) em até 85% e linfopenia -; o marcador de inflamação proteína-C reativa (PCR) poderá estar aumentado em até 93% acima do seu valor basal; a albumina sérica poderá estar diminuída em até 98%; os indicadores de comprometimento hepáticos alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) poderão estar aumentados em até 37% e a lactato desidrogenase (LDH) em até 12%, dentre outras alterações (XAVIER *et al.*, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2020).

Em relação aos testes de detecção do vírus, o RT-PCR, teste molecular, é considerado o exame padrão-ouro na confirmação diagnóstica. Ele consiste na detecção de ácido nucleico (RNA) viral, com as amostras utilizadas para as análises sendo provenientes de: escarro, *swabs* nasais e orofaríngeos, secreção traqueal e lavagem broncoalveolar – em pacientes graves - (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020; LI *et al.*, 2020). Além disso, existem os testes sorológicos rápidos, que identificam a





presença de anticorpos - as imunoglobulinas IgM e IgG - contra os antígenos do vírus, em até 20 minutos (BIO-MAGUINHOS/FIOCRUZ, 2020).

Segundo o DATASUS, até 09 de março de 2021, o Brasil apresentava, mais de onze milhões de casos confirmados de COVID-19 formalmente notificados.

3.3. Diagnóstico diferencial entre dengue e COVID-19 no contexto da pandemia pelo SARS-CoV-2

A COVID-19 modificou consideravelmente os protocolos de cuidado em saúde; enquanto na dengue, o recomendado é que os indivíduos se apresentem precocemente às unidades de saúde mais próximas, naquela, a indicação é que os enfermos busquem o sistema de saúde apenas em caso de comprometimento respiratório agudo, com risco iminente à vida (DANTÉS *et al.*, 2020; MAGALHÃES *et al.*, 2020).

A diminuição da incidência de dengue a partir da décima semana epidemiológica em 2020 pode estar relacionada à diminuição da mobilidade social como um resultado das medidas de controle da epidemia de COVID-19. Medidas de distanciamento e isolamento social adotadas após os primeiros casos podem ter alterado os padrões de dispersão do vírus da dengue no Estado de São Paulo. É necessário realizar estudos aprofundados considerando dados de mobilidade urbana e evolução da frequência de casos de dengue durante e após o período da pandemia por COVID-19. A experiência atual oferece uma oportunidade valiosa para testar hipóteses como essa e, potencialmente, melhorar as estratégias de controle da dengue no país (LORENZ *et al.*, 2020).

Durantes os oito primeiros meses de 2020 houve um incremento de 29,51% nos casos de dengue notificados no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) em comparação aos anos de 2017 e 2019, com o aumento da mortalidade em mais de 14% (DIAS *et al.*, 2020; LEANDRO *et al.*, 2020)

Segundo a Secretária de Saúde do Estado do Paraná, houve um aumento considerável dos casos de dengue notificados, principalmente a partir de abril de 2020, em comparação ao mesmo período no ano de 2019. Nota-se que o incremento de casos ocorreu no primeiro pico da pandemia no Brasil (SILVA *et al.*, 2020).





Contudo, a partir de março, período em que foram intensificadas as ações contra a COVID-19 no Brasil (CONASS, 2020), ocorreu uma diminuição considerável no número de notificações em relação a 2019 (LEANDRO *et al.*, 2020).

Entretanto, nem todos os casos de internação e óbito por dengue ou por COVID-19 que acontecem no Brasil são notificados no SIH-SUS, devido a subnotificação ou a notificação tardia. Além disso, existe a possibilidade dos sintomas iniciais da COVID-19, os quais costumam ser inespecíficos, serem erroneamente diagnosticados como dengue e assim, atrapalharem a política de isolamento social ou ainda um quadro de dengue ser confundido com COVID-19 e não ocorrer a correta terapia hidrolítica levando o indivíduo ao óbito, bem como ainda ser possível a infecção simultânea por ambas as doenças citadas acima, com a notificação de apenas uma delas (DIAS *et al.*, 2020). Portanto, é importante identificar pacientes assintomáticos com COVID-19. Como esses pacientes são assintomáticos, apenas o monitoramento cuidadoso do curso natural da história natural da doença pode identificá-los (LAI *et al.*, 2020).

Alguns países já imaginavam que haveria a coexistência de ambas as infecções, visto que os períodos chuvosos, nos quais os casos de dengue aumentam, coincidiram com os picos de contaminação pelo SARS-CoV-2, principalmente nos países localizados entre as zonas tropicais do planeta terra (HAQQI *et al.*, 2020)

Nesse contexto, a Atenção Primária à Saúde (APS), por estar mais próxima das comunidades e dos grupos familiares, deve exercer um papel essencial no aconselhamento familiar em relação ao distanciamento social, no direcionamento das equipes multidisciplinares e no combate direto ao *Aedes aegypti* (SOEIRO *et al.*, 2020).

Além disso, é extremamente importante que os profissionais de saúde e as autoridades governamentais de saúde estejam cientes dos riscos associados à ocorrência concomitante de ambas as doenças mencionadas, e implementar planos para conduzir vigilância epidemiológica e tomar ações necessárias para mitigar a pressão sobre as unidades de saúde (ROSÁRIO; SIQUEIRA, 2020; KURIZKY *et al.*, 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível observar a interferência das regulamentações sanitárias brasileiras preventivas contra a COVID-19 na condução dos casos de dengue, entretanto, é válido





salientar a necessidade desse protocolo como forma de conter os números de casos no cenário pandêmico. Além dessas novas medidas de prevenção, a superlotação do sistema público de saúde também é responsável pela subnotificação dos casos de dengue. Tal cenário pandêmico impediu, inclusive, a ocorrência de visitas domiciliares realizadas pelos agentes comunitários no controle da dengue, contribuindo, assim, para o aumento de criadouros de água parada e a reprodução do inseto *Aedes aegypti*. Dessa forma, torna-se de grande valia executar a estruturação de políticas públicas efetivas, com a finalidade de priorizar o saneamento básico, o uso racional de inseticidas e a implementação de planos para conduzir a vigilância epidemiológica pelas autoridades governamentais de saúde.

Ademais, podem ocorrer erros no diagnóstico diferencial entre dengue e COVID-19, visto que pacientes com sintomas variáveis e inespecíficos no início da infecção por COVID-19 podem, equivocadamente, ser diagnosticados com dengue, o que implica no tratamento e na condução da infecção como tal, oferecendo riscos ao isolamento social, uma vez que o paciente diagnosticado como tendo dengue não irá manter-se em isolamento. Assim, torna-se imperativo a conduta médica considerar a possível sobreposição de infecções e orientar o paciente quanto às medidas relativas ao isolamento social, necessárias e obrigatórias para conter a transmissão da COVID-19, até que haja comprovação laboratorial que permita identificar a ou as infecções presentes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Dra. Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur pelo incentivo e apoio à pesquisa científica e à Editora Ampla pela oportunidade de produzir ciência em meio aos casos da segunda onda da COVID-19 no Brasil.

REFERÊNCIAS

BICUDO, N., BICUDO, E., COSTA, J. D. *et al.* Co-infection of SARS-CoV-2 and dengue virus: a clinical challenge. **Braz J Infect Dis**, Salvador, v. 24, n. 5, p. 452-454, Oct. 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2020.07.008>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702020000500452&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 10 Mar. 2021.





- CARDOSO, Janine. Entre campanhas, notícias e direitos: os laços entre comunicação e SUS numa trajetória de pesquisa. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde**, v. 14, n. 4, 2020. Doi: <https://doi.org/10.29397/reciis.v14i4.2263>. Disponível em: <https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/2263>. Acesso em: 08 mar. 2021.
- CONASS. Painel CONASS/Covid-19. Brasil, 2021. Disponível em: <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/>. Acesso em: 09 mar. 2021.
- LAI, C-C., LIU, Y. H., WANG, C-Y. *et al.* Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths, **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 53, n. 3, p. 404-412, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173241/>. Acesso em: 07 mar. 2021.
- DANTÉS, H. G., MANRIQUE-SAIDE, P., VAZQUEZ-PROKOPEC, G. *et al.* Prevention and control of Aedes transmitted infections in the post-pandemic scenario of COVID-19: challenges and opportunities for the region of the Americas. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 115, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1590/0074-02760200284>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762020000100851&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 09 mar. 2021.
- DATASUS. Covid-19 – Painel Coronavírus. Brasil, 2021. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 09 mar. 2021.
- DIAS, N. L. C., FACCINI-MARTÍNEZ, Á. A., OLIVEIRA, S. Analysis of hospitalizations and mortality from febrile, infectious, and parasitic diseases during the COVID-19 pandemic in Brazil. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 4, 7 Dec. 2020. Doi: <https://doi.org/10.31005/iajmh.v4i.173>. Disponível em: <https://www.iajmh.com/iajmh/article/view/173>. Acesso em: 08 mar. 2021.
- BIO-MANGUINHOS/FIOCRUZ. TR covid-19 (IgM – IgG): Teste rápido para triagem qualitativa para detecção de anticorpos para vírus SARS-CoV-2. 2021. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/produtos/reativos/testes-rapidos/tr-covid-19-igm-igg>. Acesso em: 08 mar. 2021.
- HAQQI, A., AWAN, U. A., ALI, M. *et al.* COVID – 19 and dengue virus co-epidemics in Pakistan: A dangerous combination for overburdened Healthcare system. **J Med Virol**, v. 93, n. 1, p. 80-82, 10 jun. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26144>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32510175/>. Acesso em: 08 mar. 2021.



- KURIZKY, P.S., CERQUEIRA, S. R. P. S., CUNHA, D. V. *et al.* The challenge of concomitant infections in the coronavirus disease 2019 pandemic era: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in a patient with chronic Chagas disease and dimorphic leprosy. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 53, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0504-2020>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822020000100724&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 08 mar. 2021.
- LEANDRO, C. dos S., BARROS, F. B. de, CÂNDIDO, E. L., AZEVEDO, F. R. de. Reduction of dengue incidence in Brazil in 2020: control or sub notification of cases due to COVID-19?. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.10442>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10442>. Acesso em: 09 mar. 2021.
- LONG-QUAN, L., HUANG, T., WANG, Y-Q. *et al.* 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. **J Med Virol**, v. 92, p. 577-583, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25757>. Acesso em 08. Mar 2021.
- LORENZ, C., BOCEWICZ, A. C. D., MARQUES C. C. A. *et al.* Have measures against COVID-19 helped to reduce dengue cases in Brazil? **Travel Med Infect Dis**, v. 37, sep-out 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101827>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745594/>. Acesso em 08 mar. 2021.
- MAGALHÃES, T., CHALEGRE K. D. M., BRAGA C., FOY B.D. The Endless Challenges of Arboviral Diseases in Brazil. **Trop Med Infect Dis**, v. 9, mai. 2020. Doi: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5020075>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32397512/>. Acesso em: 08 mar. 2021.
- MASCARENHAS, M. D. M., BATISTA, F. M. A., RODRIGUES, M. T. P. *et al.* Ocorrência simultânea de COVID-19 e dengue: o que os dados revelam? **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 6, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00126520>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000600501&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 08 mar. 2021.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Recomendações aos agentes de combate a endemias (ACE) para adequação das ações de vigilância e controle de zoonoses frente à atual situação epidemiológica referente ao coronavírus (Covid-19). Brasília, 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1087532>. Acesso em: 09 de mar. 2021.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance. 19 mar. 2020.



Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>. Acesso em 09 mar. 2021.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD / ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Actualización Epidemiológica: Dengue en el contexto de COVID-19 - 3 de diciembre de 2020, Washington, 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-dengue-contexto-covid-19-3-diciembre-2020>. Acesso em: 08 mar. 2021.

PONTE, R. L., BRITO, B. B., SILVA, F. A. F. *et al.* Coinfection by SARS-CoV-2 and dengue virus in a dual viral circulation setting. **Travel Med Infect Dis**, v. 37, sep-oct 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101862>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858249/>. Acesso em 08 mar. 2021.

ROSÁRIO, Mateus Santana; SIQUEIRA, Isadora Cristina. Concerns about COVID-19 and arboviral (chikungunya, dengue, zika) concurrent outbreaks. **Braz J Infect Dis**, Salvador, v. 24, n. 6, p. 583-584, Dec. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.08.008>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702020000600583&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 09 mar. 2021.

SECRETARIA DE SAÚDE DA BAHIA. Covid-19 (Novo Coronavírus). Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/temasdesaude/coronavirus/>. Acesso em: 09 mar. 2021.

SILVA, J. F., MÉLO, T. R., BUENO, R. E. *et al.* Vigilância epidemiológica dos casos e da incidência da dengue no litoral paranaense durante pandemia de COVID-19. **Saúde e meio ambiente: revista interdisciplinar**, v. 9, n.1, p. 105-106, 1 dez. 2020. Doi: <https://doi.org/10.24302/sma.v9iSupl.1.3378>. Disponível em: <https://www.periodicos.unc.br/index.php/sma/article/view/3378>. Acesso em: 08 mar. 2021.

SOEIRO, R. E., BEDRIKOW, R., RAMALHO, B. D. S. *et al.* Atenção Primária à Saúde e a pandemia de COVID-19: reflexão para a prática. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 3, Apr. 2020. Doi: <https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.83>. Disponível em: <https://www.iajmh.com/iajmh/article/view/83>. Acesso em: 08 mar. 2021.



CAPÍTULO XVII

IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 NA EPIDEMIOLOGIA DAS PRINCIPAIS DOENÇAS INFECCIOSAS NO BRASIL

Fernando Almeida Costa ¹
Ana Carolina Aguiar Estevam ¹
Sabryna Brito Oliveira ²

¹ Graduando (a) em Enfermagem. Centro do Centro Universitário Metodista Izabela Hendrix – Belo Horizonte – MG

² Biomédica. Doutora em Microbiologia. Professora do Centro Universitário Metodista Izabela Hendrix – Belo Horizonte - MG.

RESUMO

Objetivo: Conhecer a incidência de casos das principais doenças infecciosas que acometem o Brasil entre os anos de 2017 a 2019 e avaliar o impacto da Covid-19 na epidemiologia dessas doenças em 2020. **Método:** Trata-se de um estudo observacional, analítico e seccional que buscou correlacionar a incidência das principais doenças infecciosas no Brasil antes e durante a pandemia de SARS-CoV-2. **Resultados:** Observou-se que a incidência de dengue, hanseníase, hepatite C e tuberculose tiveram uma queda significativa no ano de 2020 se comparado aos três anos anteriores, podendo significar uma real diminuição dos casos, como também subnotificação dos casos. **Conclusão:** Acreditamos que o período pandêmico pode ter mascarado a realidade da epidemiologia dessas doenças no último ano, seja por subnotificação dos casos, por falhas na triagem dos pacientes e até mesmo por baixa procura dos serviços de saúde da população acometida por outras doenças que não a Covid-19.

Palavras-chave: Inquérito Epidemiológico. Doença de Notificação Compulsória. Doença Infectocontagiosa. Infecções por Coronavírus.

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi registrado um surto de pneumonia viral na província de Hubei, cidade de Wuhan, China. Na ocasião foi descoberto um novo vírus, o SARS-CoV-2 (do inglês, *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). O que inicialmente começou como um surto, logo tomou dimensões globais e, dada sua sintomatologia distinta e velocidade de propagação, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a doença do coronavírus 2019, ou a Covid-19 como ficou mais conhecida, como uma pandemia em março de 2020 (HARAPAN et al, 2020; SOHRABI et al, 2020; WHO, 2020).



O Brasil foi o primeiro país da América Latina a registrar casos da doença, em fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo. Ainda em São Paulo, menos de um mês depois, foram registrados os dois primeiros casos de transmissão local, e poucos dias depois foram relatados casos de transmissão comunitária da COVID-19 nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia. Desde então, o número de casos de COVID-19 tem crescido continuamente no Brasil, ultrapassando a marca de 11 milhões de casos confirmados e quase 280 mil mortes até o momento (BRASIL, 2020).

Somado aos casos da Covid-19, o Brasil ainda enfrenta o desafio de reduzir a mortalidade e morbidade de outras doenças de Notificação Compulsória de importância epidemiológica. A portaria Nº 264 do Ministério da Saúde lista quase 50 doenças/agravs que impactam negativamente a Saúde Pública do país. Nos últimos cinco anos destacaram-se aquelas cujo número de novos casos e morbimortalidade ainda é um grande desafio para a saúde pública no Brasil, sendo as principais: Dengue, Hanseníase, Hepatites Virais, Tuberculose e a Covid-19.

As notificações de doenças infecciosas são medidas importantes para o controle das mesmas, uma vez que permite aos profissionais de saúde investigar a etiologia, possíveis contatos e melhor manejo do paciente, além de permitir traçar medidas afim de frear a disseminação dos agentes infecciosos (COREN-GO, 2014).

O objetivo desse trabalho foi conhecer a incidência de casos das principais doenças infecciosas que acometem o Brasil entre os anos de 2017 a 2019, e avaliar o impacto da Covid-19 na epidemiologia dessas doenças em 2020.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, analítico e seccional que buscou correlacionar a incidência das principais doenças infecciosas no Brasil antes e durante a pandemia do coronavírus.

Foram selecionadas para o estudo as doenças infecciosas com a maior relevância epidemiológica no país na última década, todas listadas pelo Ministério da Saúde como afecções de notificação compulsória (BRASIL, 2020). As doenças infecciosas mais relevantes entre os anos de 2017 e 2019, cadastradas no Sistema Internacional de





doenças (CID-10), são: Dengue (A90), Hanseníase (A30), Hepatite C (B18.0) e Tuberculose (A15 a A19). Os dados foram obtidos através de buscas feitas no DATASUS.

Além das doenças supracitadas, os números de casos confirmados de Covid-19 fizeram parte da análise. Neste caso os dados foram obtidos através dos boletins epidemiológicos disponibilizados pelo Ministério da Saúde, referentes ao ano de 2020.

3. RESULTADOS

Desde o início dos anos 2000 a dengue tem se apresentado como grave problema de saúde pública nas Américas. No Brasil, os dados oficiais dos últimos cinco anos apontam que a dengue está entre as cinco doenças infecciosas mais representativas no país, sendo a principal arbovirose. No ano de 2017, foram notificados mais de 243 mil casos prováveis da doença; no ano seguinte houve um aumento de 9% na incidência da doença. Em 2019 houve uma explosão no número de casos, onde foram contabilizados 1.553.109 casos prováveis de dengue no país, um aumento de 600% em relação ao ano anterior. As regiões Centro-Oeste e Sudeste apresentam as maiores incidências: 1.196,1 casos/100 mil hab. e 1.139,2 casos/100 mil hab., respectivamente. Na análise das Unidades da Federação (UFs), destacam-se Minas Gerais (2.239,3 casos/100 mil hab.), Goiás (1.561,6 casos/100 mil hab.), Espírito Santo (1.493,3 casos/100 mil hab.), Mato Grosso do Sul (1.466,1 casos/100 mil hab.) e Distrito Federal (1.194,4 casos/100 mil hab.). Ainda durante esse período, foram confirmados mais de 1.220 casos de dengue grave e mais de 16 mil casos de dengue com sinais de alarme. Além disso, foram confirmados mais de 600 óbitos (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE [SVS]/MINISTÉRIO DA SAÚDE[MS], 2019).

Em 2020, mesmo com uma queda de mais de 35% no número de casos, os 987.173 casos prováveis de dengue que foram notificados no primeiro ano da pandemia de Covid-19 ajudaram no aumento dos gastos em saúde e superlotação dos serviços públicos de saúde. Até a 53ª semana epidemiológica (SE) do ano de 2020 foram notificados 987.173 casos prováveis (taxa de incidência de 469,8 casos por 100 mil habitantes) de dengue no país, sendo que a região Centro-Oeste apresentou a maior incidência com 1.212,1 casos/100 mil habitantes.





A distribuição dos casos prováveis de dengue no Brasil, por semanas epidemiológicas de início dos sintomas, demonstra que, até a 11ª semana, a curva epidêmica dos casos prováveis no ano corrente ultrapassa o número de casos do mesmo período para o ano de 2019. No entanto, a partir da 12ª SE, observa-se uma diminuição dos casos em relação ao ano de 2019. Esta redução pode ser atribuída à mobilização que as equipes de vigilância epidemiológica estaduais estão realizando diante do enfrentamento da emergência da pandemia do COVID-19, o que pode estar ocasionando atraso ou subnotificação das arboviroses. Outro fator importante que pode estar associado ao contexto da pandemia é o receio da população de procurar atendimento em uma unidade de saúde por medo de uma possível contaminação pelo novo vírus. (BRASIL, 2021)

A incidência das doenças causadas por bactérias do gênero *Mycobacterium*, hanseníase e tuberculose, se mantiveram constantes entre 2017 a 2019, no entanto, apresentaram queda em 2020. A hanseníase, doença endêmica no Brasil, teve 116.451 casos confirmados em 2017, 117.622 casos em 2018 e 110.695 em 2019, desses, 7.427 foram em crianças de 0-14 anos e 103.265 em pessoas de 15 anos ou mais. Em 2020, no Brasil, foram registrados 58.197 casos, sendo 3.445 casos em crianças de 0-14 anos e 54.752 em pessoas acima de 15 anos.

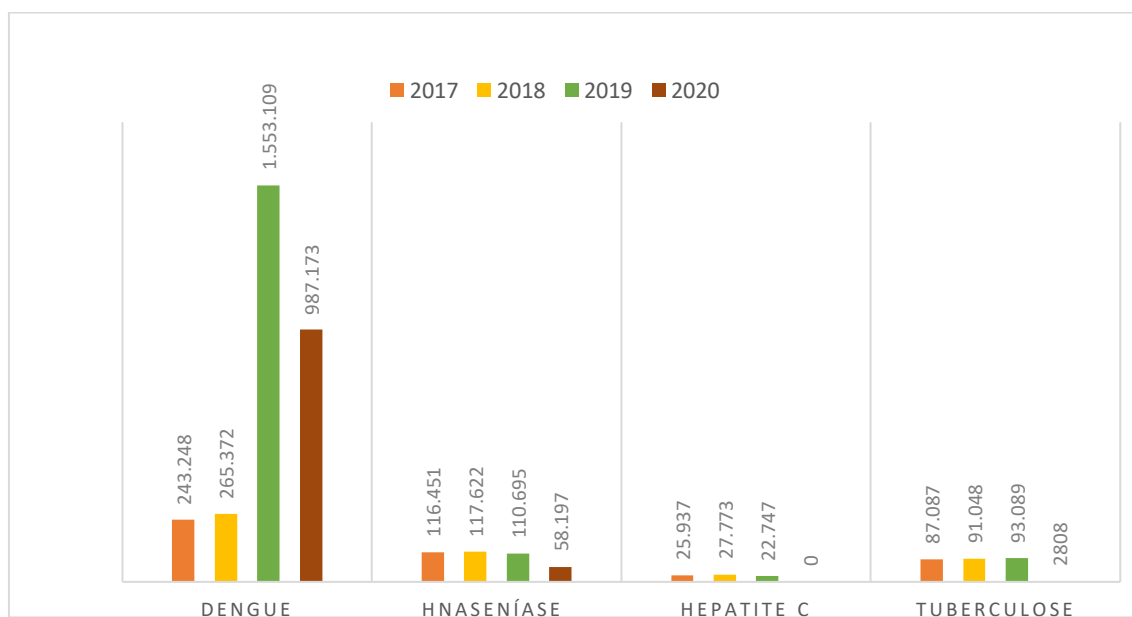
Em relação à tuberculose, foram notificados 87.087 casos novos em 2017, 91.048 em 2018 e 93.089 em 2019. No primeiro ano da pandemia, hanseníase e tuberculose tiveram 58.197 casos e 2.808 casos, respectivamente.

A incidência de hepatite C também se manteve constante entre os anos de 2017 e 2019, com 25.937 casos, 27.773 casos e 22.747 casos, respectivamente. Não foram encontrados registros de notificação de casos novos de hepatite C no ano de 2020. Os dados sobre a incidência de dengue, hanseníase, tuberculose e hepatite C, no Brasil, entre os anos de 2017 e 2020, podem ser visualizados na figura 1.





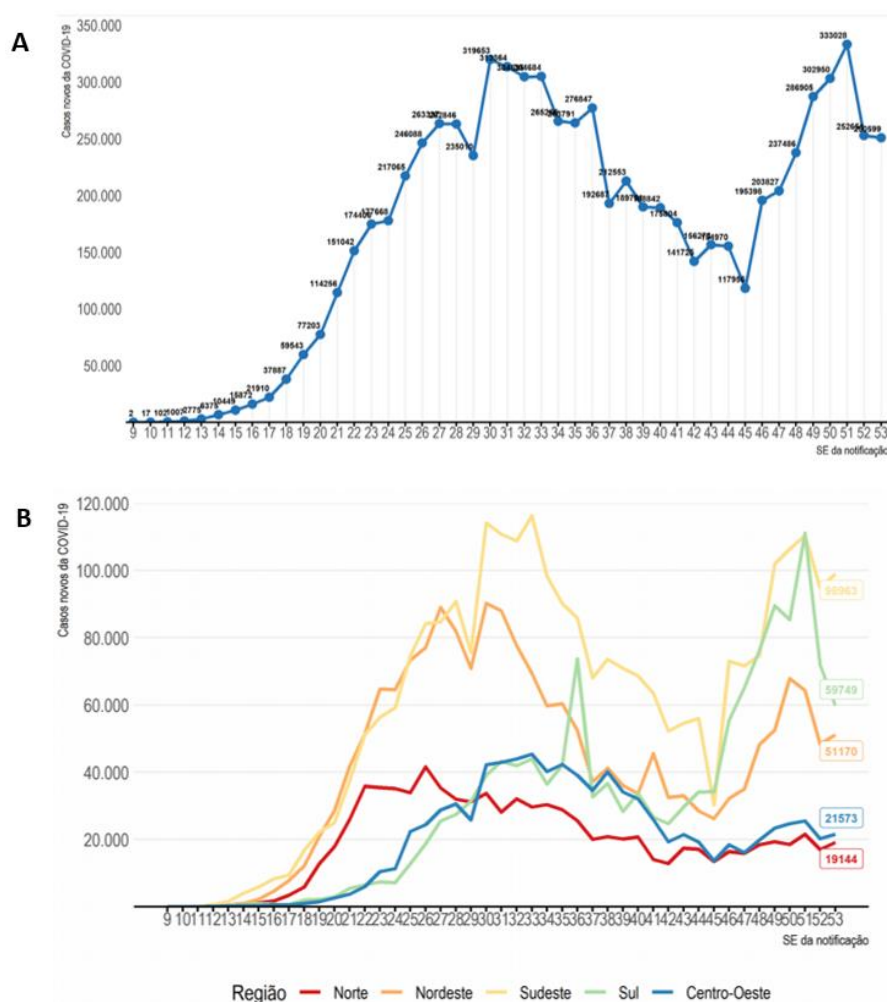
Figura 1. Incidência das principais doenças infecciosas no Brasil entre os anos de 2017 e 2020. Fonte: os autores. Baseados em dados disponíveis no DataSus e Boletins epidemiológicos do Ministério da Saúde nos anos de 2017 a 2020.



De acordo com o MS, a primeira notificação de Covid-19 no país foi em 26 de fevereiro de 2020. Desta data até 31 de dezembro do mesmo ano, foram notificados e confirmados 7.716.405 casos, dos quais 195.725 evoluíram a óbito. O maior registro de novos casos ocorreu no dia 16 de dezembro (70.570 casos) e de óbitos pela doença (1.595 óbitos) em 29 de julho (BRASIL, 2021). A distribuição dos casos de Covid-19 no Brasil, por semana epidemiológica e por Região estão representadas na figura 2.



Figura 2. Distribuição dos casos de Covid-19 no Brasil por Semana Epidemiológica (A) e por Região Federativa (B) no ano de 2020. Fonte: Ministério da Saúde, 2020.



A pandemia de SARS-CoV-2 ainda está em curso e em 2021 o Brasil bateu recorde em número de casos, internações e óbitos. Muitas estratégias estão sendo utilizadas para a contenção da transmissão do vírus e para o manejo com paciente infectado, mas



não estão sendo suficientes para conter a progressão e o impacto da Covid-19 no sistema de saúde.

4. DISCUSSÃO

Desde o início do século XX o Brasil é regido por normas que obrigam a notificação de algumas doenças de importância epidemiológica. Na época, a necessidade surgiu a partir do surto “da peste” e de outras doenças que estavam assolando a população e o governo não tinha controle sobre elas. No ano de 1975 foi sancionada a lei Nº 6.259 que visou a organização da vigilância epidemiológica, a notificação de agravos à saúde da população e a formulação do programa nacional de imunizações (LIMA et al, 2017; BRASIL, 1975). Atualmente, somos regidos também pela Portaria Nº 264 de fevereiro de 2020, que define de forma objetiva quem são os profissionais que deverão realizar as notificações, qual o tempo em que o tratamento deverá ser iniciado e o fluxograma de envio dos dados para as esferas superiores.

Atualmente, a Covid-19 é um agravo de notificação obrigatória, mas não faz parte da Lista Nacional de notificação compulsória de Doenças, agravos e eventos de saúde pública (BRASIL, 2020). Considerando que no Brasil possui outras dezenas de doenças infecciosas não erradicadas e com alta taxa de morbimortalidade, a Covid-19 parece representar uma ameaça ao bom funcionamento dos sistemas de saúde.

O mundo inteiro foi pego de surpresa pelo decreto da pandemia de Covid-19 no início de 2020. O que se acreditava que seria um surto na pequena província de Wuhan, na China, tomou proporções mundiais e até a presente data, tem causado problemas devastadores de saúde pública, com impacto em outras esferas, no mundo inteiro. Aparentemente, o impacto da Covid-19 no Brasil será ainda mais duradouro, uma vez que o uso das medidas de proteção individual, como o uso de máscaras e distanciamento social, e coletivas, como a vacinação, ainda estão muito aquém do esperado com base nas recomendações da OMS.

O esforço hercúleo dos profissionais de saúde nesse período é voltado para diminuição do impacto da doença na população, por esse motivo os atendimentos aos casos de Covid-19 são prioridades nos serviços de saúde públicos e privados. Acreditamos que esse redirecionamento de recursos financeiros, humanos e de





infraestrutura podem impactar no curso de outras doenças infecciosas de perfil endêmico e/ou epidêmico no Brasil, como a dengue, hanseníase, tuberculose e hepatite C.

Um estudo realizado por Leandro e colaboradores em 2020 levanta a hipótese de subnotificação de dengue no período da pandemia. Os autores acreditam que as medidas de isolamento social adotadas para reduzir o contágio pelo vírus SARS-CoV-2 afetaram vários setores de assistência em saúde, minimizando as ações de controle da dengue e consequente reduzindo as notificações no Brasil. Esse estudo corrobora com os nossos achados, não só para a dengue, como para as demais doenças abordadas.

Assim como a dengue, a hanseníase e a tuberculose também apresentaram uma diminuição no número de casos novos. Se considerarmos o principal modo de transmissão dessas doenças, que é o contato com secreções respiratórias, pode ser que os números notificados reflitam a realidade. Isso se deve ao fato de que as formas de prevenção individual contra o novo coronavírus, como máscaras e distanciamento social, esteja auxiliando na contenção da disseminação dos Bacilos de Koch. No entanto, o crescente número de casos da Covid-19 aponta que essas medidas de proteção não estão sendo seguidas à risca, fazendo-nos suspeitar que os casos de hanseníase e tuberculose possam não refletir a realidade.

A hanseníase e a tuberculose são doenças crônicas, com estigma social associado e cujo tratamento é dependente de supervisão dos profissionais da atenção primária. Pacientes que não são diagnosticados e prontamente tratados se tornam uma fonte poderosa de infecção, colocando em risco a vida dos seus contatos. A subnotificação dessas doenças também pode implicar no aparecimento de sequelas físicas e psicológicas nos pacientes suspeitos (LANA, et al., 2014; TOUSO E ARCÊNICO, 2014).

Outra infecção abordada por esse trabalho foi a hepatite C. A escassez de dados atuais da epidemiologia dessa infecção reforça a ideia de subnotificação de doenças importantes no contexto da pandemia, podendo ser considerado um índice preocupante sobre notificações. A hepatite C é uma infecção viral que tem como principais fatores de risco para a infecção a transfusão de hemoderivados de doadores não rastreados para os antígenos específicos, uso de drogas intravenosas, transplante de órgãos, hemodiálise, transmissão vertical, exposição sexual e ocupacional, sendo um





ponto importante de monitoramento em acidentes de trabalho entre os profissionais da saúde (MARTINS, et. al., 2011).

A sobrecarga do sistema público de saúde brasileiro, o SUS, principal suporte à comunidade durante a pandemia, pode implicar em desequilíbrio na atenção primária em saúde e gerar uma reação em cadeia que culmina no menosprezo à outras doenças. Farias e colaboradores (2020) debatem sobre o assunto em seu estudo, e após avaliarem o impacto da pandemia na atenção primária, sugerem a adaptação e adequação do SUS para que todas as necessidades da população sejam assistidas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após analisarmos a incidência dos casos de dengue, hanseníase, tuberculose e hepatite C no Brasil nos últimos cinco anos, concluímos que o período pandêmico pode ter mascarado a realidade da epidemiologia dessas doenças. Seja por subnotificação dos casos, por falhas na triagem dos pacientes e até mesmo por baixa procura dos serviços de saúde da população acometida por outras doenças que não a Covid-19.

Com base nisso, acreditamos que a Covid-19 esteja impactando indiretamente o cenário epidemiológico das infecciosas do Brasil e que é de extrema importância que a notificação e acompanhamento dos casos de doenças infecciosas de notificação compulsória não sejam interrompidos, uma vez que elas estão associadas com alta morbidade, sequelas físicas, estigmas sociais e tratamentos supervisionados.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, Maria Ilk Nunes de; CARVALHO, Eduardo M. Freese de; LIMA, Luci Praciano. Vigilância epidemiológica: conceitos e institucionalização. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 1, n. 2, p. 7-14, 2002. Janeiro - Abril.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 264, de 17 de fevereiro de 2020**. Brasília, 2020.
- BRASIL. Decreto-lei nº 6259, de 30 de outubro de 1975. Estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças. **Diário Oficial da União**. Brasília, 1975.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: < <https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 15 de agosto de 2021.





- BRASIL. Secretaria de vigilância em saúde. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Hepatites Virais**. Número Especial. Julho, 2020.
- BRASIL. Secretaria De Vigilância Em Saúde. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Hanseníase**. Número Especial. Janeiro, 2021.
- BRASIL. Secretaria De Vigilância Em Saúde. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico: Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos por Aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 53, 2020**. Vol. 52. Janeiro, 2021.
- Brasil. Secretaria De Vigilância Em Saúde. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial: Doença pelo Coronavírus COVID-19, semanas epidemiológicas 53º (2020) a 2º (2021)**. Vol.1. Janeiro de 2021
- COREN-GO. Câmara técnica. **Notificação eficaz gera novas ferramentas de trabalho na saúde preventiva**. 2 outubro. 2014 Goiânia. Disponível em: http://www.corengo.org.br/notificacao-eficaz-gera-novas-ferramentas-de-trabalho-na-saude-preventiva_3876.html/print/. Acesso em: 10 mar. 2021.
- HARAPAN, Harapan et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review. **Journal Of Infection And Public Health**, [s.l.], v. 13, n. 5, p. 667-673, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>.
- LANA, Francisco Carlos Félix *et al.* O estigma em hanseníase e sua relação com as ações de controle. **Revista de Enfermagem da Ufsm**, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 556-565, 19 nov. 2014. Universidad Federal de Santa Maria. <http://dx.doi.org/10.5902/2179769212550>. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/12550/pdf>. Acesso em: 14 mar. 2021.
- LEANDRO, Cícero dos Santos; BARROS, Francisco Bernardo de; CÂNDIDO, Estelita Lima; AZEVEDO, Francisco Roberto de. Redução da incidência de dengue no Brasil em 2020: controle ou subnotificação de casos por covid-19?. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 9, n. 11, p. 1-13, 3 dez. 2020. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.10442>.
- MARTINS, Tatiana; LUZNARCISO-SCHIAVON, Janaína; SCHIAVON, Leonardo de Lucca. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. **Revista da Associação Medica Brasileira**, [s. l.], v. 57, p. 107-112, 2011. January–February. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104423011703013>. Acesso em: 14 mar. 2021.
- Organização Mundial da Saúde. **CID-10** Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10a rev. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997. vol.2.





SOHRABI, Catrin et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (covid-19). **International Journal Of Surgery**, [s.l.], v. 76, p. 71-76, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>.

TOUSO, Michelle Mosna; POPOLIN, Marcela Paschoal; CRISPIM, Juliane de Almeida; FREITAS, Isabela Moreira de; RODRIGUES, Ludmila Barbosa Bandeira; YAMAMURA, Mellina; PINTO, Ione Carvalho; MONROE, Aline Aparecida; PALHA, Pedro Fredemir; FERRAUDO, Antônio Sérgio. Estigma social e as famílias de doentes com tuberculose: um estudo a partir das análises de agrupamento e de correspondência múltipla. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 19, n. 11, p. 4577-4586, nov. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320141911.46062013>.

WHO, World Health Organization. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 15 de março de 2021.

CAPÍTULO XVIII

O IMPACTO DA PANDEMIA DE COVID-19 NA PREVALÊNCIA DE DENGUE NO ESTADO DO CEARÁ

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra ¹

Anderson Luz do Nascimento ¹

Marina Santos Barroso ¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará - UECE

² Docente do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará - UECE

RESUMO

A dengue consiste em uma doença viral sistêmica causada por quatro sorotipos do vírus da dengue. No Ceará, o período de surgimento dos casos de dengue ocorre entre os meses de abril e junho, atingindo o pico no mês de maio. Durante o ano de 2020, esse período coincidiu com o período crítico da pandemia por COVID-19 no Brasil. O objetivo desta pesquisa foi realizar um levantamento dos indicadores da dengue do estado do Ceará durante a pandemia de COVID-19 através das plataformas DATASUS, INTEGRASUS e do Sistema de Monitoramento Diário de Agravos (SIMDA), e realizar uma comparação com anos anteriores, apresentando um panorama geral das duas infecções. Foi demonstrada uma elevação no número de casos de dengue no Ceará em comparação aos anos anteriores. A coincidência temporal de casos de dengue e COVID-19 pode causar grandes prejuízos à população e ao Sistema Único de Saúde (SUS) do estado.



Palavras-chave: Dengue. *Aedes aegypti*. COVID-19.

1. INTRODUÇÃO

A dengue é uma infecção causada por quatro sorotipos vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), sendo a fêmea do mosquito *Aedes aegypti* o vetor epidêmico mais importante em regiões tropicais como o Brasil (KHETARPAL *et al.*, 2016).

Anualmente, cerca de 400 milhões de pessoas ao redor do mundo são infectadas pelo DENV, acarretando cerca de 22 mil mortes por dengue grave (CDC, 2019). A expansão global da população seguida da rápida urbanização, a mudança nos padrões de utilização de terras e o aumento do fluxo de pessoas e do comércio internacional aumentaram o contato dos indivíduos com o vetor desta arbovirose, ao mesmo tempo que as mudanças ambientais aumentaram a sua disseminação (WHO, 2019).

Em 2019, foram notificados mais de 1 milhão de casos de dengue no Brasil, sendo Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste as regiões com maior número de casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Um estudo ecológico realizado entre os anos de 2014 a 2017 com os casos confirmados de dengue no Nordeste, demonstrou que o Ceará foi o estado com maior prevalência, sendo responsável por 29,01% de todos os casos na região, com a capital Fortaleza ocupando a primeira posição em número absoluto de casos e em taxa de incidência entre todas as capitais do Nordeste (DO CARMO *et al.*, 2020).

A infecção pelo DENV pode ter manifestações clínicas diversas, contemplando desde formas assintomáticas ou leves até formas graves e potencialmente fatais, como a síndrome do choque da dengue, em que o paciente apresenta necessidade de hospitalização e pode ir a óbito (KHETARPAL *et al.*, 2016). No ano de 2019, 985 pacientes com dengue necessitaram de hospitalização no estado do Ceará e 13 evoluíram para óbito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Ao longo do ano, o período de surgimento dos casos de dengue no Ceará ocorre entre os meses de abril e junho, atingindo o pico no mês de maio (LIMA *et al.*, 2019). Durante o ano de 2020, esse período coincidiu com o período crítico da pandemia por COVID-19 no Brasil, uma doença primeiramente descrita na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019, causada por um novo coronavírus, denominado de Sars-CoV-2 (MCKIBBIN; FERNANDO, 2020). O vírus foi identificado pela primeira vez na cidade de



São Paulo e em cerca de um mês já havia transmissão comunitária em várias regiões do Brasil, incluindo o Ceará (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Embora a dengue apresente dinâmica de picos sazonais, a transmissão é contínua durante todo o ano, mesmo que mais baixa (MACCORMACK-GELLES *et al.*, 2018). A coincidência temporal de casos de dengue e COVID-19, portanto, pode causar grandes prejuízos à população e ao Sistema Único de Saúde (SUS). Neste contexto, o objetivo desta pesquisa foi realizar um levantamento dos indicadores da dengue do estado do Ceará, realizando uma comparação com anos anteriores e apresentando um panorama geral das duas infecções para possíveis intervenções futuras. Para isso, foi feito um levantamento dos indicadores através das plataformas DATASUS, INTEGRASUS e do Sistema de Monitoramento Diário de Agravos (SIMDA) durante os meses de janeiro e fevereiro de 2021. Inicialmente foram coletados os registros de março de 2020 a fevereiro de 2021, compatíveis com a pandemia de COVID-19, e posteriormente foi realizada uma análise desses dados e uma comparação com as frequências observadas nos registros dos anos de 2019, 2018 e 2017.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Aspectos gerais sobre a dengue

A dengue consiste em uma doença viral sistêmica causada pela infecção por um dos quatro sorotipos de DENV (DENV-1 a DENV-4), vírus de RNA de fita simples e de polaridade positiva, pertencentes à família Flaviviridae. É classificada como uma arbovirose, visto que sua transmissão ocorre através da picada de fêmeas do mosquito *Aedes aegypti*, espécie vetora que predomina em ambientes urbanos, de forma que o principal método de prevenção da infecção consiste no controle vetorial (HARAPAN *et al.*, 2020).

Diversos fatores do vírus e do hospedeiro estão envolvidos na patogênese da dengue, como a proteína não estrutural 1 (NS1), a variação genética do DENV, a presença de anticorpos anti-NS1 e a autoimunidade, que explicam, em parte, o desenvolvimento de manifestações clínicas variáveis entre os indivíduos acometidos (BHATT *et al.*, 2020).





Esta infecção viral ocasiona um amplo quadro clínico, o qual se inicia após um período de incubação de três a sete dias e inclui desde febre, vômitos, erupções cutâneas, mialgias, artralgias e cefaleias (fase febril) até derrame pleural, ascite, manifestações hemorrágicas graves e choque (fase crítica), fatores responsáveis por parte significativa da taxa de mortalidade por essa doença. Ademais, a dengue pode manifestar-se com complicações neurológicas como encefalite, encefalopatia meningite e acidente vascular encefálico, tanto isquêmico quanto hemorrágico, em consequência da invasão direta do sistema nervoso central pelo DENV, do desenvolvimento de alterações metabólicas e de reações autoimunes (SIMMONS *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2017).

A confirmação diagnóstica de dengue é feita não somente com base no quadro clínico, mas pelos achados laboratoriais, com a detecção de componentes virais ou da resposta sorológica do paciente. Durante a fase febril, o teste de amplificação do ácido nucleico do vírus pela reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) e a detecção do antígeno NS1 por meio do teste ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) são exemplos de métodos válidos para confirmar a presença de infecção pelo vírus da dengue. Já o diagnóstico sorológico detecta imunoglobulinas (IgM e IgG) e pode ser realizado pelo teste de inibição da hemaglutinação (HI) ou por ELISA (HARAPAN *et al.*, 2020).

No que se refere ao tratamento da dengue, atualmente, apesar da realização de diversos testes com fármacos direcionados à ação contra os componentes virais, não existe terapia farmacológica aprovada para a infecção. Assim, a terapêutica é baseada em medidas de suporte, como a fluidoterapia, bem como na observação clínica, devido ao risco do desenvolvimento de sinais de alerta e da progressão para a fase crítica da doença (HARAPAN *et al.*, 2020; SIMMONS *et al.*, 2012).

A infecção pelo vírus da dengue representa um significativo problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento, como o Brasil, e está associada a taxas consideráveis de morbimortalidade (HARAPAN *et al.*, 2020).

2.2. A dengue no Ceará

No que se concerne ao contexto atual da dengue no Ceará, estado que possui uma parcela significativa do número total de casos no país, verifica-se que, segundo





dados do DATASUS (2020), houve um crescimento da incidência da doença. Nesse contexto, em 2018, foram notificados 4.169 casos de dengue no estado, chegando a 16.301 no ano de 2019, e a 39.777 em 2020.

Na capital, Fortaleza, em 2018, foram detectados 1414 casos confirmados de dengue; em 2019, foram 3866 casos; e, em 2020, ano da pandemia por COVID-19, esse número elevou-se para 7841 (SIMDA, 2020). Segundo a rede Integra SUS do Ceará (2020), a dengue, isoladamente, representa 90.06% do total de casos de arboviroses notificados no estado, demonstrando o grande impacto da doença tanto no sistema de saúde e quanto na qualidade de vida da população, reforçando a necessidade da promoção de medidas preventivas eficazes, como contenção da proliferação do vetor, por meio da educação em saúde, orientando os indivíduos a não manterem reservatórios com água parada, e por meio do controle químico e biológico do mosquito (HARAPAN *et al.*, 2020).

2.3. A COVID-19 e suas repercussões no Ceará

Em janeiro de 2020, a análise de amostras de lavado bronco alveolar coletadas em três pacientes com o quadro de pneumonia grave no Hospital de Wuhan, cidade da China, possibilitou a identificação do agente etiológico da nova infecção que vinha sendo descrita desde o final de 2019 naquela cidade: um vírus pertencente à família Coronaviridae, atualmente denominado SARS-CoV-2 (ZHU *et al.*, 2019). Os Coronavírus são vírus de RNA envelopados amplamente distribuídos entre humanos, outros mamíferos e aves e causam distintas doenças no organismo (WEISS; LEIBOWITZ; 2011).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020) o Sars-CoV-2 possui elevada taxa de contaminação devido à facilidade de transmissão, a qual se dá por meio do contato físico, espirros, tosse e objetos e/ou superfícies contaminadas. Indivíduos com comorbidades fazem parte do grupo de risco e possuem uma maior vulnerabilidade ao vírus, necessitando de maiores cuidados preventivos (LI *et al.*, 2020).

Segundo Lodge *et al.* (2020), em março de 2020 foram confirmados os três primeiros casos de COVID-19 no Estado do Ceará. Dessa forma, no dia 20 daquele mês, por intermédio de um decreto estadual, o Governo do Estado do Ceará, determinou medidas de restrição populacional, com o objetivo de conter a propagação da COVID-19



que, naquele momento, contava com 20 casos notificados (DIÁRIO OFICIAL DO ESTADO DO CEARÁ, 2020).

Antes mesmo da notificação do primeiro caso de COVID-19 no Ceará, as taxas de ocupação dos leitos nos 7 maiores hospitais da rede pública do Estado já demonstravam um grande percentual de ocupação, com (83,86%) Hospital Geral Cesar Cals, (83,93%) Hospital Geral Fortaleza, (83,57%) Hospital Geral Waldemar de Alcântara, (92,13%) Hospital Regional Norte, (67,53%) Hospital Regional do Sertão Central, (59,55%) Hospital São José de Doenças Infecciosas, (88,08%) Hospital de Saúde Mental (GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ, 2020).

A primeira morte ocasionada pela infecção pelo SARS-CoV-2 no Ceará também ocorreu em março de 2020 (LODGE *et al.*, 2020). Desde essa data até dezembro de 2020 foram confirmadas 9.971 mortes por COVID-19 (SESC FORTALEZA, 2020). As mortes ocorreram, na sua maioria, em indivíduos com mais de 60 anos (78,1%), predominando em portadores de doenças crônicas e no sexo masculino. A média de dias entre a data de início dos sintomas e a data de internação dos pacientes que evoluíram para óbito foi de 7,1 dias (Boletim Epidemiológico N 57, 24/12/2020 - SESA/CE).

Desde o dia 01 de janeiro de 2020 até 12 de fevereiro de 2021, foram registrados 9.765.455 casos e 237.489 óbitos por COVID-19 no Brasil. O Ceará apresenta 1.240.593 casos notificados, 390.857 confirmados e 10.741 óbitos, com índice de letalidade de 2,7 (GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ, 2021).

2.4. O impacto da COVID-19 na prevalência de dengue no Ceará

Desde o início da pandemia de COVID-19 até fevereiro de 2021 foram notificados 40.434 casos de dengue no estado do Ceará, refletindo um aumento de 59,68% em relação ao ano de 2019 (16.301), 89,67% em relação ao ano de 2018 (4.169) e 2,43% em relação ao ano de 2017 (39.451) (GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ, 2021).

Embora seja notável o aumento de notificações de casos de dengue durante a pandemia por COVID-19, é importante destacar a possibilidade da confusão diagnóstica entre essas patologias, pois elas apresentam características laboratoriais e clínicas semelhantes. De acordo com a Coordenadoria de Vigilância Epidemiológica de Sobral, cidade do interior do Ceará com 39.940 casos de COVID-19 notificados, os principais



sintomas apresentados pelos pacientes com COVID-19 foram cefaleia, anosmia e disgeusia, tosse, dor no corpo, dor de garganta e febre (GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ, 2020). Esses mesmos sintomas podem estar presentes também na infecção pelo DENV, assim como inúmeras outras infecções virais (SIMMONS *et al.*, 2012). Achados clínicos mais comumente encontrados na dengue, como a erupção cutânea, foram recentemente relatados em pacientes com COVID-19 (JOOB *et al.*, 2020).

A coinfeção por SARS-CoV-2 e DENV já foi relatada em outros países em que a dengue é endêmica (RANA *et al.*, 2020). Yan *et al.* (2020), em Cingapura, observaram que pacientes com COVID-19 podem apresentar resultado falso-positivo no teste sorológico rápido para dengue, o que pode impactar nos estudos de prevalência desta coinfeção.

Ao comparar os indicadores de morbimortalidade dos pacientes com COVID-19, a dengue pode ser considerada um problema de saúde de menor proporção. Entretanto, as infecções pelo DENV também podem ter apresentações potencialmente fatais, como a febre hemorrágica da dengue e a síndrome do choque da dengue (KHETAPAL; KHANNA, 2016). Na cidade de Fortaleza, capital do estado do Ceará, foram registrados 134 casos de dengue com sinais de alarme e 8 casos de dengue grave no ano de 2020, sendo este último responsável por 5 mortes. A dengue grave foi relatada em 8 pacientes em 2019, com 4 mortes; e em 6 pacientes em 2018, com 5 mortes. Embora a taxa de letalidade final tenha sido menor no ano de 2020 (3,5 vs 6,5 vs 45,5), o aumento do número de casos de dengue pode resultar no surgimento de mais casos graves, os quais muitas vezes necessitam de internação e acompanhamento intensivo (GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ, 2020). De acordo com o DATASUS (2020), existem 15.331 leitos de internação no Ceará, estando atualmente ocupados por casos de COVID-19 89% dos leitos de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e 62,37% dos leitos de enfermaria. A sobreposição de casos das doenças, portanto, pode causar grandes prejuízos à população e ao SUS.

Os casos de dengue no Ceará apresentaram dois picos durante o ano de 2020. O primeiro pico ocorreu na 10ª semana epidemiológica, equivalente aos dias 1º a 7 de março, e o segundo, na 18ª semana, de 19 a 25 abril, exibindo a associação já estabelecida entre o período de pluviosidade e o aumento de número de casos (VIANA;





IGNOTTI, 2013). Entretanto, um estudo realizado em Fortaleza demonstrou que durante anos não epidêmicos a transmissão de baixo nível do DENV continua sustentada mesmo em condições inóspitas, o que pode gerar desafios epidemiológicos no ciclo sazonal seguinte, no caso, em 2021 (MACCORMACK-GELLES *et al.*, 2018). Embora exista esta possibilidade, até a 5ª semana epidemiológica de 2021, somente 657 casos de dengue foram notificados, cerca de 40% de casos a menos em relação ao mesmo período em 2020 (GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ, 2021).

Outra possível explicação para os aumentos dos casos de dengue no Ceará é o fato de que as medidas de distanciamento social adotadas durante a pandemia tenham dificultado a aplicação de larvicidas nas residências pelos profissionais responsáveis pelo programa de vigilância para contenção do *Aedes*. Em 2019, o percentual de atingimento da meta de cobertura de visita domiciliar em todas as regiões do Ceará foi maior ou igual a 85%, atingindo até 100% no Sertão Central. Em contrapartida, no ano de 2020, com exceção do Litoral Leste, todas as regiões tiveram índice inferior a 85% (GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ, 2020).

De acordo com KISSLER *et al.* (2020), pandemia por COVID-19 pode durar mais de 3 anos, devendo ser interrompida somente quando 60% a 70% da população mundial estiver imune. Portanto, é de extrema importância que seja estimulado a promoção de intervenções pelo próprio núcleo familiar, assim como a distribuição de repelentes, telas e outros materiais que visem a prevenção da infecção pela dengue.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto mundial, a COVID-19, tem causado mudanças nos âmbitos individual e coletivo nos diferentes níveis sociais, acarretando mudanças de hábitos que podem impactar negativamente nas medidas de prevenção e controle de diferentes doenças, quer sejam infecciosas ou não.

Durante a pandemia de COVID-19, no estado do Ceará, ocorreu uma importante elevação no número de casos de dengue em comparação aos anos anteriores. A possibilidade de falta de leitos de UTI, assim como os gastos públicos para controlar e tratar não só os casos de dengue e COVID-19, como de outras endemias e comorbidades, pode ser danoso ao sistema de saúde do estado, havendo a necessidade



de ações capazes de minimizar estes impactos negativos decorrentes destas infecções isoladas ou concomitantes.

REFERÊNCIAS

- BHATT, P. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. **Current Microbiology**, v. 78, n. 1, p. 17-32, 2021.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. About Dengue: What You Need To Know. Dengue, 2019. Disponível em <https://www.cdc.gov/dengue/about/index.html>. Acesso em 10 fev 2021.
- DO CARMO, R. F *et al.* Spatiotemporal dynamics, risk areas and social determinants of dengue in Northeastern Brazil, 2014–2017: an ecological study. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n. 1, p. 1-16, 2020.
- PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO PAULO. Boletim Diário Covid-19 no município de São Paulo de 23 de abril de 2020. Secretaria Municipal de Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/noticias/index.php?p=296672>. Acesso em 14 fev 2021.
- GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ. Transparência da saúde do Ceará – INTEGRASUS. Disponível em: <https://integrasus.saude.ce.gov.br/>.
- HARAPAN, H *et al.* Dengue: A minireview. **Viruses**, v. 12, n. 8, p. 829, 2020.
- JOOB, B.; WIWANITKIT, V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 5, p. e177, 2020.
- KHETARPAL, N.; KHANNA, I. Dengue fever: causes, complications, and vaccine strategies. **Journal of immunology research**, v. 2016, 2016.
- KISSLER, S. M. *et al.* Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. **Science**, v. 368, n. 6493, p. 860-868, 2020.
- LIMA, G. A. *et al.* Casos de dengue em Fortaleza: um estudo epidemiológico documental. Braz. **Ap. Sci. Rev., Curitiba**, v. 3, n. 5, p. 2252-2262, 2019.
- LODGE, E. K.; SCHATZ, A. M.; DRAKE, J. M. Protective Population Behavior Change in Outbreaks of Emerging Infectious Disease. **bioRxiv**, 2020.





- MACCORMACK-GELLES, B. *et al.* Epidemiological characteristics and determinants of dengue transmission during epidemic and non-epidemic years in Fortaleza, Brazil: 2011-2015. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 12, p. e0006990, 2018.
- MCKIBBIN, W.; FERNANDO, R. The global macroeconomic impacts of COVID-19: Seven scenarios. **Asian Economic Papers**, p. 1-55, 2020.
- OLIVEIRA, W. K. *et al.* Como o Brasil pode deter a COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2020044, 2020.
- RANA, M. S. *et al.* Cocirculation of COVID-19 and dengue: A perspective from Pakistan. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 3, p. 1217-1218, 2021.
- SIMMONS, C.P. *et al.* Dengue. **The New England Journal of Medicine**, 366, p. 1423-1432, 12 abr. 2012.
- SOLOMON, T. *et al.* Neurological manifestations of dengue infection. **The Lancet**, v. 355, n. 9209, p. 1053-1059, 2000.
- Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. **Adv Virus Res** 2011;81:85-164.
- WHO. World Health Organization Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em 10 fev 2021.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Region of the Americas records highest number of dengue cases in history; cases spike in other regions. Departmental News, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/21-11-2019-who-region-of-the-americas-records-highest-number-of-dengue-cases-in-history-cases-spike-in-other-regions>. Acesso em 10 fev 2021.
- YAN, G. *et al.* Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 5, p. 536, 2020.
- ZHU, N. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England journal of medicine**, 2020.





CAPÍTULO XIX

O USO DOS GLICOCORTICOIDES NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO CAUSADO PELO SARS-COV-2

Luis Felipe de Almeida Andrade ¹
Riclécia Evangelista Silva Queiroz ¹
Weilhias Alves dos Santos ¹
Ieler Ferreira Ribeiro ²

¹ Graduandos do curso de Farmácia do Centro Universitário Euro Americano (UNIEURO).

² Professora do Centro Universitário Euro Americano (UNIEURO). Farmacêutica Clínica-Industrial pela Universidade de Brasília (UnB). Mestre em Patologia Molecular pela UnB.

RESUMO

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) decorrente do SARS-COV-2 é uma condição inflamatória resultante da doença do novo coronavírus 2, descoberto no final de 2019 em Wuhan na China. A infecção pode levar a um estado crítico devido à intensa inflamação dos pulmões e aos danos alveolares, causando insuficiência respiratória aguda, exigindo ventilação mecânica (VM). Apesar de não existir tratamento específico, os glicocorticoides (GC) têm demonstrado resultados satisfatórios no controle da tempestade de citocinas que dão origem a SDRA. Portanto, o objetivo desta revisão foi avaliar a eficácia dos GC mais utilizados no tratamento da SDRA gerado pelo SARS-COV-2. Foram avaliados artigos científicos publicados entre 2015 e 2020, a fim de obter evidências científicas sobre o uso de GC para o tratamento da síndrome. Entre os GC utilizados e relatados na literatura, a metilprednisolona e a dexametasona demonstraram uma boa eficácia em função do tempo de meia-vida e da potência anti-inflamatória. Os estudos indicaram que o tratamento com GC diminuiu a mortalidade, aumentou a sobrevida dos pacientes em estado crítico, reduziu o tempo de internação e de utilização da VM. No entanto, há necessidade de mais estudos para que seja estabelecido um protocolo de tratamento, com as doses, o período da terapia, a seleção de casos clínicos específicos e a possibilidade de associação dos GC com outros medicamentos.

Palavras-chave: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. Infecções por Coronavírus. Glicocorticoides. Dexametasona. Metilprednisolona.

1. INTRODUÇÃO

O mais novo coronavírus 2 denominado *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* ou SARS-COV-2, integrante da família de vírus conhecida desde os anos





60 como Coronaviridae, foi descoberto no final de 2019, na China, como o responsável pela doença do coronavírus 2019 (COVID-19). O nome advém das suas espículas nas superfícies, remetendo a imagem de uma coroa do latim corona (AARESTRUP, 2020).

A infecção pelo vírus pode gerar manifestações assintomáticas, leves e graves. Os principais sintomas identificados são tosse seca, fadiga, mialgia, dor de cabeça, diarreia e febre, além de apresentar plaquetas e hemoglobinas baixas. Assim, essa infecção pode provocar desde um resfriado a quadros graves como a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (HUANG et al., 2020).

A SDRA, decorrente do SARS-COV-2, é uma doença de origem multifatorial definida por inflamação grave dos pulmões devido aos danos alveolares, causando insuficiência respiratória aguda e exigindo ventilação mecânica (VM) (VILLAR *et al.*, 2020). O SARS-COV-2 pode ocasionar sérios problemas de saúde dentre eles, quadros graves de pneumonia desencadeando casos críticos da síndrome (XIAO *et al.*, 2020).

A infecção pelo SARS-COV-2 gera um agravo alveolar difuso nos pulmões, originando pneumonia viral em diferentes graus de comprometimento respiratório, no qual, aproximadamente 40% dos pacientes possuem a probabilidade de desenvolver a SDRA. Diante disso, estudos têm demonstrado um provável benefício dos glicocorticoides (GC) para diminuir o processo inflamatório causado pela infecção (TOMAZINI *et al.*, 2020a).

O uso dos GC demonstrou grande eficácia no quadro da lesão aguda pulmonar resultante da tempestade de citocinas (proteínas pró-inflamatórias produzidas por células imunológicas para sinalizar o sistema imunológico a agir no local da infecção com intenção de combater o agente estranho) em pacientes críticos na SDRA em razão de seu potente efeito anti-inflamatório (LAMMERS *et al.*, 2020).

Os efeitos clínicos, terapêuticos e demais reações sistêmicas da terapia com GC em pacientes com COVID-19 não está totalmente esclarecido, e seu uso em casos graves da COVID-19 carece de investigação mais aprofundada, apesar de estudos indicarem resultados promissores nesses indivíduos (VILLAR *et al.*, 2020; THEOHARIDES E CONTI, 2020).

Diante disso, o objetivo desta revisão foi avaliar a eficácia dos GC mais utilizados no tratamento da SDRA gerado pelo SARS-COV-2.





2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura a partir de artigos originais e de revisão, publicados entre os anos de 2015 a 2020. Foram realizadas pesquisas nas bases de dados disponíveis na internet: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Elton Bryson Stephens Company* (EBSCO). Os descritores e associações utilizados para busca de artigos foram: “Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo”, “Infecções por Coronavírus”, “Glicocorticoides”, “Dexametasona”, “Metilprednisolona”.

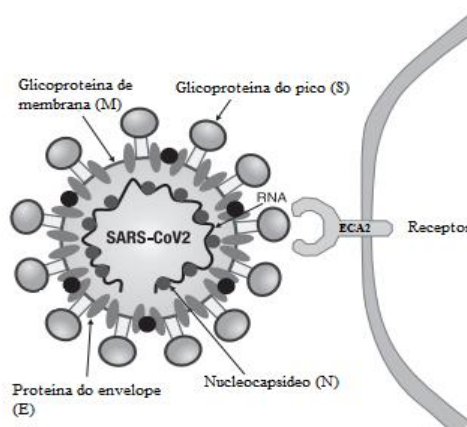
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Características do SARS-COV-2

O coronavírus (Cov) é classificado em quatro gêneros, contendo os Alfa-coronavírus (α -CoV), Beta-coronavírus (β -CoV), Gama-coronavírus (γ -CoV) e Delta-coronavírus (δ -CoV). Os α - e β -Cov infectam mamíferos, enquanto que os γ - e δ -CoV têm tendência a infectar aves. O β -coronavírus é um vírus zoonótico humano de subgênero *Sarbecovirus* e subfamília Coronavirinae que apresenta genoma de Ácido Ribonucleico (RNA) positivo de fita simples com um tamanho variável entre 26 kb e 32 kb, sendo o maior genoma de RNA entre as espécies de vírus conhecido. O genoma do vírus SARS-COV-2 faz a codificação de quatro principais proteínas, como glicoproteína do pico (S), envelope (E), glicoproteína de membrana (M) e nucleocapsídeo (N) conforme representado na figura 1 (GUAN *et al.*, 2020).



Figura 1 – Estrutura do vírus SARS-COV-2 e sua ligação ao receptor ECA2.



Fonte: AARESTRUP M. F., 2020 com adaptações.

Essas proteínas estruturais (Figura 1) desempenham funções importantes, como: a glicoproteína de pico (S), que facilita a ligação do vírus ao seu receptor conhecido como Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) na célula hospedeira; a proteína (E), que desempenha um papel fundamental na formação, e liberação do vírus; a proteína (N), que faz parte do nucleocapsídeo ao se ligar ao material genético viral e auxiliar no empacotamento do genoma viral; a proteína (M) ajuda a manter a curvatura da membrana do vírus e sua associação ao nucleocapsídeo (RABAAN *et al.*, 2020).

Os dois tipos de pneumonias causados por β -CoVs são a Síndrome Aguda Respiratória do Coronavírus (SARS-COV) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-COV), no qual ambas apresentam sintomas semelhantes como febre, mal-estar, calafrio, dor de cabeça à quadros de SDRA (GUAN *et al.*, 2020).

A primeira síndrome respiratória humana causada por um coronavírus foi a SARS-COV, que surgiu em 2002 na província de Cantão na China, infectando cerca de 8.000 pessoas com uma taxa de letalidade em torno de 10%. O vírus foi transmitido de morcego para civetas, que por sua vez, contaminou os humanos. Em 2012, surgiu uma segunda epidemia conhecida como MERS-COV provenientes de morcegos, depois passado para camelos, que foi transferido aos humanos. A MERS-COV infectou uma quantidade de 2.500 pessoas e cerca de 35% de óbitos, na região do Oriente Médio (WESTON; FRIEMAN, 2020).



3.2. Doença do coronavírus 2019 (COVID-19)

A doença procedente da infecção pelo SARS-COV-2 foi designada de COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo identificada pela primeira vez nos humanos em dezembro de 2019 em Wuhan, China. Os sintomas, de início, tinham bastante semelhanças aos da gripe, mas podiam desencadear uma infecção respiratória aguda grave como a pneumonia, exigindo cuidados intensivos (WANG *et al.*, 2020; GUAN *et al.*, 2020).

As principais manifestações clínicas da COVID-19 são dor de cabeça, febre, falta de ar e tosse. Além disso, é possível que exista uma relação entre a COVID-19 e agravos aos músculos cardíacos, bem como indivíduos com hipertensão e diabetes apresentam quadro mais grave. Desse modo, a COVID-19 pode ocasionar piora clínica em pacientes com condições subjacentes (FERRARI, 2020).

Apesar do sistema pulmonar ser o mais afetado pelo vírus, outros sistemas incluindo o cardíaco, gastrointestinal, hepático, renal, ocular, dermatológico, hematológico e neurológico também são afetados pela COVID-19 (ELKIND; HARRINGTON; BENJAMIN, 2020). A infecção pelo novo coronavírus pode acometer indivíduos em qualquer idade, contudo, os casos em crianças são menos frequentes sendo, aproximadamente, menos de 1% do número total registrado. A letalidade dessa infecção está entre 1 a 6% dependendo da localidade, e ocorre com maior relevância em pessoas idosas ou com doenças crônicas pré-existentes (CHEN *et al.*, 2020; RUSSEL *et al.*, 2020).

A transmissão da COVID-19 pode acontecer por meio de gotículas de tosse, espirro ou ao falar com uma pessoa infectada. As gotículas contendo vírus são inaladas e chegam às mucosas do nariz, boca e olhos de pessoas próximas. O vírus também pode ser transmitido por meio do contato direto entre as mãos, superfícies e objetos com a presença do SARS-COV-2 seguido do contato com as mucosas já citadas (ZHU *et al.*, 2020). Em relação às mulheres grávidas e recém-nascidos, existe o risco quanto à transmissão vertical do SARS-COV-2 na fase intrauterina, podendo ocorrer durante a amamentação (FAVRE *et al.*, 2020).





Um número significativo de pacientes internados com SARS-COV-2 manifestam doenças cerebrovasculares e/ou cardiovasculares, sendo observado um aumento, a curto prazo, para o risco de infarto de miocárdio e acidente vascular cerebral (ELKIND; HARRINGTON; BENJAMIN, 2020). O avanço da doença no organismo pode ser explicado pelo aumento da resposta inflamatória sistêmica e distúrbios do sistema imunológico (FERRARI, 2020).

3.2.1. Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)

A SDRA é uma condição crítica da COVID-19 que compromete o sistema respiratório, caracterizada por profunda inflamação pulmonar, permeabilidade vascular pulmonar, aumento do peso dos pulmões e lesões nos tecidos. Esta síndrome manifesta hipoxemia aguda com infiltrados pulmonares bilaterais explanados na radiografia de tórax, podendo atingir tanto adultos quanto crianças de diversas faixas etárias (ROTTA, 2015; SWEENEY; MCAULEY, 2016; WU *et al.*, 2020).

Sua etiologia vem de uma variedade de doenças pulmonares como aspiração pulmonar, pneumonia, doenças não pulmonares como sepse, pancreatite, traumas, infecções virais levando ao desenvolvimento de edema pulmonar e posteriormente a inflamação aguda do pulmão, induzindo a um aumento da permeabilidade capilar, aumento do peso do pulmão e perda de tecido pulmonar aerado (MCAULEY *et al.*, 2017).

A SDRA é comum entre os pacientes que estão em estado crítico da COVID-19, quando ocorre a hiperinflamação sistêmica, e está relacionada à alta mortalidade (WANG *et al.*, 2020). Urzêda, Amaral e Silva (2015) definiram a SDRA como inflamação difusa da membrana do alvéolo capilar no qual o edema é substituído por hiperplasia epitelial, fibrose e necrose celular, em resposta a fatores diretos e/ou indiretos que causam lesão no parênquima pulmonar.

No início da SDRA, o quadro inflamatório da lesão alveolar começa com a fase exsudativa na destruição mediada por células imunológicas que são recrutados para o local da inflamação, propagando a agressão inicial do complexo epitélio alveolar-intersticial-endotelial, permitindo que o plasma, proteínas plasmáticas e celulares com conteúdo, inunde sucessivamente o interstício e o espaço aéreo (SWEENEY; MCAULEY, 2017).





A produção de exsudato inflamatório faz a interação com o líquido surfactante, causando inicialmente disfunção e progressão da lesão epitelial, levando a perda de líquido surfactante, que impede a desobstrução alveolar. Essas lesões provocam difusão gasosa interrompida, dano vascular com aumento da permeabilidade que coincide com tônus vasomotor alterado e microtrombos, resultando em hipertensão pulmonar e aumento da pós-carga ventricular direita. Estes danos epiteliais e endoteliais causam piora da ventilação e perda de vasos pulmonares que leva à hipóxia refratária (SWEENEY; MCAULEY, 2017; URZÊDA; AMARAL; SILVA 2015).

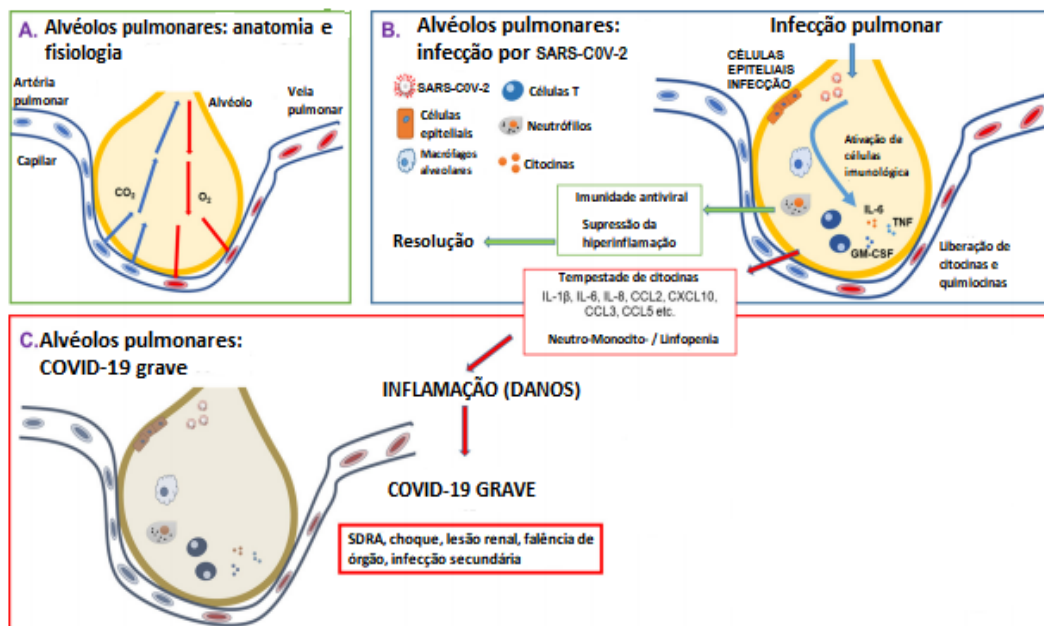
O índice de mortalidade para a SDRA está entre 34% e 60% dos casos de pacientes que ficam por um longo período na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e mostram uma limitação nas funções que podem permanecer por até mais de um ano após a alta. A SDRA exige uma intervenção precoce e atuação de equipe multidisciplinar no progresso clínico do paciente por meio de manobras realizadas como posição do paciente e estratégias de VM (URZÊDA; AMARAL; SILVA, 2015).

3.2.2. Fisiopatologia da SDRA

Na manifestação viral provocada pelo SARS-COV-2, as células pulmonares liberam sinais inflamatórios, que por sua vez promovem o tráfego de leucócitos como os neutrófilos, monócitos, macrófagos, mastócitos e linfócitos, acarretando a tempestade de citocinas pró inflamatórias como interferons (IFN- α , IFN- γ), interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18), fatores de necrose tumoral (TNF- α) fator de transformação do crescimento (TGF β) e quimiocinas (CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL10), promovendo a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular (Figura 2) (XIAO *et al.*, 2020; AARESTRUP, 2020).



Figura 2 – Fisiopatologia dos alvéolos pulmonares durante a infecção por SARS-COV-2.



Fonte: SOLINAS *et al.*, 2020 com adaptações.

(A) Alvéolos pulmonares saudáveis, caracterizando na entrada de oxigênio no sangue e a saída de dióxido de carbono. (B) A infecção pelo SARS-CoV-2 acarreta em dano epitelial, seguido por uma resposta imune formada pela liberação de citocinas e quimiocinas, o que ativará células imunes podendo originar a COVID-19 grave e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de SDRA e falência de múltiplos órgãos. (C) Destruição alveolar causada pela COVID-19 grave.

Durante a tempestade de citocinas ocorre a liberação de espécies reativas de oxigênio juntamente com perda do líquido surfactante que desencadeia a destruição de pneumócitos e conseqüentemente induz ao colapso alveolar impedindo a troca gasosa fisiológica de oxigênio, gás carbônico e baixa saturação de oxigênio sanguíneo, o que conduz aos casos severos da SDRA e falência de múltiplos órgãos (AARESTRUP, 2020).

A histamina está envolvida na patogênese da inflamação pulmonar, pois ativa as citocinas, tais como, IL-8 e IL-6. A IL-1 é uma citocina que atua principalmente na inflamação e imunidade. Os macrófagos alveolares ativados pela SARS-COV-2 produzem IL-1, que estimula os mastócitos a produção de IL-6. A IL-1 em combinação com a IL-6 leva à inflamação excessiva e pode ser letal. Enquanto que a IL-1 em associação com a histamina pode causar um forte aumento da concentração de IL-1 e, como resposta, um aumento do nível de inflamação. A histamina também aumenta a expressão do gene IL-6 induzida por IL-1 e a síntese de proteínas por meio de receptores de histamina (H2)



em monócitos periféricos. Portanto, como os monócitos são grandes produtores de histamina em reações inflamatórias, essa amina vasoativa, além de aumentar a produção de IL-1, pode amplificar a inflamação no pulmão infectado pelo SARS-COV-2 (CONTI *et al.*, 2020a).

A IL-1 induz um grande número de alterações metabólicas e hematológicas. Em experimentos feitos com animais, os tratamentos com IL-1 causaram hipotensão devido à rápida redução da pressão arterial sistêmica, redução da resistência vascular, aumento da frequência cardíaca e agregação de leucócitos. A IL-1 induz outras citocinas pró-inflamatória muito importante, como o TNF, que também participa de situações hemodinâmicas, como a síndrome do choque na COVID-19 (CONTI *et al.*, 2020b).

Tanto a IL-1 quanto o TNF causam edema pulmonar, trombose e sangramentos. A IL-1 induz a trombogenicidade vascular plaquetária em células não endoteliais ao estimular a formação de tromboxano A₂, que é liberado no ambiente inflamado, e pode causar leucopenia e trombocitopenia além da hipotensão e da resistência à pressão arterial sistêmica. A inibição ou a falta de formação de IL-1 evita esses eventos inflamatórios, que podem estar associados aos casos graves da SDRA (CONTI *et al.*, 2020b; PAULA *et al.*, 2020).

O ciclo de vida do SARS-COV-2 em células hospedeiras começa quando a glicoproteína (S) se liga ao receptor ECA2 presente em grandes quantidades nas superfícies das células epiteliais pulmonares. Após a ligação ao receptor, a mudança de conformação da glicoproteína (S) facilita a fusão do envelope viral com a membrana celular por meio da via endossômica. Em seguida, o vírus libera RNA na célula hospedeira. O RNA do genoma é traduzido em duas replicases virais que são poliproteínas (PP1a e PP1ab), que então são clivadas em pequenos produtos por proteinases virais. A RNA polimerase produz uma série de RNA mensageiro (RNAm) por transcrição descontínua e finalmente traduzidos em proteínas virais relevantes. As proteínas virais e o RNA do genoma produzem vírions no retículo endoplasmático rugoso e Complexo de Golgi e que são transportados por vesículas e liberados para fora da célula (UZUNIAN, 2020; XIAO *et al.*, 2020).





Dessa forma, acredita-se que a classe farmacológica dos GC seja uma opção terapêutica para o tratamento do quadro agudo da lesão pulmonar na SDRA, em função de seu potente mecanismo anti-inflamatório (LAMMERS *et al.*, 2020).

3.3. Glicocorticoides

Os GC são medicamentos sintéticos lipofílicos derivados do cortisol (hidrocortisona). Foram sintetizados com o objetivo de ampliar os efeitos anti-inflamatórios e reduzir os efeitos minerais, potencializar a deposição tópica e o metabolismo hepático (VANDEWALLE *et al.*, 2018). Os mecanismos de ação dos GC são classificados em mecanismo genômico e não-genômico (LIMA *et al.*, 2018).

Em seu mecanismo genômico, na inflamação mediada por leucócitos, permite que após a administração, o fármaco atravesse rapidamente a membrana plasmática celular e entrem no citoplasma, onde se liga aos RG citoplasmáticos. Esse receptor sofre uma mudança conformacional, tornando-se hiperfosforilado, deslocando-se para o núcleo, onde pode exercer os efeitos genômicos na inibição da transcrição de genes envolvidos na ativação de leucócitos. Isso provoca uma redução do recrutamento de leucócitos no local inflamatório, inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, moléculas de adesão celular e de outras enzimas que estão envolvidas na resposta inflamatória (SOLINAS *et al.*, 2020).

O seu mecanismo não genômico é mais rápido e é representado pelas interações com o receptor glicocorticoide citoplasmático (RG) e/ou RG da membrana celular. Após a ligação do GC ao RG, é ativada uma cascata de efeitos, incluindo a inibição da fosfolipase A2. Esse evento é mediado por um aumento da síntese de lipocortina-1, gerando uma liberação diminuída de ácido araquidônico, e em seguida, uma diminuição na produção de prostaglandinas, leucotrienos e fator de ativação plaquetária (SOLINAS *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2018).

Os GC são medicamentos com ação em quase todas as células e tecidos do corpo, sendo exemplos de substâncias dessa classe: hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, betametasona e dexametasona. Sua potência depende da sua afinidade pelo receptor e de fatores intrínsecos. Podem ser administrados pela via oral





(VO), intramuscular (IM), endovenosa (EV), intra-articular (IA) e tópica (cutânea, inalatória ou como colírio) (LIMA *et al.*, 2018).

Os efeitos adversos dos GC dependem da dose e do tempo de uso, que apresenta um risco variável de efeitos indesejáveis, que podem ser graves, fazendo com que o uso por longo prazo deva ser monitorado. Dentre eles estão a perda de massa muscular e óssea, hipertensão arterial, hiperglicemia, hipercolesterolemia, fragilidade capilar, estrias cutâneas, catarata, infecções e outros problemas imunológicos (VANDEWALLE *et al.*, 2018).

3.3.1. Tratamento com glicocorticoides para a SDRA

Com o surgimento do SARS-COV-2 e suas complicações clínicas, a SDRA ganhou relevância no contexto atual da pandemia da COVID-19 por não apresentar tratamento específico, por isso está sendo analisada a eficácia de medicamentos já disponíveis mercado e que foram usados em síndromes anteriores, como a SARS-COV de 2002 e a MERS-COV de 2012 (WESTON; FRIEMAN, 2020).

No decorrer do ano de 2020, vários estudos avaliaram a eficácia dos GC para o tratamento da SDRA decorrente do SARS-COV-2. Alguns desses trabalhos publicados foram descritos no Quadro 1. A dexametasona e a metilprednisolona apresentaram resultados satisfatórios em casos graves, sendo que essas substâncias possuem em comum a potência e o tempo de meia-vida significativos, além de serem medicamentos de baixo custo e de fácil aquisição nos hospitais (TOMAZINI *et al.*, 2020b; LAMMERS *et al.*, 2020; JONATHAN *et al.*, 2020; HORBY *et al.*, 2020).

De acordo com Xiang e colaboradores (2020), em uma amostra de 90 pacientes graves ou críticos, 9 receberam doses intermediária ou baixa de metilprednisolona em Wuhan, China, sendo que 7 melhoraram os resultados de imagens de tomografia e parâmetros clínicos. Este estudo avaliou ainda, por testes *in silico*, a prednisolona, dexametasona e hidrocortisona. As evidências experimentais e clínicas indicaram que GC podem desempenhar um papel protetor nos sistemas respiratório e digestivo, ativando ECA2 e suprimindo a tempestade de citocinas.

Esse resultado pode estar associado aos achados de Selvaraj *et al.* (2020), que observaram que os GC na SDRA podem diminuir a vasodilatação e permeabilidade vascular e intensificar a inativação dos genes relacionados a estimulação e codificação



de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10, associada à resposta inflamatória provocada pela síndrome.

Apesar desses achados promissores, existem indícios do aumento da carga viral durante o tratamento com os GC, o que resultaria em infecções secundárias e piora no quadro do paciente no período de recuperação em função do seu mecanismo imunossupressor, mas isso não foi verificado em tratamento de curta duração para a SDRA (THEOHARIDES e CONTI 2020). Ademais, os trabalhos analisados não indicaram padronização em relação à posologia para os diferentes GC estudados (JERONIMO *et al.*, 2020; FADEL *et al.*, 2020; MEDURI *et al.*, 2015; TOMAZINI *et al.*, 2020; LAMMERS *et al.*, 2020; VILLAR *et al.*, 2020).

Quadro 1 - Resultados de trabalhos publicados em 2020 sobre o uso dos GC para o tratamento da SDRA decorrente do SARS-COV-2.

Medicamentos	Tipo de estudo	Posologia	Observações	Referências
Dexametasona	Clínico randomizado multicêntrico	20 mg via EV, uma vez ao dia, durante 5 dias.	Elaborado em 51 centros de UTI no Brasil com pacientes (n=350) que apresentavam COVID-19 em estado moderado à SDRA. Resultou no aumento significativo de 28 dias livres da UTI e da utilização de VM.	Tomazini <i>et al.</i> 2020
	Clínico randomizado	6mg uma vez ao dia, por VO ou EV durante 10 dias.	Proveniente da Universidade de Oxford, juntamente com vários hospitais do Reino Unido com pacientes (n=2.104) com COVID-19 gravemente enfermos. Obteve redução de 1/3 da mortalidade em pacientes com VM e 1/5 com pacientes que recebiam apenas oxigênio. O benefício não foi identificado em pacientes que apresentavam sintomas leves e moderados da doença.	Horby <i>et al.</i> , 2020
	Clínico randomizado multicêntrico.	20 mg uma vez/dia durante 5 dias reduzindo para 10 mg uma vez/dia durante 4 dias por EV.	Elaborado em uma rede de 17 hospitais Espanhóis, com 277 pacientes. Promoveu a uma redução no número dos dias de utilização de VM e o aumento na sobrevida (em dias vividos).	Villar <i>et al.</i> 2020



Metilprednisolona	Coorte retrospectivo	Não informada	Estudo com 201 pacientes, com idade de 21 a 83 anos, hospitalizados com pneumonia em Wuhan, China. Os resultados indicaram que o tratamento com pode ser benéfico para pacientes que desenvolvem SDRA, pois reduz o risco de morte.	Wu <i>et al.</i> , 2020
	Retrospectivo observacional	Doses de ataque de 2 mg/kg, seguidas 2mg/kg/dia em doses divididas por 14 dias ou até o desmame da ventilação mecânica.	Realizado em duas UTI pediátrica de hospitais distintos em Londres no Reino Unido com 78 pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo Pediátrico (SDRAP), com idade média de 9 meses, demonstrou respostas positivas como melhoras no índice de saturação de oxigênio (ISO) médio até a retirada aos poucos da utilização de VM e diminuição da taxa de mortalidade.	Mitting <i>et al.</i> , 2019
	Coorte retrospectivo	1 mg/kg/dia durante 10 dias.	Feito em um hospital universitário em Madrid Espanha, com 396 pacientes internados com SDRA e pneumonia. Após o tratamento, obteve aumento na sobrevida (dias vividos) e diminuição da mortalidade hospitalar em 41,8% dos pacientes.	Cruz <i>et al.</i> , 2020.
	Quase experimental multicêntrico.	0,5 a 1 mg/kg/dia, dividido em 2 doses EV por 3 dias.	Participaram do estudo cinco hospitais em Michigan, nos EUA, com pacientes adultos (n=213) com COVID-19 moderada à SDRA. Constatou-se uma redução de mortes, transferência para UTI e na utilização da VM.	FadeL <i>et al.</i> , 2020
	Coorte retrospectivo	Paciente com peso <80kg: 40mg/dia nos primeiros 3 a 4 dias e 20mg/dia nos dias restantes; paciente com peso >80kg: 80mg/dia nos primeiros 3 a 4 dias e 40mg/dia	Realizado em 9 pacientes de uma coorte de 90 pacientes, em Wuhan, China. Desses 9, 7 apresentaram melhora da inflamação pulmonar. Foi sugerido que o tempo de tratamento não ultrapassasse 8 dias	Xiang <i>et al.</i> , 2020



		nos dias restantes.		
--	--	------------------------	--	--

Fonte: Autoria própria

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia com GC foi um grande avanço no tratamento dos casos graves da COVID-19, devido à redução da mortalidade, ao aumento da sobrevida dos pacientes, à diminuição do tempo de internação e dos dias de utilização de VM. Os GC mais utilizados para o tratamento da SDRA foram a dexametasona e a metilprednisolona. Os estudos demonstraram que os GC só devem ser administrados nos quadros críticos da COVID-19, caracterizados pela inflamação exacerbada do pulmão suscetíveis ao desenvolvimento da SDRA.

Desse modo, a terapia medicamentosa com GC tem se demonstrado promissora, pois reduziu gradualmente a inflamação do sistema pulmonar em pacientes no estado grave. Assim, devem ser realizados estudos para estabelecer um protocolo exato de tratamento, com as doses, o período da terapia, a seleção de casos específicos e a possibilidade de associação com outros medicamentos.

REFERÊNCIAS

- AARESTRUP, M. F. Imunopatologia da COVID-19 e suas implicações clínicas. **ASBAI.**, p. 2526-5393, 2020.
- CHEN, H.; GUO, J.; WANG, C.; et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. **The Lancet.**, p.809-815, Mar. 2020.
- CONTI, P.; CARAFFA, A.; TETÈ, G.; GALLENGA, C.E.; ROSS, R.; KRITAS, S.K.; FRYDAS, I.; YOUNES, A.; DI EMIDIO, P.; RONCONI, G. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19. **J Biol Regul Homeost Agents.**, p. 1629-1632, Set. 2020.
- CONTI, P.; CARAFFA, A.; TETÈ, G.; GALLENGA, C.E.; ROSS, R.; KRITAS, S.K.; FRYDAS, I.; YOUNES, A.; DI EMIDIO, P.; RONCONI, G.; TONIATO, E. IL-1 induces thromboxane-A2 (TxA2) in COVID-19 causing inflammation and micro-thrombi: inhibitory effect of the IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). **J Biol Regul Homeost Agents.**, p.1623-1627, Set. 2020.



- CRUZ F. A., RUIZ A. B., MUÑOZ G. A., SANCHO L. A., MILLS S. P., CENTENO S. G. A., BLANCO A. S., et al. A Retrospective Controlled Cohort Study of the Impact of Glucocorticoid Treatment in SARS-CoV-2 Infection Mortality. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v.64, n.9, Ago. 2020.
- FADEL R., MORRISON A., VAHIA A., et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. **MedRxiv**, Mai. 2020.
- FAVRE, G.; POMAR, L.; MUSSO, D.; BAUD, D. 2019 - nCoV epidemic: what about pregnancies. **PMC US National Library of Medicine National Institutes of Health**, V.395, p.10224-40, Fev. 2020.
- FERRARI, F. COVID-19: dados atualizados e sua relação com sistema cardiovascular. **Rev. Arq. Bras. Cardiol.**, v.114, n.5, p. 823-826, Mai. 2020.
- GUAN W., NI Z. Y., HU Y. Clinical Characteristics of coronavirus disease in 2019 in China. **N Engl J Med.**, V.382, n. 18, p. 1708–1720, Fev. 2020 .
- HORBY P., LIM H. EMBERSON J. R., HAYNES R., LANDRAY M. J. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. **The New England Journal of Medicine**, p.693-704, Jun. 2020.
- HUANG C, WANG Y, LI XI, REN L, ZHAO J, HU Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, p. 497-506, Fev. 2020.
- JERONIMO P. M. C., FARIAS L. E. M, ALMEIDA F. F, SAMPAIO S. V., et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. **Arca FioCruz**, p.1-35, Ago. 2020.
- JONATHAN, A.C. Association between administration of Systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19. **JAMA**, v.324, n.13, p.1330-1341, Set. 2020.
- LAMMERS T., SOFAS M. A., MEEL R., SCHIFELERS R., STORM G., TACKE F., KOSCHMIEDER S., BRÜMMENDORF H. T., KIESSLING F., METSELAAR M. J. Dexamethasone nanomedicines for COVID-19. **Nature nanotechnolog.**, p. 622–624, Ago. 2020.
- LIMA, E.O.; OLIVEIRA, M.L.; LIMA, S.A.M.; RODRIGUES, D.P.; FRAGA, E.G.S. Colecalciferol e glicocorticoides: interações farmacológicas. **Mostra Científica da Farmácia**, V.5, mar.2018. ISSN 2358-9124.
- MCAULEY F. D., CROSS M., HAMID U., GARDNER E., ELBORN S. J., CULLEN M. K, DUSHIANATHAN A., GROCCOTT M., MATTHAY M., O’KANE C. Keratinocyte growth factor for the treatment of the acute respiratory distress syndrome (KARE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. **The lancet respiratory medicine**. p.484-491, Jul. 2017.





- MEDURI U. G., BRIDGES L., SHIH M., MARIK E P., SIEMIENIUK C. A R., KOCÁK M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. **Springer Link.**, p. 829-840, Out. 2015.
- MITTING B. R., RAY S., RAFFLES M., EGAN H., GOLEY P., PETERS M., NADE S. Improved oxygenation following methylprednisolone therapy and survival in pediatric acute respiratory distress syndrome. **PLoS One**, v.14, n.11, Nov.2019: e0225737. doi: 10.1371/journal.pone.0225737. PMI
- PAULA V. B. C., AZEVEDO V. L. M., NAGASHIMA S., MARTINS C. P. A., MINEIAALESSANDRA SCARANELLO MALAQUIAS S. A. M. et al. IL-4/IL-13 remodeling pathway of COVID-19 lung injury. **Sci Rep.**, v.10, n.1, 18689, Out. 2020 doi: 10.1038/s41598-020-75659-5. PMID: 33122784; PMCID: PMC7596721.
- RABAAN A.A., AL-AHMED H. S., HAQUE S., SAH R., TIWARI R., MALIK S. Y., DHAMA K., YATOO I., ALDANA B. K., RODRIGUEZ-MORALES J. A. SARS-COV-2, SARS-COV, and MERS-COV: a comparative overview. **Le Infezioni in Medicina**, v.28, n.2, p. 174-184. Jun. 2020.
- ROTTA, A.T.; PIVA, J.P.; ANDREOLIO, C.; CARVALHO, B.; GARCIA, P.C.R. Progressos e perspectivas na síndrome do desconforto respiratório agudo em pediatria. **Revista Brasileira de terapia Intensiva**, v.27, n.3, p. 266-273, 2015.
- RUSSEL, T.W.; HELLEWELL, J.; JARVIS, C.I.; VAN-ZANDVOORDT, K.; ABBOTT, S.; RATNAYAKE, R. et al. Estimating the infection and case fatality ratio for COVID-19 using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship. **MedRxiv**. Mar. 2020.
- SELVARAJ V., AFRIYIE D. K., FINN A., FLANIGAN P. T. Short-Term Dexamethasone in Sars-CoV-2 Patients. **Extra**. Ago 2020.
- SOLINASA C., PERRAB L., AIELLOC M., MIGLIORID E., PETROSILLO N. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. **Science Direct**. v.54. Pag 8-23. Ago. 2020.
- SWEENEY M. R., MCAULEY F. D. Acute respiratory distress syndrome. **Seminars**.v.388. Pag 2416-2430.Nov.2016.
- THEOHARIDES T.C., CONTI P. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast. **J Biol Regul Homeost Agents**, v. 34, n. 3, p. 10.23812, 2020.
- TOMAZINI M. B., MAIA S. I., CAVALCANTI B. A., BERWANGER O., ROSA G. R., ET AL. Síndrome do desconforto respiratório agudo associada à COVID-19 tratada com Dexametasona (CoDEX): delineamento e justificativa de um estudo randomizado. **Rev Bras Ter Intensiva.**, v.32, n.3, p.354-362. Out. 2020.



- URZÊDA, L.D.; AMARAL, A.; SILVA, E. Ventilação protetora e a posição prona na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo: relato de caso. **Revista Eletrônica Saúde e Ciência**, v.5, n.2, 2015.
- UZUNIAN A. Coronavírus SARS-COV-2 E COVID-19. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** V.56. Set.2020.
- VANDEWALLE J., LUYPAERT A., BOSSCHER K., LIBERT C. Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. **Trends Endocrinol Metab.**, v.29, n.1, p. 42-54, Jan. 2018: doi: 10.1016/j.tem.2017.10.010. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29162310.
- VILLAR J., FERRANDO C., MARTÍNEZ D., AMBRÓS A., MUÑOZ T., SOLER A. J., AGUILAR G., ALBA F., et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. **Science Direct**. v.8, p. 267-276, Mar. 2020.
- WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F.; LIU, X.; ZHANG, J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2020 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v.323, n.11, p. 1061-1069, Mar. 2020.
- WESTON, S., FRIEMAN, B. M. COVID-19: Knowns, Unknowns, and Questions. **Host-Microbe Biology**, v.5, n.2, Mar. 2020.: e00203-20. doi: 10.1128/mSphere.00203-20.
- WU C., CHEN X., CAI Y., XIA J., ZHOU X., XU S. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v.180, n.7, p. 934-943, Mar.2020.
- XIANG, Z.; LIU, J.; SHI, D.; CHEN, W.; LI, J.; YAN, R.; BI, Y.; HU, W.; ZHU, Z.; YU, Y.; YANG, Z. Glucocorticoids improve severe or critical COVID-19 by activating ACE2 and reducing IL-6 levels. **Int J Biol Sci.**; v.16, n. 13, p.2382-2391, Jun., 2020.
- XIAO T., HUI R. M. D., WANG R., CAO T., GUAN L., et al. Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. **Critical Care Original Research**. v.158, p. 195-205, Jul., 2020.
- ZHU N., ZHANG D., WANG W., LI X., YANG B., SONG J. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **The new england journal of medicine.**, p. 727-733., Fev., 2020.





CAPÍTULO XX

PROBABILIDADE DE ÓBITOS DOS CASOS DE COVID-19: UM ESTUDO DE CASO NO ESTADO DO MATO GROSSO DO SUL, BRASIL

Cássio Pinho dos Reis ¹
Herson Oliveira da Rocha ²
Sávio Pinho dos Reis ³
Nayara de Araujo Muzili ⁴

¹ Professor Adjunto do Instituto de Matemática. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

² Professor Adjunto do Campus de Parauapebas. Universidade Federal Rural da Amazônia – UFRA

³ Professor Assistente do Campus de Marabá. Universidade Estadual do Pará – UEPA

⁴ Fisioterapeuta da prefeitura de Campo Grande – SESA

RESUMO

No decorrer da evolução da COVID-19 no ano de 2020, diversos pesquisadores realizaram uma força tarefa para tentar compreender a doença, e um ano após os primeiros casos no Brasil, compreender o impacto da doença nas pessoas pode ser fundamental para identificar quais grupos podem ser considerados de risco. Por conta disso, essa pesquisa propõe um modelo probabilístico baseado em um modelo estatístico de regressão não linear analisando as seguintes variáveis: idade, se é profissional da saúde, residente da capital e sexo. Assim, é possível identificar aquelas que têm um maior impacto no número de infectados e de óbitos por COVID-19. Para realizar a pesquisa, utilizaram-se os dados de todas as pessoas contaminadas por COVID-19 no Estado de Mato Grosso do Sul até o mês de fevereiro de 2021. Pode-se verificar de acordo com o modelo probabilístico proposto que as pessoas com maiores idades, que não são profissionais da saúde, que residem na capital e os homens, são grupos de pessoas que apresentam maiores riscos de ir a óbito por conta da doença.

Palavras-chave: Modelo Probabilístico. Covid-19. Grupo de Risco.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é o agente etiológico da doença induzida por coronavírus 19 (COVID-19) que surgiu na China no final de 2019 (Zhou et al., 2020). Seus principais sintomas são febre, tosse, falta de ar e dificuldades respiratórias, embora algumas pessoas infectadas tenham sido declaradas assintomáticas (MS, 2020). Nos casos mais graves da doença, a infecção pode causar





síndrome respiratória aguda grave, pneumonia, insuficiência renal, hospitalização e morte (WHO, 2020; Zhu et al., 2020).

Até o momento, ainda não há tratamento específico para a doença COVID-19 causada pelo novo coronavírus. Porém os sintomas podem ser tratados, e alguns cuidados de apoio às pessoas infectadas podem ser altamente eficazes. Recomendam-se as seguintes práticas de prevenção: evitar tocar no rosto, lavar as mãos com água, sabão ou usar álcool em gel, não compartilhar objetos pessoais, cobrir o nariz e a boca ao espirrar ou tossir, manter os ambientes bem ventilados e arejados, evitar aglomerações, principalmente se estiver com sintomas ou doente, em caso de febre, tosse e dificuldade em respirar, procurar os cuidados médicos rapidamente, e o isolamento social para evitar alta disseminação (CABRAL et al., 2020).

No Brasil, desde os primeiros casos detectados, diversos autores realizaram uma força tarefa para tentar compreender o vírus nas mais diversas áreas como biomedicina, infectologia, matemática, biofísica, logística, saúde, dentre outras, como De Jesus et al., (2020) Reis et al. (2020), Cândido et al., (2020), Werneck & Carvalho (2020), Cabral et al., (2020), Dias et al., (2020), Batista & Silva (2020).

Como todo vírus, é possível que este possa sofrer mutação. Essas mudanças genéticas acontecem à medida que o vírus faz novas cópias de si mesmo para melhor se espalhar e prosperar. De acordo com Freitas et Al. (2020), há uma relação de três variantes do vírus SARS-CoV-2, conhecidas na nomenclatura dinâmica, inicialmente identificadas em pacientes infectados respectivamente no Reino Unido, na África do Sul e em Manaus, no Brasil.

Essa pesquisa propõe um novo modelo probabilístico baseado em um modelo estatístico de regressão não linear analisando as seguintes variáveis: (idade, se é profissional da saúde, residente da capital e sexo) identificando aquelas que têm um maior impacto no número de infectados e de óbitos por COVID-19 no estado de Mato Grosso do Sul.

O Mato Grosso do Sul é uma das 27 unidades federativas do Brasil, localizado no Centro-Oeste brasileiro. Além da capital Campo Grande, possui outras três cidades com mais de cem mil habitantes: Dourados, Três Lagoas e Corumbá. O estado faz fronteira com 2 países sul-americanos, Paraguai e Bolívia. Além disso, possui fronteira com



diversos outros estados brasileiros, sendo eles, Paraná, São Paulo, Goiás, Minas Gerais e Mato Grosso, como se pode ver na Figura 1. O estado foi desmembrado em 1979 do Mato Grosso.

A população do estado de Mato Grosso do Sul é de 2.449.341 habitantes, sendo o 21º estado brasileiro com maior população. Sua capital Campo Grande, possui 787.204, de acordo com o último Censo aplicado no Brasil de 2010.

Figura 1 – Mapa do Brasil com destaque para o estado de Mato Grosso do Sul.



Fonte: Autoria própria.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Segundo David (1996), métodos de regressão tornaram-se componentes integrantes de qualquer análise de dados, cujo interesse seja descrever a relação entre uma variável resposta e um conjunto de variáveis explicativas, onde o principal objetivo é encontrar uma forma funcional, adequada e parcimoniosa, para descrever o relacionamento entre uma variável resposta (dependente) e um conjunto de variáveis independentes (explicativas). O exemplo mais comum de modelagem é o modelo de regressão linear simples onde é assumido que a variável resposta é contínua.

Para Reis et. al (2011), a grande diferença entre um modelo de regressão linear simples e o modelo logístico é o fato de a variável resposta ser binária ou dicotômica, e

a diferença na forma funcional ajustada. O modelo logístico estima a probabilidade de determinada situação ocorrer ou não, com base em determinadas características. Desta forma, considere o modelo de regressão linear simples (NETER et al. 1983), dado pela Equação 2.1 abaixo:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_i + \varepsilon_i \quad (2.1)$$

em que a variável resposta $Y_i, i = 1, \dots, n$ é binária, ou seja, assume os valores “0” ou “1” na ausência ou presença da característica em estudo, respectivamente. Para o Modelo (2.1), a resposta esperada é dada por $E(Y_i) = \beta_0 + \beta_1 X_i$. Dessa forma, considere Y_i uma variável aleatória Bernoulli com distribuição de probabilidade dada por $Y_i = 1$, se $P(Y_i = 1) = \pi_i$ e $Y_i = 0$, se $(Y_i = 0) = 1 - \pi_i$. Como pela definição de esperança que $E(Y_i) = \pi_i$. Logo, tem-se que $E(Y_i) = \beta_0 + \beta_1 X_i = \pi_i$.

Assim, a resposta média $E(Y_i)$, quando a variável resposta Y_i é uma variável binária, assumindo valores “0” e “1”, sempre representa a probabilidade de $Y_i = 1$, para o nível da variável preditora X_i . Assim, considerando apenas uma variável independente X_i , tem-se um modelo de regressão logística simples na sua forma usual é dado pela Equação 2.2 abaixo:

$$E(Y_i / X_i) = \pi_i = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_i)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_i)}, \quad (2.2)$$

em que β_0 e β_1 são os coeficientes de regressão a serem estimados e X_i é a variável independente, onde $i = 1, \dots, n$. No caso da regressão logística múltipla, que é uma extensão do modelo logístico simples, pois, a única diferença é que ao invés de utilizar só uma variável independente X_i , agora serão utilizados duas ou mais variáveis independentes X_1, X_2, \dots, X_n , sendo que o modelo é composto não só por variáveis independentes, mas também por coeficientes de regressão $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$. Portanto, tem-se $\beta' X = \beta_0 + \beta_1 X_{i,1} + \dots + \beta_p X_{i,p}, i = 1, \dots, n$. Logo, o modelo descrito pela

Equação 2.2 se estende para o modelo logístico múltiplo, dado pela Equação 2.3, a seguir:

$$E(Y_i / X_i) = \pi(X_i) \frac{\exp(\beta' X_i)}{1 + \exp(\beta' X_i)} \quad (2.3)$$

Portanto, a variável dependente Y_i é dado por $Y_i = E(Y_i / X_i) + \varepsilon_i$, onde o termo ε_i é o erro aleatório do modelo e representa a diferença entre o valor observado de Y_i e o valor esperado condicionado de Y_i dado X_i . E os valores dos parâmetros $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$ são estimados pelo método da máxima verossimilhança.

De acordo com Agresti (2003), uma das principais estatísticas utilizadas na análise de dados binários é a razão de chances, que é definida como a razão entre a chance de um evento ocorrer em um grupo e a chance de ocorrer em outro grupo. Sendo chance a probabilidade de ocorrência de um evento dividida pela probabilidade da não ocorrência do mesmo evento. A chance é definida como

$$\frac{P(Y_i = 1 / X_i)}{P(Y_i = 0 / X_i)} = \frac{\pi(X_i)}{1 - \pi(X_i)}, \text{ logo a razão de chances é obtida por:}$$

$$RC = \left[\frac{\pi(X_i = 1)}{1 - \pi(X_i = 1)} \right] / \left[\frac{\pi(X_i = 0)}{1 - \pi(X_i = 0)} \right] \quad (2.4)$$

Para identificar as variáveis que não têm um bom ajuste na estimação dos parâmetros do modelo, existem alguns testes para selecionar essas variáveis, como o teste Stepwise. Este teste permite selecionar variáveis a partir de um conjunto inicial de variáveis explicativas. A escolha das variáveis se baseia num procedimento heurístico, mas não garante do ponto de vista prático, que o modelo é o melhor. Entretanto, o stepwise é útil nos estágios iniciais de análise, principalmente quando existe um número muito grande de possíveis variáveis explicativas.

No stepwise é necessário estabelecer qual a probabilidade de entrada e saída das variáveis no modelo, comumente se utiliza 0,20 como probabilidade de entrada e 0,05 como probabilidade de saída. Para decidir qual modelo de regressão logística será utilizado, é necessário aplicar alguns testes de validação para este modelo. É preciso



verificar se há pontos influentes (*outliers*), se a função resposta é monotônica e em forma de S (sigmoidal), e se o modelo logístico ajustado é adequado.

Nesse trabalho, para validar o modelo, são utilizados os testes de Hosmer-Lemeshow, de Pearson e o de Deviance. Reis et al. (2011) define que o teste de Pearson mede o quanto a observação é prevista pelo modelo, o resíduo da deviance é uma medida de como a observação é bem predita pelo modelo e o teste de Hosmer-Lemeshow avalia o modelo ajustado, comparando as frequências observada com as esperadas (HOSMER et al., 2013).

O teste de Hosmer-Lemeshow é um teste que avalia o modelo ajustado comparando as frequências observadas e as esperadas. O teste associa os dados as suas probabilidades estimadas da mais baixa a mais alta, então faz um teste qui-quadrado para determinar se as frequências observadas estão próximas das frequências esperadas. Já o teste de Pearson, é utilizado para fazer análise dos resíduos para modelos logísticos trata-se de uma medida útil para avaliar o quão bem o modelo selecionado ajustou-se aos dados.

A deviance do modelo é uma estatística de bondade baseada nas funções de log-verossimilhanças maximizadas para verificar se um subconjunto das variáveis X pode ser retirado do modelo de regressão logística múltiplo, testando se os coeficientes de regressão β_j são iguais a zero.

Dada uma sequência de modelo encaixados, utiliza-se o deviance como medida de discrepância do modelo. Também é bastante útil para avaliar o quão bem o modelo selecionado ajustou-se aos dados, quanto maior o nível descritivo (p) associado a ele, melhor o ajuste do modelo aos dados.

Dessa maneira, como regra de decisão dos testes, tem-se o nível descritivo P , que é a probabilidade de ocorrer valores da estatística de teste mais extremos do que o observado, sob a hipótese nula (H_0) ser verdadeira (BUSSAB e MORETTIN, 2010). Quando P for maior ou igual ao nível de significância $\alpha = 0,05$, a hipótese nula é rejeitada.

Os dados utilizados neste trabalho foram obtidos junto a Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul, pelo portal COVID-19 disponibilizado para qualquer



usuário. Referem-se a todos os casos notificados de COVID-19 no Estado de Mato Grosso do Sul até o dia 27 de fevereiro de 2020. As análises estatísticas foram todas feitas no Software R (2020).

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

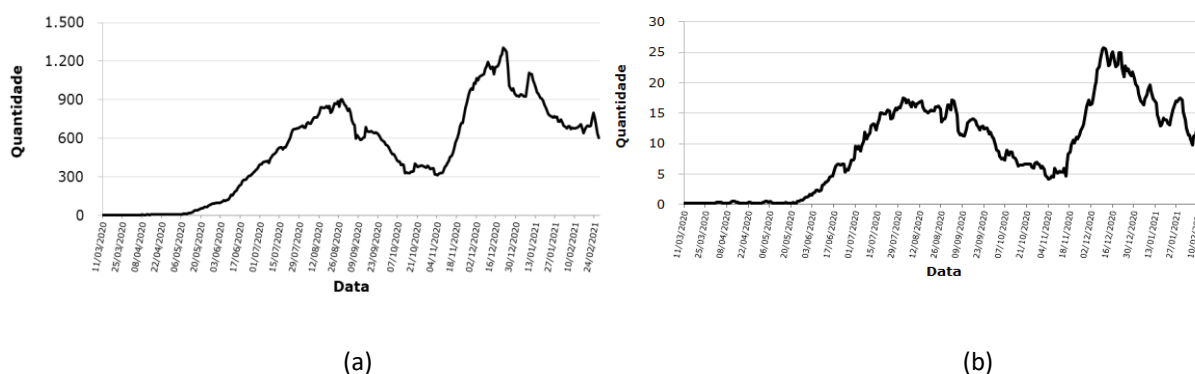
O primeiro caso confirmado de COVID-19 no estado de Mato Grosso do Sul foi ao dia 11 de março de 2020. Desde então, até o mês de fevereiro de 2021, foram confirmados 181.528 casos confirmados. Isso representa que em um ano após, 6,46% de toda a população sul-mato-grossense foi diagnosticada com a doença. Ao todo, 3.324 pessoas foram a óbito por conta do COVID-19, ou seja, uma letalidade de 1,83% pessoas. Dessa forma, pode-se dizer que a cada 10 mil pessoas no estado de Mato Grosso do Sul, 12 faleceram após contrair a doença.

Dessa quantidade de casos confirmados, pode-se perceber com o auxílio da Figura 2a, que apresenta a média móvel de 07 dias dos casos notificados, que houve dois picos da doença no estado de Mato Grosso do Sul. O primeiro ocorreu no mês de agosto, com uma média diária de 900 casos e outro mais forte no mês de dezembro, com uma média diária de mais de 1.200 casos. Após esses dois períodos, as quantidades de casos confirmados começaram a diminuir. Entretanto, a quantidade de casos confirmados é altamente influenciada pela quantidade de testes da doença realizada. Quanto mais testes feitos, a tendência é que haja mais casos confirmados.

Por esse motivo, uma das formas de observar o comportamento da doença, é pela média móvel dos óbitos confirmados por COVID-19 (Figura 2b). Percebe-se que o pico de mortes por COVID-19 no estado de Mato Grosso do Sul, ocorreram também no mesmo período. No mês de agosto, a média móvel de óbitos foi superior a 15 por dia no estado de Mato Grosso do Sul, enquanto no mês de dezembro, essa média móvel foi superior a 25. Com base nisso, pode-se inferir que no estado de Mato Grosso do Sul, a tendência é que a diminuição ocorra nos próximos meses.



Figura 2 – Gráficos da média móvel de 7 dias dos casos de COVID-19 no estado de Mato Grosso do Sul: quantidade de casos notificados (a), quantidade de óbito notificados (b).



Fonte: Autoria própria.

Pode-se verificar pela Tabela 1, que a maioria dos casos confirmados da doença foi em mulheres (53,08%), porém ao contrário, a maioria dos óbitos ocorreu em homens. (BORGES e SEIDL, 2012), (BORGES e SEIDL, 2012) mostram que homens são mais resistentes a procurar ajuda médica quando é necessário. Isso faz que com a doença se agrave no corpo da pessoa, e a procura pelo serviço de saúde seja tarde demais.

Tabela 1 – Percentual de casos confirmados e de óbitos por COVID-19 no Estado de Mato Grosso do Sul, por gênero.

Sexo	Casos confirmados (%)	Óbitos (%)
Masculino	46,92	54,81
Feminino	53,08	45,19

Fonte: Autoria própria.

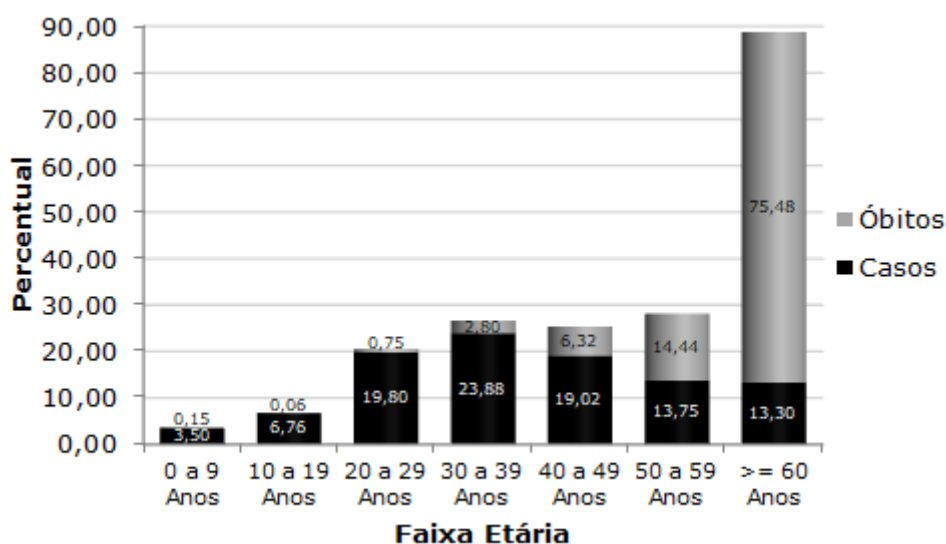
De acordo com o censo de 2010 (IBGE, 2010), 46,65% da população sul-mato-grossense tem uma idade entre 20 e 49 anos. Boas partes dessas pessoas desta faixa etária são economicamente ativas, portanto, muito dessas precisam sair de casa para trabalhar. Isso pode explicar o fato de que quase 65% dos casos confirmados de COVID-19 no estado de Mato Grosso do Sul, são de pessoas nesta faixa etária, como se pode ver na Figura 3.



Da mesma forma, segundo o IBGE, mais de 30% da população sul-mato-grossense, são menores de 20 anos, porém, pouco mais de 10% dos casos confirmados são de pessoas com essa faixa etária. A principal característica dessas pessoas desta idade é ser estudante, e por conta que a grande maioria dos ensinos presenciais está suspensa, essas pessoas estão em casa cumprindo o isolamento social, logo, são menos infectadas.

Pode-se perceber a gravidade da doença em pessoas com idade mais avançada, quando observamos o percentual de óbito em pessoas com mais de 60 anos. O idoso, por conta de sua idade, tende a desenvolver diversas alterações metabólicas, além de ter diversas comorbidades contemplando doenças crônicas, o que pode agravar a sua situação quando contaminado por COVID-19. Mais de 75% dos óbitos que ocorreram no estado de Mato Grosso do Sul, foi com pessoas com mais de 60 anos, o que mostra claramente que esta faixa etária é um grupo de risco.

Figura 3 – Percentual de casos confirmados e de óbitos por COVID-19 no estado de Mato Grosso do Sul, por faixa etária Mapa.



Fonte: Autoria própria.

Outra característica que pode ser observada é quando se observa onde a pessoa reside. A Tabela 2 mostra o percentual de casos confirmados e de óbitos por COVID-19, por local de residência. Mais de 40% dos casos confirmados no estado de Mato Grosso



do Suk, ocorreu na capital Campo Grande, embora apenas pouco mais de 30% da população sul-mato-grossense more na capital.

Devido a superlotação e até do colapso do sistema de saúde da capital Campo Grande, muitos pacientes não tiveram o seu atendimento adequado, e por conta disso, alguns pacientes foram a óbito. Quase 45% dos óbitos no estado de Mato Grosso do Sul foram de pessoas que moravam na capital. É importante destacar esse fato, pois se o estado tivesse mais leitos clínicos, e consequentemente, não tivesse entrado em colapso, muitas vidas poderiam ser salvas.

Tabela 2 – Percentual de casos confirmados e de óbitos por COVID-19 no estado de Mato Grosso do Sul, por local de residência Percentual.

Capital	Casos confirmados (%)	Óbitos (%)
Sim	41,29	44,04
Não	58,71	55,96

Fonte: Autoria própria.

Para poder estimar a probabilidade de óbito de uma pessoa por COVID-19, pode-se construir um modelo probabilístico por meio da regressão logística múltipla. A aplicação desta técnica é feita para a obtenção do modelo estatístico, que melhor se ajuste a variável resposta probabilidade de óbito por COVID-19 no estado de Mato Grosso do Sul.

As variáveis preditoras são: idade, se é profissional da saúde, se é residente da capital e o gênero masculino. A variável idade é contínua e as demais variáveis foram codificadas em fatores com dois níveis de classificação: Sim ou Não, ou seja, puderam assumir duas categorias de codificação.



Tabela 2 – Estimativas dos Coeficientes, Erros Padrões, Nível Descritivo (p) e Razão de Chance, do Modelo para a Probabilidade de Óbito por COVID-19 no Estado de Mato Grosso do Sul.

Preditores	Coeficiente	Erro Padrão	p	Razão de Chance	IC (95%) LI	IC (95%) LS
Constante	-9,470	0,088	0,000	-	-	-
Idade	0,097	0,001	0,000	1,10	1,10	1,10
Profissional da saúde	-1,010	0,222	0,000	0,36	0,24	0,56
Capital	0,128	0,038	0,001	1,14	1,06	1,22
Sexo Masculino	0,384	0,038	0,000	1,43	1,36	1,58

Fonte: Autoria própria.

Portanto, as variáveis: se é profissional da saúde, se é residente da capital e o gênero masculino foram codificadas em duas categorias: sim recebe o valor um (1) e não apresenta recebe o valor zero (0). A Tabela 3 apresenta as estimativas dos parâmetros para o modelo da probabilidade de óbito por COVID-19 no estado de Mato Grosso do Sul (\hat{Y}) bem como, os erros padrões, os valores do nível descritivo (p) e as razões de chance.

O modelo estatístico obtido a partir da regressão logística binária para a probabilidade de óbito por COVID-19 no estado de Mato Grosso do Sul (\hat{Y}), é dado por

(3)

$$\hat{Y} = \frac{\exp(-9,470 + 0,097X_1 - 1,010X_2 + 0,128X_3 + 0,384X_4)}{1 + \exp(-9,470 + 0,097X_1 - 1,010X_2 + 0,128X_3 + 0,384X_4)}$$

em que X_1 é a idade, X_2 se é profissional da saúde, X_3 se é residente da capital e X_4 se é do sexo masculino. Assim, um valor numérico (estimativa) \hat{Y} , revela a probabilidade de óbito por COVID-19 no estado de Mato Grosso do Sul.

Na Tabela 3 o coeficiente positivo ($\beta_1 = 0,097$) para a idade, sugere que os óbitos aumentam de acordo com o avanço da idade. Assim, a razão de chances de 1,10 indica que a cada ano mais velho, uma pessoa diagnosticada por COVID-19 tem uma probabilidade maior de 10% de ir a óbito, desde que as outras variáveis estejam constantes. O que comprova a gravidade da doença para as pessoas mais idosas. O idoso, pelas questões da idade, ele tende a desenvolver diversas alterações metabólicas, além de ter diversas comorbidades contemplando doenças crônicas, o que pode agravar a sua situação.



Para a variável profissional da saúde, a estimativa negativa ($\beta_2 = -1,010$) sugere que pessoas que são profissionais da saúde em Mato Grosso do Sul tem menor probabilidade de ir a óbito comparadas aquelas pessoas que não são. Além disso, a razão de chance de 0,36 indica que pessoas diagnosticadas com COVID-19 que não são profissionais da saúde possuem quase 3 vezes mais chance de ir a óbito do que profissionais da saúde, desde que as demais variáveis sejam constantes.

Tal probabilidade pode ocorrer devido ao fato que todo profissional de saúde, além de possuir esquema vacinal completo para exercer suas atividades, ele tem rotina ocupacional em ambiente insalubre, propiciando no desenvolvimento de diversos anticorpos. Ademais, espera-se que o fato dos profissionais de saúde ter amplo conhecimento acerca da influência do estilo de vida na saúde, eles acabam tendo maior consciência nas questões de alimentação saudável, prática de exercícios físicos e questões sanitárias, adotando medidas que podem fortalecer sua imunidade ao longo do tempo, desenvolvendo menores chances de que algumas doenças sejam fatais.

O coeficiente positivo ($\beta_3 = 0,128$) para a variável morador da capital sugere que as pessoas residentes da capital Campo Grande, possuem uma maior probabilidade de ir a óbito por COVID-19 do que as pessoas diagnosticadas e que não moram na capital. Como a razão de chance é de 1,14, isso quer dizer que, desde que as demais características sejam constantes, uma pessoa residente da capital tem 14% de chance a mais de ir a óbito por COVID-19 do que uma pessoa que mora em outras cidades. As altas taxas de ocupação e até do colapso do sistema de saúde na capital, podem explicar essa probabilidade alta.

Por fim, para a variável sexo masculino, o coeficiente positivo ($\beta_4 = 0,384$), sugere que há uma probabilidade maior de óbito em homens. A razão de chances de 1,43 indica que um homem tem 43% de chance a mais de ir a óbito por COVID-19 do que uma mulher, desde que as outras variáveis estejam constantes. Geralmente, os homens são mais resistentes em procurar o sistema de saúde (BORGES e SEIDL, 2012). Talvez por conta dessa demora na para o atendimento médico, o homem tem essa maior probabilidade.

Num estudo feito por REIS et al. (2020), foi analisado algumas dessas variáveis no Estado do Pará. Percebe-se que essas mesmas características (idosos, profissionais





que não são da área da saúde e homens), também apresentam um maior risco de ir a óbito naquele estado. O que corrobora este estudo.

Observa-se na Tabela 4, que as estatísticas de bondade de ajuste são unânimes na aceitação do modelo, pois os métodos Pearson, Deviance e Hosmer-Lemeshow indicam com $p\text{-valor} > 0,05$ que há evidências suficientes para aceitação do modelo 3. Sem esses testes, o modelo logístico construído poderia não ser estatisticamente válido.

Tabela 4 – Testes de Bondade de Ajuste de Pearson, Deviance e Hosmer-Lemeshow do modelo de probabilidades de óbito estimadas a partir do modelo (3), para os casos de COVID-19 no estado de Mato Grosso do Sul.

Método	Graus de Liberdade	p-valor
Pearson	654	0,00
Deviance	654	0,03
Hosmer-Lemeshow	8	0,00

Fonte: Autoria própria.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa pesquisa propôs um modelo probabilístico baseado em um modelo estatístico de regressão não linear analisando as seguintes variáveis (idade, se é profissional da saúde, residente da capital e sexo) identificando aquelas que têm um maior impacto no número de infectados e de óbitos por COVID-19 no estado de Mato Grosso do Sul. Para realizar a pesquisa, utilizaram-se os dados de todas as 181.528 pessoas contaminadas por COVID-19 no Estado de Mato Grosso do Sul até o mês de fevereiro de 2021.

Com o histórico dos dados, observa-se que houveram dois picos da doença no Estado de Mato Grosso do Sul. Um no mês de agosto e outro mais severo no mês de dezembro de 2020. Embora o percentual de homens infectados pela doença seja menor que a de mulheres, percebe-se que a maioria dos óbitos foi em homens. Situação parecida, podemos ver quando se analisa a idade das pessoas contaminadas. Pessoas com idade entre 20 a 49 anos foram as mais contaminadas, entretanto os idosos (a partir de 50 anos) representa a grande maioria dos óbitos confirmados até o mês de fevereiro de 2021.





De acordo com o modelo probabilístico de regressão não linear proposto, observa-se que indica que a cada ano mais velho, uma pessoa diagnosticada por COVID-19 tem uma probabilidade maior de 10% de ir a óbito, comprovando a gravidade da doença nas pessoas idosas. O idoso, pelas questões da idade, ele tende a desenvolver diversas alterações metabólicas, além de ter diversas comorbidades contemplando doenças crônicas, o que pode agravar a sua situação.

Foi identificado um risco menor para os profissionais da saúde, talvez explicada pelo amplo conhecimento desses a respeito de doenças e com mais higienizações. Além disso, as altas taxas de ocupação e até do colapso do sistema de saúde na capital Campo Grande, podem explicar a probabilidade alta de óbito para os residentes da capital Campo Grande, uma vez que uma pessoa residente em Campo Grande tem 14% a mais de chance de ir a óbito por COVID-19 do que uma pessoa que mora em outras cidades. Por fim, os homens por serem mais resistentes a tratamentos médicos, possuem uma maior probabilidade de ir a óbito do que uma mulher.

REFERÊNCIAS

- Agresti, A. (1980). **Generalized odds ratios for ordinal data**. *Biometrics*, 36, 59–67. <https://doi.org/10.2307/2530495>
- Batista, A. A, Silva, S. H. (2020). Um Modelo Epidemiológico tipo SIR Aplicado à Dinâmica de Disseminação da COVID-19 no Brasil, na Paraíba e em Campina Grande. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.26557.69600>
- Borges, L. M, Seidl, E, M. F. (2012). Percepções e comportamentos de cuidados com a saúde entre homens idosos. **Psicol. cienc. prof.**, Brasília, v. 32, n. 1, p. 66-81.
- Bussab, W.O, Morettin, P.A. **Estatística Básica**. 6.ed., SãoPaulo, 2010.
- Cabral, R. B. G., Chase, S. A. N., Ribeiro, R. C. M., Marques, G. T., Moraes, E. C., de Jesus Zissou, A., de Almeida, J. F. S. (2020). On the evolution of new Coronavirus (SARS-CoV-2) in the state of Pará (Brazil), March – June 2020.
- Candido, D. D. S., Watts, A., Abade, L., Kraemer, M. U., Pybus, O. G., Croda, J., Faria, N. R. (2020). **Routes for COVID-19 importation in Brazil**. *Journal of Travel Medicine*, taaa042.<https://doi.org/10.1093/jtm/taaa042>.
- David, G.A. **Logistic Regression**. Illinois: Burr Ridger, 1996.





- Dias, N. L., Silva, E. V. D., Pires, M. A., Chaves, D., Sanada, K. L., Fecury, A. A., Leal, S. D. (2020). **Predição da propagação do SARS-CoV-2 no Estado do Amapá, Amazônia, Brasil, por modelagem matemática.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento, Volume 6(5), 73–95. (in portuguese)
- Freitas, A. R. R.; Giovanetti, M.; Oliveira, L. C. J. (2021). Variantes emergentes do SARS-CoV-2 e suas implicações na saúde coletiva. **Interamerican journal of medicine and health..**
- Jesus, J. G., Sacchi, C., Claro, I., Salles, F., Manulli, E., Silva, D., Faria, N. R. (2020). **First cases of Coronavirus Disease (COVID-19) in Brazil, South America** (2020). United Kingdom: Virological,. <http://virological.org/t/first-cases-of-coronavirus-disease-covid-19-in-brazil-south-america-2-genomes-3rd>, accessed on March, 20.
- Hosmer Jr, D. W., Lemeshow, S., Sturdivant, R. X. (2013). **Applied logistic regression.** In John Wiley and Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, Volume 398.
- IBGE (2010). **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).** In Disponível in: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9662-censo-demografico-2010.html?edicao=9749&t=o-que-e>, 2019, Acessed in 10/26/2020.
- Neter, J., Wasserman, W., Kutner, M. H.(1983). **Applied linear statistical models.** In Richard D. Irwin. Inc., Homewood, IL, 842.
- Oliveira Ribeiro, W. (2016). Entre a metrópole e a cidade média: a complexidade das interações espaciais e 351 das dinâmicas de centralidade da cidade de Castanhal no nordeste paraense. **GEOUSP Espaço e Tempo(Online)**, 20(1), 115–129.
- R Core Team (2020). **R: A language and environment for statistical computing.** R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- Reis, C. P.; Almeida, S. S.; Ramos, E. M. L. S.; Araújo, A.R.; Figueira, P. A. **Um Modelo Probabilístico para a Ocorrência de Óbito por Dengue no Estado do Pará.** In: XII Escola de Modelos de Regressão, 12, 2011, Fortaleza. Anais da Associação Brasileira de Estatística. São Paulo: Associação Brasileira de Estatística, 2011.
- Reis, C. P.; Rocha, H. O.; Reis, N. A. M., Reis, S. P.; Dias, G. N.; Vogado, G. E. R.; Pamplona, V. M. S.; Silva Junior, W. L. Multivariate regression analysis in the probability of deaths in COVID-19 cases: a case study in the State of Pará, Amazon region, Brazil. **RESEARCH, SOCIETY AND DEVELOPMENT**, v. 9. 2020.
- Wernneck, G. L., and Carvalho, M. S (2020). A pandemia de COVID-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. **Caderno de Saúde Pública**, 36(5), <https://doi.org/10.1590/0102-311X00068820>.





WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). (2020) **Frequently asked questions on Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)**. Acesso em: 01/04/2020. Disponível em: <https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/faq/en/>.

Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... Chen, H. D. A (2020). Pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Niu, P. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**.



CAPÍTULO XXI

SARS-COV E SARS-COV-2: SIMILARIDADES E DIFERENÇAS ENTRE OS BETACORONAVÍRUS CAUSADORES DE EPIDEMIAS RECENTES

Diego Lopez da Silva ¹

Filipe Arruda Aragão ²

Gislei Frota Aragão ³

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ³

¹ Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Federal do Ceará – UFC

³ Professor(a) Doutor(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará - UECE

RESUMO

Os vírus da família Coronaviridae, gênero Betacoronavirus, denominados Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) e Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), provocaram duas grandes epidemias nas últimas duas décadas, a SARS e a COVID-19, respectivamente. No contexto brasileiro, a confirmação da circulação do SARS-CoV 2 em território nacional ocorreu no dia 25 de fevereiro de 2020, sendo decretada situação pandêmica pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março daquele ano. A presente pesquisa bibliográfica, conduzida a partir da base de dados MEDLINE, via PubMed, teve como objetivo buscar, na literatura, similaridades e diferenças entre os vírus causadores da SARS e da COVID-19 para uma melhor compreensão entre os dois agentes e as infecções por eles causadas. Os vírus SARS-CoV e SARS-CoV-2 apresentam semelhanças nas suas proteínas estruturais, bem como, em outras proteínas vitais para o funcionamento desses vírus. Conjectura-se que essas semelhanças expliquem as similaridades entre as patologias causadas por esses vírus. Foram encontradas diferenças relacionadas com características físico-químicas, tais como a afinidade de interação vírus-receptor e estabilidade térmica. As similaridades do ponto de vista molecular e funcional entre esses vírus amparam a expectativa de que conhecimentos que dão sustentação a ações de combate ao SARS-CoV possam ser utilizadas no enfrentamento ao SARS-CoV-2 e possam embasar os estudos e pesquisas acerca do causador da COVID-19, que serão tão necessários para o desenvolvimento de vacinas e tratamento para esta gravíssima infecção.

Palavras-chave: Betacoronavírus. Infecções por Coronavírus. SARS. COVID-19.

1. INTRODUÇÃO

No ano de 2002, diversos casos de uma doença respiratória, até então não desconhecida literatura, surgiram no sul da China colocando em alerta autoridades



sanitárias internacionais. Posteriormente, a doença, denominada de *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS, do inglês), teve seu agente etiológico identificado como sendo um vírus da família *Coronaviridae* que foi chamado de *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV). A movimentação de pessoas contaminadas levou a disseminação deste vírus para 29 países, infectando mais de 8000 pessoas e levando óbito 774 naquele ano. Graças aos esforços para a contenção da propagação do SARS-CoV, a epidemia de SARS foi contida sete meses após seu início (CHERRY, 2004).

Anos depois, em dezembro de 2019, uma série de pneumonias de origem não identificada surgiu na província chinesa de Wuhan sendo, posteriormente, atribuídas a um novo vírus também da família *Coronaviridae*, o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Este novo coronavírus tem sido responsável pela pandemia de *Coronavirus Induced Disease-19* (COVID-19), como foi denominada a infecção por ele causada. Até a data de 9 de março de 2021, o SARS-CoV-2 infectou mais de 116 milhões de pessoas, causando mais de 2 milhões mortes em territórios espalhados pelos cinco continentes (BENVENUTO *et al.*, 2020a; BENVENUTO *et al.*, 2020b; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

No contexto brasileiro, a confirmação da circulação do SARS-CoV 2 em território nacional ocorreu no dia 25 de fevereiro de 2020, com o primeiro caso da doença confirmado em um senhor de 61 anos que havia visitado recentemente a Itália. (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020). Um ano após o primeiro caso, no dia 9 de março de 2021, o Brasil registra mais de 11 milhões de infectados pelo vírus, dos quais 266.614 vieram ao óbito, conforme o consórcio de veículos de imprensa, superando os dados epidemiológicos globais provocados pelo SARS-CoV.

Tal conjectura impacta diretamente no perfil epidemiológico do país, com um aumento no número esperado de mortes por causas naturais para o ano. Em outubro de 2020 houve um aumento de 22%, com um excesso de 118.406 mortes, número além das 1.000 mortes a mais esperadas para o mesmo período (CARVALHO, BOSCHIERO, MARSON, 2021).

Uma vez que se trata de um novo vírus, até o presente momento, os conhecimentos a respeito do SARS-CoV-2 ainda estão sendo construídos. No entanto, a existência do SARS-CoV, pertencente à mesma família e gênero, sendo também





causador de grande epidemia de síndrome respiratória aguda de 2003, tem permitido que pesquisadores disponham de um referencial teórico baseando-se em possíveis semelhanças e diferenças entre os dois vírus, a fim de embasar os estudos e pesquisas acerca do causador da COVID-19, que serão tão necessários para o desenvolvimento de vacinas e tratamento para esta gravíssima infecção (BENVENUTO *et al.*, 2020a; BENVENUTO *et al.*, 2020b).

Neste contexto, a presente pesquisa bibliográfica teve como objetivo buscar, na literatura, similaridades e diferenças entre os vírus causadores da SARS e da COVID-19 para uma melhor compreensão entre os dois agentes e as infecções por eles causadas.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho é resultante de uma pesquisa bibliográfica conduzida através da busca por artigos científicos referentes às características dos betacoronavírus SARS-CoV e SARS-CoV-2 na base de dados MEDLINE, através da utilização, em combinação, dos descritores MeSH (*Medical Subject Headings*) *betacoronavirus* AND *human*. Foram selecionados 16 artigos, dentre originais e de revisão, escritos nos idiomas inglês e português, com ano de publicação entre 2004 e 2020, versando sobre a temática estudada, para compor esta revisão.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Classificação e estrutura

Os vírus SARS-CoV e o SARS-CoV-2 são filogeneticamente enquadrados dentro da ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronavirina*, gênero *Betacoronavirus* (ZHANG *et al.*, 2020). Estes betacoronavírus fazem parte de um grupo conhecido genericamente por coronavírus, estando associados a doenças de sintomatologias leves e agudas, principalmente, nas vias aéreas e no trato gastrointestinal, em seres humanos (BENVENUTO *et al.*, 2020a).

Na história evolutiva do SARS-CoV e do SARS-CoV-2, conjectura-se que eles pertençam a uma árvore filogenética que envolve dois grupos. O primeiro grupo, tem como representante o vírus conhecido como MERS-CoV, de pouca similaridade com





SARS-CoV e SARS-CoV-2 (BENVENUTO *et al.*, 2020a). O segundo grupo, engloba os vírus do tipo SARS, que possuem quatro agrupamentos: vírus do tipo SARS, sem outra especificação; vírus do tipo SARS de morcegos; vírus do tipo SARS de morcego encontrados na China em 2015; e o novo coronavírus SARS-CoV-2 (BENVENUTO *et al.*, 2020a). Com base na filogenia e em avaliações moleculares do material genético desses vírus, foi estabelecida uma similaridade de 82% entre o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 (CHEN, 2020).

Quanto às origens, SARS-CoV e SARS-CoV-2 são vírus com potencial zoonótico, provenientes de morcegos, seus reservatórios naturais, dada a ocorrência de material genético pertencente aos coronavírus, incluindo o SARS-CoV, nesses mamíferos (SALATA *et al.*, 2020; LUAN *et al.*, 2020). Especula-se que a similaridade, de 96%, entre o novo coronavírus SARS-CoV-2 e os vírus do tipo SARS de morcegos encontrados na China em 2015, seja um forte indicativo de que a origem do SARS-CoV-2, responsável pela pandemia por COVID-19, sejam esses animais (HE *et al.*, 2020). No entanto, acredita-se que, para que ocorra a propagação do vírus de seu reservatório natural para o homem, deva existir um hospedeiro intermediário, que funcionaria como viabilizador dessa propagação (LUAN *et al.*, 2020). No caso do SARS-CoV, conjectura-se que esse hospedeiro intermediário seja o mamífero *Paguma larvata*. No entanto, para o SARS-CoV-2, este hospedeiro intermediário até o momento não foi encontrado (LUAN *et al.*, 2020). Essas considerações fundamentam a hipótese da transmissão animal-homem como a mais consistente para o início das epidemias causada tanto por SARS-CoV quanto por SARS-CoV-2 (BENVENUTO *et al.*, 2020b; SALATA *et al.*, 2020).

Outra evidencia a favor dessa hipótese é a necessidade de proximidade filogenética para que um vírus que acomete uma determinada população animal, possa infectar outra população de espécie diferente, o que acontece com a maioria dos reservatórios naturais de viroses humanas, os quais são mamíferos (HOLMES e RAMBAUT, 2004).

No que tange os aspectos estruturais e moleculares, SARS-CoV e SARS-CoV-2, são vírus esféricos, envelopados, com diâmetro entre 100-160 nanômetros. Possuem como material genético uma fita simples de RNA de sentido positivo (RNA+), cujo número de bases nitrogenadas varia entre 27 e 32 mil (SALATA *et al.*, 2020). Os genes presentes no





RNA desses vírus codificam diferentes proteínas, em particular, as funcionais e as estruturais. Exemplos destas últimas são as proteínas associadas ao envelope: a de membrana (M), a de envelope (E), a espícula glicoproteica (S) e a proteína do nucleocapsídeo (SALATA *et al.*, 2020; BERGMANN; SILVERMAN, 2020). Entre as proteínas funcionais não associadas ao envelope, destacam-se, pela possibilidade de serem alvos farmacológicos, as proteínas 3C-like protease e RNA polimerase dependente de RNA (CALLIGARI *et al.*, 2020). As funções e a similaridade entre as proteínas virais de SARS-CoV e SARS-CoV-2 encontram-se resumidas na Tabela 1.

A proteína M, por meio da sua interação com a proteína do nucleocapsídeo, participa do processo de montagem da partícula viral. A proteína E contribui para a morfogênese, a patogênese e a liberação da nova partícula viral (SALATA *et al.*, 2020). A proteína do nucleocapsídeo (proteína N) participa dos processos de replicação e infecção viral, podendo se ligar tanto ao RNA viral quanto reconhecê-lo, em função de qual de seus domínios seja analisado, auxiliando os processos de transcrição e tradução do material genético. Apesar do desconhecimento da estrutura completa da proteína N do SARS-CoV, uma comparação parcial com a proteína homóloga do SARS-CoV-2, mostrou uma similaridade de 94% (CALLIGARI *et al.*, 2020).

Tabela 1 – Funções e similaridade das proteínas dos vírus SARS-CoV e SARS-CoV-2.

Proteínas dos vírus SARS-CoV e SARS-CoV-2	Funções	Similaridade	Referências
Proteína M	Montagem da partícula viral pela interação com a proteína N	Não informada	SALATA <i>et al.</i> , 2020.
Proteína E	Morfogênese, patogênese e liberação da partícula viral	Não informada	SALATA <i>et al.</i> , 2020
Proteína S	Invasão viral à célula do hospedeiro	78%	HE <i>et al.</i> , 2020; WAN <i>et al.</i> , 2020.
Proteína N	Replicação e infecção viral por interagir com o RNA viral	94%	CALLIGARI <i>et al.</i> , 2020.
3C-like protease	Processamento dos polipeptídeos oriundos da transcrição do RNA viral	Percentual não informado. Divergência em alguns resíduos de aminoácidos.	CALLIGARI <i>et al.</i> , 2020; MORSE <i>et al.</i> , 2020.
RNA polimerase dependente de RNA	Replicação do material viral	96%	CALLIGARI <i>et al.</i> , 2020.

Legenda: Proteína M: proteína de membrana; Proteína E: proteína do envelope; Proteína S: espícula glicoproteica; Proteína N: proteína do nucleocapsídeo. RNA: ácido ribonucleico. Fonte: Autoria própria.



A proteína M, por meio da sua interação com a proteína do nucleocapsídeo, participa do processo de montagem da partícula viral. A proteína E contribui para a morfogênese, a patogênese e a liberação da nova partícula viral (SALATA *et al.*, 2020). A proteína do nucleocapsídeo (proteína N) participa dos processos de replicação e infecção viral, podendo se ligar tanto ao RNA viral quanto reconhecê-lo, em função de qual de seus domínios seja analisado, auxiliando os processos de transcrição e tradução do material genético. Apesar do desconhecimento da estrutura completa da proteína N do SARS-CoV, uma comparação parcial com a proteína homóloga do SARS-CoV-2, mostrou uma similaridade de 94% (CALLIGARI *et al.*, 2020).

As proteínas S do SARS-CoV e do SARS-CoV-2 realizam a adesão e a fusão da membrana do vírus à célula do hospedeiro, sendo responsáveis, portanto, pela capacidade de infecção destes (HE *et al.*, 2020). Estas proteínas apresentam similaridade de aproximadamente 78% entre os dois vírus, sendo constituídas por duas regiões, S1 e S2. Atribui-se à região S1 a função de ancoragem ao receptor celular do hospedeiro, a saber, a enzima conversora de angiotensina do tipo 2 (ECA-2). A região S2, por sua vez, é a responsável pela fusão da membrana do envelope viral à membrana celular (HE *et al.*, 2020; WAN *et al.*, 2020).

A maior facilidade de ligação da proteína S à ECA-2 no SARS-CoV-2 do que no SARS-CoV poderia, em parte, explicar a maior infectividade do novo coronavírus em relação ao vírus da SARS (HE *et al.*, 2020). A maior estabilidade térmica da proteína S do SARS-CoV-2 em relação à do SARS-CoV, poderia implicar, também, em um maior poder de infecção do primeiro. No entanto, a interação entre o domínio de ligação ao receptor da proteína S à ECA-2 é mais sensível ao aumento da temperatura em SARS-CoV-2 do que em SARS-CoV, sugerindo uma diminuição da capacidade de infecção do SARS-CoV-2 com o aumento da temperatura (HE *et al.*, 2020).

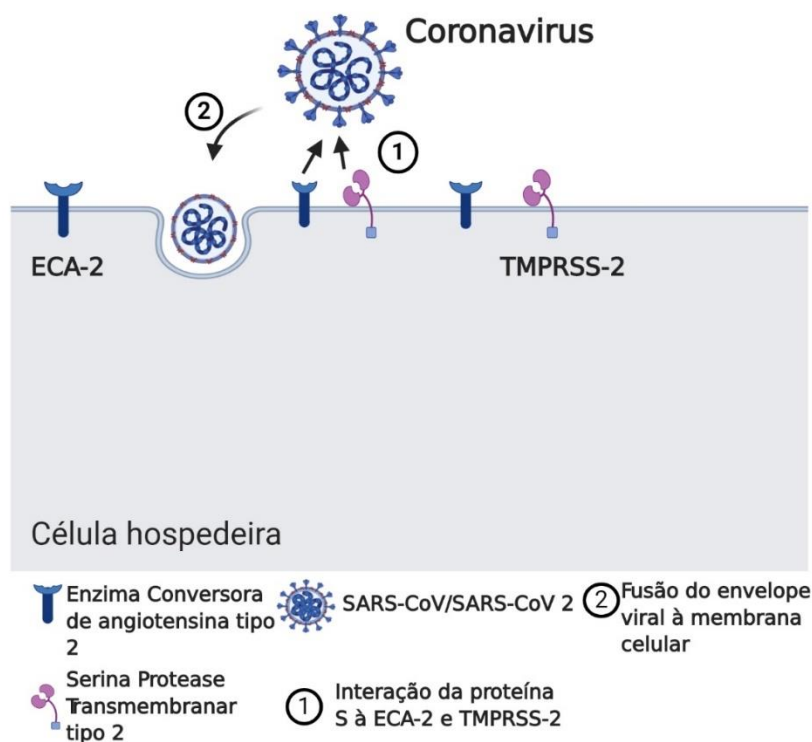
Em relação à infecção celular via proteína S, pode-se afirmar que o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 possuem tropismo para as células que têm em sua membrana a ECA-2, presente em diferentes tecidos humanos, com destaque para o tecido pulmonar (LI *et al.*, 2020). No entanto, a baixa expressão da ECA-2 nas células alveolares tipo II, principais células infectadas por esses vírus, sugere a participação de outras proteínas de membrana envolvidas na infecção celular por esses patógenos. Assim, no caso do



SARS-CoV, outros receptores, como aquele codificado pelo gene da lectina do tipo C da família 4 membro G (CLEC4G, do inglês) participam da infecção celular (QI *et al.*, 2020).

Outro exemplo, que contempla não apenas o SARS-CoV mais também o SARS-CoV-2, é a proteína serina protease transmembranar do tipo 2 (TMPRSS2, do inglês) presente nas células do hospedeiro e que é participante da invasão celular pelo vírus (BERGMANN e SILVERMAN, 2020). Neste caso, o mecanismo de infecção consistiria, inicialmente, na interação da região S1 da proteína S com a ECA-2, que no SARS-CoV, não depende da atividade catalítica da ECA-2. Em seguida, a região S2, que contém os peptídeos de fusão, passa por uma clivagem enzimática para tornar-se ativa por meio da TMPRSS2 (BERGMANN e SILVERMAN, 2020). Uma vez clivada a região S2, os peptídeos de fusão são expostos e, assim, permitem a fusão do envelope viral à membrana da célula do hospedeiro (BERGMANN e SILVERMAN, 2020). A Figura 1 ilustra o mecanismo de entrada dos vírus SARS-CoV e SARS-CoV-2 na célula do hospedeiro.

Figura 1 – Representação esquemática do mecanismo de entrada dos vírus SARS-CoV e SARS-CoV-2 na célula do hospedeiro.



Fonte: Autoria própria.



Em relação às proteínas funcionais do SARS-CoV e do SARS-CoV-2, as 3C-like proteases configuram-se como uma das principais proteases presentes em ambos os vírus, apresentando grande similaridade e divergindo apenas em alguns resíduos de aminoácidos (CALLIGARI *et al.*, 2020). Essas proteases desempenham um importante papel na tradução do RNA viral, pois participam do processamento do polipeptídeo, oriundo dessa tradução, que resulta na formação das proteínas estruturais e funcionais, componentes da nova partícula viral (MORSE *et al.*, 2020).

Já as RNA polimerase dependente de RNA são proteínas de grande complexidade, com regiões evolutivamente conservadas que estão intimamente associadas à sua função catalítica sobre os nucleotídeos. A similaridade entre as polimerases presentes no SARS-CoV e no SARS-CoV-2 é de 96% (CALLIGARI *et al.*, 2020). Especula-se que essas proteínas sejam um dos fatores que permitem a esses vírus uma alta frequência de mutação, já que a taxa de erro de transcrição das RNA polimerase é de aproximadamente um erro por cada ciclo reprodutivo. Essa alta frequência de mutação possibilita que o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 sofram eventuais variações genéticas úteis para se adaptar ao hospedeiro (HOLMES e RAMBAUT, 2004).

3.2. Aspectos clínicos

Os vírus SARS-CoV e SARS-CoV-2 estão associados a doenças respiratórias graves (LUAN *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 possui um período de incubação sem sintomatologia, de 1 a 14 dias, maior do que o período para a manifestação da infecção por SARS-CoV (CHEN, 2020). Ao iniciarem-se, as manifestações clínicas são similares nas infecções de ambos os vírus, sendo as mais comuns: febre, tosse, falta de ar, produção de secreção, mialgia, fadiga e, em casos mais graves, pneumonias (LI *et al.*, 2020; LIYA *et al.*, 2020).

Além dessas manifestações, tanto o SARS-CoV quanto o SARS-CoV-2 podem causar lesões em tecidos diferentes do pulmonar – tecido alvo primário para ambos os vírus –, podendo afetar também os tecidos renal e cardíaco (LIYA *et al.*, 2020; QI *et al.*, 2020). Essa disseminação para diferentes tecidos suscita dúvidas sobre as possíveis vias de contaminação entre os seres humanos. No entanto, apesar da presença de partículas virais em amostras respiratórias, fecais, urinárias e sorológicas, as principais vias de contaminação consistem em gotículas respiratórias oriundas de pacientes sintomáticos





e por contato. Especula-se, também, a transmissão por pacientes assintomáticos (ZHENG *et al.*, 2020; LIYA *et al.*, 2020; SALATA *et al.*, 2020).

O vírus SARS-CoV tem como característica afetar principalmente pacientes jovens, diferentemente do SARS-CoV-2, que parece afetar majoritariamente pessoas de meia idade (LIYA *et al.*, 2020). Comorbidades e idade avançada, são fatores de complicação para as patologias causadas por esses vírus, manifestando-se através da alta mortalidade verificada em pacientes portadores desses fatores de risco (CALLIGARI *et al.*, 2020; LIYA *et al.*, 2020; SALATA *et al.*, 2020).

Diferenças quanto ao comportamento das infecções pelo SARS-CoV e pelo SARS-CoV-2 entre os sexos também têm sido observadas. Conjectura-se que exista uma correlação entre os níveis de ECA-2 expressos nos pulmões e a intensidade da resposta imune nos pacientes do sexo masculino. Assim, homens com altos níveis de ECA-2 nos pulmões, uma vez infectados por esses vírus, tenderiam a ter respostas imunes mais intensas, o que poderia, em alguns casos, levar a um dano tecidual imunomediado. Isso pode, em parte, explicar a maior incidência de casos graves nas infecções pelo SARS-CoV e pelo SARS-CoV 2 no sexo masculino (LI *et al.*, 2020).

A taxa de mortalidade geral do SARS-CoV e do SARS-CoV-2 consiste em uma característica que difere entre as infecções pelos dois vírus. Atribui-se ao SARS-CoV uma mortalidade de aproximadamente 10%, significativamente superior a mortalidade de 3% que tem sido verificada nas infecções por SARS-CoV-2 (CHEN, 2020). Especula-se que a maior quantidade de pacientes críticos na infecção pela SARS, em comparação à COVID-19 que comumente evolui com casos leves e moderados, seja uma das justificativas para essa diferença de mortalidade entre essas patologias (LIYA *et al.*, 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os vírus SARS-CoV e o SARS-CoV-2 pertencem à família *Coronaviridae* e compartilham grandes similaridades do ponto de vista molecular e funcional. Isso possibilita que novos conhecimentos sobre o SARS-CoV-2, recém descoberto, possam ser adquiridos com base nessas semelhanças. Abriga-se a expectativa de que





conhecimentos que dão sustentação a ações de combate ao SARS-CoV possam ser utilizadas no enfrentamento ao SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

BENVENUTO, D. et al. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. **J. Med. Virol.**, New York, v. 92, n. 4, p. 455–459, Jan. 2020a.

BENVENUTO, D. et al. The global spread of 2019-nCoV: a molecular evolutionary analysis. **Pathog. Glob. Health.**, London, v. 114, n. 2, p. 64–67, Mar. 2020b.

BERGMANN, C. C.; SILVERMAN, R. H. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. **Cleve. Clin. J. Med.**, Cleveland, v. 87, n. 6, p. 321–327, June 2020.

CALLIGARI, P. et al. Molecular Investigation of SARS-CoV-2 Proteins and Their Interactions with Antiviral Drugs. **Viruses.**, Basel, v. 12, n. 4, p. 445, Apr. 2020.

CARVALHO, T. A.; BOSCHIERO, M. N.; MARSON, F. A. L. COVID-19 in Brazil: 150,000 deaths and the Brazilian underreporting. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 99, n. 3, p. 115258, 2021.

CHEN, J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—A quick overview and comparison with other emerging viruses. **Microbes. Infect.**, Paris, v. 22, n. 2, p. 69–71, Jan. 2020.

CHERRY, J. D. The chronology of the 2002–2003 SARS mini pandemic. **Paediatr. Respir. Rev.**, London, v. 5, n. 4, p. 262–269, Dec. 2004.

Coronavirus disease (COVID-19). Disponível em:
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQjwu8r4BRCzARIsAA21i_BAMF16OMGphTnVFskN-hirBbuPmRNVxdoYDKTLALrzJGf5DePR29gaAlg9EALw_wcB>

HE, J. et al. Molecular Mechanism of Evolution and Human Infection with SARS-CoV-2. **Viruses.**, Basel, v. 12, n. 4, p. 428, Apr. 2020.

HOLMES, E. C.; RAMBAUT, A. Viral evolution and the emergence of SARS coronavirus. **Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.**, London, v. 359, n. 1447, p. 1059–1065, June 2004.

LI, M.-Y. et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. **Infect. Dis. Poverty.**, London, v. 9, n. 1, Apr. 2020.



LIYA, G. et al. Studies on viral pneumonia related to novel coronavirus SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a literature review. **Apmis.**, Copenhagen, v. 128, n. 6, p. 423–432, Apr. 2020.

LUAN, J. et al. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v. 526, n. 1, p. 165–169, Mar. 2020.

MORSE, J. S. et al. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. **ChemBioChem.**, Weinheim, v. 21, n. 5, p. 730–738, Feb. 2020.

Mortes e casos de coronavírus nos estados: Coronavírus. Disponível em: <http://especiais.g1.globo.com/bemestar/coronavirus/estados-brasil-mortes-casos-media-movel/?_ga=2.224081182.487992655.1615318790-1952570845.1615318789>

QI, F. et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v. 526, n. 1, p. 135–140, Mar. 2020.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 35, p. 101613, 2020.

SALATA, C. et al. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. **Pathog. Dis.**, Malden, v. 77, n. 9, Feb. 2019.

WAN, Y. et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. **J. Virol.**, Baltimore, v. 94, n. 7, Jan. 2020.

ZHANG, W. et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. **Emerg. Microbes. Infect.**, New York, v. 9, n. 1, p. 386–389, Feb. 2020.

ZHENG, S. et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. **BMJ.**, London, p. m1443, Apr. 2020.





CAPÍTULO XXII

UMA REVISÃO ACERCA DAS MANIFESTAÇÕES RENAIS NA COVID-19

Arthur Lopes da Silva Gomes ¹

Gabriela Pessoa de Brito Nunes ¹

Gabriela Furlan Ribeiro Barbosa Netto ²

Letícia Fernandes de Deus Moreira ¹

Thomás Samuel Simonian ¹

Leidiane Pinho da Silva ³

¹ Graduando do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – Unichistus

² Graduando do curso de Medicina. Universidade Católica de Brasília – UCB

³ Docente do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – Unichistus

RESUMO

COVID-19 é uma doença infectocontagiosa ocasionada pelo vírus Sars-Cov-2. O quadro clínico de um paciente acometido pode variar de assintomático a grave, em que, muitas vezes, desenvolve-se a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), que tem alto potencial de levar o paciente ao óbito. Devido ao seu surgimento recente, muito ainda não se sabe a seu respeito ou quanto às suas manifestações em outros órgãos. Portanto, este artigo tem como propósito avaliar as principais manifestações renais decorrentes desta doença. Para tanto, foi realizado um levantamento bibliográfico em diretórios como Google Acadêmico, SciELO, PubMed e afins no qual mostramos a associação da COVID-19 com disfunções renais como alterações hemodinâmicas, distúrbios hidroeletrólíticos, desequilíbrio acidobásico e, até mesmo, insuficiência renal aguda, entre outras. O comprometimento renal demonstrou agravar intensamente o quadro clínico do paciente, ressaltando a importância de seu manejo adequado para diminuir a morbidade e mortalidade dos pacientes.

Palavras-chave: Coronavírus. Lesão Renal Aguda. Sinais e Sintomas.

1. INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei (China), pacientes com pneumonia causada por um agente ainda desconhecido começaram a chamar a atenção de profissionais de saúde e cientistas (OMS, 2020a). Tratava-se de uma nova doença infectocontagiosa, a *Coronavirus Disease 19* (COVID-19), causada pelo novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), que vem do inglês *severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus 2* (OMS, 2020b).



Essa enfermidade acomete pessoas de todas as idades, afetando de forma mais severa dois grupos principais: idosos e indivíduos que apresentem comorbidades (diabetes *mellitus*, câncer, doenças cardiovasculares, pulmonares e renais crônicas) (OMS, 2020b).

No dia 11 de março de 2020, foi declarado, pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2020b), que a COVID-19 se tratava de uma pandemia e, no dia 19 desse mesmo mês, 209 mil casos em todo o mundo já haviam sido confirmados, passando a ser considerada o maior desafio do século XXI até o momento (OMS, 2020c).

A manifestação clínica da COVID-19 varia de casos assintomáticos a sintomáticos, com febre, tosse, fadiga e dispneia, esta última sendo considerada um sintoma preocupante que pode levar ao óbito, quando grave (HUANG *et al.*, 2020). A doença apresenta manifestações em outros órgãos além do pulmão e, considerando que pesquisas mostraram as disfunções renais como um fator de risco importante para a mortalidade na COVID-19, esta pesquisa coloca em foco o sistema renal. Ainda que, a princípio, este sistema apresente alterações leves, estágios mais avançados da COVID-19, podem resultar no desenvolvimento da insuficiência renal aguda (LI *et al.*, 2020).

O trabalho de Li e colaboradores (2020) mostra que o desenvolvimento de uma lesão renal aguda em pacientes com COVID-19 é um fator de prognóstico negativo para a sobrevida, sendo mais difícil de curar do que outros fatores de risco. Sabe-se, hoje, que o SARS-CoV-2 utiliza, como porta de entrada para a célula, o receptor para a enzima conversora de angiotensina II (ECA2), presente em diversas células do organismo, como nos rins (ZHOU, *et al.*, 2020). Em seu trabalho, Li e colaboradores também observaram que os pacientes com COVID-19 que apresentavam lesões renais tinham um pior prognóstico comparado a pacientes portadores de outras doenças, inclusive aqueles com pneumonias, abrindo espaço para questionar uma relação direta da nova doença, transmitida pelo coronavírus, com o principal órgão do sistema urinário.

Li e colaboradores (2020) mostraram, via exames laboratoriais realizados em pacientes infectados pela COVID-19, a presença de proteinúria e hematúria na urina, além de creatinina, ácido úrico e D-dímero plasmáticos elevados, ou seja, indicadores correlacionados às disfunções renais. Além disso, presença de edema e inflamação do parênquima renal também foram detectados por tomografia computadorizada. Em





conjunto, esses resultados mostram, além da presença de disfunções renais em pacientes com COVID-19, a associação dessas a um aumento de, aproximadamente, 5,3% no risco de mortalidade desses pacientes.

Nesse contexto, essa revisão bibliográfica tem como objetivo apresentar uma avaliação das principais manifestações renais causadas em decorrência da COVID-19.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A COVID-19 é uma doença com múltiplas manifestações renais nos sujeitos acometidos, podendo variar de sinais leves, como hematúria, até quadros mais graves, como lesão renal aguda. Nesse contexto, a rápida progressão dos danos renais requer avaliação detalhada e monitoramento constante antecipado.

Para explicar tais manifestações, foram propostos diversos mecanismos fisiopatológicos, como alterações hemodinâmicas, infecção viral direta, inflamação sistêmica e variações hidroeletrólíticas (RONCO; REIS; HUSAIN-SYED, 2020). Nesse sentido, o acompanhamento precoce dos pacientes e a verificação da volemia, utilizando a ultrassonografia junto ao exame físico, são de suma importância para evitar complicações renais nos indivíduos com COVID-19. Caso o manejo seja necessário, podem ser usados medicamentos redutores de fluidos, hidratação e outras medidas necessárias para realizar essa estabilização inicial. Outra importante complicação que pode se desenvolver nesses pacientes é o tromboembolismo venoso, que requer, como principal forma de manejo, o uso de anticoagulantes, como a heparina (MIDDELDORP *et al.*, 2020; RONCO; REIS; HUSAIN-SYED, 2020).

Entre os inúmeros mecanismos propostos para o desencadeamento das manifestações renais da COVID-19 que podem levar à lesão renal aguda, observa-se que há uma ação conjunta do balanço geral de fluidos, do efeito colateral à síndrome respiratória aguda, do efeito hemodinâmico, da hipoxemia e hipercapnia, da infecção viral direta e do tromboembolismo venoso no desenvolvimento do quadro clínico dos pacientes (RONCO; REIS; HUSAIN-SYED, 2020). Tais fatores são explicados, mais detalhadamente, por meio dos tópicos que se seguem.





2.1. Mecanismos para as manifestações renais

2.1.1. Balanço Geral de Fluidos

Muitas vezes, a diurese extrema é promovida, durante o manejo dos pacientes com COVID-19, devido ao processo de congestão enfrentado por todo o quadro sintômico gerado pela infecção (KAZORY *et al.*, 2020). Tal estado pode gerar posterior hipovolemia iatrogênica, ocasionando redução importante da taxa de filtração glomerular (TFG).

Para que seja reduzida a perda volêmica e possa ser preservado o balanço do fluido geral é recomendada a avaliação do estado volêmico estimada para cada paciente, que se baseia na avaliação do débito cardíaco (ROZENTAL, *et al.*, 2020), que envolve exame físico, teste ou manobra de elevação das pernas a 45°, medida de velocidade de onda de pulso, ultrassonografia e mensuração dos níveis dos eletrólitos (MARIK, 2013). Como estimativas do estado volêmico dos pacientes podem, em alguns casos, gerar uma falsa avaliação do balanço geral de fluidos, o monitoramento deve ser realizado continuamente, visando a manutenção da volemia, quantidade de eletrólitos e função renal. (RONCO; REIS; HUSAIN-SYED, 2020).

2.1.2. Efeito Colateral à Síndrome Respiratória Aguda

Dado que o sistema respiratório constitui a principal porta de entrada para o vírus, e que os pneumócitos (PATEL; VERMA, 2020), presentes nos alvéolos pulmonares, apresentam receptores de ECA2 em abundância (meio pelo qual o vírus adentra as células alvo), os pulmões são o principal alvo do coronavírus. O processo inflamatório que pode ocorrer na fisiopatologia da COVID-19, nos pulmões, ocasiona, aliado às disfunções renais, um aumento importante na atividade de citocinas ao longo de todo o corpo dos indivíduos acometidos (LI *et al.*, 2020). Este evento se soma ao processo de aumento da ativação da via neuro-hormonal do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), enquanto ocorre queda nos níveis de peptídeo natriuético atrial (PNA) e de peptídeo natriurético cerebral (BNP). Em conjunto, esses acontecimentos ocasionam efeito prejudicial na TFG, além de gerar injúria renal que se mostra mais presente no parênquima e nos vasos renais (PHUA *et al.*, 2020; DIAO *et al.*, 2020).





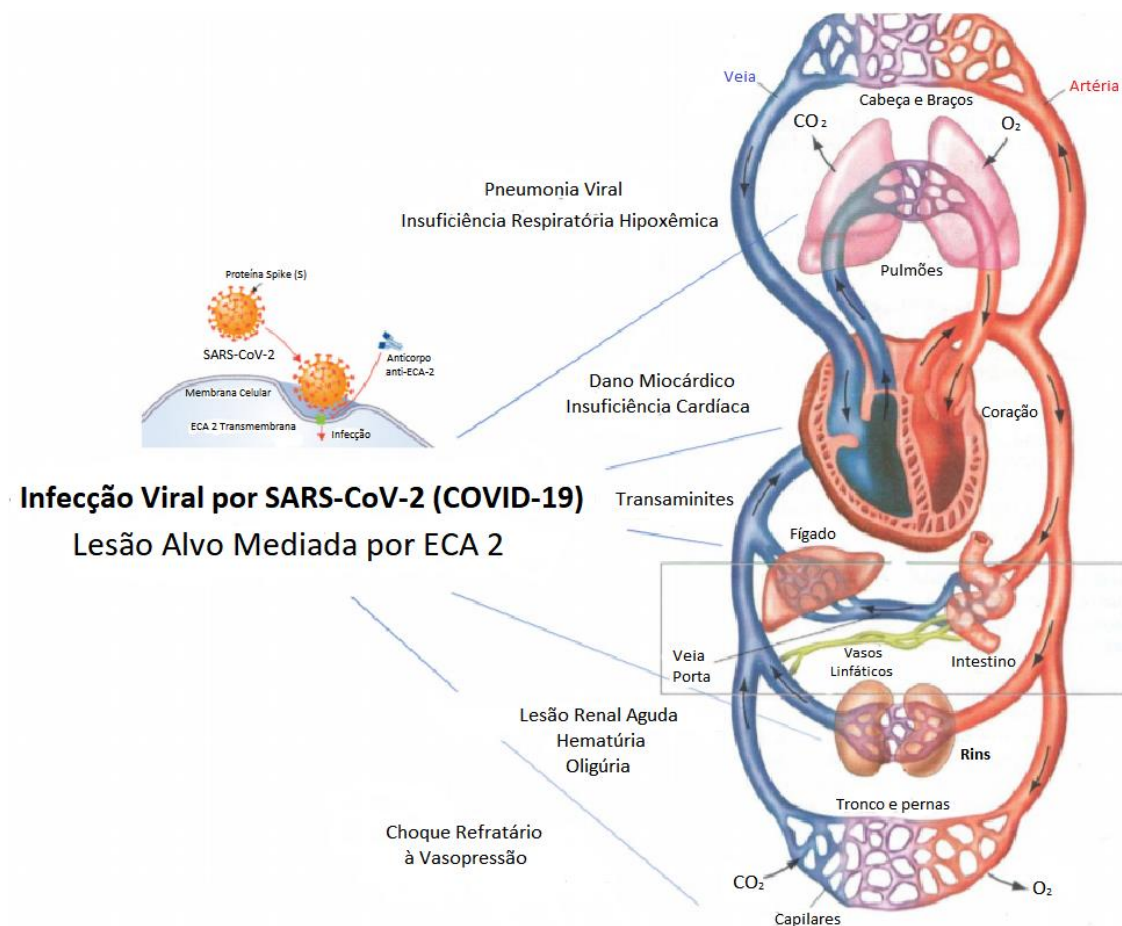
As elevadas concentrações de citocinas e o aumento da atividade neuro-hormonal causam danos tanto à estrutura quanto à função renal e, nesse sentido, o processo inflamatório é um fator chave na velocidade com que ocorre a deterioração renal. Assim, o acompanhamento de marcadores inflamatórios, aliado ao monitoramento de BNP, é de suma importância na observação precoce de alterações sistêmicas e no manejo rápido de possíveis complicações (MA et al., 2020).

2.1.3. Efeito Hemodinâmico

O aumento da pressão dentro da cavidade torácica pode ocorrer em pacientes que estão em uso de ventiladores mecânicos, desenvolvendo-se pela constância no uso da pressão final expiratória positiva (PEEP) (FOX et al., 2020). Com isso, é gerada uma baixa pressão venosa, juntamente com grande fluxo de sangue, que promovem uma prostração sob a pressão. Com menor volume útil no sistema vascular venoso da cavidade torácica, tal como ocorre na veia cava superior e na veia cava inferior, o sangue venoso volta, ocasionando um processo de congestão hemodinâmica que atinge diversos órgãos, dentre eles, o rim (Figura 1). Além disso, a redução do retorno venoso para o miocárdio concatenará com uma redução tanto da pré-carga quanto da pós-carga, gerando, conseqüentemente, uma diminuição da pressão que estará presente nas artérias renais. Em conjunto, essas alterações hemodinâmicas provocam uma queda significativa na pressão de filtração glomerular, que se segue com uma redução na taxa de filtração glomerular (PHUA et al., 2020). Portanto, é necessário calcular ou estimar a pressão arterial média (PAM), a pressão venosa central (PVC), pós-carga cardíaca e perfusão renal, visto que há importância no acompanhamento da pressão dos vasos renais para constante avaliação da TFG. Além disso, pacientes que estão em uso de ventilador mecânico precisam ser monitorados para um balanço seguro entre a ventilação e a hemodinâmica apresentadas pelo indivíduo acometido por COVID-19, sendo importante, para isso, a avaliação do débito cardíaco (ROZENTAL, et al., 2020), que pode ser feita de pela adequada PEEP, pressões inspiratórias máximas e volume corrente (MARIK, 2013).



Figura 1 – SARS-CoV-2 adentrando a célula por meio de ECA2, causando danos nos sítios onde há expressão desse receptor.



Lesão do órgão mediada por SARS-CoV-2 (COVID-19) em pacientes criticamente enfermos ocasionada por entrada viral e dano de célula alvo mediado pelo receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). SARS-COV-2: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2; COVID-19: doença do coronavírus 2019; ECA2: enzima conversora de angiotensina-2; CO₂: dióxido de carbono; O₂: gás oxigênio. Fonte: Adaptado de: Kazory *et al.* (2020).

2.1.4. Hipoxemia e Hipercapnia

Aliadas, a inabilidade de propiciar a oxigenação sanguínea e a saída de gás carbônico nos pulmões pode ocasionar alterações químicas e do equilíbrio acidobase que, em conjunto, promovem prejuízos para os sistemas reguladores do rim (PHUA *et al.*, 2020). A hipoxemia pode provocar redução no fluxo sanguíneo renal, enquanto a hipercapnia gera uma retenção dos níveis de dióxido de carbono no sangue e, assim, uma acidificação do plasma, fato que ocasiona uma compensação renal que almeja o aumento da reabsorção de bicarbonato para estabilização do pH. Com isso, há um acréscimo na demanda de oxigênio do rim pelo aumento da função renal, fato que torna



o rim mais suscetível aos danos provocados pela hipoxemia. Além disso, a hipercapnia desestimula o sistema autorregulatório do rim, o qual controla a TFG e resguarda o rim de danos gerados pela pressão hidrostática alterada (PHUA et al., 2020). Portanto, é de grande importância que haja monitoramento da saturação de oxigênio tanto para avaliação da integridade pulmonar quanto da função renal, visto que a descompensação gasosa pode gerar efeitos significativos na função renal. Por isso, urge que dados como gases no sangue arterial e pH arterial sejam constantemente verificados para se avaliar o equilíbrio acidobásico e a função de troca gasosa nos pacientes com complicações renais por COVID-19 (ZHAO et al., 2020).

2.1.5. Infecção Viral Direta

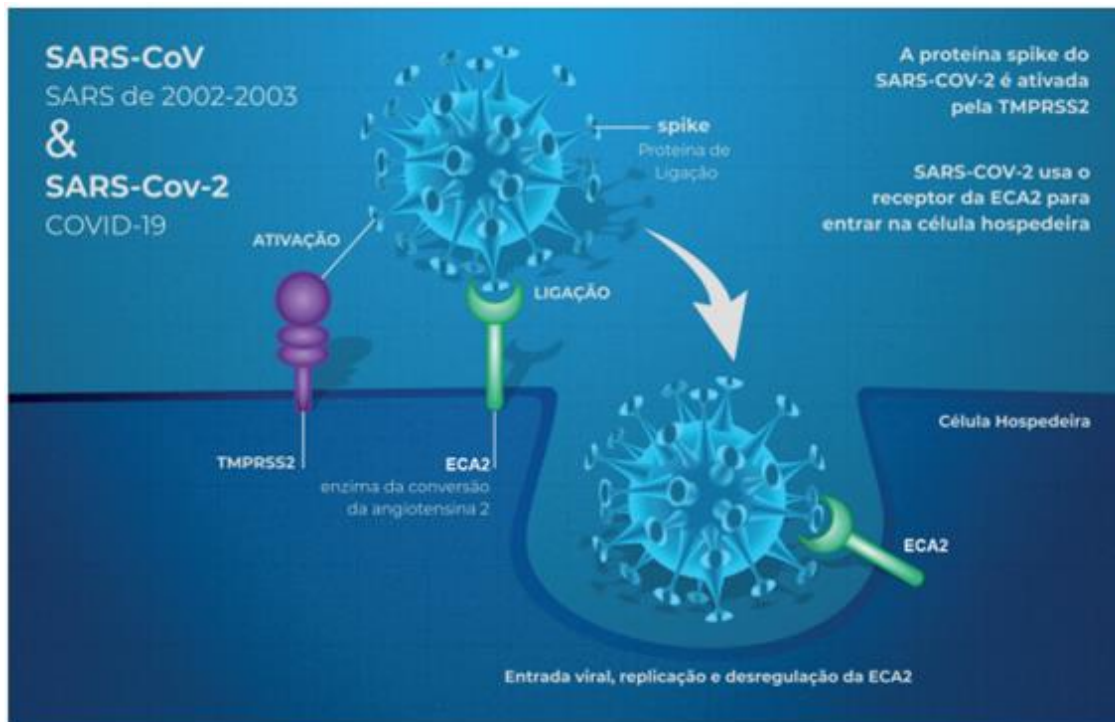
Apesar de não estar bem elucidado, foi proposto que ocorre uma infecção direta do coronavírus ao parênquima renal (YEUNG et al., 2020) que é estimulada, principalmente, pela expressão de receptores ECA2 nas células que compõem o rim, de forma semelhante ao que está exemplificado na figura 2. Tais receptores são tidos como correceptores para entrada do coronavírus no meio intracelular (MA et al., 2020).

Além da ECA2, de acordo com Matsuyama e colaboradores (2010), a protease serina 2 transmembrana (TMPRSS2) também auxilia na entrada do vírus, pois afeta a proteína spike (S) na superfície do vírus e induz a fusão vírus com a membrana plasmática, sem, entretanto, afetar outras fases da replicação do vírus.

Dentro da célula o vírus irá se replicar e promover apoptose celular (YEUNG et al., 2020). Com isso, a presença de infecção viral direta no rim pode ser evidenciada em uma autópsia renal com uso de microfotografia (FARKASH; WILSON; JENTZEN, 2020).



Figura 2 – Interação do SARS-CoV-2 com a enzima de conversão da angiotensina 2.



Após a ativação pela TMPRSS2, o SARS-CoV-2 se liga por meio da proteína spike presente na superfície viral, ao receptor da ECA2 humana. SARS-CoV: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave; SARS-COV-2: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2; COVID-19: doença do coronavírus 2019; ECA 2: enzima conversora de angiotensina-2; TMPRSS2: serina protease transmembrana-2. Fonte: Costa, *et al.* (2020).

2.1.6. Tromboembolismo Venoso

A presença de tromboembolismo venoso é uma das preocupações crescentes para os pacientes com COVID-19, pois estudos demonstram que ambos estão fortemente associados (MIDDELDORP *et al.*, 2020). Esse fato provocou iniciativas de inúmeras instituições à elaboração de protocolos próprios, que contenham a adequada profilaxia voltada ao tromboembolismo venoso, de forma a impedir congestões que possam refletir na estrutura renal (KAZORY *et al.*, 2020). Processos trombóticos pulmonares, durante a COVID, podem resultar em falha cardíaca do ventrículo direito, congestão venosa e, conseqüentemente, injúria renal aguda (GABARRE *et al.*, 2020).

Alguns dos protocolos, voltados para o tratamento de pacientes com processos trombóticos são adotados a partir da detecção de níveis elevados de D-dímero, visto que este é um produto da fibrinólise, que permite uma melhor avaliação da degradação e da presença de coágulos. Neste caso, a diretriz de profilaxia recomenda a



administração de heparina, um procedimento que favorece um bom prognóstico para pacientes com COVID-19 (TANG et al., 2020). Portanto, é importante considerar a anticoagulação e o monitoramento de D-dímero como práticas importantes no manejo de pacientes apresentando COVID-19, a fim de se evitar complicações renais.

2.2. Insuficiência renal aguda (IRA)

Em face das inúmeras manifestações abordadas anteriormente, é possível surgir a insuficiência renal aguda que, muitas vezes, é tida como um marcador da gravidade da doença.

Ela é caracterizada por um declínio da TFG durante um período temporal curto (horas a dias). O vírus pode atingir a corrente sanguínea a partir da circulação pulmonar, acumular-se nos rins e causar danos às células renais. Foi demonstrada a presença do novo coronavírus tanto em podócitos como em células dos túbulos proximais. Notavelmente, podócitos são particularmente vulneráveis aos ataques bacterianos e virais, e a lesão dessa célula induz, facilmente, à proteinúria intensa. Dados recentes demonstraram que 43,9% dos pacientes infectados com o SARS-CoV-2, especialmente aqueles com IRA, têm proteinúria. Além disso, o SARS-CoV-2 foi detectado nas amostras de urina de pacientes com COVID-19 severa (POLONI; JAHNKE; ROTTA, 2020). Os efeitos citopáticos do SARS-CoV-2 nos podócitos e nas células dos túbulos proximais podem causar IRA nos pacientes com COVID-19, especialmente, em pacientes com presença do SARS-CoV-2 nas amostras de sangue. Portanto, é necessário monitorar, precocemente, tanto a função renal quanto os elementos presentes na urina dos pacientes com COVID-19 e que estejam com IRA, para prevenir infecções acidentais (POLONI; JAHNKE; ROTTA, 2020).

Um outro possível mecanismo para lesão tecidual renal por COVID-19 pode-se associar, secundariamente, aos pacientes com COVID-19 em estado grave, por meio da susceptibilidade deste grupo à sepse e ao choque séptico. Tal evento pode apresentar hipovolemia, aumentando a hipoperfusão dos rins e a lesão dele, podendo culminar em falência renal (MOITINHO et al., 2020).

Dessa forma, a IRA é uma importante complicação da COVID-19, e os mecanismos de promoção de danos renais, nesses pacientes, podem ser divididos,





didaticamente, em três aspectos: (i) dano estimulado por citocinas, (ii) crosstalk de órgãos e (iii) efeitos sistêmicos. Esses mecanismos estão profundamente interconectados e têm implicações importantes para a terapia da doença (POLONI; JAHNKE; ROTTA, 2020).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do apresentado na presente revisão, é possível compreender que, devido às alterações morfofuncionais potencialmente induzidas pela COVID-19, o aparecimento de distúrbios renais, tem, na insuficiência renal aguda, um dos casos mais graves dessas complicações. Ressalta-se, ainda, que o comprometimento renal tende a gerar um agravamento do quadro da COVID-19. Desta forma, é essencial que medidas preventivas, como a frequente monitorização das funções renais, a regulação do uso de drogas nefrotóxicas e a manutenção adequada da hidratação sejam tomadas para a prevenção de problemas renais, diminuindo, assim, a morbidade e a mortalidade dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- COSTA, I. *et al.* O Coração e a COVID-19: o que o cardiologista precisa saber. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 114, n. 5, p. 805-816, maio 2020. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20200279>. Acesso em: 16 mar 2021.
- DIAO, B. *et al.* Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. **The Preprint Server for Health Sciences**, Publicação Online, mar. 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.04.20031120v2.article-info>. Acesso em: 16 mar 2021.
- FARKASH, E.; WILSON, A.; JENTZEN, J. Ultrastructural Evidence for Renal Infection with SARS-CoV-2. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 31, p. 1683-1687, abr. 2020. Disponível em: <https://jasn.asnjournals.org/content/jnephrol/31/8/1683.full.pdf?with-ds=yes>. Acesso em: 30 mar 2021.
- FOX, S. *et al.* Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with Covid-19: an autopsy series from New Orleans. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, p. 681-686 jul. 2020. Disponível em:



[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30243-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30243-5/fulltext). Acesso em: 16 mar 2021.

GABARRE, P. *et al.* Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. **Intensive Care Medicine**, Paris, v. 46, p. 1339-1348, jun. 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00134-020-06153-9.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2021.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, p. 497-506, Fevereiro, 2020. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930183-5>. Acesso em: 10 mar 2021.

KAZORY, A.; RONCO, C.; MCCULLOUGH, P. SARS-CoV-2 (COVID-19) and intravascular volume management strategies in the critically ill. **Baylor University Medical Center Proceedings**, v. 33, p. 370-375, abr. 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/08998280.2020.1754700?needAccess=true>. Acesso em: 16 mar 2021.

LI, Z. *et al.* Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. **The Preprint Server for Health Sciences**, p. 1-25, mar. de 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.20021212v2>. Acesso em: 10 mar 2021.

MA, C. *et al.* Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The Preprint Server for Health Sciences**, Xangai, Publicação Online, mar. 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037572v1>. Acesso em: 16 mar 2021.

MARIK, P. Noninvasive Cardiac Output Monitors: A State-of the-Art Review. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 27, n. 1, p. 121 – 134, fev. 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-6723.2008.01078.x>. Acesso em: 30 mar 2021.

MATSUYAMA, S. *et al.* Efficient Activation of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein by the Transmembrane Protease TMPRSS2. **Journal of Virology**, v. 84, n. 24, p. 12658–12664, dez. 2010. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/jvi/84/24/12658.full.pdf>. Acesso em: 30 mar 2021.

MIDDELDORP, S. *et al.* Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, p. 1995-2002, maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jth.14888>. Acesso em: 10 mar 2021.

MOITINHO, M.S *et al.* Acute Kidney Injury by SARS-CoV-2 virus in patients with COVID-19: an integrative review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 73, s. 2,





Publicação Online, jul. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0354>. Acesso em: 16 mar 2021.

PATEL, A.; VERMA, A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? **Journal of American Medical Association**, Massachusetts, v. 18, p. 1769–1770, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>. Acesso em: 10 mar 2021.

PHUA, J. *et al.* Asian Critical Care Clinical Trials Group. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, p. 506-517, maio 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30161-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30161-2/fulltext). Acesso em: 16 mar 2021.

POLONI, J.; JAHNKE, V.; ROTTA, L. Insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, ago. 2020. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/insuficiencia-renal-aguda-em-pacientes-com-covid-19/>. Acesso em: 16 mar 2021.

RONCO, C.; REIS, T. HUSAIN-SYED, F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, p. 738-742, maio 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260020302290>. Acesso em: 16 mar 2021.

ROZENTAL, O. *et al.* Hemodynamic Monitoring Options in COVID-19. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 34, n. 12, p. 3488–3490, dez. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7200389/pdf/main.pdf>. Acesso em: 30 mar 2021.

TANG, N. *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, p. 1094-1099, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>. Acesso em: 16 mar 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO (OMS). Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION REPORT - 1. Geneva: **World Health Organization**; jan. 2020a. 1p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>. Acesso em: 10 mar 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO (OMS). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51. Geneva: **World Health Organization**; mar. 2020b. 1p. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10. Acesso em: 30 mar 2021





WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO (OMS). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 59. Geneva: **World Health Organization**; mar. 2020c. 1p. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200319-sitrep-59-covid-19.pdf?sfvrsn=c3dcdef9_2. Acesso em: 30 mar 2021.

YEUNG, M.L. *et al.* MERS coronavirus induces apoptosis in kidney and lung by upregulating Smad7 and FGF2. **Nature Microbiol**, Publicação Online, v. 1, n. 16004, fev. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.4>. Acesso em: 16 mar 2021.

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature** v. 579, p. 270-273, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>. Acesso em: 16 mar 2021.



CAPÍTULO XXIII

A IMPORTÂNCIA DA CELERIDADE NOS CUIDADOS DE ENFERMAGEM PARA IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DA SEPSE

Fabio Teixeira da Silva ¹

Rayane de Oliveira Costa ¹

Daniele de Oliveira ¹

Thainá da Vitória Guimarães ¹

Priscila Cristina Pereira de Oliveira da Silva ²

¹ Graduando(a) do curso de Enfermagem. Universidade Estácio de Sá– UNESA

² Mestre em Enfermagem. Escola de Enfermagem Anna Nery - UFRJ

RESUMO

A sepse é uma doença de início silencioso com um grande potencial de agravo, por isso, necessita de identificação precoce e intervenção rápida, a fim de anular e/ou minimizar o risco de mortalidade hospitalar dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva. O objetivo deste estudo é demonstrar a importância da enfermagem na identificação e intervenção precoces das alterações sistêmicas relacionadas à sepse nas UTIs possibilitando assim a chance de sobrevivência dos pacientes internados. Com o estudo, concluiu-se a importância do enfermeiro no processo de reconhecimento precoce da sepse, o conhecimento técnico científico deste profissional aliado ao uso de protocolos proporciona ações rápidas de enfrentamento a doença sendo um diferencial no cuidado ao paciente séptico e pode ajudar a garantir desfechos positivos. O enfermeiro consegue identificar o início da sepse e atuam de acordo com o protocolo institucional, embora demonstrem dificuldade na execução deste instrumento.

Palavras-chave: Enfermagem. Sepse. Diagnóstico Precoce.

1. INTRODUÇÃO

A sepse segundo a Organização Mundial de Saúde. (2020) é considerada uma das prioridades de saúde mundial e o (BRASIL, 2020) a define como “um conjunto de manifestações graves em todo o organismo produzidas por uma infecção”. No mundo, morrem aproximadamente 6 milhões de pessoas em razão da sepse. No Brasil, a cada ano morrem aproximadamente 230 mil pacientes nas UTIs. (ILAS, 2018).

Como a sepse pode ser provocada por diferentes tipos de infecção, existem vários sinais que podem estar associados a essa síndrome, tais como dispneia,



taquicardia, febre, fraqueza extrema, oligúria, queda da pressão arterial, alterações da consciência como sonolência, agitação ou confusão mental e alterações nutricionais. (ILAS, 2018).

É fundamental que o paciente ao ser admitido em um hospital com suspeita de sepse, obtenha o diagnóstico e tratamento o mais rápido possível, uma vez que a identificação precoce é primordial para a sobrevivência deste. “Na sepse, à medida que o comprometimento sistêmico avança, aumenta muito a chance de o paciente não sobreviver ao tratamento. Diante disso, é possível deduzir que o diagnóstico e tratamento precoce salvam vidas”, explica o trecho da publicação intitulada Sepse: um problema de saúde pública, elaborada pelo ILAS (2018).

Ainda dentro deste contexto, é importante enfatizar os pacientes que podem chegar à unidade com prognóstico de sepse e os que podem desenvolver sepse no próprio estabelecimento de assistência à saúde. Portanto, deve-se atentar aos sinais e sintomas que o paciente apresenta, quais são essenciais para sistematizar os cuidados a serem implementados (Paula et al., 2018).

Vale ressaltar que todos os cuidados de enfermagem são fundamentais para a melhora do paciente e a adoção de medidas no momento correto e desenvolvê-las de forma sistematizada, poderá acarretar uma significativa melhora no estado clínico do paciente evitando que não evolua para uma condição mais crítica (PAULA; MARQUES; SOUZA, 2018).

A enfermagem tem um papel fundamental perante o monitoramento dos pacientes, pelo fato desses profissionais permanecerem à beira do leito. Logo, devem estar aptos para identificar os sinais e sintomas da sepse e planejar a assistência de enfermagem de acordo com as necessidades do paciente. Acredita-se que a prevenção e a identificação precoce sejam as melhores formas de combater o elevado número de óbitos decorrente da sepse (PAULA; MARQUES; SOUZA, 2018).

O enfermeiro é o profissional inserido em uma UTI que tem maior contato com os pacientes, portanto, ele pode identificar os primeiros sinais de acometimento dos pacientes por sepse.

A resolução levantada pelo Conselho Federal de Enfermagem define o seguinte parecer:





Em maio de 2012, de maneira unilateral e sem qualquer participação das entidades de classes profissionais da área da saúde, a ANVISA, por meio da Resolução RDC nº 26/2012, altera a RDC nº 07, aumentando a relação de no mínimo 01 enfermeiro para cada 10 leitos ou fração, em cada turno, além de suprimir a exigência de um técnico de enfermagem por UTI para serviços de apoio assistencial em cada turno. Esta súbita mudança, acarretou em retrocesso evidente, colocando em risco a saúde da população por aumentar a carga de trabalho dos profissionais, em detrimento à redução de custos. (CÂMARA TÉCNICA DE LEGISLAÇÃO E NORMAS – CTLN/COFEN, 2016).

Embora seja um desafio, devido a progressão silenciosa desta complicação, é necessário a implementação de medidas que possam identificar de forma breve os casos de sepse em uma UTI.

O estudo justifica-se pela prevenção e identificação precoce, com as melhores formas de combater o elevado número de óbitos decorrentes da sepse que através dos cuidados de enfermagem adequados e executados de forma segura e eficaz podem se tornar um fator determinante para a diminuição do número elevado de óbitos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (2007) existem cerca de 31 milhões de casos diagnosticados por ano no mundo, onde 6 milhões são casos fatais. Este estudo torna-se relevante para a academia como material de consulta e informação para acadêmicos do curso de Enfermagem e estudantes dos cursos de ciências biológicas e demais cursos da área da saúde. Visto que a partir da leitura pode-se entender e refletir a respeito da importância de uma assistência ágil e qualificada a ser desempenhada pela equipe de enfermagem frente ao cuidado do paciente séptico. O estudo visa contribuir para a reflexão do profissional de enfermagem em relação à assistência direta ao paciente com sepse, demonstrando através de estudos científicos o alto índice de mortalidade por conta da sepse, falando ainda sobre a importância da agilidade durante o cuidado do cliente para melhoria do quadro. A dificuldade de diagnóstico precoce da sepse relacionado às altas taxas de mortalidade demonstram a relevância deste estudo.





2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Vulnerabilidade do paciente com complicação causada pela sepse

A sepse se caracteriza pela presença de sinais de resposta inflamatória. A principal consequência desta resposta inflamatória é o comprometimento de muitos órgãos e o quadro de choque séptico com evolução para a síndrome da insuficiência de múltiplos órgãos, que é acompanhada de alta mortalidade (RENATA; ANDRÉA PIETRO PEREIRA VIANA, FLÁVIA RIBEIRO MACHADO; SOUZA, 2017).

Estes sinais são observados pelas manifestações clínicas, que acarretam algumas complicações para o indivíduo com sepse. Os que apresentam complicações mais graves podem evoluir com falência de múltiplos órgãos, com oligúria, dispneia, confusão mental, coma, sangramentos, hipotensão arterial, choque e morte (CARVALHO; TROTTA, 2003).

Como aponta ILAS (2018) as complicações relacionadas à sepse são: Insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca; alteração na coagulação do sangue causando trombose venosa profunda, redução da função circulatória do sangue, que suprem as necessidades dos órgãos vitais como rins, pulmões, coração e cérebro.

Detectar a sepse é um grande desafio para os profissionais de enfermagem pois, quando não identificada precocemente pode levar à disfunção orgânica, choque ou até mesmo a morte. O diagnóstico precoce da sepse é muito difícil, tendo em vista que os primeiros sinais e sintomas apresentados pelo paciente podem ser confundidos com os de outras patologias, e passar despercebida ao olhar clínico (CARVALHO; TROTTA, 2003). Portanto, se faz necessário que o diagnóstico seja feito o mais rápido possível e o tratamento imediato, para diminuir os riscos de complicações e risco de morte.

2.2. Sequelas cognitivas significativas em sobrevivente da sepse

A elevação da letalidade da sepse não está agregada à fase aguda da afecção, elevando o risco de morte nos anos seguintes após a alta hospitalar. Por isso, pesquisas demonstram o acometimento cognitivo naqueles que sobrevivem as complicações potencialmente graves da sepse (CONTRIN *et al.*, 2013).





Constata que, devido à deficiência do sistema imunológico e de outras causas ainda não conhecida, pacientes que passaram por quadro de sepse em uma unidade hospitalar, ainda são considerados propensos ao risco de morte mesmo após a liberação hospitalar (ILAS, 2018).

2.3. Avanços no tratamento de sepse

O reconhecimento precoce da sepse e tratamento adequado, são itens do cuidado relacionado a sepse que previne a descompensação do quadro clínico do paciente e podem garantir a sobrevivência do mesmo. A implementação do protocolo clínico, planejada pela UTI, é uma ferramenta capaz de padronizar o planejamento do cuidado ao paciente séptico, diluindo mortes e proporcionando melhor resolutividade ao tratamento (ILAS, 2018).

Contudo, existe uma iniciativa global para reunir organizações profissionais na redução da mortalidade por sepse, que é denominada de Campanha de Sobrevivência a Sepse, no qual visa o tratamento de pacientes adultos nas unidades de urgência e emergência, nas unidades de internação e nas unidades de terapia intensiva (ILAS, 2018). Cada unidade responderá por suas decisões, de acordo com sua disponibilidade de profissionais e capacidade de segregação, observando o protocolo de sepse.

Fica claro que o protocolo poderá ser aberto na presença de SRIS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica) e suspeita de infecção (elevada sensibilidade, planejando com a equipe um tratamento precoce e a prevenção da evolução da disfunção orgânica) ou já na presença de disfunção orgânica em pacientes com suspeita de afecção grave, priorizando o atendimento (ILAS, 2018).

Em cliente já atestado definições de cuidados de fim de vida, o protocolo deve ser descontinuado, e o cliente deve receber cuidados pertinente a sua situação clínica, incluindo uma possibilidade de alguma evolução do pacote de tratamento.

A prescrição e a administração de antimicrobianos de amplo espectro, para a situação que o cliente se encontra, pode ser administrado por via endovenosa, monitorando a disfunção orgânica suspeito, dentro da primeira hora após a identificação da sepse. Por isso, vale ressaltar que a terapia antimicrobiana deve seguir a orientação do serviço de controle de infecção hospitalar da instituição e devem ser





realizadas junto a equipe farmacêutica e equipe de enfermagem (COMPETÊNCIAS EM CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR, 2018).

Abaixo foram listados as principais recomendações de tratamentos (ILAS, 2018):

1) Utilizar dose máxima para o foco suspeito ou confirmado, com dose de ataque nos casos convenientes, sem alteração para a função renal ou hepática. As doses devem ter o enfoque visando diminuição da carga bacteriana ou fúngica. Embora seja relativamente conversada, pode-se permanecer doses sem alteração para função renal pelas primeiras 24 horas. É de extrema relevância para os antimicrobianos hidrofílicos o aumento do volume no processo de distribuição dos mesmos em decorrência da ressuscitação volêmica.

2) Atentar para a diluição adequada de forma a evitar incompatibilidade e concentração excessiva. Manter uma infusão estendida no plasma com antibióticos betalactâmicos como piperacilina-tazobactam e meropenem, com exceção da primeira dose, que deve ser administrada uma concentração em bolus, o mais rápido possível.

3) Utilizar terapia combinada, com duas ou três drogas, quando existir suspeita de infecção por agentes microbianos multidrogas resistentes. Levar em consideração a utilização de diferentes classes de antibióticos, para um mesmo agente microbiano, em pacientes com choque séptico. Restringir o espectro antimicrobiano quando o patógeno for identificado e a sensibilidade conhecida; terapia correlacionada pode ser de forma ordenada conforme sinais e sintomas evidenciados na resposta clínica ou resolução da infecção.

2.4. Taxa de mortalidade da sepse

De acordo com estudo Global Burden of Disease, os códigos garbage (CG) que avaliam a qualidade da informação sobre a causa do óbito, onde consideram, também, outras causas mal definidas e diagnósticos incompletos. (ISHITANI *et al.*, 2017)

Dados coletados em 2017, onde 60 municípios selecionados concentraram 6.486 óbitos por sepse, correspondendo a 29,8% do total do país. As distribuições proporcionais por sexo, idade, etnia e local de ocorrência dos 60 municípios foram similares aos do Brasil. Nas 60 cidades, cerca de 55% das mortes corresponderam a indivíduos do sexo feminino e da etnia branca, sendo a faixa etária de 70 a 89 anos a de





maior concentração dos registros de sepse (49,3% dos casos), demonstrada pelo (ILAS, 2018).

Entre as mortes devido a sepse que tiveram uma nova classificação após investigação, 858 (65,5%) tiveram como causa básica doenças crônicas não transmissíveis. A diabetes foi a principal causa específica de óbito após investigação, correspondendo a 7,6% do total de mortes reclassificadas no SIM. No Collect2, as doenças digestivas corresponderam a 11,4% (n = 38) das mortes reclassificadas e a diabetes foi responsável por 6,3% (n = 21) dos casos. (BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2016).

São separados em níveis de 1 a 4, sendo os níveis 1 e 2 os mais sérios, por terem maior impacto na qualidade da informação sobre causas de morte. Constata que a sepse é considerada um código garbage de nível 1 de mais alto impacto, uma vez que desencadeia, pode pertencer a qualquer um dos grandes grupos de causas do método Global (ISHITANI *et al.*, 2017), obtendo medidas comparáveis e abrangentes de saúde da população.

A causa do óbito refere-se à lesão ou doença desencadeante dos fatores que alcance a morte, e tem uma enorme importância no sentido de prevenção do óbito, com planejamento de ações em saúde pública no Brasil.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em razão do cuidado beira leito prestado pelo enfermeiro ao paciente durante sua internação, o profissional tem possibilidade de identificar precocemente a ocorrência de alterações fisiopatológicas relacionadas a sepse, embora tenham demonstrado dificuldade no uso de protocolos. O apoio institucional para promoção de treinamentos sobre protocolos e scores, os enfermeiros conseguem reconhecer previamente os sinais de sepse e demonstram conhecimento sobre a síndrome da resposta inflamatória aguda (SIRS), choque séptico e manejo do pacote de sobrevivência à sepse.

Fica evidente a importância da agilidade e qualidade na assistência do enfermeiro no tocante a síndrome séptica para ajudar a diminuir os números de mortalidade por sepse no Brasil. Os enfermeiros são os profissionais mais próximos ao paciente durante a sua passagem por um hospital, portanto, o olhar deste profissional





pode ser decisivo para garantir a sobrevivência de um paciente com diagnóstico de sepse, pois os primeiros sinais de desequilíbrio da homeostase são singelos, e, para a identificação rápida desconformidade é preciso ter conhecimento técnico científico, estar perto e atento a todos os sinais.

Portanto observamos a necessidade de uma educação continuada para os profissionais, onde sejam abordados o uso do protocolo e como utilizá-lo de forma eficiente e ágil para melhoria do quadro do paciente, além de total atenção aos sinais sugestivos de infecção como febre ou diminuição da temperatura corporal entre outros já citados acima. Esse quadro é responsável por 25% da ocupação de leitos em UTIs no Brasil. A doença é a principal geradora de custos nos setores públicos e privados. Isto é devido a necessidade de utilizar equipamentos sofisticados, medicamentos caros e exigir muito trabalho da equipe, onde a melhoria do conhecimento dos profissionais envolvidos pode levar a diminuição de custos além da melhora do paciente com rapidez e eficiência.

Conclui-se que para obtenção de resultados positivos frente ao combate aos elevados números de óbitos decorrentes de complicações pela sepse no Brasil, precisamos da enfermagem como peça fundamental desse processo, amparado pelo conhecimento científico o enfermeiro pode contribuir como multiplicador do conhecimento para a sua equipe e colaborar para a criação de protocolos institucionais e normas técnicas a fim de padronizar a assistência, e, de posse desse conhecimento realizar ações de enfermagem direcionadas para o reconhecimento precoce da sepse a fim de possibilitar rápida intervenção diminuindo o risco de mortalidade pela doença.

Por fim, sinalizamos algumas fases e comprometimento ao longo do arquivo, as quais subsidiaram nosso conhecimento e formação sobre a sepse na UTI. Este estudo explora a relação do enfermeiro frente ao paciente e colabora com o discente no âmbito do estudo.

AGRADECIMENTOS

A DEUS, que me deu força e coragem para vencer todos os obstáculos e dificuldades enfrentadas durante o curso, que me socorreu espiritualmente, dando-me serenidade e forças para continuar.





Aos professores da UNESA, por ter acreditado na possibilidade da realização deste trabalho, pelo seu incansável e permanente encorajamento, pela disponibilidade dispensada e sugestões que foram preciosas para a concretização deste trabalho.

As nossas famílias, com eles compartilho a realização deste trabalho que é um dos momentos mais importante da minha vida.

REFERÊNCIAS

- BARROS, Lea Lima dos Santos; MAIA, Cristiane do Socorro Ferraz; MONTEIRO, Marta Chagas. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. *Cadernos Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 388–396, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462x201600040091>
- CÂMARA TÉCNICA DE LEGISLAÇÃO E NORMAS – CTLN/COFEN. [S. l.], 2016. Disponível em: <http://www.cofen.gov.br>.
- CARVALHO, Paulo R.A.; TROTTA, Eliana de A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. *Jornal de Pediatria*, [s. l.], v. 79, p. S195–S204, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0021-75572003000800009>
- COMPETÊNCIAS EM CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR. [S. l.], 2018. Disponível em: <https://www.ccih.med.br/anvisa-lanca-diretrizes-para-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos/>.
- CONTRIN, Ligia Marcia *et al.* Quality of life of severe sepsis survivors after hospital discharge. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 795–802, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692013000300020>
- ILAS. Instituto Latino Americano De Sepse Implementação De Protocolo Gerenciado De Sepse Protocolo Clínico Adulto. Instituto Latino Americano de Sepse, [s. l.], 2018. Disponível em: <https://ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/protocolo-de-tratamento.pdf>
- ISHITANI, Lenice Harumi *et al.* Qualidade da informação das estatísticas de mortalidade: Códigos garbage declarados como causas de morte em Belo Horizonte, 2011-2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, [s. l.], v. 20, p. 34–45, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050004>
- MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0104-07072008000400018>





PAULA, Ana; MARQUES, Ribeiro; SOUZA, Hugo Viana De. Resultados e Discussão Os artigos encontrados e selecionados retratam a Materiais e Métodos Trata-se de um estudo de Revisão Bibliográfica. [s. l.], p. 47–50, 2018.

PEREIRA, Adriana Soares; SHITSUKA, Ricardo; COMPUTAÇÃO, Licenciatura E M. Metodologia da pesquisa científica. UAB/NTE/UFed. RS: [s. n.], 2018.

POMPEO, Daniele Alcalá; ROSSI, Lúdia Aparecida; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. Acta Paulista de Enfermagem, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 434–438, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0103-21002009000400014>

RENATA; ANDRÉA PIETRO PEREIRA VIANA, FLÁVIA RIBEIRO MACHADO, Juliana Lubarino; SOUZA, Amorim de. Sepse Um Problema de Saúde Pública. V2. ed. São Paulo: Portal Print Gráfica e Editora, 2017.



CAPÍTULO XXIV

ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS: UM GRANDE DESAFIO NOS HOSPITAIS BRASILEIROS

Fernanda Jales de Souza¹
Priscila Aigner Menezes²
Aline Lidiane Batista²
Thiago Pavoni Gomes Chagas³
Caio Augusto Martins Aires^{1, 2}

¹ Programa de pós-graduação em Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN e Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular - SBBq

² Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA

³ Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense – UFF

RESUMO

Cepas de *Acinetobacter baumannii* multirresistentes a antimicrobianos têm se tornado um sério problema para a saúde pública por causarem infecções hospitalares com altas taxas de mortalidade. Reconhecido por ser um patógeno nosocomial oportunista, *A. baumannii* é isolado, principalmente, de amostras do trato respiratório inferior, sendo sua manifestação clínica mais comum a pneumonia. Esta revisão, tem como objetivo principal elucidar e difundir a problemática da multirresistência nessa espécie bacteriana, uma vez que ela pode ser considerada como um dos maiores desafios em cuidados e assistência médica da atualidade. A partir dos estudos levantados, observou-se que *A. baumannii* é reconhecida como uma das bactérias Gram-negativas resistentes a antimicrobianos mais difíceis de controlar. Entre as drogas, as quais o gênero *Acinetobacter* vêm adquirindo resistência, destaca-se a classe dos carbapenêmicos, com frequência cepas que possuem resistência a essa classe também apresentam resistência à outras drogas, gerando multirresistentes. Atualmente, as infecções por *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos são altamente prevalentes no Brasil. Essa resistência tem sido atribuída a existência de enzimas capazes de hidrolisar diferentes tipos carbapenêmicos, as carbapenemases. Entre as mais prevalentes estão as enzimas OXA, incluindo OXA-23, OXA-58, OXA-72, OXA-143 e OXA-253. No entanto, carbapenemases não-OXA, como NDM-1, VIM-1, IMP-1 e IMP-10 também foram detectados. Em virtude da disseminação de cepas de *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos no Brasil, medidas de controle e prevenção estritas devem ser tomadas, para prevenir que a transferência de genes de resistência para bactérias clinicamente relevantes, dentre elas, a geração e compartilhamento de informações epidemiológicas através da vigilância e pesquisa.

Palavras-chave: *Acinetobacter baumannii*. Carbapenêmicos. Resistência Microbiana a Medicamentos.





1. INTRODUÇÃO

Durante a última década, a resistência aos antimicrobianos tem se tornado uma alarmante crise de saúde pública. Previsões indicam que até 2050, aproximadamente 10 milhões de pessoas morrerão a cada ano em todo o mundo como resultado da resistência antimicrobiana. As bactérias resistentes aos antibióticos já foram descritas como “pesadelo” que “representa uma ameaça catastrófica” para todo o mundo. O problema, atinge proporções de importância significativa tanto para a saúde humana quanto para a economia, o suficiente para impulsionar a questão da resistência antimicrobiana como preocupações primordiais nacionais e globais em saúde (CHAKHTOURA et al., 2018; JARA et al., 2020).

Dentre os membros do grupo bacteriano conhecido pelo acrônimo *ESKAPE* (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Enterobacter*), que inclui seis principais patógenos bacterianos causadores de infecções resistentes a antibióticos e produtores de vários outros fatores de virulência, pode-se destacar *Acinetobacter baumannii* (NOCERA; ATTILI; MARTINO, 2021). Essa espécie é um dos principais bacilos Gram-negativos não fermentadores (BGNF) que causam doenças em humanos. Esse grupo distingue-se por serem aeróbios, não esporulados, incapazes de fermentar açúcares, utilizando-os por via oxidativa (OLIVEIRA; REYGAERT, 2020).

O desenvolvimento de métodos moleculares nas últimas duas décadas permitiu uma melhor identificação de *Acinetobacter* spp., uma vez que testes bioquímicos e os sistemas automatizados, comumente utilizados na rotina dos laboratórios, são ineficazes na diferenciação das espécies desse gênero. As espécies clinicamente relevantes estão principalmente restritas ao complexo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (complexo ACB), nomeadas: *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. pittii*, *A. nosocomialis* (VÁZQUEZ-LÓPEZ et al., 2020). Contudo, recentemente, duas novas espécies, *Acinetobacter seifertii* e *Acinetobacter dijkshoorniae*, também foram incluídas no complexo ACB (MOUBARECK; HALAT, 2020). O gênero consiste atualmente em pelo menos 59 espécies, contudo, dentre o complexo ACB, *A. baumannii* se destaca por ser





considerada a espécie mais importante devido ao seu envolvimento frequente em surtos hospitalares (BROVEDAN et al., 2020).

Cepas de *A. baumannii* multirresistentes à medicamentos causam infecções quase exclusivamente nosocomiais com alta mortalidade, que têm levantado sérias preocupações para a saúde em humanos (ALLEN et al., 2020). Uma característica que assegura que esta espécie figure entre as mais frequentes causadoras de mortalidade em leitos hospitalares é a propensão para rápida aquisição de mecanismos de resistência a diversos agentes antimicrobianos, em particular, resistência aos carbapenêmicos e outros β -lactâmicos, tornando as opções terapêuticas limitadas (TCHUINTE et al., 2019). Em virtude disso, *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (CRAB - do inglês *Carbapenem-resistant A. baumannii*) é listado como uma ameaça "urgente" no Relatório de Ameaças de Resistência a Antibióticos de 2019 do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC - do inglês *Center for Disease Control and Prevention*) (CDC, 2019).

Esta revisão proporciona uma visão geral de *A. baumannii* acerca da importância clínica, mecanismos de resistência aos carbapenêmicos, e sua distribuição epidemiológica no Brasil, tendo em vista que é considerado como um patógeno de prioridade crítica máxima, representando uma grande ameaça à saúde humana auxiliando para a compreensão da evolução e disseminação dessas cepas a nível mundial e nacional.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Importância clínica de *A. baumannii*

Bactérias do gênero *Acinetobacter* são consideradas ubíquas, ou seja, encontradas em diversos ambientes, principalmente em locais úmidos, incluindo solo, corpos aquáticos, plantas e animais (WONG et al., 2017). *A. baumannii* pode fazer parte da microbiota bacteriana da pele, principalmente nas regiões mais úmidas do corpo humano, como virilha e dedos dos pés. Mais de 40% dos adultos saudáveis podem apresentar colonização da pele e das membranas mucosas, e essa taxa é ainda maior entre os profissionais da saúde e demais funcionários de hospitais (ABDI et al., 2020).





Amplamente reconhecida por ser um patógeno nosocomial oportunista, *A. baumannii* assumiu grande importância clínica nas últimas duas décadas devido à sua frequente associação com Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) (LEAL et al., 2020; MEDEIROS; LINCOPAN, 2013). Majoritariamente encontrada no trato respiratório, sua manifestação clínica nosocomial mais comum é a pneumonia, que tem sido amplamente relatada por aumentar a mortalidade dos pacientes (RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020).

A. baumannii também é responsável por infecções da corrente sanguínea, principalmente originadas a partir de dispositivos intravasculares. Outras fontes de infecções da corrente sanguínea por *A. baumannii* são infecções do trato respiratório inferior, do trato urinário e de feridas. Além disso, outras manifestações causadas por esta bactéria incluem meningite, osteomielite e endocardite, infecções por queimaduras, infecções de pele e tecidos moles (BARCELLOS et al., 2021; RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020), incluindo fascíte necrosante (MATTHEWS et al., 2019).

Os fatores de risco para aquisição de *A. baumannii* incluem longa permanência na UTI, hospitalização anterior ou (internação anterior em UTI), terapia antimicrobiana anterior, pacientes submetidos à ventilação mecânica e uso de dispositivos (cateter de demora, tubo endotraqueal ou sonda nasogástrica), idade avançada, cirurgia principal ou emergente, uso de corticosteroides baixa peso ao nascer ou prematuridade, diálise e uso prolongado de nutrição parenteral total ou lipídios intravenosos (GARNACHO-MONTERO; TIMSIT, 2019; MOUBARECK; HALAT, 2020).

A. baumannii tem uma capacidade extraordinária de se prender e sobreviver em superfícies abióticas, desde objetos comuns como lençóis, maçanetas de portas, até equipamentos hospitalares como cateteres, respiradores, etc. Esta propriedade permite que esta bactéria sobreviva em ambientes ambulatoriais-hospitalares, apesar das condições não favoráveis de alta dessecação e inanição (RIBEIRO et al., 2021; SANTOS et al., 2020).

Normalmente, os ambientes de saúde incluem períodos prolongados de dessecação e regimes de desinfecção rotineiramente. Assim como à resistência aos antibióticos, *A. baumannii* se adaptou a esses estresses. A resistência à dessecação, que é a capacidade de manter a viabilidade em condições secas, varia entre os isolados





clínicos de *A. baumannii*, alguns isolados chegam a permanecer viáveis por quase 100 dias (HARDING; HENNON; FELDMAN, 2018; MOUBARECK; HALAT, 2020).

Consequentemente, *A. baumannii* é transmitida pelo contato com objetos inanimados, tornando-se uma ameaça constante para pacientes imunossuprimidos e debilitados. A capacidade de *A. baumannii* de aderir a superfícies abióticas e de resistir à dessecação, juntamente com a resistência a desinfetantes usuais e múltiplos fármacos, são os principais fatores por trás do sucesso desta bactéria como patógeno nosocomial (LEAL et al., 2020; RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020).

Embora não tão comum, *A. baumannii* pode causar infecções comunitárias tais como pneumonia, infecção de feridas, infecção do trato urinário, infecções oculares, meningite e endocardite. Essas infecções são mais comuns no gênero masculino e estão associadas com comorbidades como tabagismo, diabetes mellitus, alcoolismo, doença renal, câncer e distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (ANTUNES; VISCA; TOWNER, 2014).

2.1.1. Resistência aos carbapenêmicos em A. baumannii

A multirresistência está entre os maiores desafios em cuidados e assistência médica do século XXI, sendo *A. baumannii* reconhecida como uma das bactérias gram-negativas resistentes a antimicrobianos mais difíceis de controlar (CHAKRAVARTY, 2020) e a responsabilidade geral desse problema de saúde é causada principalmente pela resistência aos carbapenêmicos (NORDMANN; POIREL, 2019). Geralmente, a resistência aos carbapenêmicos está associada à resistência à outras drogas, tornando as cepas de *Acinetobacter*, multirresistentes, ou seja, a presença de determinantes genéticos que promovem resistência simultânea às classes de antimicrobianos estruturalmente não relacionados como os carbapenêmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e sulfonamidas (CHAKRAVARTY, 2020).

Os antibióticos carbapenêmicos, como meropenem e imipenem, pertencem à família β -lactâmicos e permanecem ativos contra a maioria dos organismos produtores de β -lactamase, incluindo aqueles com enzimas β -lactamase de espectro estendido (ESBL, do inglês, *extended-spectrum β -lactamase*). Os carbapenêmicos têm o espectro mais amplo entre todos os β -lactâmicos e são usados, principalmente, como tratamento de linha de frente para infecções causadas por bactérias Gram-negativas resistentes.



Porém, a resistência aos carbapenêmicos se tornou, ao longo dos anos, cada vez mais comum em isolados de *A. baumannii* (HAMIDIAN; NIGRO, 2019; KARAKONSTANTIS; KRITSOTAKIS; GIKAS, 2020; LEE et al., 2017; VÁZQUEZ-LÓPEZ et al., 2020). Diversas populações de CRAB foram observadas ao redor do mundo, principalmente devido à disseminação de suas linhagens clonais multirresistentes a antibióticos (HAMIDIAN; NIGRO, 2019).

Um detalhe em relação à *A. baumannii*, no que diz respeito ao perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, é sua resistência intrínseca, pois produzem uma variedade de genes com múltiplos mecanismos capazes de mitigar a ação microbicida, como a produção natural de cefalosporinases do tipo AmpC e oxacilinas (OXA), deixando-a espontaneamente resistente a muitos antibióticos, principalmente da classe dos β -lactâmicos (OLIVEIRA; REYGAERT, 2020).

A engenhosidade genética desse microrganismo vai além, e combina alta impermeabilidade com plasticidade genética, combinando com a resistência de mecanismos adquiridos como as β -lactamases de espectro estendido (ESBL) e carbapenemases. E esses mecanismos, sejam eles associados ou separados, restringem as opções de tratamento a um nível alarmante (OLIVEIRA; REYGAERT, 2020).

Muitos mecanismos de resistência aos carbapenêmicos foram descritos em *A. baumannii*, incluindo alterações ou perda de proteínas da membrana externa (porinas), como CarO, modificações da bomba de efluxo, como AdeABC e alteração na expressão de proteínas de ligação à penicilina (PBP, do inglês, *Penicillin-binding proteins*). Embora as modificações de efluxo contribuam para a resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii*, por si só elas não são suficientes para causar resistência clinicamente relevante (CHAKHTOURA et al., 2018; HAMIDIAN; NIGRO, 2019). Os antibióticos liberados por efluxo na célula bacteriana levam a uma diminuição no acúmulo de fármacos e um aumento nas concentrações inibitórias mínimas (CIMs) (ABDI et al., 2020).

A resistência aos carbapenêmicos em *A. baumannii* se deve em grande parte devido à aquisição horizontal de genes que codificam enzimas hidrolisantes de carbapenem (carbapenemases) pertencentes à classe D de Ambler (oxacilinas), classe





B (metalo- β -lactamases) ou classe A (HAMIDIAN; NIGRO, 2019; RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020).

As carbapenemases do tipo OXA, incluem numerosas variantes (OXA-51 intrínseco na espécie *A. baumannii*, e as enzimas do tipo OXA adquiridas pertencentes ao OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-143 e OXA-235) (CHAKHTOURA et al., 2018). As oxacilinas de *A. baumannii* são resistentes a todos os inibidores de β -lactamase atualmente em uso clínico, incluindo vaborbactam, relebactam e avibactam (KARAKONSTANTIS; KRITSOTAKIS; GIKAS, 2020).

Na década de 1980, o grupo (*cluster*) de enzimas (OXA)-23 (OXA-23, OXA-27 e OXA-49) foi o primeiro a ser descoberto. Os genes que codificam tais enzimas são transferidos através de plasmídeo e sua disseminação pelo mundo tem sido descrita desde meados da década de 1990. Os clusters OXA-58 e OXA-24 também são comuns e amplamente difundidos (GARNACHO-MONTERO; TIMSIT, 2019).

Geralmente, as carbapenemases do tipo oxacilinas hidrolisam fracamente os carbapenêmicos, podendo não causar níveis clinicamente relevantes de resistência por conta própria. No entanto, a expressão dessas enzimas é frequentemente aumentada pela inserção de uma sequência de inserção (IS), tais como *ISAbal* e *ISAbal3*, a montante, o que aumenta a expressão ao fornecer um promotor forte, causando altos níveis de resistência (HAMIDIAN; NIGRO, 2019; HÉRITIER et al., 2005).

Carbapenemases não-OXA, embora sejam mais frequentes em *Enterobacteriaceae*, são frequentemente descritas em isolados de *A. baumannii*, como, por exemplo as metalo- β -lactamases (CHAKHTOURA et al., 2018). Os tipos de metalo- β -lactamases mais comuns em cepas de *A. baumannii* incluem NDM (Nova Delhi Metallo- β -lactamase), IMP (imipenemases), VIM (Verona imipenemase) e SIM (Seoul imipenemase) (BASSETTI et al., 2020; VÁZQUEZ-LÓPEZ et al., 2020).

Embora mais rara em *A. baumannii*, enzimas do tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) e variantes da GES (do inglês, *Guiana extended spectrum*) já foram descritas (DA SILVA; DOMINGUES, 2016; HAMIDIAN; NIGRO, 2019). Particularmente, a KPC já foi relatada, em Porto Rico, Portugal e Brasil, incluindo as variantes KPC-2, KPC-3, KPC-4 e KPC-10, inclusive com a KPC-3 sendo encontrada associada ao cromossomo bacteriano (MOUBARECK; HALAT, 2020; RAMIREZ; BONOMO; TOLMASKY, 2020).





Os genes que codificam para as oxacilinases estão geralmente localizados em plasmídeos e transposons e são flanqueados por sequências de inserção, embora também possam ser encontrados no cromossomo. Os genes *bla*_{OXA-23}, por exemplo, estão geralmente flanqueados por duas cópias das sequências de inserção *ISAba1* em direções opostas em transposons transmissíveis como o Tn2006 e o Tn2008, sendo o primeiro o mais comumente observado em todo o mundo (HALAT; MOUBARECK, 2020) e encontrado em muitos contextos cromossômicos e plasmídeos diferentes em cepas de *A. baumannii* distantemente relacionadas (HAMIDIAN; NIGRO, 2019). Estes elementos genéticos móveis (tais como os plasmídeos e os transposons) desempenham um papel importante na propagação horizontal dos genes *bla*_{OXA} entre bactérias da espécie *A. baumannii* e entre espécies e gêneros distintos.

3. DISTRIBUIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE *A. BAUMANNII* RESISTENTE AOS CARBAPENÊMICOS NO BRASIL

A. baumannii tem atraído atenção devido ao aumento das taxas de resistência, principalmente, aos carbapenêmicos na América Latina. Em certas regiões do mundo, as taxas de resistência aos carbapenêmicos podem superar 50% (KIM et al., 2014). No Brasil, atualmente, as infecções por *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos são altamente prevalentes. Já foi evidenciado um aumento de 30% -70% nestas infecções entre os anos de 2010 a 2014. Sua incidência pode variar de acordo com as características do hospital, área geográfica, tipo de enfermaria/ambulatório e localização anatômica dos quais as amostras de cultura foram obtidas, e é uma grande preocupação ainda maior em hospitais de países com recursos limitados (ROSSI et al., 2019; VILAR-COMPTE; CAMACHO-CRTIZ; PONCE-DE-LEÓN, 2017).

A epidemiologia clínica da *A. baumannii* e seus determinantes de resistência aos antibióticos estão principalmente concentradas em cidades cosmopolitas densamente povoadas das regiões Sul e Sudeste do Brasil (CALDART et al., 2019). Quanto à distribuição geográfica dos mecanismos de resistência aos carbapenêmicos entre as cepas de *A. baumannii* no Brasil, as carbapenemases mais comuns correspondem às enzimas OXA, especialmente OXA-23, seguidos por OXA-143, OXA-58, OXA-72 e OXA-





253. No entanto, NDM-1, VIM-1, IMP-1 e IMP-10 também foram detectados. (NORDMANN; POIREL, 2019).

Entre os genes que codificam as enzimas OXA, os genes *bla*_{OXA-51} e *bla*_{OXA-23} associados à sequência de inserção *ISAbal* à montante, é o arranjo genético muito encontrado em diferentes hospitais no Brasil (KURIHARA et al., 2020). O primeiro surto associado a isolados de *A. baumannii* produtores de OXA-23 ocorreu em 1999, em Curitiba, onde oito isolados de *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos foram coletados em pacientes com infecção do trato respiratório sob ventilação mecânica, com faixa etária que variava de 19 a 80 anos (DALLA-COSTA et al., 2003).

Posteriormente, outros surtos passaram a ser também identificados. Como o reportado na cidade do Rio de Janeiro, onde 110 isolados clínicos de *A. baumannii* portadores do gene *bla*_{OXA-23} foram coletados em oito hospitais (quatro públicos e quatro privados) no período de janeiro de 2006 a setembro de 2007 (CARVALHO et al., 2009).

No Brasil, país continental onde são relatadas taxas hiperendêmicas de *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos, há predominância dos complexos clonais (CCs) CC1, CC15, CC25 e CC79. Diferentes padrões de resistência são observados nessas linhagens clonais, mas a predominância de carbapenemases do tipo OXA-23-like, OXA24/40-like e OXA-143-like está bem documentada (CAMARGO et al., 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência dos carbapenêmicos e múltiplos fármacos vai além de uma epidemia de caráter nacional, é também uma preocupação mundial crescente. Os principais mecanismos de resistência são a produção de carbapenemases principalmente as do tipo oxacilinases. Os estudos epidemiológicos são cruciais para a detecção, compreensão, evolução e distribuição das carbapenemases e dos clones epidêmicos no Brasil, podendo auxiliar no controle de infecções. Dado que, para controlar e prevenir o avanço da resistência antimicrobiana, a geração e compartilhamento de informações epidemiológicas através da vigilância é primordial, ressaltando a importância do investimento em pesquisas para desenvolvimento de novos medicamentos, ferramentas de diagnóstico, e demais intervenções.





REFERÊNCIAS

- ABDI, S. N. et al. Acinetobacter baumannii efflux pumps and antibiotic resistance. **Infection and Drug Resistance**, v. 13, p. 423–434, 2020.
- ALLEN, J. L. et al. Regulatory networks important for survival of Acinetobacter baumannii within the host. **Current Opinion in Microbiology**, v. 55, p. 74–80, 2020.
- ANTUNES, L. C. S.; VISCA, P.; TOWNER, K. J. Acinetobacter baumannii: Evolution of a global pathogen. **Pathogens and Disease**, v. 71, n. 3, p. 292–301, 2014.
- BARCELLOS, T. A. F. DE et al. Silent mutations in ribosomal protein genes are associated with high-risk clones of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii prevalent in Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 88, p. 104686, 2021.
- BASSETTI, M. et al. Treatment of bloodstream infections due to gram-negative bacteria with difficult-to-treat resistance. **Antibiotics**, v. 9, n. 9, p. 632, 2020.
- BROVEDAN, M. A. et al. What do we know about plasmids carried by members of the Acinetobacter genus? **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 36, n. 8, p. 109, 2020.
- CALDART, R. V. et al. Acinetobacter baumannii infections in Amazon region driven by extensively drug resistant international clones, 2016-2018. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, p. e190232, 2019.
- CAMARGO, C. H. et al. Genomic and phenotypic characterisation of antimicrobial resistance in carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii hyperendemic clones CC1, CC15, CC79 and CC25. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 6, p. 106195, 2020.
- CARVALHO, K. R. et al. Dissemination of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii genotypes carrying blaOXA-23 collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 34, n. 1, p. 25–28, 2009.
- CDC. Antibiotic resistance threats in the United States. **Centers for Disease Control and Prevention**, p. 1–140, 2019.
- CHAKHTOURA, N. G. EL et al. Therapies for multidrug resistant and extensively drug-resistant non-fermenting gram-negative bacteria causing nosocomial infections: a perilous journey toward “molecularly targeted” therapy. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 16, n. 2, p. 89–110, 2018.
- CHAKRAVARTY, B. Genetic mechanisms of antibiotic resistance and virulence in Acinetobacter baumannii: background, challenges and future prospects. **Molecular Biology Reports**, v. 47, n. 5, p. 4037–4046, 2020.





- DALLA-COSTA, L. M. et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, n. 7, p. 3403–3406, 2003.
- DA SILVA, G.; DOMINGUES, S. Insights on the horizontal gene transfer of carbapenemase determinants in the opportunistic pathogen *Acinetobacter baumannii*. **Microorganisms**, v. 4, n. 3, p. 29, 2016.
- GARNACHO-MONTERO, J.; TIMSIT, J.-F. Managing *Acinetobacter baumannii* infections. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 32, n. 1, p. 69–76, 2019.
- HALAT, D. H.; MOUBARECK, C. A. The current burden of carbapenemases: review of significant properties and dissemination among gram-negative bacteria. **Antibiotics**, v. 9, n. 4, p. 186, 2020.
- HAMIDIAN, M.; NIGRO, S. J. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Microbial Genomics**, v. 5, n. 10, p. e000306, 2019.
- HARDING, C. M.; HENNON, S. W.; FELDMAN, M. F. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. **Nature reviews Microbiology**, v. 16, n. 2, p. 91–102, 2018.
- HÉRITIER, C. et al. Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 8, p. 3198–3202, 2005.
- JARA, M. C. et al. Multidrug-resistant hospital bacteria: epidemiological factors and susceptibility profile. **Microbial Drug Resistance**, v. 00, n. 00, p. 1–8, 2020.
- KARAKONSTANTIS, S.; KRITSOTAKIS, E. I.; GIKAS, A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. **Infection**, v. 48, n. 6, p. 835–851, 2020.
- KIM, U. J. et al. Update on the epidemiology, treatment, and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. **Chonnam Medical Journal**, v. 50, n. 2, p. 37, 2014.
- KURIHARA, M. N. L. et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreaks: a global problem in healthcare settings. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, n. e20200248, p. 1–13, 2020.
- LEAL, N. C. et al. Comparative genomics of *Acinetobacter baumannii* clinical strains from Brazil reveals polyclonal dissemination and selective exchange of mobile genetic elements associated with resistance genes. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1176, 2020.





- LEE, C. et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, p. 55, 2017.
- MATTHEWS, L. et al. The Brief Case: a fatal case of necrotizing fasciitis due to multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 57, n. 7, p. e01751-18, 2019.
- MEDEIROS, M.; LINCOPAN, N. Oxacillinase (OXA)-producing *Acinetobacter baumannii* in Brazil: clinical and environmental impact and therapeutic options. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 49, n. 6, p. 391–405, 2013.
- MOUBARECK, C. A.; HALAT, D. H. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A review of microbiological, virulence, and resistance traits in a threatening nosocomial pathogen. **Antibiotics**, v. 9, n. 3, p. 119, 2020.
- NOCERA, F. P.; ATTILI, A.-R.; MARTINO, L. DE. *Acinetobacter baumannii*: Its clinical significance in human and veterinary medicine. **Pathogens**, v. 10, n. 2, p. 127, 2021.
- NORDMANN, P.; POIREL, L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. Supplement 7, p. S521–S528, 2019.
- OLIVEIRA, J.; REYGAERT, W. C. Gram Negative Bacteria. In: **StatPearls - NCBI Bookshelf**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. p. 1–7.
- RAMIREZ, M. S.; BONOMO, R. A.; TOLMASKY, M. E. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a yet more dangerous menace. **Biomolecules**, v. 10, n. 5, p. 720, 2020.
- RIBEIRO, E. A. et al. Molecular epidemiology and drug resistance of *Acinetobacter baumannii* isolated from a regional hospital in the Brazilian Amazon region. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. e20200087, 2021.
- ROSSI, I. et al. Incidence of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **American Journal of Infection Control**, v. 47, n. 12, p. 1431–1435, 2019.
- SANTOS, M. D. V. et al. Genetic and biochemical diversity of clinical *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a public hospital in Brazil. **Microbial Drug Resistance**, v. 00, n. 00, p. 1–8, 2020.
- TCHUINTE, P. L. S. et al. Phenotypic and molecular characterisations of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Madagascar. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 8, n. 31, p. 1–9, 2019.





VÁZQUEZ-LÓPEZ, R. et al. Acinetobacter baumannii resistance: A real challenge for clinicians. **Antibiotics**, v. 9, n. 4, p. 205, 2020.

VILAR-COMPTE, D.; CAMACHO-CRTIZ, A.; PONCE-DE-LEÓN, S. Infection control in limited resources countries: challenges and priorities. **Current Infectious Disease Reports**, v. 19, n. 5, p. 1–7, 2017.

WONG, D. et al. Clinical and pathophysiological overview of Acinetobacter infections: a century of challenges. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 30, n. 1, p. 409–447, 2017.



CAPÍTULO XXV

ASPECTOS GERAIS DO MORMO NO BRASIL

Letícia Maria Saez Duarte ¹
Igor Vítor Alcantara Calmon ²
Natalie Bertelis Merlini ³
Paulo Fernandes Marcusso ⁴

¹ Graduanda do curso de Medicina Veterinária. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM

² Graduando do curso de Medicina Veterinária. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM

³ Professora da Universidade Paranaense - UNIPAR, Campus Umuarama

⁴ Professor Adjunto do Instituto de Ciências Agrárias. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM

RESUMO

Mormo é uma doença causada pela bactéria *Burkholderia mallei* que acomete equídeos em todo o mundo, podendo acometer carnívoros, pequenos ruminantes e humanos, tratando-se então de uma zoonose. Possui um caráter infectocontagioso acometendo principalmente os sistemas respiratório, linfóide e digestório. Pronuncia-se de forma aguda, ocorrendo septicemia, ou de forma crônica, ocorrendo bacteremia. Não apresenta tratamento e, por esse motivo, acaba por causar grandes perdas econômicas aos criadores, uma vez que os animais positivos para a doença são eutanasiados. É uma doença de notificação compulsória imediata a qual o Ministério da Agricultura, Pecuária e abastecimento (MAPA) só autoriza o diagnóstico feito por laboratórios licenciados com exames determinados, como o de Fixação do Complemento (FC) e o teste Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay (ELISA). O presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica afim de caracterizar o mormo, ressaltando a importância dessa zoonose e seus aspectos clínicos, diagnósticos e profiláticos para o controle dessa doença na clínica de equinos, muas e asininos.

Palavras-chave: Notificação compulsória. Infecção. Equinos. *Burkholderia mallei*. Zoonose.

1. INTRODUÇÃO

Mormo é uma doença também conhecida como catarro de burro, mal de mormo, lamparão ou farcinose. Por ser causada pela bactéria *Burkholderia mallei*, apresenta caráter infectocontagioso que acomete equídeos, podendo infectar carnívoros, pequenos ruminantes e humanos ocasionalmente (HENRICH, et al; 2019 / SOUZA, ESTELUTI, BOVINO; 2020).





É transmitida por meio do contato direto ou por contaminação indireta quando o animal tem contato com fômites, bebedouros, instalações e/ou materiais contaminados por animais doentes (MOTA, et al; 2010/ SOUZA, ESTELUTI, BOVINO; 2020).

Pode apresentar duas formas, a aguda e a crônica, sendo essa segunda subdividida em pulmonar, cutânea e respiratória (ACHA, SZYFRES; 2001). Há a possibilidade de mais de uma forma de mormo acontecer simultaneamente, de acordo com Souza, Esteluti e Bovino (2020).

Os principais sinais clínicos do mormo agudo são febre e sinais respiratórios que causam inchaço das narinas, dispneia e pneumonia, e do mormo crônico são descarga nasal purulenta, úlceras no septo e conchas nasais, inchaço de linfonodos, formação de abscessos nos pulmões, diarreia, poliúria e podem ocorrer abscessos ou úlceras na pele (GOUVEIA FILHO; 2017).

O mormo não apresenta tratamento e, por se tratar de uma doença altamente contagiosa, é determinada a eutanásia para os animais diagnosticados como positivo para doença. Por esse motivo, é uma doença de notificação compulsória determinada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) (BRASIL; 2018).

Por se tratar de uma zoonose, acomete humanos, mesmo que apresente baixa incidência. Apresenta sintomatologia expressa em dois picos com um intervalo que pode levar a falsa interpretação de cura. O uso de alguns fármacos descritos a diante podem auxiliar no tratamento da doença (VAN ZARDT, GREEK, GELHAUS; 2013).

De acordo com o Programa Nacional de Sanidade dos Equídeos (PNSE) do MAPA, o diagnóstico se caracteriza pelo uso dos testes de Fixação do Complemento (FC) e do teste Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay (ELISA). O teste de maleína pode ser feito como diagnóstico complementar a campo.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1.1. Etiologia

O agente causador do mormo é *Burkholderia mallei*, bactéria intracelular facultativa, Gran-negativa e imóvel (VAN ZARDT, GREEK, GELHAUS; 2013). Além dessas características, a *B. mallei* é um bastonete encapsulado (CARVALHO FILHO, et al; 2012).



Por se tratar de um patógeno altamente infeccioso, essa bactéria já foi usada como arma biológica no séc. XX durante as Guerras Mundiais e outros conflitos que aconteceram nesse período (NIERMAN, et al; 2004).

Ao longo do tempo essa bactéria evoluiu de um organismo de solo metabolicamente versátil para uma bactéria que acomete mamíferos obrigatoriamente e altamente especializada. Apresenta muita flexibilidade estrutural, principal característica adaptativa de seu genoma, o que influencia na sua facilidade em se adaptar eficazmente a múltiplos hospedeiros distintos e se defender das respostas imunes desses (NIERMAN, et al; 2004).

2.1.2. Epidemiologia

O mormo foi identificado pela primeira vez no Brasil no início do século XIX com a chegada de alguns animais vindos da Europa. Alguns casos preocupantes aconteceram de lá pra cá, como o grande número de animais do Exército Brasileiro que foram diagnosticados com a doença entre 1908 e 1909 (GOUVEIA FILHO; 2017).

No Brasil, entre 1968 e 1999 a doença foi considerada erradicada, porém um caso foi encontrado em 1999 no nordeste brasileiro o que mudou o cenário brasileiro sobre a doença (MOTA; 2006). A partir desse período um grande número de casos foram confirmados no território brasileiro, principalmente a partir de 2015, acontecendo em sua grande maioria na região nordeste do Brasil. Essa concentração de casos na região pode ser justificada pela quantidade de equídeos utilizados para trabalho que recebem pouco manejo sanitário. (SOUZA, ESTELUTI, BOVINO; 2020).

É preocupante o fato de a doença ser considerada reemergente mais uma vez apresentando um número crescente de casos em vários países. Na última década o Brasil foi considerado por dois anos consecutivos (2012 e 2013) foco da doença no mundo (GOUVEIA FILHO; 2017).

Equídeos de todas as idades e sexos podem contrair a doença, sendo mais pré-dispostos animais que são submetidos a condições de estresse, manejo sanitário precário, má alimentação e que habitam ambientes coletivos e contaminados (MOTA; 2006).





2.1.3. Aspectos patológicos e sinais clínicos

Mormo é uma doença também conhecida popularmente como catarro de burro, mal de mormo, lamparão ou farcinose. Acomete equídeos em geral, mas, ocasionalmente, pode infectar carnívoros domésticos, ovinos, caprinos e humanos (HENRICH, et al; 2019 / SOUZA, ESTELUTI, BOVINO; 2020). Causada pela bactéria *Burkholderia mallei*, a doença tem caráter infectocontagioso e piogranulomatoso, ou seja, inflamação purulenta e granulomatosa (MOTA; 2006).

Se dissemina principalmente por meio dos estábulos, bebedouros e alimentadores contaminados com as secreções de animais infectados (SOUZA, ESTELUTI, BOVINO; 2020). Entretanto, além dos ambientes comuns dos animais a bactéria pode ser transmitida por contato direto, quando se acaricia esses animais, além de uso comum de objetos de limpeza e/ou montaria, como selas, cabrestos e escovas (MOTA, et al; 2010).

Segundo Acha e Szyfres (2001) a doença pode ser apresentada de forma crônica ou aguda, sendo a primeira a mais encontrada em equinos e a segunda em asininos e muares. Ambas as condições acometem principalmente os sistemas respiratório, linfático e cutâneos dos animais, causando lesões por todos os órgãos que os envolvem. É válido salientar que mais de uma das formas do mormo podem acontecer simultaneamente (SOUZA, ESTELUTI, BOVINO; 2020).

A forma aguda do Mormo se caracteriza por causar a morte do indivíduo mais rapidamente e os principais sinais clínicos são dispneia, depressão, febre alta, diarreia e rápida perda de peso (ACHA, SZYFRES; 2001). Nesses casos, de acordo com Mota (2006), após contaminar o animal pela via digestória, a *B. mallei* penetra a mucosa do intestino, vai para corrente sanguínea e desenvolve uma septicemia, que é a sintomatologia infecciosa devido a presença da bactéria. Os principais sinais clínicos desse tipo de mormo são febre e sinais respiratórios em asininos e inchaço nas narinas, dispneia e pneumonia em muares (GOUVEIA FILHO; 2017). A forma crônica da doença apresenta três tipos diferentes podendo acontecer concomitantemente ou não. São os três tipos o mormo pulmonar, o mormo cutâneo e o mormo respiratório (ACHA, SZYFRES; 2001).

O mormo pulmonar, que acomete os pulmões, costuma ser inaparente por muito tempo, mas apresenta lesões no órgão, como focos pneumônicos e nódulos





esbranquiçados no centro e avermelhados em suas extremidades. Caso a doença se agrave, esses nódulos pulmonares podem sofrer modificações. Uma dessas é o processo de calcificação, e com isso os nódulos passam a ficar rodeados de tecido fibroso. Os nódulos ainda podem se tornar caseosos (ACHA, SZYFRES; 2001). Os principais sinais clínicos desse tipo de mormo é epistaxe, tosse, dispneia, febre, apatia e caquexia (SOUZA, ESTELUTI, BOVINO; 2020).

A forma cutânea do mormo acontece a pele e se caracteriza pelo aparecimento de nódulos superficiais ou profundos que se tornam úlceras com o passar do tempo. Essas úlceras podem exsudar. Os vasos linfáticos podem formar cordões e os gânglios linfáticos ficam mais expressos (ACHA, SZYFRES; 2001). Os nódulos endurecidos ao longo do trajeto dos vasos linfáticos se encontram principalmente nas regiões abdominal e dorsal do animal, além da face medial dos membros pélvicos (SOUZA, ESTELUTI, BOVINO; 2020).

O mormo respiratório caracteriza-se pela presença de úlceras na mucosa nasal ou na laringe e na traqueia. Nessas úlceras há uma secreção mucopurulenta que escorre pelas narinas do animal formando uma crosta escura (ACHA, SZYFRES; 2001).

Tabela 1 – Principais sinais clínicos do Mormo

Mormo em forma aguda	Mormo em forma crônica
Febre e sinais respiratórios que causam inchaço das narinas, dispneia e pneumonia.	Descarga nasal purulenta, úlceras no septo e conchas nasais, inchaço de linfonodos, formação de abscessos nos pulmões, diarreia, poliúria e podem ocorrer abscessos ou úlceras na pele.

Fonte: Modificado de Gouveia Filho (2017).



Figura 1: Corte sagital da cabeça de muar com mormo. Observa-se pequenos abscessos e extensa ulceração na mucosa do septo nasal.



Fonte: SANTOS, et al; 2001

Figura 2: Úlceras e cicatrizes na extremidade dos membros posteriores de equino.



Fonte: SANTOS, et al; 2001

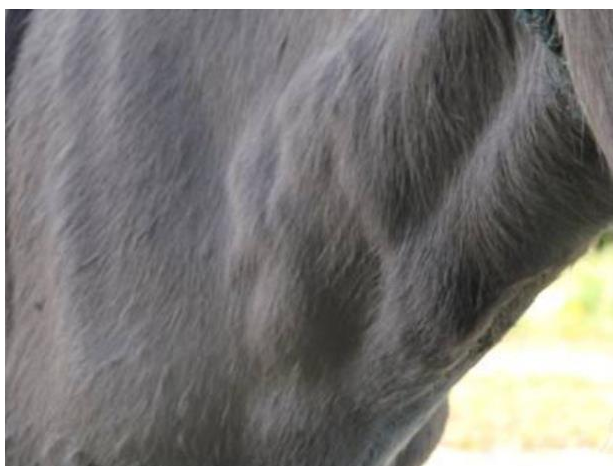


Figura 3: Secreção nasal mucopurulenta em muar.



Fonte: MOTA, et al; 2010

Figura 4: Nódulos em vasos linfáticos na região cervical de um muar.



Fonte: MOTA, et al; 2010

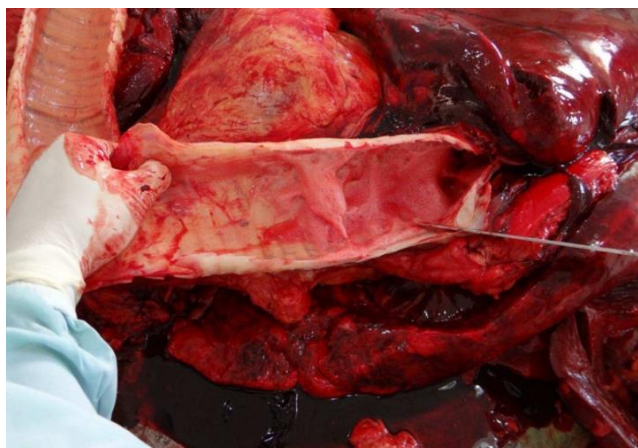


Figura 5: Pulmões moderadamente congestos, avermelhados com áreas esbranquiçadas na superfície dorsal da pleura visceral.



Fonte: PEIXOTO, et al; 2015

Figura 6: Líquido espumoso esbranquiçado no lúmen da traqueia.



Fonte: PEIXOTO, et al; 2015

2.1.4. Mormo em humanos

A bactéria *Burkholderia mallei*, causador do mormo pode ocasionalmente acometer humanos, sendo baixas as incidências da doença. Portanto trata-se de uma doença com caráter ocupacional, atingindo mais os médicos veterinários, estudantes de medicina veterinária, criadores, tratadores, ferradores, fazendeiros, funcionários de abatedouros, transportadores e pessoas que trabalhem diretamente com os cavalos (VAN ZARDT, GREEK, GELHAUS; 2013).



A contaminação de humanos com a doença tem caráter zoonótico e frequentemente fatal (MATOS, et al; 2018), e se dá principalmente em ambientes infectados por animais doentes, aerossóis, exposição ocupacional na área médica ou contato laboratorial com grande concentração do patógeno. A transmissão se dá pela inalação ou invasão direta das vias nasal e oral, além da conjuntiva (VAN ZARDT, GREEK, GELHAUS; 2013).

Embora em animais a contaminação por contato entre indivíduos possa acontecer (MOTA, et al; 2010), em humanos a transmissão da doença de uma pessoa para outra é rara de acordo com VAN ZARDT, GREEK e GELHAUS (2013).

Em humanos a manifestação da forma aguda do mormo acontece entre o 1º e 14º dia de infecção e a septicemia pode se desenvolver imediatamente após a infecção ou até 2 semanas após. A forma crônica, porém, pode se prolongar por até 12 semanas (VAN ZARDT, GREEK, GELHAUS; 2013).

A sintomatologia do mormo em humanos apresenta duas ondas com um intervalo entre elas de período de melhora que pode influenciar em uma interpretação errônea de cura que atrapalha o tratamento da doença. Os principais sinais são o aparecimento de abscessos que podem ulcerar e drenar por muito tempo e causar infecções por um longo período de tempo. Ademais pode causar infecções locais que se agravam a uma infecção pulmonar ou de múltiplos tecidos (VAN ZARDT, GREEK, GELHAUS; 2013).

Pelo fato de ocorrerem poucos casos de mormo em humanos sabe-se pouco sobre a administração de antibióticos para o tratamento da doença. Contudo algumas drogas podem ser utilizadas como sulfadiazina, aureomicina, imipenem e doxiciclina, que podem ser administrados concomitantemente ou não (VAN ZARDT, GREEK, GELHAUS; 2013).

2.2. Legislação

O mormo foi notificado pela primeira vez no Brasil em 1811 (GOUVEIA FILHO; 2017). Se caracteriza como um problema mundial, uma vez que é notificável a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) (ELSCHNER, et al; 2011).





Por ser contagiosa e de fácil disseminação, apresenta notificação compulsória em todo o país segundo a PORTARIA Nº35, DE 17 DE ABRIL DE 2018 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). O mesmo documento determina que os laboratórios credenciados, e apenas os mesmos, podem dar o diagnóstico final da doença de acordo com os exames determinados, além de serem responsáveis pelos preenchimentos dos referidos documentos para tal feito.

O Memorando nº 50/2018/CDL/CGAL/MAPA/SDA/MAPA diz aos laboratórios que a requisição para os testes diagnósticos laboratoriais deve ser feita por meio de um formulário próprio da doença de acordo com o Art. 4º da Instrução Normativa IN 45/2004, sendo esse disponibilizado no sítio eletrônico do MAPA. O preenchimento do mesmo deve ser feito seguindo as ordens disponibilizadas pelo mesmo documento de acordo com o diagnóstico exclusivo para mormo ou concomitante com o de AIE (Anemia Infecciosa Equina).

Em caso de teste positivo, determinado pelo Art. 2º da INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 6, DE 16 DE JANEIRO DE 2018 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) em sua terceira definição esclarece a obrigatoriedade da eutanásia do animal “utilizando método que ocasione a perda rápida e irreversível da consciência e promova analgesia total do animal, sem representar risco ou causar angústia ao operador”.

A eutanásia, segundo o Art. 15 da INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 6, DE 16 DE JANEIRO DE 2018 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) deve ser realizado por meio de procedimentos e métodos aprovados pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV), no prazo máximo de 15 (quinze) dias, a contar da notificação ao proprietário do animal.

De acordo com o Guia brasileiro de boas práticas para a eutanásia em animais do Conselho Federal de Medicina Veterinária, para os equinos podem ser utilizadas os métodos químicos de administração de barbitúricos ou outros anestésicos gerais injetáveis associados ou não a guaifenesina, anestesia geral prévia seguida de cloreto de potássio ou seguida de bloqueador neuromuscular e cloreto de potássio, ou ainda administração de hidrato cloral e aplicação intratecal de anestésico local com anestesia geral prévia. Podem ainda ser utilizados métodos mecânicos como arma de fogo,





eletrocussão com anestesia geral prévia ou pistola de ar comprimido seguido de exsanguinação

2.3. Aspectos econômicos do Mormo

De acordo com a Revisão do Estudo do complexo do Agronegócio do Cavalo, em sua versão de 2016, a equinocultura é uma atividade muito vigente no Brasil e mesmo no quesito histórico apresenta grande importância patrimonial quando associada aos estabelecimentos, como os Jockeys. Também afirma que esses estabelecimentos são importantes patrimônios econômicos, apesar de desconhecidos. Ainda cita que os Jockeys desempenham importante papel urbanístico, como o hipódromo da Gávea no Rio de Janeiro e o hipódromo de Cidade Jardim em São Paulo.

Além dessas estruturas, o comércio desses animais, juntamente com a segmentos como medicamentos, alimentos, selarias, dentre outros movimentam a economia ligada a equideocultura. O Estudo do Complexo do Agronegócio Cavalo de 2006 mostra que as atividades diretas e indiretas sobre a criação de cavalos mobilizou cerca de R\$ 7,3 bilhões por ano.

Já em 2016, o MAPA (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento) publicou que desde o sucesso do Plano Real o aumento acumulado da inflação foi de 80%, fato que mudou um pouco o cenário. Além disso, o ministério ainda cita que com a mudança dos processos de produção, sejam esses os chamados “antes da porteira” – insumos para o campo - ou “pós-porteira” – redes de transporte, armazenamento, processamento, industrialização e distribuição – influenciaram em um sistema interligado de produção de equídeos. O mesmo documento mostra que essas mudanças movimentaram R\$16,15 bilhões em 2015.

Ainda sobre o que o ministério diz, evidencia-se o crescimento da criação de equinos voltado ao público urbano com atividades mais ligadas ao esporte e lazer, cresce o número de criadores, aumentando os cuidados e gastos com esses animais.

Os negócios ligados aos cavalos possuem elos transversais e formam uma cadeia complexa que interliga as atividades voltadas a esses animais, incluindo a criação até os pontos finais como os frigoríferos ou o mercado externo (SILVA; 2019).





Com toda essa movimentação econômica, supõe-se que o Mormo é uma grande ameaça a equideocultura, já que para a movimentação de equinos no território brasileiro há necessidade de exames de mormo com resultado negativo (SILVA, 2019).

Em casos de suspeita para o Mormo deverá ser feita investigação epidemiológica de toda a propriedade, determinar se necessário o isolamento dos casos suspeitos e submeter o animais aos testes laboratoriais. Em casos positivos, as propriedades continuarão interditadas, os animais positivos serão eutanasiados, serão feitos testes em todo o plantel, investigação de contato entre animais dos últimos 180 dias e destruição de materiais que tiveram contato com os animais infectados. Todos esses dados estão disponíveis no Art. 11 e Art. 14 INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 6, DE 16 DE JANEIRO DE 2018 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

2.4. Diagnóstico

Por ser uma doença de notificação compulsória em todo território nacional, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) que determinar como o diagnóstico deve ser feito. Segundo o Memorando nº 50/2018/CDL/CGAL/MAPA/SDA/MAPA

do ministério determina que o diagnóstico para Mormo deve ser realizado apenas por laboratórios credenciados e por meio dos testes de ELISA e FC.

O teste de FC apresenta alta sensibilidade e boa especificidade para a *B. mallei* e melhor período para utilização do exame seria entre a 4ª e a 12ª semana de infecção (MOTA; 2006). Consiste em um método sorológico que determina a presença ou semi-quantifica os anticorpos (AC) ou antígenos (AG) utilizando a ação do sistema complemento. Seu funcionamento se dá em cascatas da via clássica onde o complemento de liga ao sítio ativo formado pelo complemento AC-AG (anticorpo-antígeno). A ativação do sistema complemento resulta na formação de complexos imunes que atacam a membrana celular da bactéria rompendo-a. Ocorre então a detecção do antígeno ou não, apresentando o diagnóstico (GOUVEIA FILHO; 2017).

De acordo com Programa Nacional de Sanidade dos Equídeos do Manual de Legislação dos Programas Nacionais de Saúde Animal do Brasil do MAPA os animais podem ser submetidos ao teste de maleína, como teste complementar, quando forem



reagentes ao teste de FC mas não apresentarem sintomas, animais não reagentes ao teste de FC com sintomas clínicos ou em casos em que o Departamento de Defesa Animal (DDA) julgar necessário. Entretanto, animais sintomáticos reagentes ao teste de FC ou animais de propriedades declaradas reincidentes não podem passar por esse teste de triagem, sendo o teste de Fixação do Complemento determinado como o diagnóstico final.

O teste de ELISA se caracteriza por identificar e quantificar anticorpos nas amostras do soro do animal. Mede a interação entre antígeno e anticorpo, mas sem depender de precipitação, aglutinação ou fixação por complemento (TELES, et al; 2012).

2.5. Profilaxia

Uma vez que o Mormo não apresenta tratamento nem profilaxia eficientes, o melhor a se fazer é prevenir a doenças por meio de orientações dadas pelo MAPA (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento) (HENRICH, et al; 2019).

O Manual de Legislação dos Programas Nacionais de Saúde Animal do Brasil do MAPA (2009) apresenta o Programa Nacional de Sanidade dos Equídeos. Nesse programa há as Normas para o controle e erradicação do Mormo. As propriedades consideradas como foco da doença devem ser interditadas e devem passar por um processo de desinfecção sob supervisão veterinária oficial logo após à incineração ou enterro dos cadáveres dos animais eutanasiados. A interdição só será suspensa após realização de 2 testes de FC (Fixação do Complemento), intercalados de 45 a 90 dias, de todo o plantel apresentando resultados negativos. O trânsito interestadual de equinos deve ser feito apenas com animais com teste negativo para mormo dentro do prazo. Além disso, os eventos hípicas devem cobrar a testagem negativa e, em casos em que os locais tenham casos confirmados, não poderão participar animais assintomáticos ou com FC negativo. Essas ações são importantes pois evitam o trânsito de animais nessas propriedades evitando a propagação da doença.





3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que o mormo é uma zoonose altamente contagiosa entre os equídeos, todavia de pouca ocorrência em humanos, apesar de muito grave para os mesmos. Apresenta diferentes apresentações clínicas (forma aguda e crônica), sendo a forma aguda mais letal. Por não apresentar tratamento, o Mormo é uma doença de notificação compulsória com uma legislação própria que determina a eutanásia dos animais com diagnóstico positivo. Para sua erradicação é importante que os produtores, médicos veterinários e instituições governamentais ligadas à saúde humana e animal tenham consciência da gravidade da doença e da legislação.

AGRADECIMENTOS

À minha família e amigos pelo incentivo e compreensão durante o processo. Ao professor Paulo Fernandes Marcusso pelas orientações, exemplo de profissionalismo, oportunidade e confiança e, sobretudo, pelo exemplo de profissional que é.

A todos vocês meu agradecimento.

REFERÊNCIAS

- ACHA, Pedro N.; SZYFRES, Boris. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Pan American Health Org, 2001.
- BRASIL. INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 6, DE 16 DE JANEIRO DE 2018 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Publicado em 17/01/2018, edição: 12, seção: 1, página: 3. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/1892934/do1-2018-01-17-instrucao-normativa-n-6-de-16-de-janeiro-de-2018-1892930 . Acessado em 9 de março de 2021.
- SILVA, Rodrigo Lopes Bragança. Gerenciamento por processos de negócios na gestão e no controle epidemiológico do Mormo no Brasil. Tese de Mestrado. Universidade de São Paulo. 2019.
- Van Zandt, Kristopher E., Marek T. Greer, and H. Carl Gelhaus. "Glanders: an overview of infection in humans." Orphanet journal of rare diseases 8.1 (2013): 1-7.
- NIERMAN, William C. et al. Structural flexibility in the Burkholderia mallei genome. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 39, p. 14246-14251, 2004.





- Teles, J. A. A., Campos, A. C., da Silva, K. P., Santos, A. D. S., Santana, V. L. D. A., Castro, R. S. D., & Mota, R. A. (2012). Desenvolvimento e avaliação de um teste ELISA indireto para o diagnóstico sorológico do mormo em equídeos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 32(9), 838-842.
- Henrich, K., Zafanelli, G., Fortes, C. H. M., Antunes, C., Nascimento, D., Dalenogare, C. D. S., & Dalla Rosa, L. MORMO EM EQUINOS: REVISÃO DE LITERATURA. XXIV SEMINÁRIO INTERINTITUCIONAL DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 2019.
- SOUZA, G.D., ESTELUTI, J.G.S. e BOVINO, F. RETROSPECTIVA DA INCIDÊNCIA E LEGISLAÇÃO VIGENTE DE MORMO NO BRASIL. **DOENÇAS INFECCIOSAS**, JORNAL MEDVETSCIENCE FCAA, v. 2, n. 1, p. 13, 2020.
- PEIXOTO, Tiago et al. PRIMEIRO CASO AUTÓCTONE DE MORMO EM EQUINO NO ESTADO DA BAHIA. *ENCICLOPÉDIA BIOSFERA*, v. 11, n. 21, 2015.
- MOTA, Rinaldo Aparecido et al. Glanders in donkeys (*Equus asinus*) in the state of Pernambuco, Brazil: a case report. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, n. 1, p. 146-149, 2010.
- SANTOS, Fernando Leandro et al. Mormo. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, v. 4, n. 3, p. 20-30, 2001.
- ELSCHNER, Mandy C. et al. Use of a Western blot technique for the serodiagnosis of glanders. **BMC Veterinary Research**, v. 7, n. 1, p. 1-6, 2011.
- MATOS, Claudijane de C. et al. PESQUISA DO MORMO EM HUMANOS NO ESTADO DE ALAGOAS-BRASIL. **70ª Reunião Anual da SBPC**, UFAL, 2018.
- GOUVEIA FILHO, P.C.B. **Desempenho da fixação do complemento para diagnóstico do mormo utilizando antígeno de cepas brasileiras de *Burholderia mallei***. Tese de Mestrado em Ciência Veterinária – Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Recife, 2017.
- CARVALHO FILHO, Maurício Baltazar et al. Development and validation of a method for purification of mallein for the diagnosis of glanders in equines. **BMC veterinary research**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2012.
- Mota, R. A. Aspectos etiopatológicos, epidemiológicos e clínicos do mormo. **Vet. e Zootec.** V.13, n2, p.117-124. 2006.
- DE SANIDADE DOS EQUÍDEOS, Centro Pan-Americano et al. Manual de Legislação: programas nacionais de saúde animal do Brasil. 2009.
- Portaria SDA nº 35, de 17 de abril de 2018. Diário Oficial da União. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/laboratorios/credenciamento-e-laboratorios-credenciados/legislacao-metodos-credenciados/diagnostico-animal%20arquivos/Portaria35de17.04.2018Testeslaboratparamormo.pdf/view>. Acessado em: 10 de março de 2021.



BRASIL. Guia Brasileiro de Boas Práticas em Eutanásia em Animais. Conceitos e procedimentos recomendados. Conselho Federal de Medicina Veterinária. 2013.

BRASIL. Revisão do Estudo do Complexo do Agronegócio do Cavalo. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. 2016.

BRASIL. Estudo do Complexo do Agronegócio Cavalo. Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil. 2006.

BRASIL. Memorando nº 50/2018/CDL/CGAL/MAPA/SDA/MAPA de 16 de maio de 2018 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Processo nº 21000.018101/2018-44.



CAPÍTULO XXVI

CONHECIMENTO ACERCA DA INFECÇÃO POR *TREPONEMA PALLIDUM* ENTRE GESTANTES NO BRASIL

Neusa Loíse Nunes Albuquerque ¹
Maria Nicolle Pereira da Silva ²

¹ Graduanda do curso de Ciências Biológicas. Universidade Federal de Alagoas – UFAL

² Graduanda do curso de Ciências Biológicas. Universidade Federal de Alagoas- UFAL

RESUMO

A sífilis é uma infecção bacteriana sistêmica, ocasionada pela bactéria *Treponema pallidum*. Sua transmissão se dá, principalmente, por via sexual desprotegida, contudo, pode ser transmitida verticalmente para o feto durante a gestação de uma portadora de sífilis, que resulta em sífilis congênita. A notificação de sífilis em gestantes foi de 324.321 casos entre os anos de 2005 a 2019, no Brasil. Objetivou-se identificar estudos científicos que designam o conhecimento das gestantes acerca da problemática da sífilis no Brasil. Trata-se de uma revisão integrativa, realizada nas bases de dados LILACS, MEDLINE, BDNF e SCIELO. Os descritores foram: gestantes, conhecimento, sífilis e “*treponema pallidum*”, juntamente com o operador booleano AND. Os critérios de inclusão foram: publicações disponíveis on-line e gratuitas, texto completo, autoria brasileira, idioma em português e inglês, entre os anos de 2010 e 2019, documentos do tipo artigos originais. Os critérios de exclusão foram: estudos que não tivessem relação com o tema, publicações com qualquer outro idioma diferente do português e inglês, que não fossem de autoria brasileira e estudos duplicados. Foram selecionados 04 estudos para análise detalhada. Observou-se que as gestantes tinham fragilidade e insuficiência de conhecimentos em relação à doença no que se refere ao diagnóstico, tratamento, prevenção e transmissão. Desconhecem as complicações decorrentes da sífilis congênita, dos fatores de saúde associados às doenças que prejudicam a qualidade de vida. É necessário que seja fornecido às mulheres atenção adequada, acredita-se que a educação em saúde, melhores estratégias pelos profissionais de saúde, promoverá a prevenção da sífilis congênita.

Palavras-chave: Infecção Sexualmente Transmissível. Mulheres. Saúde.

1. INTRODUÇÃO

A sífilis é causada pela bactéria *Treponema pallidum*, considerada uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) e que tem tratamento e diagnóstico de fácil acesso por ser de baixo custo, mas ainda permanece como problemática na Saúde Pública por



apresentar elevadas taxas de mortalidade (SOARES et al., 2020). A sífilis nas gestantes tornou-se uma das complicações mais abrangentes na Saúde Pública neste início de milênio, promovendo mais de meio milhão de natimortos e abortos anualmente (RODRIGUES et al., 2021).

Entre os anos de 2005 a meados de 2019, notificou-se no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 324.321 casos de sífilis em gestantes no Brasil, dos quais 45,0% eram residentes na Região Sudeste, 21,0% na Região Nordeste, 14,7% na Região Sul, 10,4% na Região Norte e 8,9% na Região Centro-Oeste. Em 2018, a taxa mais elevada foi observada no Rio de Janeiro com 41,4 casos/1.000 nascidos vivos e a menor taxa no Distrito Federal com 12,2 casos/1.000 nascidos vivos (BRASIL, 2019).

Toda gestante que durante o pré-natal, no parto ou curetagem que apresente evidência clínica de sífilis com teste positivo ou não, é considerada infectada. Sífilis gestacional (SG) é causadora de mortes fetais, prematuridade e graves sequelas nos nascidos vivos, como deformidades e lesões neurológicas (GOMES; VIEIRA, 2020). A possível ocorrência da Sífilis Congênita (SC) entre as gestantes na época atual é preocupante, mesmo com o rastreamento sorológico no acompanhamento do pré-natal o tratamento e a prevenção são eficazes e de grande impacto para o controle da doença (CHINAZZO; LEON, 2015). A detecção da bactéria *T. pallidum* em gestantes é considerada ainda mais preocupante, no qual é infesto tanto para a saúde da mãe quanto para a criança (SILVA et al., 2021a).

Diante do exposto, desenvolveu-se a seguinte questão para nortear o presente estudo: “o que mostram as pesquisas científicas brasileiras a respeito do entendimento das gestantes sobre a sífilis em um contexto geral?”. Com isso, o objetivo dessa pesquisa foi identificar estudos científicos que designam o conhecimento das gestantes acerca da problemática da sífilis no Brasil.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. *Treponema pallidum*

A bactéria *T. pallidum* é um microrganismo muito fino para ser visualizado com a coloração de Gram, mas que pode ser visualizado por exame de campo escuro, por





coloração pela prata e técnicas de imunofluorescência, em geral é sexualmente transmissível, outros modos de transmissão são infecções intrauterina, transfusão de sangue e transplante de órgão (SILVEIRA; SILVA; DAMIANI, 2020).

O *T. pallidum* é a espiroqueta que causa sífilis, o diagnóstico da doença tem sido prejudicado pela dificuldade do cultivo do organismo *in vitro*, que possibilite o conhecimento sobre a bactéria para métodos de diagnósticos, sendo utilizados métodos alternativos sorológicos (QUEIROZ, 2019). A caracterização molecular do *T. pallidum* é limitada também por questões de cultivo contínuo *in vitro* (GRILLOVÁ et al., 2018).

2.2. Sífilis gestacional associada à sífilis congênita e seus danos

A SG necessita de intervenções imediatas para que a sífilis não seja transmitida verticalmente, que pode ser disseminada ao feto em qualquer fase da gestação por via transplacentária ou na passagem do canal do parto, pois a probabilidade da infecção vertical é levado pelo estágio da sífilis na mãe e pela a duração de exposição do feto (GUIMARÃES et al., 2018). Vários desfechos desfavoráveis podem acontecer com a bactéria *T. pallidum* presente durante a gestação, dentre eles o aborto espontâneo, natimorto ou morte perinatal (SILVA et al., 2021b). Além disso, por virtude da transmissão vertical, poderá ocorrer sequelas motoras, cognitivas, neurológicas, visuais e auditivas (MAGALHÃES et al., 2021).

2.3. Assistência pré-natal

O diagnóstico tardio da SG induz o risco para SC (ANDRADE; JERALDO, 2021), por isso é de suma importância do melhoramento da qualidade e assistência pré-natal e ao neonato, para a prevenção que consiste o manejo adequado da gestante com sífilis com profissionais capacitados sendo de responsabilidade de investimentos dos órgãos de saúde, e muitas gestantes diagnosticadas com a doença durante o pré-natal desencadeou em SC, já que, provavelmente, a assistência não tenha sido de qualidade, no geral, a capacidade do conhecimento de práticas de saúde e de fatores de risco entre as gestantes é limitada (CARDOSO et al., 2018). Evidencia-se a necessidade de ações mais efetivas com ênfase à assistência pré-natal com testagem de sífilis em todas as gestantes, diagnóstico e prevenção com o propósito de reduzir a transmissão vertical (GUIMARÃES et al., 2018).





2.4. Diagnóstico, tratamento e prevenção

Estudos afirmaram que a faixa etária da maioria das gestantes infectadas com a bactéria *T. pallidum* está entre 20 a 29 anos, para o diagnóstico da SG, o teste não treponêmico *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) foi utilizado em maior quantidade em relação ao teste treponêmico (ANDRADE; JERALDO, 2021). O VDRL reagente em gestantes deverá ser feito um acompanhamento com medicação para a redução da taxa de infecção da transmissão vertical do *T. pallidum*, com controle trimestral com a realização do VDRL, pois a ação de atenção tem que ser redobrada tanto com a mãe quanto com o feto (ABRÃO, 2012).

Quando a sífilis é detectada na gestante, o tratamento tem que ser iniciado o mais rápido possível, com penicilina G benzatina e, além disso, a parceria sexual também tem que ser testada e tratada para evitar a reinfecção da gestante, por isso, a utilização de preservativo feminino ou masculino é de suma importância para prevenção da sífilis e contribui para o controle da SG (CALDANA et al., 2021).

3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Realizou-se uma revisão integrativa de literatura abordando publicações brasileiras que associam o conhecimento das gestantes acerca da infecção por *T. pallidum* no período de 2010 a 2019. As publicações foram selecionadas nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de Dados de Enfermagem (BDENF) e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO). Sequencialmente, obedeceram os critérios de inclusão e exclusão, os critérios de inclusão foram: publicações disponíveis on-line e gratuitas, com texto completo, autoria brasileira, com idioma em português e inglês, com intervalo de tempo compreendido entre 2010 e 2019, documentos do tipo artigos originais. Os critérios de exclusão foram: após a leitura de título e resumo estudos que não tivessem relação com o tema, publicações com qualquer outro idioma diferente do português e inglês, que não fossem de autoria brasileira e estudos duplicados.





Os descritores utilizados foram: gestantes, conhecimento, sífilis e “*treponema pallidum*”, juntamente com o operador booleano AND. As estratégias de buscas utilizadas foram: gestantes AND sífilis AND conhecimento; gestantes AND “*treponema pallidum*” AND conhecimento. Posteriormente, realizou-se as buscas padronizadas nas bases de dados que totalizaram em 50 estudos, sendo considerados apenas os que atendessem os critérios de inclusão e exclusão, obtendo 22 estudos. Após a leitura de título e resumo, conservaram-se 04 estudos (Tabela 01) para a análise detalhada.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os artigos encontrados (04 estudos), 50% (02 estudos) foram do ano de 2019 e 50% (02 estudos) foram do ano de 2015. Em relação às bases de dados, 02 artigos (50%) foram encontrados na LILACS, 01 artigo (25%) na SCIELO e 01 artigo (25%) na BDENF. Todos os documentos são artigos originais, sendo 75% (03 estudos) no idioma português e 25% (01 estudo) em inglês, como podemos observar na tabela 01.

Tabela 01- Trabalhos selecionados para análise detalhada

Autor(es) / Ano	Título	Objetivo do artigo	Base de dados
TORRES et al., 2019	Syphilis in Pregnancy: The Reality in a Public Hospital	Avaliar dados epidemiológicos e obstétricos de gestantes com sífilis no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), objetivando o conhecimento desta infecção no ciclo gravídico e a transmissão vertical para futuras ações em saúde pública.	SCIELO
SOUZA; BECK, 2019	Compreendendo a sífilis congênita a partir do olhar materno	Compreender as percepções maternas sobre sífilis congênita e os cuidados de saúde desses recém nascidos.	LILACS
ALBUQUERQUE et al., 2015	A compreensão da qualidade de vida atrelada à sífilis congênita.	Investigar o conhecimento materno acerca da sífilis congênita; conhecer o entendimento materno da qualidade de vida e identificar a visão materna a respeito dos problemas que interferem na qualidade de vida da criança com sífilis congênita	LILACS





SILVA et al., 2015	Sentimento de gestantes com diagnóstico de sífilis	Conhecer a vivência de gestantes com diagnóstico de sífilis, de forma a investigar o conhecimento das gestantes com relação à doença; conhecer a reação de gestantes com sífilis frente ao diagnóstico da doença, bem como analisar o comportamento sexual dessas mulheres antes e após o diagnóstico.	BDENF
-----------------------	--	--	-------

Fonte: Autoria própria.

O conhecimento sobre a sífilis, suas manifestações e formas de transmissão é essencial para a redução de seus casos, principalmente em regiões mais desfavorecidas do Brasil. Entretanto, existe um desconhecimento por parte das gestantes, onde a maioria delas possuem nível de escolaridade limitado ou isento, ou não obtiveram acesso à acompanhamento durante a gestação. As gestantes sabiam sobre a forma de transmissão da sífilis por contato sexual desprotegido, todavia, o conhecimento sobre as demais formas foram limitados, onde apresentaram incertezas sobre (SOUZA; BECK, 2019).

Além disso, a falta do compartilhamento de informações claras dos profissionais de saúde para a gestante portadora pode ser uma das vias responsáveis por esse desconhecimento, principalmente sobre o início do tratamento e sua continuidade mesmo após o nascimento de seu filho, o que foi evidenciado nas análises de Albuquerque e colaboradores (2015), onde todas as gestantes participantes responderam que não conheciam o fato da continuidade do tratamento para a sífilis até o primeiro ano de nascido da criança e, dessa forma, a qualidade de vida de ambos pode ser prejudicada futuramente.

Outrossim, o conhecimento sobre as complicações para o recém nascido não foram evidenciados adequadamente pelas entrevistadas por Silva e colaboradores (2015), no qual nenhuma das gestantes deste estudo tinham o conhecimento esperado sobre os eventuais danos prévios ou/e futuros ocasionados por essa infecção, uma vez que o *T. pallidum* pode infectar o feto a partir da décima oitava semana de gestação e manifestar-se no comprometimento das funções consideradas normais de alguns órgãos, bem como os rins, ou/e, também do Sistema Nervoso Central (SNC). Ademais, em relação a transmissão via placenta para o concepto, ela pode ocorrer em qualquer





fase da infecção, entretanto, são nas fases iniciais, primária e secundária, onde a probabilidade de contágio é significativamente maior, chegando a 70 a 100%. Em relação aos métodos profiláticos, a maioria das gestantes apontaram o preservativo como o principal contra a infecção, contudo, a via sexual não é a única forma de transmissão e, ainda, o seu uso correto e contínuo é uma realidade distante no Brasil. Apesar do depoimento, elas afirmaram não utilizá-lo quando necessário por impedimento próprio ou do parceiro.

Nessa visão, o acompanhamento pré-natal é fundamental para o esclarecimento de dúvidas e direcionamentos sobre o tratamento para evitar danos futuros para a gestante ou seu filho. Em uma abordagem de Torres e colaboradores (2019), a maioria das gestante que obtiveram seu tratamento adequado tardiamente (Terceiro trimestre) aumentaram a probabilidade do filho desenvolver condições relacionadas à sífilis, uma vez que mais de 80% das crianças nascidas possuíam prognósticos indesejáveis, em comparação com o diagnóstico no primeiro e segundo trimestres.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Torna-se evidente que ainda é um desafio para o sistema de saúde brasileiro, já que ocorre uma alarmante epidemia de sífilis em gestantes. Existe um número significativo de gestantes que não possuem conhecimento suficiente em relação à infecção pela bactéria *T. pallidum* que, conseqüentemente, ocasiona a doença da sífilis. Com isso, é necessário que seja fornecido às mulheres atenção primária adequada, acredita-se que a educação em saúde, com linguagem acessível e melhores estratégias pelos profissionais de saúde, promoverá a prevenção da sífilis congênita e gestacional.

REFERÊNCIAS

- ABRÃO, V. S. **Sífilis na gestação: importância do acompanhamento do profissional enfermeiro**. 2012. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em enfermagem)- Faculdade de Educação e Meio Ambiente- FAEMA, Rondônia, 2012.
- ALBUQUERQUE, C. M. et al. A compreensão da qualidade de vida atrelada à sífilis congênita. **Revista de APS- Atenção Primária à Saúde**, v. 18, n. 3, 2015.





- ANDRADE, A. F. S. M.; JERALDO, V. L. S. Perfil da sífilis gestacional e congênita em Nossa Senhora do Socorro, Sergipe. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, n.2, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Sífilis 2019**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. - Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- CALDANA, N. et al. Sífilis na gestação da adolescente em Ribeirão Preto: um panorama da última década. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, 2021.
- CARDOSO, A. R. P. et al. Análise dos casos de sífilis gestacional e congênita nos anos de 2008 a 2010 em Fortaleza, Ceará, Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 23, n.2, 2018.
- CHINAZZO, L. K.; LEON, C. A. Perfil clínico e epidemiológico da sífilis congênita na unidade de internação de um hospital universitário. **Boletim Científico de Pediatria**, v. 4, n. 3, 2015.
- GOMES, D. B.; VIEIRA, M. C. L. Prevalência de sífilis gestacional no Distrito Federal nos últimos 5 anos. **Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde**, v. 5, n. 9, 2020.
- GRILLOVÁ, L. et al. Molecular characterization of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* in Switzerland and France with a new multilocus sequence typing scheme. **PLoS ONE**, v. 13, n. 7, 2018.
- GUIMARÃES, T. A. et al. Sífilis em gestantes e sífilis congênita no Maranhão. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 25, n. 2, 2018.
- MAGALHÃES, L. T. et al. Sífilis congênita em hospital público de referência: análise da prevalência e fatores associados. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, 2021.
- QUEIROZ, J. H. F. S. **Estudo de proteínas antigênicas do *Treponema pallidum***. 2019. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral/ Bioprospecção) - Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Universidade Federal de Grande Dourados, Dourados, MS, 2019.
- RODRIGUES, A. P. R. A. et al. Perfil epidemiológico da sífilis congênita no Brasil no período de 2014 a 2018. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 95, n. 33, 2021.
- SILVA, L. R. et al. De mãe para filho (a): os impactos da sífilis gestacional e congênita na saúde pública no Brasil. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, 2021a.





- SILVA, M. A. M. et al. Sentimentos de gestantes com diagnóstico de sífilis. **Revista de Enfermagem da UFPI**, v. 4, n. 2, 2015.
- SILVA, T. P. et al. Casos de sífilis em gestantes em um município da Bahia: Estudo ecológico. **Journal of Multiprofessional Health Research**, v. 2, n. 1, 2021b.
- SILVEIRA, S. J. S.; SILVA, J. Q. D.; DAMIANI, R. F. Análise dos casos de sífilis adquirida nos anos de 2010-2017: um contexto nacional e regional. **Brazilian Journal Of Development**, v. 6, n. 5, 2020.
- SOARES, K. K. S. et al. Análise espacial da sífilis em gestantes e sífilis congênita no estado do Espírito Santo, 2011-2018. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 1, 2020.
- SOUZA, M. H. T.; BECK, E. Q. Compreendendo a sífilis congênita a partir do olhar materno. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 9, 2019.
- TORRES, R. G. et al. Syphilis in Pregnancy: The Reality in a Public Hospital. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 41, n. 2, 2019.



CAPÍTULO XXVII

DOENÇA MENINGOCÓCICA: ATUAL SITUAÇÃO DA INFECÇÃO NO BRASIL E PRINCIPAIS CONDUTAS MÉDICAS A SEREM ADOTADAS

Antonio Vinícius Barros de Araújo ¹

Vivian Glória Coutinho da Silva ²

Tatiana Paschoalette Rodrigue Bachur ³

¹ Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Acadêmica do curso de Medicina. Universidade Federal do Ceará – UFC

³ Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A infecção por *Neisseria meningitidis* pode causar a doença meningocócica (DM), manifestando-se como meningite meningocócica, meningococemia ou ambas. Acomete principalmente crianças abaixo de cinco anos, estando o prognóstico diretamente relacionado ao intervalo de tempo entre o diagnóstico e a realização da antibioticoterapia. No Brasil, a infecção é endêmica, com ocorrência de surtos relativamente comum em determinados períodos e localidades, tendo maior incidência nas regiões sudeste e sul, afetando as outras regiões com menor intensidade. O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento na literatura acerca da atual situação da doença meningocócica no Brasil e identificar as condutas médicas que devem ser adotadas diante desta infecção. Foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, LILACS e ScienceDirect, além de sites governamentais. Os resultados apontam que os sorogrupos de *N. meningitidis* com maior incidência no Brasil são o C e o B, com recente aumento da incidência do sorogrupo W na região Sul e no estado do Rio de Janeiro. Em 2010, a implementação da vacina contra o sorogrupo C representou um marco no combate à doença meningocócica no país, sendo responsável pelas sucessivas quedas nas taxas de incidência da doença. O tratamento da doença meningocócica pode ser feito com penicilina, ampicilina e ceftriaxone. Por fim, a quimioprofilaxia com rifampicina, ceftriaxona ou ciprofloxacino é indicada para pessoas expostas a constantes riscos ou, em alguns casos, para pessoas que estejam utilizando penicilina ou ampicilina para o tratamento da DM, com o objetivo de minimizar o transporte faríngeo da bactéria.

Palavras-chave: *Neisseria meningitidis*. Doença Meningocócica. Brasil. Diagnóstico. Tratamento.





1. INTRODUÇÃO

A *Neisseria meningitidis* é uma bactéria aeróbica gram-negativa que tem a capacidade de colonizar transitoriamente a nasofaringe e a orofaringe de indivíduos susceptíveis (CARROLL *et al.*, 2014; STRELOW *et al.*, 2013). No Brasil, a infecção por essa bactéria é endêmica, tendo o coeficiente de incidência variado entre 1,5 e 2 casos para cada 100.000 habitantes ao longo dos anos (SANTA CATARINA, [2015]).

Também conhecido como meningococo, a *N. meningitidis* é classificada em diferentes sorogrupos, de acordo com a antigenicidade dos polissacarídeos presentes em suas cápsulas (CARROLL *et al.*, 2014). Alguns sorogrupos estão mais associados a danos à saúde dos indivíduos do que outros, como é o caso do A, B, C, X, Y e W (BRASIL, 2016 *apud* ROSENSTEIN *et al.*, 2001).

A doença ocorre quando a *N. meningitidis* consegue adentrar a corrente sanguínea e causar bacteremia, sendo a condição chamada de doença meningocócica (DM), a qual pode se manifestar por meio de meningite meningocócica e/ou meningococcemia, principalmente em indivíduos menores de 5 anos de idade (STRELOW *et al.*, 2013).

A meningite meningocócica é a complicação mais frequente da DM, sendo esta manifestação responsável pela maior parte do número de casos de meningites bacterianas no Brasil, estando associada aos seguintes sinais e sintomas: petéquias, vômitos, náuseas, letargia, irritabilidade, cefaleia, rigidez na nuca, alterações do estado mental, sinal de Kernig e de Brudzinski positivos, paresia, dentre outros. Quando ocorre em crianças, entretanto, essa meningite bacteriana pode não apresentar os sinais e sintomas característicos, principalmente quando o quadro ainda se encontra no início. Assim, a ausência dessas características não exclui o diagnóstico (STRELOW *et al.*, 2013; BRASIL, 2019).

A meningococcemia, por sua vez, é a manifestação mais letal da DM, podendo ocorrer febre alta e exantema petequial que pode evoluir rapidamente para púrpura fulminante (BRASIL, 2016 *apud* ROSENSTEIN *et al.*, 2001). As petéquias e as púrpuras podem surgir em qualquer parte do corpo, de modo que, quando associadas com febre





e sinais de sepse, a antibioticoterapia deve ser iniciada imediatamente (NADEL, 2016 *apud* DWILOW; FANELLA, 2015).

A principal via de transmissão da *N. meningitidis* é a respiratória. Assim, os indivíduos mais susceptíveis ao adoecimento são aqueles que têm contato íntimo com pessoas doentes, que moram ou frequentam aglomerados urbanos, que têm o hábito de fumar ou são imunossuprimidos (BRASIL, 2016 *apud* ROSENSTEIN *et al.*, 2001).

É importante salientar que, tanto na meningite meningocócica quanto na meningococcemia, o prognóstico está intimamente relacionado à detecção e ao tratamento precoce (SANTA CATARINA, [2015]; STRELOW *et al.*, 2013).

À luz dessas considerações, fica clara a necessidade do conhecimento, por parte dos profissionais de saúde brasileiros, acerca da distribuição da DM no Brasil e das principais condutas a serem realizadas nesses casos. Portanto, é objetivo desta revisão de literatura analisar a atual situação epidemiológica da DM no Brasil, levando em consideração as campanhas de vacinação contra a *N. meningitidis* realizadas nos últimos anos, bem como destacar as principais condutas a serem realizadas diante dessa doença.

2. METODOLOGIA

Esse capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica realizada a partir da revisão de literatura em artigos científicos e documentos governamentais relacionados ao tema. A seleção de artigos foi realizada nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e *ScienceDirect*, através da utilização dos seguintes descritores ou palavras-chave e suas combinações: “*Neisseria meningitidis*”, “Doença Meningocócica”, “Brasil”, “Diagnóstico” e “Tratamento”; bem como de seus correspondentes na língua inglesa. Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre os anos de 2013 e 2021 nos idiomas inglês e português. Inicialmente, 20 artigos foram selecionados pelo título para a leitura exploratória dos resumos. Destes, 7 artigos foram selecionados para a inclusão no presente estudo, estando os outros fora do escopo deste trabalho.





3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. A situação epidemiológica da doença meningocócica no Brasil

No Brasil, de acordo com, a DM tem um caráter endêmico, sendo comum o surgimento de surtos em determinadas localidades e um aumento da incidência durante o inverno (PRESA *et al.*, 2019 *apud* SOUZA; SEGURO, 2008; SÁFADI *et al.*, 2012; BASTOS *et al.*, 2015). Entre 2007 e 2013, a maior incidência da doença se deu na zona urbana, com 16.906 casos; seguida da zona rural e periurbana, com 977 e 133 casos, respectivamente. Apesar da incidência ser maior na zona urbana, a letalidade é maior na zona rural BRASIL, 2016).

Além disso, no Brasil, de acordo com Nunes *et al.* (2021), geralmente os indivíduos adolescentes e adultos são os reservatórios da bactéria, já que pertencem ao grupo que mais se infecta e transmite a doença, mesmo sem apresentar sintomas na maioria das vezes. Assim, de forma despercebida, eles acabam transmitindo esse patógeno às faixas etárias mais vulneráveis, como as crianças menores de cinco anos de idade.

Em estudo realizado com dados de 2005 a 2018, Nunes *et al.* (2021) constataram que a região sudeste do País é a que tem as maiores taxas de incidência e mortalidade relacionadas à DM, seguida das regiões sul, centro-oeste, nordeste e norte. Além disso, estratificando a doença por faixas etárias, percebe-se que ela tem taxas de incidência e mortalidade maiores em crianças com idades inferiores a 5 anos, sobretudo em menores de 1 ano. Outrossim, em todos os grupos etários analisados entre 2005 e 2018, essas taxas eram maiores entre 2005 e 2011, passando a diminuir de forma expressiva a partir deste ano, como pode ser observado na tabela 1. Seguindo essa tendência, a quantidade de surtos no País também tem diminuído ao longo dos anos (PRESA *et al.*, 2019).





Tabela 1 - Incidência da doença meningocócica, por região brasileira, por 100.000 habitantes de 2005 a 2018.

Ano/Região	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste
2005	1.08	1.26	2.43	1.72	1.24
2006	0.86	1.04	2.22	1.65	1.27
2007	0.86	0.75	1.86	1.17	0.94
2008	0.80	0.73	2.10	1.10	1.04
2009	0.78	0.97	2.21	0.87	1.22
2010	0.48	0.87	2.48	0.85	1.19
2011	0.41	0.87	2.33	0.81	0.89
2012	0.42	0.85	2.07	0.54	0.84
2013	0.45	0.64	1.66	0.57	0.71
2014	0.49	0.36	1.27	0.60	0.48
2015	0.48	0.29	0.92	0.68	0.43
2016	0.38	0.28	0.75	0.64	0.35
2017	0.37	0.23	0.73	0.75	0.50
2018	0.49	0.26	0.67	0.75	0.37

Fonte: Adaptado de Nunes *et al.* (2021)

Dentre as causas relacionadas à diminuição das taxas de incidência da DM, destaca-se a implementação, em 2010, da vacina contra o sorotipo C da bactéria *N. meningitidis* no calendário nacional de vacinação infantil, contemplando inicialmente crianças menores de um ano (SANTOS-NETO *et al.*, 2019). A partir de 2011, a cobertura vacinal aumentou, contemplando crianças com até cinco anos de idade (NUNES *et al.*, 2021). Assim, a introdução da vacina meningocócica tipo C no Brasil representou um avanço importante no controle da DM no Brasil.

Em um estudo realizado em comunidades indígenas na Amazônia brasileira, Lima *et al.* (2020) analisaram a prevalência da *N. meningitidis* em três comunidades étnicas: Mura-Pirahã, Munduruku e Mura. Dos 702 indivíduos estudados, apenas 72 haviam sido vacinados contra o sorotipo C da bactéria. Ademais, 586 foram submetidos à análise da



parede da orofaringe com *swab*. Destes, 11 indivíduos com idades entre 10 e 33 anos testaram positivo para *N. meningitidis*, apesar de estarem assintomáticos. O sorogrupo B foi o responsável por todos esses casos. Além disso, a maior prevalência da infecção ocorreu em indivíduos que tinham entre 10 e 19 anos.

É importante destacar que, desde a década de 1990, os sorogrupos C e B são os mais circulantes no Brasil (SANTA CATARINA, [2015]). Entre 2007 e 2013, o sorogrupo C foi o responsável por 60% dos casos de DM no País, tendo maior incidência nas regiões norte, nordeste, sudeste e centro-oeste; o sorogrupo B, entretanto, foi o que teve maior incidência na região sul (BRASIL, 2016). De 2005 a 2018, dos 31.108 casos de DM registrados no SINAN/DATASUS, o sorogrupo foi investigado em apenas 11.852 casos, dos quais o sorogrupo C correspondeu a 71,1% dos casos, seguido do B, com 19,9% dos casos; e do W, com 6,3% dos casos. (NUNES *et al.*, 2021). Após a implementação da vacina MenC em 2010, a incidência do sorogrupo C em crianças menores de 5 anos vem diminuindo, de modo que, a partir de 2012, a incidência do sorogrupo B foi maior em menores de 1 ano; a partir de 2014, o sorogrupo B teve maior incidência em crianças de 1 a 4 anos de idade (NUNES *et al.*, 2021). Percebeu-se também que, nos últimos anos, a incidência da doença relacionada ao sorogrupo W aumentou substancialmente, sobretudo na região sul e no estado do Rio de Janeiro. No sul do país, por exemplo, o aumento relacionado ao sorogrupo W foi de 3,2% entre 1995 e 2003 e de 17,8% entre 2003 e 2005 (PRESA *et al.*, 2019).

Em 2020, com o objetivo de tentar controlar o aumento da circulação do sorotipo W no país, a vacina ACWY foi incluída no calendário nacional de imunizações. Protegendo contra os sorogrupos A, C, W e Y, ela é indicada inicialmente para adolescentes entre 11 e 12 anos de idade (BRASIL, 2020).

Apesar da acentuada diminuição da incidência da DM no Brasil durante os últimos anos, é de fundamental importância que os profissionais de saúde saibam conduzir os casos com eficácia, já que a taxa de letalidade da doença no País ainda varia entre 18 e 20%. Além disso, quando há meningococcemia, a taxa de mortalidade pode chegar a 50% (SANTA CATARINA, [2015]). Nesses casos, o óbito pode ocorrer nas primeiras 48 horas após o início dos sintomas, exigindo do profissional de saúde





agilidade quanto a identificação da etiologia da doença e a instauração de um tratamento eficaz (BRASIL, 2019).

3.2. Diagnóstico da doença meningocócica

O Ministério da Saúde define um caso suspeito de DM como uma criança maior de um ano de idade ou adulto que apresente febre, cefaleias, vômitos, rigidez na nuca e sinais que indicam irritação das meninges, como os de Kernig e os Brudzinski. Ademais, os indivíduos podem ainda apresentar convulsões e/ou manchas vermelhas no corpo. Quando há meningococemia, os principais sinais e sintomas são: eritema/exantema, hipotensão arterial, diarreia, dor abdominal e em membros inferiores, mialgia e rebaixamento do sensório. Em crianças abaixo de 1 ano, entretanto, esses sinais e sintomas podem não estar presentes, de modo que é importante considerar choro persistente, irritabilidade e se há abaulamento da fontanela para a suspeita diagnóstica (BRASIL, 2019; STRELOW *et al.*, 2013).

Para a realização do diagnóstico, alguns procedimentos são indicados, como a cultura da bactéria, o exame quimiocitológico do líquido cefalorraquidiano (LCR), a bacterioscopia direta, a contraímunoeletroforese cruzada, a aglutinação pelo látex e a reação em cadeia da polimerase. Todavia, a cultura é considerada padrão-ouro para a identificação da bactéria, já que permite, com grande especificidade, identificar a espécie e os sorogrupos. Ela pode ser realizada com LCR, sangue e raspado de lesões com petéquias (BRASIL, 2019). Um ponto importante a ser considerado é que, para que se consiga realizar a análise do LCR, é necessária a realização de uma punção lombar. Entretanto, esse procedimento não é indicado em casos de choque séptico, coagulopatia grave, infecção de pele no local da punção lombar e compressão da medula espinal (STRELOW *et al.*, 2013).

3.3. Tratamento e profilaxia da doença meningocócica

A antibioticoterapia como tratamento para a doença meningocócica deve ser instituída o mais precocemente possível, preferencialmente após a punção lombar e a coleta de sangue para a realização da hemocultura (BRASIL, 2019). Alguns protocolos internacionais indicam que o início da antibioticoterapia deve ocorrer em no máximo uma hora após a identificação da DM (NADEL, 2016 *apud* DELLINGER *et al.*, 2013). Em



um estudo realizado no Reino Unido, percebeu-se que a DM tinha uma letalidade menor quando os pacientes iniciavam a antibioticoterapia ainda na atenção primária e eram rapidamente estabilizados em uma unidade de terapia intensiva (STRELOW *et al.*, 2013 apud STEPHENS *et al.*, 2007).

No caso de crianças, a antibioticoterapia pode ser realizada com a penicilina, a ampicilina ou o ceftriaxone (BRASIL, 2019). Entretanto, o uso da penicilina ou da ampicilina para tratamento de DM só é recomendado quando a cepa da bactéria é identificada e o antibiograma mostra suscetibilidade alta ou intermediária. Nesse sentido, em 2010, a rede SIREVA II avaliou a suscetibilidade às penicilinas das cepas de *N. meningitidis* na América Latina. Das 506 cepas brasileiras testadas, 80% delas mostrou suscetibilidade alta e apenas 13% mostrou suscetibilidade intermediária. Nesse estudo, nenhuma amostra foi considerada resistente às penicilinas (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2011).

Em casos de DM em adultos, o único antibiótico indicado é o ceftriaxone (BRASIL, 2019).

A tabela 2 resume como deve ser a antibioticoterapia em casos de DM.

Tabela 2 - Esquemas de antibioticoterapia para casos de doença meningocócica.

Grupo etário	Antibióticos	Dose (endovenosa)	Intervalo	Duração
Crianças	Penicilina ou	200.000-400.000 UI/kg/dia	4/4 horas	5 a 7 dias
	Ampicilina ou	200-300 mg/kg/dia	6/6 horas	
	Ceftriaxone	100 mg/kg/dia	12/12 horas	
Adultos	Ceftriaxone	2g	12/12 horas	7 dias

Fonte: Adaptado de Brasil (2019).

É importante destacar que, quando há meningite meningocócica sem sepse, é indicada terapia adjuvante com dexametasona, inclusive em crianças com mais de 6 meses (STRELOW *et al.*, 2013; NADEL, 2016). Nesses casos, é utilizada uma dose de 0,15mg/kg, 4 vezes ao dia, durante 2 ou 4 dias. A primeira dose de dexametasona deve



ser utilizada antes da primeira dose da antibioticoterapia ou concomitantemente a ela (NADEL, 2016).

Por fim, no que se refere à profilaxia da DM, a vacinação é considerada a forma mais efetiva na prevenção da doença (BRASIL, 2016). Nos locais onde as vacinas foram implementadas, a incidência dos sorotipos suscetíveis vem diminuindo gradualmente ao longo dos anos (STRELOW *et al.*, 2013 apud MARTÍNEZ *et al.*, 2009). Entretanto, a quimioprofilaxia é bastante indicada para prevenir o surgimento de casos secundários (TELISINGHE *et al.*, 2015). Ela deve ser iniciada o mais rápido possível, já que as infecções secundárias geralmente surgem nas primeiras 48 horas a partir da identificação do primeiro infectado (BRASIL, 2019).

A quimioprofilaxia é indicada para as pessoas que moram na mesma residência ou compartilham dormitórios com um indivíduo diagnosticado; e para pessoas que foram expostas de alguma forma às secreções de indivíduos doentes, independentemente de terem sido vacinadas ou não (BRASIL, 2019; NADEL, 2016). Além disso, a quimioprofilaxia pode ser indicada para indivíduos que estejam utilizando penicilina ou ampicilina para tratamento da DM, já que, em alguns casos, esses antibióticos não eliminam o transporte faríngeo da *N. meningitidis* (STRELOW *et al.*, 2013).

O medicamento mais utilizado para a realização da quimioprofilaxia é a rifampicina, inclusive em gestantes (BRASIL, 2019). Entretanto, outros medicamentos também podem ser utilizados em diferentes esquemas, os quais estão sintetizados na tabela 3.





Tabela 3 - Esquemas de quimioprofilaxia para doença meningocócica.

Droga	Idade	Dose	Intervalo	Duração
Rifampicina	<1 mês	5mg/kg/dose	12/12 horas	2 dias
	Crianças ≥ 1 mês e adultos	10mg/kg/dose (máximo de 600mg)	12/ 12 horas	
Ceftriaxona	< 12 anos	125mg; intramuscular	Dose única	
	≥ 12 anos	250mg; intramuscular		
Ciprofloxacino	> 18 anos	500mg; uso oral	Dose única	

Fonte: Adaptado de Brasil (2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença meningocócica (DM) é uma infecção causada pela bactéria gram-negativa *N. meningitidis*. No Brasil, essa doença tem um caráter endêmico, ocorrendo surtos periódicos em determinados locais, sobretudo durante o inverno.

O método mais eficaz para a prevenção da DM é a vacinação. Entretanto, a quimioprofilaxia é indicada para indivíduos que estão ou foram expostos a pessoas infectadas com a bactéria. O diagnóstico e o tratamento precoces são essenciais para o melhor prognóstico dos pacientes já acometidos.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico**. Situação epidemiológica da doença meningocócica, Brasil, 2007-2013. 1. ed., v. 47, n. 29, Brasília: 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Calendário Nacional de Vacinação 2020/PNI/MS**.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**: volume único. 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.



- CARROLL, Karen C. et al. Bacteriologia: neisserias. In: BROOKS, Geo. F. et al. Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick e Adelberg. 26. ed. Porto Alegre, RS: **Amgh Editora Ltda**, 2014. Cap. 20. p. 285-294.
- LIMA, Kátia M.s. et al. Neisseria meningitidis carriage in indigenous peoples of Amazonas State, Brazil. **Journal of Infection**, [S.L.], v. 80, n. 6, p. 671-693, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.01.022>.
- NADEL, Simon. Treatment of Meningococcal Disease. *Journal of Adolescent Health*, [S.L.], v. 59, n. 2, p. 21-28, ago. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.04.013>.
- NUNES, Altacílio Aparecido et al. Meningococcal disease epidemiology in Brazil (2005–2018) and impact of MenC vaccination. **Vaccine**, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 605-616, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.067>.
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (Washington D.C.) (org.). **Informe Regional de SIREVA II, 2010**: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamiento de streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae y neisseria meningitidis en procesos invasores. [S. L.]: Organización Panamericana de La Salud, 2011.
- PRESA, Jéssica Vespa et al. Epidemiological burden of meningococcal disease in Brazil: a systematic literature review and database analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 80, p. 137-146, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.009>.
- SANTA CATARINA. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Governo de Santa Catarina (org.). **Informe Técnico: vigilância das meningites no estado de Santa Catarina**. Florianópolis, [2015]. 5 p. (Diretoria de Vigilância Epidemiológica). Disponível em: <http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/imunizacao/publicacoes/InformativoMeningite.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2021.
- SANTOS-NETO, José Francisco et al. Carriage prevalence of Neisseria meningitidis in the Americas in the 21st century: a systematic review. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 254-267, jul. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2019.06.006>.
- STRELOW, Vanessa L. et al. Invasive meningococcal disease. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S.L.], v. 71, n. 9, p. 653-658, set. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20130144>.
- TELISINGHE, L. et al. Chemoprophylaxis and vaccination in preventing subsequent cases of meningococcal disease in household contacts of a case of meningococcal disease: a systematic review. **Epidemiology And Infection**, [S.L.], v. 143, n. 11, p.





2259-2268, 28 abr. 2015. Cambridge University Press (CUP).
<http://dx.doi.org/10.1017/s0950268815000849>.



CAPÍTULO XXVIII

ESTREPTOCOCCO BETA-HEMOLÍTICO DO GRUPO A EM ALVO: ATUALIZAÇÕES NA PROFILAXIA SECUNDÁRIA DA CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA

Lauro Leite Tavares Junior ¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A cardiopatia reumática crônica representa uma complicação importante da febre reumática (FR), agravo que acomete principalmente jovens, ocorrendo, de modo mais comum, em países em desenvolvimento. O acometimento cardíaco resulta do processo imunológico de autoagressão a este tecido por um mecanismo de reação cruzada, desencadeado por uma infecção prévia pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A. Sinais clínicos previstos nos critérios de Jones são parâmetros amplamente utilizados na elucidação diagnóstica desta doença. O alívio sintomático, a diminuição da inflamação e a erradicação do estreptococo constituem a base do tratamento desta patologia. O objetivo desta pesquisa bibliográfica é realizar uma revisão de literatura acerca da febre reumática e a cardiopatia reumática crônica, além de discutir, à luz da literatura vigente, os protocolos profiláticos para cardiopatia reumática crônica de acordo com a Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) de 2019, evidenciando as atualizações em relação às recomendações anteriores da mesma entidade, publicadas em 2009. A fim de evitar as complicações cardíacas da FR, podem ser iniciados protocolos profiláticos de antibioticoterapia, com o objetivo de evitar o primeiro surto de FR (profilaxia primária) ou de proteger contra recidivas (profilaxia secundária). A profilaxia secundária tem como base a instituição, em períodos regulares, de antibioticoterapia visando debelar possíveis novas infecções pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A, evitando complicações por recorrência. A Diretriz de 2019 da SBC trouxe atualizações importantes, principalmente sobre a duração dos protocolos de antibioticoterapia por grupo de pacientes e uma nova categorização destes grupos.

Palavras-chave: Febre Reumática. Cardiopatia Reumática. Infecções Estreptocócicas.

1. INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) é uma doença inflamatória e sistêmica que decorre de uma resposta imune tardia à faringoamigdalite desencadeada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A, por um mecanismo autoimune de reação cruzada (BARBOSA



et al., 2009; AL-JAIZIRI, 2017). A cardiopatia reumática crônica representa a complicação mais temível da febre reumática, pois pode levar a sequelas valvares incapacitantes e representa um importante fator de morbidade e mortalidade cardiovascular entre jovens (BARBOSA et al., 2009; AL-JAIZIRI, 2017).

A febre reumática é uma doença comum em países em desenvolvimento com grande impacto social e econômico. No Brasil, representa um grande problema de saúde pública, visto que um terço das cirurgias cardiovasculares no País são voltadas para tratamento da cardiopatia reumática crônica. Esta doença acomete principalmente crianças e adultos jovens, na faixa etária de 5 a 18 anos, e tem sua prevalência aumentada em regiões com pouco acesso aos serviços de saúde, condições hidrossanitárias inadequadas e locais com grande concentração de pessoas. No Brasil, estima-se que, a cada ano, ocorrem 10 milhões de casos de faringoamigdalite estreptocócica, sendo que, destas, 30.000 evoluem para febre reumática e, aproximadamente, 15.000 casos teriam potencial dano cardíaco. A nível global, estima-se que ocorrem mais de 275000 mortes por complicações da doença reumática crônica, com destaque para os países em desenvolvimento. Em países desenvolvidos, temos índices muito baixos de febre reumática e isso se deve aos bons indicadores socioeconômicos e intervenção farmacológica oportuna na faringite estreptocócica, fato que é possível em condições de maior acesso a serviços de saúde (BARBOSA et al., 2009; LONGENECKER, 2019; BARIK, 2018).

O objetivo da presente pesquisa bibliográfica é fazer uma revisão de literatura acerca da febre reumática e a cardiopatia reumática crônica, além de discutir, à luz da literatura vigente, os protocolos profiláticos para cardiopatia reumática crônica de acordo com a Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) de 2019, evidenciando as atualizações em relação às recomendações anteriores da mesma entidade, publicadas em 2009.

2. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma pesquisa bibliográfica de natureza exploratória, amparada na averiguação da literatura já existente.





Para a pesquisa, foram utilizadas as seguintes bases de dados: EMBASE, MEDLINE e *ScienceDirect*. A busca pelos artigos foi realizada através do uso dos descritores: “*rheumatic fever*”, “*group A streptococcal infection*”, “*antibiotic prophylaxis*” e “*rheumatic heart disease*”. Foram utilizados artigos nos idiomas português e inglês. Para a construção desta pesquisa bibliográfica foram selecionados 13 artigos extraídos das bases de dados supracitadas, além das Diretrizes de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2009 e de 2019.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Febre reumática aspectos gerais

A etiopatogenia da febre reumática consiste em uma reação autoimune desencadeada pela infecção de orofaringe pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A em pessoas geneticamente predispostas. Sabe-se que cerca de 0,3 a 3% dos indivíduos com infecção de orofaringe por estreptococo beta-hemolítico do grupo A terão como desfecho clínico o desenvolvimento de febre reumática aguda. Alguns fatores contribuem para esse desfecho, como a virulência da cepa e a predisposição genética. De fato, estudos associaram a suscetibilidade à febre reumática à presença de marcadores (HLA-DR), sendo que o alelo de maior importância epidemiológica neste sentido é o HLA-DR7 (KARTHIKEYAN, GUILHERME, 2018; BARBOSA et al., 2009).

Na vigência do quadro de febre reumática, os antígenos bacterianos estimulam o sistema imunológico do indivíduo a produzir anticorpos, voltados para a opsonização destes organismos invasores. Entretanto, ocorre uma reação cruzada com proteínas humanas, de modo que os anticorpos e linfócitos T voltados para a reação contra o organismo invasor passam a reconhecer proteínas do próprio indivíduo, o que resulta em um processo de autoagressão imunológica. Essa reação cruzada pode ser explicada pelo compartilhamento de epítomos antigênicos entre o antígeno N-acetyl-beta-D-glucosamine, a proteína M do estreptococo beta-hemolítico do grupo A e a miosina cardíaca, assim como da laminina das válvulas cardíacas (KARTHIKEYAN, GUILHERME, 2018; BARBOSA et al., 2009).





Além disso, sabe-se que os anticorpos dedicados à opsonização do antígeno bacteriano N-acetyl-beta-D-glucosamine fazem uma reação imunológica cruzada também com as células nervosas dos gânglios da base, levando à coreia. Esta pode ser descrita como um distúrbio neurológico, manifestado, neste caso, pela liberação excessiva de dopamina, que leva o indivíduo a experimentar movimentos involuntários, com piora em situações de estresse físico e mental. Outra manifestação clínica marcante da febre reumática é o acometimento articular, que pode ser explicado pela deposição de imunocomplexos (KARTHIKEYAN, GUILHERME, 2018; BARBOSA et al., 2009).

Um pilar muito importante no diagnóstico da febre reumática é a busca pela evidência de infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A. Esta investigação pode ocorrer por pesquisas laboratoriais de rastreamento de infecções estreptocócicas, como o monitoramento dos títulos de antriestreptolisina O ou de antidesoxirribonuclease B. Uma infecção estreptocócica também pode ser investigada pela cultura de secreção de orofaringe ou pela detecção do antígeno por teste rápido (OSOWICKI, STEER, 2020).

O diagnóstico da febre reumática é feito pela clínica, ou seja, pela percepção e associação de sinais e sintomas no indivíduo. Para guiar este processo, foram estabelecidos, em 1944, os critérios de Jones, que foram modificados em 1992 e em 2015. Esses critérios representam um conjunto de achados clínicos e laboratoriais que, quando presentes, aumentam a probabilidade de o indivíduo realmente fechar diagnóstico para febre reumática. As últimas alterações, realizadas em 2015 pela *American Heart Association (AHA)*, contemplaram incluir na avaliação dos critérios de Jones o diagnóstico de recidivas da doença, a separação dos indivíduos suscetíveis à doença quanto ao risco e a consideração dos achados ecocardiográficos de cardite subclínica para o diagnóstico (STEER, 2015; PEREIRA et. al, 2017).

De acordo com a atualização de 2015 da AHA sobre os critérios de Jones, temos o primeiro surto de febre reumática quando, satisfeita a condição de haver evidência de infecção estreptocócica prévia, nos deparamos com 2 critérios maiores ou 1 critério maior somado a 2 critérios menores. Para diagnóstico de recidivas de febre reumática, aliado à evidência de infecção estreptocócica prévia, precisamos de 2 critérios menores ou 1 critério maior somado a 2 critérios menores ou, ainda, 3 critérios menores. Os





critérios, a partir de 2015, passaram a ser subdivididos de acordo com o risco de desenvolver febre reumática naquela população (PEREIRA et. al, 2017; STEER, 2015).

Para populações de baixo risco, os critérios maiores incluem: cardite (clínica ou subclínica – por achados ecocardiográficos), artrite (onde aqui é considerado como válido, para fins de diagnóstico, apenas a poliartrite), coreia, eritema marginado e nódulo subcutâneo. Os critérios menores para populações de baixo risco incluem: febre maior ou igual a 38,5°C, poliartralgia, aumento laboratorial de provas inflamatórias (VHS e PCR) e prolongamento do intervalo PR no eletrocardiograma, corrigido para a idade, na ausência de cardite (PEREIRA et. al, 2017).

Para populações de alto risco ou risco moderado, os critérios maiores incluem cardite clínica ou subclínica (levando em consideração os achados ecocardiográficos), artrite (desta vez incluindo poliartralgia, poliartrite e monoartrite), eritema marginado, nódulo subcutâneo e coreia. Os critérios menores para populações de alto risco ou risco moderado podem ser resumidos em: febre maior ou igual a 38°C, elevação de provas inflamatórias (VHS e PCR), monoartralgia e prolongamento do intervalo PR no eletrocardiograma, corrigido para a idade, na ausência de cardite (PEREIRA et. al, 2017).

No caso de cardite indolente, coreia e episódios de recorrência, devemos sempre suspeitar de febre reumática e estes casos representam exceções em que não há a necessidade de cumprimento dos critérios de Jones (BARBOSA et al., 2009).

O tratamento da febre reumática visa erradicar o estreptococo e tratar as diversas apresentações da doença, de modo a promover alívio dos sintomas e diminuição da inflamação, a fim de evitar o agravamento das lesões, principalmente cardíacas. Em geral, há uma indicação de repouso até a normalização dos reagentes de fase aguda e melhora da febre (COMMENFORD, MAYOSI, 2006).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2009, recomenda a hospitalização para pacientes com cardite moderada a grave, coreia grave ou artrite incapacitante. Visando erradicar o estreptococo, é recomendado iniciar penicilina benzatina IM, 1.200.000 U, para indivíduos com peso maior que 20kg. A dose para indivíduos com peso menor que 20kg é de 600.000 U (PEREIRA et. al, 2017).

Para o tratamento da artrite associada ao quadro de febre reumática, recomenda-se a utilização de anti-inflamatórios não-esteroidais, apresentando, em





geral, boa resposta. Já no tratamento da cardite grave, os corticosteroides são as medicações mais utilizadas, objetivando a diminuição do processo inflamatório e melhora no tempo de evolução da cardite. Entretanto, não há evidência que sustente a utilização de corticosteroides visando a melhora do prognóstico do acometimento cardíaco. Além disso, no tratamento da cardite, deve-se manejar a insuficiência cardíaca, quando presente, com o uso de medicação diurética e atenção ao balanço hídrico do paciente. Para a coreia leve e moderada, o tratamento é expectante. Já para a coreia grave, a decisão de iniciar um tratamento medicamentoso deve ser avaliada caso a caso, observando principalmente se o quadro clínico está trazendo um grande prejuízo à rotina do indivíduo. Em casos de necessidade de implementação de terapia farmacológica, para o tratamento da coreia, é recomendada a utilização de carbamazepina. Em casos refratários, deve-se considerar o ácido valpróico (CARAPETIS et al., 2016; BARBOSA et al., 2009).

A cardiopatia reumática crônica tem sérias consequências a longo prazo. Além da valvopatia adquirida, o mau funcionamento da bomba cardíaca pode desencadear complicações como insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e acidente vascular cerebral, o que faz dessa doença um importante fator de morbidade e mortalidade. (CARAPETIS et al., 2016)

A fim de evitar a evolução para quadros graves, tem sido instituído, desde 1954, o uso de penicilina como medida farmacológica profilática para febre reumática. Antes do nono dia após a infecção estreptocócica, é possível, com o uso de penicilina, dirimir a infecção e livrar o paciente de um primeiro surto ou de uma recidiva da doença (PRÉCOMA, 2019).

3.2. Profilaxia primária para cardiopatia reumática crônica

A profilaxia primária para cardiopatia reumática crônica consiste em esforços para conter um primeiro surto de febre reumática, por meio de ações farmacológicas visando debelar a infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A, protegendo o indivíduo contra o desencadeamento de um surto inicial da doença. Desse modo, indica-se o início de antibioticoterapia voltada para o quadro de faringite, em tempo





hábil, visando à erradicação do patógeno, de modo a evitar as complicações cardíacas da febre reumática (PRÉCOMA, 2019; LEE et al., 2009).

A intervenção farmacológica, para fins de profilaxia primária, deve ser iniciada, preferencialmente, com Penicilina G benzatina intramuscular, penicilina V potássica oral ou amoxicilina oral. Em casos de pacientes alérgicos a penicilina, podem ser utilizados cefalexina, cefadroxil, azitromicina, claritromicina ou clindamicina. Assim, a penicilina G benzatina pode ser instituída, para fins profiláticos, na dose única de 600.000 UI intramuscular em pacientes com peso inferior a 27kg. Em pacientes com peso superior a 27kg, a dose preconizada de penicilina G benzatina, também única, é de 1.200.000 UI intramuscular. Em caso de prescrição de penicilina V potássica, recomenda-se, para pacientes com peso menor ou igual a 27kg, 250mg, via oral, 2 ou 3 vezes ao dia por 10 dias. Caso o paciente tenha peso maior que 27kg, a dose instituída deve ser de 500mg, via oral, 2 ou 3 vezes ao dia, por 10 dias. Por fim, para a prescrição de amoxicilina, recomenda-se a administração de 50mg de amoxicilina a cada quilograma corporal do indivíduo, 1 vez ao dia, por 10 dias, perfazendo uma dose que não deve ultrapassar 1 grama por dia (PRÉCOMA, 2019).

3.3. Profilaxia secundária para cardiopatia reumática crônica

A profilaxia secundária para a cardiopatia reumática crônica consiste na instituição de antibioticoterapia a períodos regulares, a fim de evitar uma recidiva de febre reumática. O objetivo é evitar e debelar possíveis novas infecções pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (WYBER et al, 2013).

O protocolo atual, de acordo com a SBC, 2019, determina a administração, para pacientes com peso igual ao inferior a 27kg, de 600.000 UI, por via intramuscular, de penicilina G benzatina a cada 3 ou 4 semanas. Para pacientes com peso maior que 27kg, a dose preconizada de penicilina G benzatina é de 1.200.000 UI, por via intramuscular, a cada 3 ou 4 semanas.

Existem outros fármacos também indicados na profilaxia secundária da febre reumática, entretanto, eles possuem o diferencial de precisar de doses a intervalos bem menores quando comparados à penicilina G benzatina. Um exemplo de fármaco que também pode ser utilizado nesse sentido é a Penicilina V potássica, cuja dose





preconizada é de 250mg, por via oral, com administração duas vezes ao dia. A sulfadiazina também é um fármaco com eficácia comprovada na profilaxia secundária da febre reumática e, para pacientes com peso igual ou menor a 27kg, a dose recomendada é de 0,5g de sulfadiazina, por via oral, sendo administrada uma vez ao dia. Já para os pacientes com peso maior que 27kg, a recomendação é que seja instituída a dose diária de 1g de sulfadiazina, por via oral. Pacientes alérgicos a penicilina e a sulfadiazina se beneficiam pela substituição destes por fármacos da classe dos macrolídeos.

3.3.1. Duração dos protocolos de profilaxia secundária de acordo com a Diretriz 2019 da SBC

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), 2019, para pacientes com doença cardíaca residual, que se traduz por permanência de doença valvar, a recomendação é que seja aplicado o esquema de profilaxia secundária por 10 anos após o último episódio de febre reumática ou até os 40 anos de idade do paciente, o que corresponder a um período mais longo. Importante salientar que, para esses pacientes com valvopatia permanente, o protocolo profilático pode ser prescrito de modo incessante.

No caso de pacientes com cardite, mas sem o achado de valvopatia permanente, a recomendação é que a duração da profilaxia seja de 10 anos após o último episódio de febre reumática ou até o paciente completar 21 anos de idade, com destaque para a manutenção do período mais longo de profilaxia entre estas duas opções (SBC, 2019)

Por fim, para pacientes sem cardite, a recomendação de profilaxia secundária, segundo a SBC, 2019, é a instituição da antibioticoterapia por 5 anos após o último surto ou até os 21 anos de idade do paciente, novamente devendo priorizar o período mais longo de profilaxia.

3.3.2. Mudanças em relação à Diretriz de 2009 da SBC

A Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou, em conjunto com a Sociedade Brasileira de Pediatria e a Sociedade Brasileira de Reumatologia, em 2009, as Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. Já em 2019, foi publicado, pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, a Atualização da Diretriz





Prevenção Cardiovascular. Neste novo documento, há um tópico que trata sobre a prevenção da cardiopatia reumática, trazendo uma atualização sobre os critérios de duração dos protocolos de profilaxia secundária e uma nova categorização dos grupos candidatos ao esquema profilático.

De acordo com as diretrizes da SBC de 2009, os pacientes candidatos à profilaxia secundária eram divididos em 4 categorias. Uma dessas categorias é a que contempla pacientes sem cardite anterior. Pela diretriz da SBC de 2009, é recomendado a instituição de esquema profilático por 5 anos após o último episódio de febre reumática aguda ou até o paciente completar 21 anos de idade, atentando-se ao fato de se priorizar o período mais longo de profilaxia entre as duas opções. Já na diretriz de 2019 da SBC, para fins de comparação, a categoria mais próxima desta é a que contempla os pacientes com febre reumática aguda sem presença de cardite. Para esta categoria, não houve alteração na recomendação de duração da profilaxia entre os documentos analisados. (PRÉCOMA, 2019; BARBOSA et al., 2009)

Uma segunda categoria contemplada pela diretriz da SBC de 2009 é a presença de febre reumática com cardite anterior, detalhando a possibilidade de haver achados de insuficiência mitral leve permanente ou de resolução da valvopatia. Para esta categoria, a recomendação, pela diretriz de 2009, consiste na administração da profilaxia secundária por 10 anos após o último surto de febre reumática ou até o paciente completar 25 anos de idade, sobrepondo-se o que corresponder ao maior intervalo de tempo. Uma terceira categoria, também contemplada pela diretriz de 2009, prevê os indivíduos com valvopatia permanente moderada a severa. Para estes pacientes, a recomendação, pelo documento de 2009, é a fixação do período de duração da profilaxia secundária até o paciente completar 40 anos de idade ou manutenção indefinida do esquema profilático. Há, ainda, pela diretriz de 2009, a categoria que inclui os pacientes submetidos a cirurgia valvar e, para estes, há a recomendação de profilaxia secundária vitalícia. (BARBOSA et al., 2009)

Pelas diretrizes da SBC de 2019, são encontradas duas categorias que incluem acometimento cardíaco em pacientes com febre reumática aguda. A presença de valvopatia permanente em um paciente com quadro de cardite determina uma dessas categorias. Para estes pacientes, pelas recomendações da SBC de 2019, a profilaxia





secundária está recomendada por 10 anos após o último episódio de febre reumática ou até o paciente completar os 40 anos de idade, devendo ser instituído o tempo de profilaxia que for mais longo. A última das 3 categorias previstas na diretriz de 2019 da SBC é a que inclui os pacientes que não possuem doença valvar permanente. De acordo com as instruções preconizadas pelas diretrizes da SBC de 2019, para estes pacientes, a duração da profilaxia secundária deve contemplar os 5 anos após o último episódio de febre reumática ou até o paciente completar os 21 anos de idade, sobrepondo-se o período de profilaxia mais longo (PRÉCOMA, 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SBC, por meio da publicação, em 2019, da Diretriz de Prevenção Cardiovascular, atualizou o protocolo de profilaxia secundária da cardiopatia reumática crônica, contemplando uma divisão simples entre os candidatos à profilaxia secundária de febre reumática, mencionando a possibilidade de evidência ecocardiográfica de lesão cardíaca e atualizando a duração da profilaxia para alguns grupos. Pode-se inferir que, pela nova diretriz, a divisão dos candidatos à antibioticoterapia profilática claramente se divide em: um grupo sem acometimento cardíaco e dois grupos com acometimento cardíaco. Um dos grupos que contempla a agressão cardíaca é o que prevê a presença de cardite e valvopatia permanente. O outro grupo prevê também a presença de cardite, mas, desta vez, sem o achado da valvopatia permanente. (PRÉCOMA, 2019; BARBOSA et al., 2009)

Outra atualização importante da diretriz de 2019 foi a o incremento na duração da profilaxia secundária para pacientes com cardite e qualquer doença valvar permanente. Pelos critérios do documento de 2009, para casos em que houvesse insuficiência mitral leve permanente, a recomendação de duração da profilaxia secundária era de 10 anos após o último surto de febre reumática ou até o paciente completar 25 anos de idade, sobrepondo-se, entre estas duas opções, a que contemple a maior duração. Pela nova diretriz, de 2019, para qualquer candidato com valvopatia permanente, a instrução é que a profilaxia tenha duração de 10 anos após o último surto ou até os 40 anos de idade, sobrepondo-se, também, o maior período. Desse modo, nota-se que houve, pela diretriz de 2019 da SBC, um incremento na duração da profilaxia





para pacientes portadores de lesão valvar permanente. Para pacientes com cardite, mas sem valvopatia persistente, as recomendações de 2009 indicam, para estes indivíduos, administração de profilaxia secundária com duração de 10 anos após o último surto de febre reumática ou até o paciente completar 25 anos de idade, valendo a maior duração de profilaxia. Pelas diretrizes de 2019, para estes pacientes, a recomendação de duração da profilaxia secundária é de 10 anos após o último surto de febre reumática ou até o indivíduo completar os 21 anos de idade, sobrepondo-se, novamente, o maior período de profilaxia. (PRÉCOMA, 2019; BARBOSA et al., 2009)

REFERÊNCIAS

- AL-JAZAIRI, Abdulrazaq et al. Guidelines for the secondary prevention of rheumatic heart disease: Endorsed by Saudi Pediatric Infectious Diseases Society (SPIDS). **International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v. 4, n. 1, p. 47-50, 2017.
- BARBOSA, P. J. et al. Sociedade Brasileira de Pediatria/Sociedade Brasileira de Reumatologia. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 3 supl 4, p. 1-18, 2009.
- BARIK, Ramachandra. Secondary prophylaxis to control rheumatic heart disease in developing countries: put into a cage if can't be killed. **Indian heart journal**, v. 70, n. 6, p. 907-910, 2018.
- CARAPETIS, Jonathan R. et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. **Nature reviews Disease primers**, v. 2, n. 1, p. 1-24, 2016.
- COMMERFORD, Patrick J.; MAYOSI, Bongani M. Acute rheumatic fever. **Medicine**, v. 34, n. 6, p. 239-243, 2006.
- KARTHIKEYAN, Ganesan; GUILHERME, Luiza. Acute rheumatic fever. **The Lancet**, v. 392, n. 10142, p. 161-174, 2018.
- LEE, Jennifer L. et al. Acute rheumatic fever and its consequences: a persistent threat to developing nations in the 21st century. **Autoimmunity reviews**, v. 9, n. 2, p. 117-123, 2009.
- LONGENECKER, Chris T. Febre Reumática no Brasil: Que Cor Deve Ser?. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 3, p. 355-356, 2019.
- OSOWICKI, J.; STEER, A. C. Diagnosis of rheumatic fever: the need for a better test. **Archives of Disease in Childhood**, 2020.





PEREIRA, Breno Álvares de Faria; BELO, Alinne Rodrigues; SILVA, Nilzio Antônio da. Febre reumática: atualização dos critérios de Jones à luz da revisão da American Heart Association-2015. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 4, p. 364-368, 2017.

PRÉCOMA, Dalton Bertolim et al. Atualização da diretriz de prevenção cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia-2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 4, p. 787-891, 2019.

STEER, Andrew C. Historical aspects of rheumatic fever. **Journal of paediatrics and child health**, v. 51, n. 1, p. 21-27, 2015.

WYBER, Rosemary et al. Benzathine penicillin G for the management of RHD: concerns about quality and access, and opportunities for intervention and improvement. **Global Heart**, v. 8, n. 3, p. 227-234, 2013.



CAPÍTULO XXIX

EVOLUÇÃO – ESPAÇO TEMPORAL DA HANSENÍASE EM SERGIPE: UMA ANÁLISE DOS INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS

Thayane Santos Siqueira ¹

Ariel Oliveira Celestino ²

José Rodrigo Santos Silva ³

¹ Mestre em Biologia Parasitária, Universidade Federal de Sergipe. UFS

² Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe. UFS

³ Professor adjunto do Departamento de Ciências Atuariais, Universidade Federal de Sergipe. UFS

RESUMO

Em Sergipe, no último boletim epidemiológico realizado de 2012 a 2016, a incidência da doença apresentou altos níveis no estado. O objetivo do estudo foi analisar a tendência e a distribuição espacial da hanseníase em Sergipe. Trata-se de um estudo ecológico de série temporal e espacial, no qual foram selecionados três indicadores epidemiológicos da hanseníase: os coeficientes de casos novos na população geral e em menores de 15 anos/100 mil e o de casos novos com grau II de incapacidade física no diagnóstico/100 mil, esses foram sujeitos a regressão polinomial e análise espacial. Foi empregado o Índice Global de Moran I para avaliar o grau de autocorrelação espacial. A distribuição da hanseníase mostrou-se heterogeneia no estado, com Índice Global de Moran (I) significativo para os três indicadores de monitoramento de eliminação da doença. Para o coeficiente de detecção geral: $I = 0,63$; p -valor $< 0,001$; Coeficiente de detecção em menores de 15 anos: $I = 0,68$; p -valor $< 0,001$; Coeficiente de grau de incapacidade II: $I = 0,52$; p -valor $< 0,001$. Observou-se uma tendência decrescente para os coeficientes de casos novos de hanseníase na população geral (APC -5,54 e $p < 0,000$) e em menores de 15 anos (APC -5,57 e $p < 0,004$). Já os coeficientes de casos novos com grau II de incapacidade, a tendência foi crescente de 2007 e 2017 (APC 13,14 e $p < 0,047$). Nota-se que, durante o período da série histórica em que a pesquisa foi realizada (2007-2017) ocorreu uma diminuição da transmissibilidade da doença.

Palavras-chave: Análise Espacial. Lepra. Determinantes Sociais da Saúde. Saúde Pública. Indicadores epidemiológicos.

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, a hanseníase é considerada uma doença de notificação compulsória, seus aspectos epidemiológicos alinhados ao histórico de políticas públicas falhas, que visavam erradicar a doença, fornecem um dos principais fatores para tratá-la como um



problema relevante para a saúde pública (BRITO et al., 2015). Essa problemática está explícita com os dados das estatísticas mundiais, segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2016, foram notificados 25.218 casos novos de hanseníase no Brasil, o que representa uma taxa de detecção considerada alta (12,2/100 mil habitantes), a segunda maior do mundo perdendo apenas para a Índia (BRASIL, 2018).

Dentre as regiões brasileiras, o Nordeste é a terceira região com maior coeficiente de detecção geral (23,8/100 mil habitantes), ficando atrás apenas das regiões Centro-Oeste e Norte respectivamente (BRITO et al., 2016). Em Sergipe, o último boletim epidemiológico realizado de 2012 a 2016, demonstrou uma taxa de 17,59 casos novos por 100.000 habitantes, expressando assim, níveis altos de incidência para o estado (BRASIL, 2018)

Esses números refletem que apesar dos esforços das instituições internacionais e do Ministério da Saúde para a eliminação da hanseníase mediante estratégias e ações programáticas, a doença continua presente no território brasileiro, isso pode ser justificado pela sua distribuição heterogenia no país, com a concentração de casos novos nas regiões com maiores iniquidades sociais (BRITO et al., 2016).

Além disso, a própria natureza da doença contribui por torná-la relevante, pois a mesma, quando não diagnosticada e tratada com agilidade gera incapacidades físicas no indivíduo e estigmas sociais (MONTEIRO, et al., 2017). A hanseníase não se enquadra em um fenômeno puramente biológico, ao contrário, o adoecimento está ligado as condições sociais que as pessoas vivem. Com conhecimento dessas condições sociais e de como eles impactam no surgimento de novos casos, é possível desenvolver estratégias ampliadas que contribuam para uma redução real da sua carga no estado de Sergipe (GARCIA, 2013).

Dessa forma, compreender os determinantes sociais da saúde e como eles influenciam no risco de transmissão da hanseníase é de fundamental importância para o desenvolvimento de ações e estratégias que visem acelerar o processo de eliminação da doença no Brasil. Para tal, é necessário conhecer as nuances da dinâmica da hanseníase no território sergipano, já que a mesma, apresenta uma alta incidência no estado. Nesse sentido, esse trabalho tem como proposta analisar a tendência, a distribuição espacial da hanseníase em Sergipe.



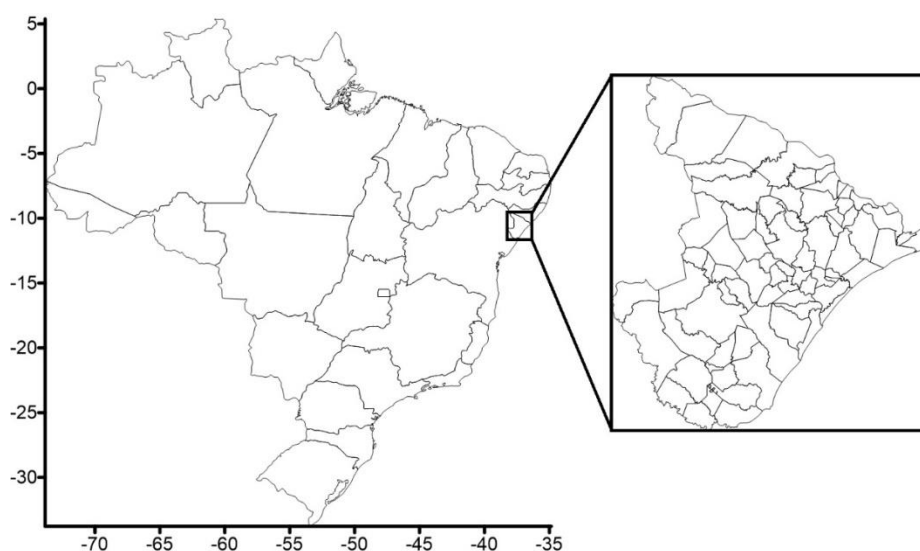
2. MÉTODOS

2.1. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de natureza epidemiológica, do tipo ecológico de série temporal e espacial, com abordagens descritivas. No estudo foram utilizados dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde, relativos ao período de 2007 a 2017, disponibilizadas pela Secretaria Estadual de Saúde de Sergipe. Essas fichas contêm informações sociodemográficas e clínicas preenchidas por profissionais da saúde a respeito dos casos de hanseníase notificados. As informações sobre a população residente estratificada por faixas etárias foram obtidas por meio do Censo Demográfico de 2010 e de estimativas populacionais, realizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

O estudo ocorreu no estado de Sergipe (Figura 1). É um dos nove estados localizados no Nordeste do Brasil; cuja capital é Aracaju. É o menor estado brasileiro com um território de 21.962,10 km². Em sua organização política administrativa, possui 75 municípios agrupados em três mesorregiões e 13 microrregiões.

Figura 1. A) Mapa do Brasil com destaque para o estado de Sergipe



Fonte: Autoria própria.



2.2. Análise Espacial

A análise da distribuição espacial da hanseníase foi feita por meio dos três indicadores de magnitude da hanseníase: os coeficientes de casos novos de hanseníase na população geral e em menores de 15 anos/100 mil e o de casos novos com grau II de incapacidade física no diagnóstico/100 mil. Foi empregado o Estimador Bayesiano para minimizar a instabilidade ocasionada pela flutuação aleatória dos casos, suavizando as taxas padronizadas por aplicação de médias ponderadas e criando uma terceira taxa corrigida (CATELAN; LAGAZI; BIGGERI, 2010).

O Índice Global Moran I é utilizado para mostrar o grau de autocorrelação espacial, onde os valores variam de -1 a 1; valores positivos indicam correlação direta e valores negativos demonstram correlação inversa, ou seja, dissimilaridade entre vizinhos; o valor zero indica que não há dependência espacial. Após constatada a autocorrelação global, parte-se para a análise espacial local (*LISA- Local Index of Spatial Association*) com o objetivo de quantificar o grau de associação espacial a que cada localização do conjunto amostral que está submetida em função de um modelo de vizinhança, permitindo inferir padrões locais da distribuição espacial das variáveis analisadas. O Moran Local se constitui numa decomposição do Moran Global, no qual é possível elaborar uma análise do padrão local dos dados espaciais (ASSIS et al., 2018)

A autocorrelação local (LISA) foi avaliada por meio do Índice de Moran Local, a partir do qual, gerou-se o diagrama de espalhamento de Moran para a identificação de áreas críticas ou de transição, no qual é comparado o valor de cada município com os valores dos municípios vizinhos. Os quadrantes gerados serão interpretados da seguinte forma: Q1- Alto/alto (valores positivos e médias positivas); Q2- Baixo/baixo (valores negativos e médias negativas); Q3-alto/baixo (valores positivos e médias negativas); Q4-baixo/alto (valores negativos e médias positivas). O LISA Map parte do Índice Local de Moran para a identificação de diferentes padrões de significância estatística (não significativo, significância de 5%, de 1% e de 0,1%).

2.3. Análise Estatística

Foi empregada a regressão polinomial para o cálculo da variação anual dos indicadores, no período entre 2007 e 2017. Esse método de análise consiste em uma





regressão linear segmentada, com uso de variáveis dummy, para identificar pontos em que há modificação da tendência e estimar a Variação Percentual Anual (APC), e a Média da Variação Percentual Anual (AAPC) considerando o período inteiro da série com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). A tendência foi classificada em crescente, decrescente e estacionária (MONTEIRO, et al 2015).

2.4. Aspectos Éticos

O projeto foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal Sergipe e aprovado com o seguinte parecer de aprovação (nº3.151.215), de 18 de fevereiro de 2019.

3. RESULTADOS

No período de 2007 a 2017, foram totalizados 4590 casos novos de hanseníase sendo a média de casos/ano de 417, 2. Desse total 319 eram menores de 15 anos (6,95%), com média de 29 casos/ano. O grau de Incapacidade II totalizou 132 casos nesse tempo (3%). Durante esse intervalo de tempo a distribuição da hanseníase mostrou-se heterogeneia no estado, com Índice Global de Moran (I) significativo para os três indicadores de monitoramento de eliminação da doença, demonstrando assim, autocorrelação espacial. Para o coeficiente de detecção geral: $I = 0,63$; $p\text{-valor} < 0,001$; Coeficiente de detecção em menores de 15 anos: $I = 0,68$; $p\text{-valor} < 0,001$; Coeficiente de grau de incapacidade II: $I = 0,52$; $p\text{-valor} < 0,001$ (Figura 2).

A partir da análise espacial suavizada modelo Bayesiano Empírico Local observou-se que o coeficiente de detecção geral variou entre 6,39 a 49,50 casos/100.000 hab. A classificação da incidência da doença variou de média para hiperendêmica entre os municípios. Os que apresentaram média incidência foram 6 (8%), alta 35 (46,7%), muito alta 32(42,7%) e hiperendêmicos 2 (2,7%). Os municípios que se desatacaram pela hiperendemicidade foram: Itabaiana e Campo do Brito, cuja média dos coeficientes de detecção foram de 45,29/100 mil hab e 49,50/100 mil hab respectivamente (Figura 2).

Para os menores de 15 anos o coeficiente de detecção variou de 0,87 a 12, 10/100.000hab. A proporção de municípios com alta incidência foram 32 (42, 7%), muito alta 20 (26,7%) e hiperendêmicos totalizaram- se 5 (6,7%). Vale ressaltar também, que

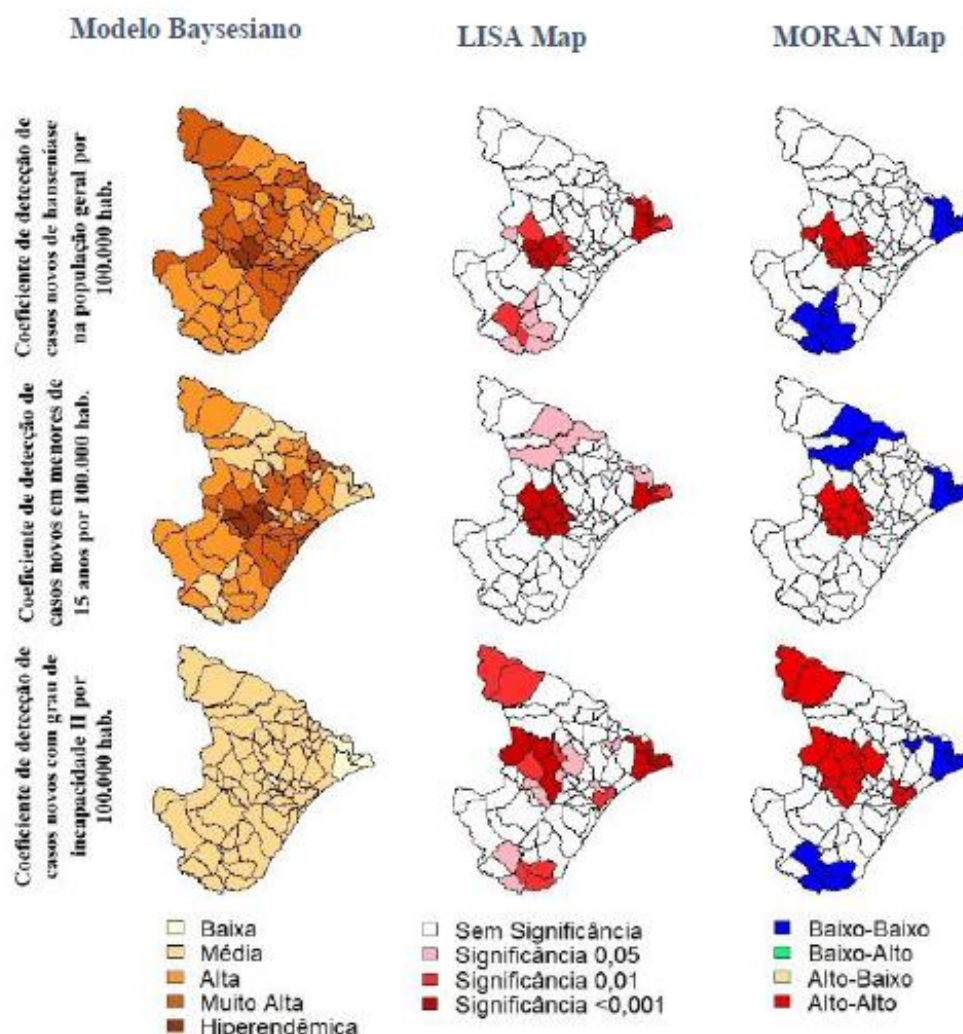




nenhum apresentou baixa endemicidade para esse coeficiente. Os que se destacaram como hiperendêmicos segundo os parâmetros do Ministério da Saúde foram: Macambira (12,10/100 mil hab); Itabaiana (11,8/100 mil hab); Campo do Brito (10,88/100 mil hab); Malhador (10,30/100 mil hab) (Figura 2).

No que se refere ao coeficiente de casos novos com grau II de incapacidade física os municípios classificados com baixa taxa de casos novos totalizaram 36 (48,8%), média 39 (52,0%). O coeficiente apresentou uma variação de 0,14 a 1,02/100 mil hab. (Figura 2). O LISA Map demonstrou que 53 (70,7%) dos municípios não apresentavam significância estatística para o coeficiente de detecção geral, o mesmo ocorreu no coeficiente relacionado aos menores de 15 anos, com 59 (78,7%), e para o coeficiente de casos com grau II 50 (66,7%). O Moran Map mostrou que 9 (12 %) dos municípios foram classificados no Q1 do gráfico de espalhamento de Moran, segundo coeficiente de detecção geral e o coeficiente de menores de 15 anos, já o coeficiente de grau II de incapacidade apresentou 15 (20%) municípios no Q1. Já 13 (17,3) localizaram no Q2 (baixo- baixo) para o coeficiente de detecção geral, 7 (9,3%) para o coeficiente em menores de 15 anos e 11 (14,7%) para o coeficiente de casos novos com grau II de incapacidade (Figura 2).

Figura 2: Distribuição espacial dos coeficientes de detecção de casos novos de hanseníase na população geral e em menores de 15 anos e do coeficiente casos novos com grau II de incapacidade física suavizados pelo Modelo Bayesiano Empírico.



Fonte: Autoria própria.

No período de 2007 a 2017 foram registrados 4590 casos novos de hanseníase, durante esse período observou-se que a maior taxa de incidência ocorreu no ano de 2007 (26, 5/100.000hab), classificada como muito alta segundo parâmetros do Ministério da Saúde, enquanto a menor taxa foi registrada no ano de 2016 (12,8/100.000hab), considerada alta segundo parâmetros nacionais (Figura 3). Os resultados para o coeficiente de detecção geral demonstraram uma tendência decrescente em todo o período 2007-2017 (APC -5,54 e $p < 0,000$) (Tabela 4)

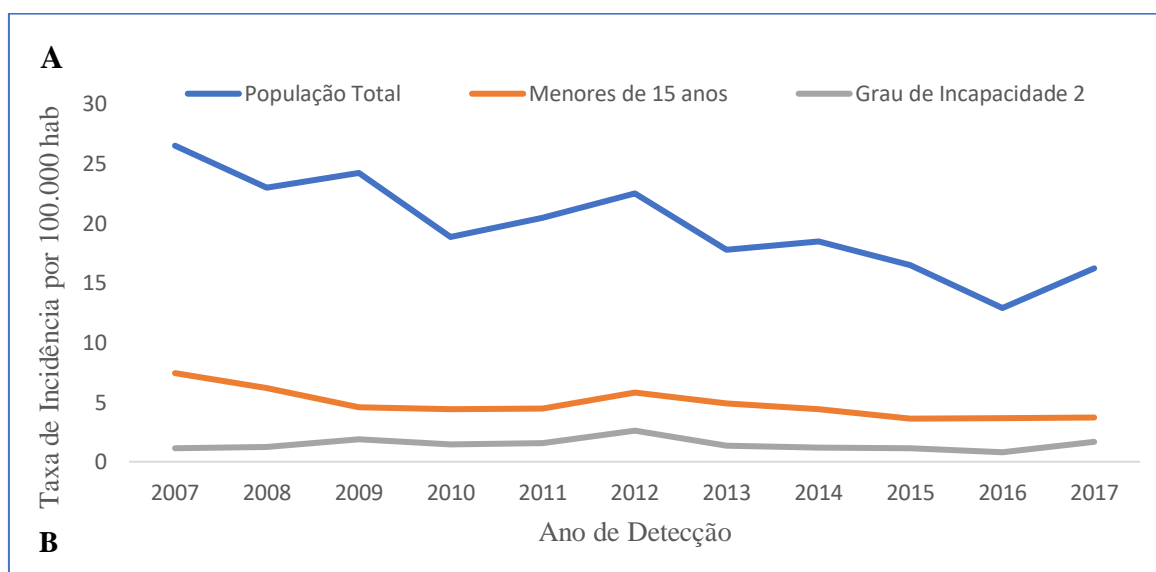
O coeficiente de detecção da hanseníase em menores de 15 anos registrou a maior incidência no ano de 2007 (7, 4/100.000hab), nesse ano a endemia foi



considerada muito alta, todavia apresentou as menores taxas nos anos de 2015 e 2016 (3,6/100.000hab) em ambos os anos (Figura 3). Semelhante a taxa de detecção geral, o coeficiente de detecção em menores de 15 anos apresentou uma tendência decrescente no período de 2007-2017 (APC -5,57 e $p < 0,004$) (Tabela 4)

A análise do coeficiente de casos novos com grau II de incapacidade mostrou oscilação durante o período, apresentado uma taxa de (1, 13/100.000hab) em 2007, (2, 6/100.000hab) em 2012, ambas consideradas muito altas. A menor taxa foi registrada em 2016 (0, 79/100.000hab), considerada baixa (Figura 3). Foi observado duas tendências, sendo a primeira de crescimento entre 2007 e 2017 (APC 13,14 e $p < 0,047$) (Tabela 4).

Figura 3- Evolução temporal dos indicadores de monitoramento do progresso da eliminação da hanseníase enquanto problema de saúde pública em Sergipe de 2007-2017



Fonte: Autoria própria.



Tabela 4- Análise Temporal dos indicadores epidemiológicos de monitoramento do processo de eliminação da hanseníase e da avaliação da qualidade dos serviços.
Sergipe- Brasil- 2007-2017

Indicador	Período	APC (IC95%)	Tendência	P- valor
Coeficiente de detecção de casos novos na população geral	2007-	- 5,54	Decrescente	0,000
	2017	[-7.80; -3.29]		
Coeficiente de detecção em <15 anos/100 mil	2007-	-5,57	Decrescente	0,004
	2017	[-8.65; -2.25]		
Coeficiente de casos novos com grau II/100 mil	2007-	13,14	Crescente	0,047
	2017	[2.66; 26.01]		

Fonte: Autoria própria.

4. DISCUSSÃO

A hanseníase, ainda é um relevante problema para a saúde pública, dado ao seu caráter heterogêneo em território nacional. Sua importância não reside apenas na sua persistência nos países em desenvolvimento, mas também, nos danos físicos e psicossociais que essa enfermidade acarreta (FREITAS; XAVIER; LIMA, 2017). Nota-se que existe uma tendência decrescente a nível nacional da taxa de incidência da hanseníase na população geral, nos menores de 15 anos e na taxa de casos novos com grau II de incapacidade, esses indicadores refletem uma eficácia no monitoramento do progresso da eliminação da hanseníase por parte da Estratégia de Saúde da Família (ESF), responsável pela busca ativa dos hansêmicos (LAPA, et al ., 2006).

Concatena-se que, o diagnóstico precoce atenua o aparecimento das complicações da hanseníase como, o grau II de incapacidade física. Esses dados reforçam outras pesquisas realizadas em Sergipe, no qual avaliou-se os mesmos indicadores, e pode-se identificar que ocorreu uma redução das taxas de incidência no



estado. Um estudo realizado por Moreira et al. (2018) no município de Aracaju Sergipe apresentou queda significativa dos casos novos de hanseníase nos menores de 15 anos e na população geral, e nas pessoas com grau de incapacidade II. A descentralização das ações de controle da hanseníase foi essencial para redução gradual das taxas de transmissibilidade da doença no Brasil.

Um outro estudo realizado por Passos et al. (2016), no Maranhão no período de 2002 a 2011, demonstrou a evolução temporal da endemia, salientando que houve redução nas taxas de novos casos ao passar dos anos. O estudo atribui essa diminuição a descentralização da assistência a partir de 2001, que visou agregar as ações de diagnóstico, tratamento e vigilância dos contatos domiciliares a Estratégia Saúde da Família (ESF), com a finalidade de melhorar o acesso dos pacientes

Um estudo realizado por Freitas et al. (2014), evidenciou que municípios que tinham uma maior cobertura da Estratégia de Saúde da Família (ESF), apresentavam uma maior abrangência no diagnóstico de casos novos relacionados a hanseníase. Outro estudo realizado por Monteiro et al. (2017) reforça essa hipótese, pois o mesmo, analisou 1358 municípios brasileiros, e notabilizou que a incrementação da ESF, melhorou significativamente a detecção de casos novos da hanseníase

Segundo a hipótese levantada no estudo de Henry et al. (2016), a baixa cobertura dos serviços de saúde é um dificultador para o diagnóstico precoce da hanseníase, aliado a isso, a própria população negligencia os sintomas da doença, por medo do preconceito, os indivíduos portadores dessa enfermidade se isolam, o que aumenta as chances de o doente procurar os serviços de saúde tardiamente.

Em Sergipe, de acordo com a análise espacial os municípios do agreste Sergipana e da Grande Aracaju apresentam maior número de casos de acordo com os indicadores epidemiológicos supracitados. Essas regiões apresentam as maiores disparidades sociais. A distribuição espacial da hanseníase é heterogênea no Brasil e está intimamente ligada a maiores níveis de pobreza e desnutrição, mostrando uma estreita relação com a precariedade condições de vida, baixa escolaridade, desigualdade social, e também com movimentos migratórios. Em países endêmicos, a exemplo do Brasil, ressaltam-se as diferenças na prevalência da doença de acordo com as regiões, estados,





municípios e espaços intraurbanos, onde existe uma maior concentração de áreas com disparidades sócias (AMARAL; LANA, 2008).

Um estudo realizado por Silva, et al. (2017), analisou 35 estudos que avaliaram a distribuição espacial da hanseníase nos últimos 20 anos, as áreas mais afetadas no Brasil segundo o levantamento desse estudo foram o Norte e o Centro-Oeste, sendo que, a região sudeste foi a responsável por um terço dos estudos direcionados para a análise espacial dessa enfermidade. Esse estudo salienta também a importância das informações geográficas e sistemas de análise espacial para identificar agrupamento de casos de hanseníase, com o objetivo de selecionar áreas para intervenções mais focadas no controle da doença (SILVA et al., 2017).

Como a hanseníase apresenta um comportamento focal, ou seja, sua distribuição restrita a determinados espaços coincide com um conjunto de premissas para sua perpetuação, que incluem fatores ambientais, individuais, socioeconômicos, culturais. O entendimento espacial da distribuição da doença pode direcionar a execução de ações de controle e contribuir para a queda no coeficiente de detecção pela identificação de áreas de risco (GARCIA et al., 2013)

Logo, o controle efetivo da doença requer uma abordagem integrada como preconiza o Sistema Único de Saúde, que ofereça maior qualidade e acessibilidade e melhor custo e efetividade a longo prazo (BOYGNU et al., 2019). As atividades de eliminação da hanseníase devem ter como base a Estratégia de Saúde da Família (ESF), visando o diagnóstico precoce e tratamento da doença, e acompanhamento diferenciado nos pós alta. A rede de atenção primária deve estar integrada a rede de referência, principalmente na elucidação e resolutividade de pacientes hansenícos (BARBOSA; BOSI, 2017).

Nosso estudo apresentou algumas limitações, dentre elas, o fato de ter sido utilizado dados secundários do SINAN. Vale ressaltar, que a qualidade dos dados secundários fornecidos, nem sempre correspondem à realidade, dada a grande subnotificação dos casos. Todavia, a hanseníase é uma doença de notificação obrigatória no Brasil e, como exigência legislativa, todos os casos de hanseníase devem ser notificados no sistema adscrito (BRITO et al., 2015). Além disso, por se tratar de um estudo ecológico, é necessário o cuidado com o viés ecológico ou falácia ecológica, que





ocorre quando uma associação observada a um nível agregado é transportada para um nível individual. Apesar das limitações mencionadas, esse estudo diferente dos demais existentes na literatura, conseguia agregar diversos aspectos ligados a dinâmica da hanseníase no estado de Sergipe.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nota-se que, durante o período da série histórica em que a pesquisa foi realizada (2007-2017) ocorreu uma diminuição da transmissibilidade da doença de acordo com os indicadores epidemiológicos. Visualiza-se pela análise espacial que a região Agreste do estado de Sergipe necessita de uma atenção maior dos gestores municipais, por apresentar uma concentração maior de casos da doença

É importante destacar nesse trabalho que os indivíduos multibacilares com as formas mais graves da doença (dimorfa e virchowiana) são os responsáveis pela transmissão ativa da hanseníase, logo, é importante estudos direcionados para os indicadores operacionais da hanseníase que elucidem o funcionamento da rede de atenção voltado para esses pacientes.

Diante do exposto, o caminho para a eliminação da hanseníase em Sergipe ainda apresenta grandes desafios, principalmente porque a doença está ligada às condições sociais e de saúde do território. Falhas na operacionalização da hanseníase, enquanto problema de saúde, são determinantes para a persistência da doença. Por conseguinte, esse estudo desperta a necessidade de reavaliar a rede de atenção à saúde no que tange a hanseníase

REFERÊNCIAS

- ASSIS, I.S et al. Social determinants, their relationship with leprosy risk and temporal trends in a triborder region in Latin America. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. v.12. n.(4).p.1-17. 2018
- BARBOSA MIS; BOSI MLM. Vínculo: um conceito problemático no campo da Saúde Coletiva. *Physis Revista de Saúde Coletiva*. 27 [4]: 1003-1022. 2017
- BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**.v.49. n.4. 2018.





- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Departamento de Vigilância e Doenças Transmissíveis. **Guia Prático sobre a Hanseníase**. Brasília DF-2017
- BRASIL, Ministério da Saúde. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. **Manual Técnico Operacional**. Brasília DF-2016
- BRITO, A.L; MONTEIRO, LD; JUNIOR, A.N.R; HEUKELBACH, J; ALENCAR, CH. Tendência temporal da hanseníase em uma capital do Nordeste do Brasil: epidemiologia e análise por pontos de inflexão, 2001 a 2012. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v.19. n.1. 194-204. jan-mar. 2016.
- BOYGNU RN; SOUZA EA; ROMANHOLO HSB, et al. Persistence of leprosy in household social networks: overlapping cases and vulnerability in endemic regions in Brazil. **Cad. Saúde Pública**; 35(2):p-14. 2019.
- CATELAN, D; LAGAZIO,C; BIGGERI, A. A hierarchical Bayesian approach to multiple testing in disease mapping. **Biometrical J.** v.52 n.(6):784–97. Dec-2010
- FREITAS, DV; XAVIER, S.S; LIMA, MAT. Perfil Epidemiológico da Hanseníase no Município de Ilhéus-BA, no Período de 2010 a 2014. **J Health Sci.** v.19.n.4. 274-277. 2017.
- FREITAS, L. R. S; DUARTE, E.C; GARCIA, L. P. Leprosy in Brazil and its association with characteristi of municipalities: ecological study, 2009-2011. **Tropical Medicine & International Health**, Oxfordv. 19, n. 10, p. 1216-1225, 2014
- GARCIA, D.R. Análise espacial dos casos de hanseníase, com enfoque à área de risco, em uma unidade básica de saúde no município de Cáceres (MT). **Cad. Saúde Colet.** 21 (2).168-72. 2013
- IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/se/panorama>
- MONTEIRO, L.D et al. Determinantes sociais da hanseníase em um estado hiperendêmico da região Norte do Brasil. **Revista de Saúde Pública.** 51 (70): p: 1-11.jul-2017
- LAPA, TM; ALBUQUERQUE, MFPM; CARVALHO MF, et al. Spatial analysis of leprosy cases treated at public health care facilities in Brazil. **Cad. Saúde Pública.** 22(12):2575-2583. 2006
- PASSOS, C.E.C; SILVA, A.R; GONÇALVES, E.G.R. Hanseníase no Estado do Maranhão: Análise das Estratégias de Controle e os Impactos dos Indicadores Epidemiológicos. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde** v.12 n.(22): 88 – 100.Junh- 2016





MOREIRA, RS et al. Tendência temporal da hanseníase em Aracaju, Sergipe, Brasil. **Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, Jan-Mar;9(1):67-74. 2019**

SILVA, C.L.M. et al. Spatial distribution of leprosy in Brazil: a literature review. **Rev Soc Bras Med Trop 50(4):439-449. 2017**



CAPÍTULO XXX

HANSENÍASE PURAMENTE NEURAL: RELATO DE CASO

Taís Shiguihara¹

Amanda Sousa de Lima¹

Lydia Dayanne Maia Pantoja²

Maria Araci de Andrade Pontes Aires³

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur⁴

Francisco José Maia Pinto⁴

¹ Acadêmica do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

³ Médica Dermatologista do Centro de Dermatologia Dona Libânia – Ceará

⁴ Professor(a) Doutor(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A hanseníase é uma doença crônica infectocontagiosa de evolução insidiosa que pode acometer principalmente pele e nervos periféricos. Há, porém, casos de hanseníase com manifestações puramente neurais. O objetivo deste estudo é relatar e analisar os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos de um caso de hanseníase neural que cursou com a recidiva da doença. Este é um estudo de caso com análise qualitativa dos dados registrados em prontuário de uma paciente do sexo feminino acompanhada ambulatorialmente entre 2009 e 2017. A hanseníase neural pura pode apresentar diagnóstico mais complexo devido à dificuldade em diferenciar com outras doenças causadoras de neuropatia. Destaca-se a importância da capacitação dos profissionais da saúde para identificar corretamente os casos de hanseníase, além de ações de vigilância epidemiológica e de promoção da demanda espontânea para detectar os casos da doença em tempo hábil, evitando o agravamento e a propagação da enfermidade.

Palavras-chave: Hanseníase Primariamente Neural. Histórico Familiar. Recidiva.

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase ou doença de Hansen, refere-se a uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*. Destaca-se que essa patologia se encontra no grupo das doenças negligenciadas. O Brasil apresenta o segundo maior número absoluto de casos, estando apenas atrás da Índia. As manifestações clínicas da hanseníase são caracterizadas por causar preferencialmente lesões de pele acompanhadas de comprometimento inflamatório de nervos cutâneos e troncos nervosos periféricos



(localizados na face, pescoço, terço médio do braço e abaixo do cotovelo e dos joelhos). Porém, há relato de casos de acometimento exclusivamente neural, sem lesões de pele associadas, fato que pode dificultar o diagnóstico correto (BRASIL, 2017; GARBINO *et al.*, 2004; HENRY *et al.*, 2016; QUEIRÓS *et al.*, 2016).

Em paralelo a isso, a hanseníase pode acometer também os olhos e órgãos internos, como mucosas, testículos, ossos, baço e fígado. Ademais, caso não seja tratada em seu estágio inicial, a doença pode agravar, tornando-se contagiosa. Essa transmissão, por sua vez, pode afetar indivíduos de qualquer sexo ou idade, bem como crianças e idosos. Tal evolução manifesta-se, em geral, de modo lento e progressivo, podendo provocar incapacidades físicas (BRASIL, 2017).

No que diz respeito às manifestações clínicas, a pessoa acometida pela doença de Hansen manifesta sinais e sintomas de comprometimento neural de sensibilidade com parestesia localizada, hipoestesia, anestesia térmica e dolorosa, dor à palpação e espessamento do nervo afetado com evolução para alteração motora (LUCENA *et al.*, 2019).

Nesse contexto, a hanseníase neural pura é a forma clínica caracterizada pelo comprometimento neurológico, sem haver, entretanto, sinais ou relatos de comprometimento dermatológico. Essa afecção decorre da invasão dos nervos periféricos pelo bacilo de Hansen, bem como de respostas imunoinflamatórias ao patógeno (LUCENA *et al.*, 2019; SCOLLARD *et al.*, 2006).

Ademais, a hanseníase neural pura apresenta dificuldades em seu diagnóstico, principalmente nos centros de saúde que não disponibilizam de baciloscopia, eletroneuromiografia e biópsia de nervo, inviabilizando o diagnóstico durante os estágios iniciais da patologia (LUCENA *et al.*, 2019; SKACEL *et al.*, 2000).

Diante disso, o presente estudo objetivou relatar e analisar os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos de um caso de hanseníase neural.

2. METODOLOGIA

Este é um estudo de caso com análise qualitativa dos dados registrados no prontuário de uma paciente atendida em um Centro de Referência Dermatológica no



município de Fortaleza-CE, sendo acompanhada ambulatorialmente entre o ano de 2009 e 2017.

O prontuário utilizado para o relato faz parte da pesquisa “Recidiva em Hanseníase (2008-2017) em um centro de referência dermatológica em Fortaleza-CE”, com aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Dermatológico Dona Libânia (Número do Parecer: 2.797.602).

3. RELATO DE CASO

Em 2009, paciente do sexo feminino, 18 anos de idade, com histórico familiar importante para hanseníase (mãe, irmão e 2 irmãs), foi encaminhada para o serviço do centro dermatológico por ser comunicante da irmã em tratamento para hanseníase.

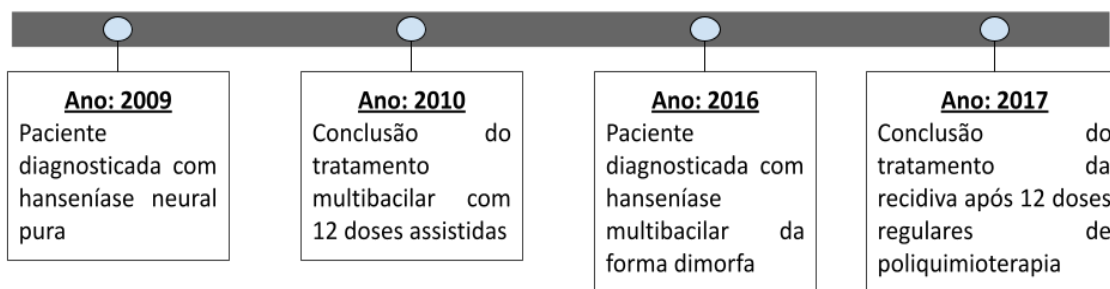
Ao exame físico a paciente não apresentava lesões cutâneas, porém referiu choque ao toque superficial dos nervos fibulares e foi detectado infiltração auricular bilateralmente. O índice baciloscópico da paciente demonstrou-se positivo (IB=1,0). Recebendo o diagnóstico de hanseníase neural pura, a paciente foi tratada com o esquema multibacilar, sendo administradas 12 doses regulares de poliquimioterapia multibacilar.

No ano de 2016, 6 anos após alta do primeiro tratamento de hanseníase, a paciente, com 25 anos, retorna ao centro dermatológico referindo “mancha no ombro esquerdo e no pé esquerdo, e com dormência na mão esquerda”. Ao exame físico, notou-se 2 lesões cutâneas em mácula hiperocrômica com alteração de sensibilidade em bordas no ombro esquerdo e no dorso do pé esquerdo, além disso, a paciente apresentava atrofia dos interósseos. Com baciloscopia negativa, a paciente foi classificada como hanseníase multibacilar da forma dimorfa. A paciente recebeu 12 doses regulares de poliquimioterapia multibacilar e recebeu alta em 2017, sem sequelas da doença, ao exame de prevenção de incapacidades no momento da alta registrou-se grau 0.

O histórico do caso está representado na linha do tempo a seguir (Figura 1).



Figura 1: Linha do tempo de um caso de hanseníase neural.



Fonte: Autoria própria.

4. DISCUSSÃO

A hanseníase consiste em uma doença infectocontagiosa de caráter crônico, cujo agente etiológico é a bactéria *Mycobacterium leprae*. Tal afecção, é transmitida pelas vias aéreas respiratórias, por meio de contato próximo e prolongado de uma pessoa suscetível com um portador de hanseníase que não esteja em tratamento. A evolução clínica depende da interação entre patógeno e resposta imune do hospedeiro. Ressalta-se que a paciente relatada apresenta importante história familiar para hanseníase. Estudos que analisam agrupamento familiar na hanseníase revelam que há influência mútua entre as manifestações clínicas e o histórico familiar para a doença de Hansen, já que os indivíduos com hanseníase são portadores de deficiência imunológica específica ao bacilo *Mycobacterium leprae*. Sabe-se que a susceptibilidade ao bacilo possui influência genética. Dessa forma, familiares de pessoas com hanseníase possuem maior chance de adoecer.

Nesse contexto, o bacilo de Hansen atinge as células cutâneas e os nervos periféricos, provocando-lhes lesões com diminuição ou ausência de sensibilidade (térmica, tátil ou dolorosa). Além disso, o comprometimento dos nervos periféricos representa a característica principal da doença e pode ocasionar incapacidades físicas, as quais podem resultar em deformidades, que colaboram, por sua vez, com o estigma e com o preconceito vinculados à doença (BRASIL, 2017; BRITO *et al.*, 2005; DURÃES *et al.*, 2010; LUCENA *et al.*, 2019).

A Classificação operacional da hanseníase é organizada em paucibacilares (caracterizado pela presença de até cinco lesões de pele e/ou um tronco nervoso acometido, com baciloscopia de raspado intradérmico negativo, quando disponível) ou



multibacilares (apresentando presença mais de 5 lesões de pele e/ou mais de um tronco nervoso acometido ou baciloscopia de raspado intradérmico positiva). A forma clínica é dividida em: hanseníase indeterminada, tuberculoide, dimorfa e virchowiana (Quadro 1).

Nesse cenário, o diagnóstico das formas clássicas da hanseníase é, em geral, realizado de maneira fácil, principalmente quando há lesões dermatológicas evidentes. No entanto, alguns pacientes não apresentam lesões dermatológicas facilmente visíveis, ou as lesões podem se tornar visíveis somente após iniciado o tratamento, e há casos em que o paciente apresenta apenas lesões nos nervos, a denominada hanseníase primariamente neural. Na forma primariamente neural da hanseníase, a diminuição da sensibilidade acompanhada ou não de espessamento neural evidente é a única manifestação clínica presente, demandando um processo investigatório mais amplo e demorado. Nesse aspecto, torna-se necessária a avaliação da sensibilidade, considerando a ordem na qual ocorre as alterações sensitivas: primeiramente a sensibilidade térmica, seguida da dolorosa e da tátil. No exame físico deve-se realizar a palpação dos nervos, avaliando a presença ou não de dor, sensação de choque, espessamento e aderência aos planos adjacentes. Entre os nervos mais comumente acometidos estão: fibular comum, radial, tibial posterior, ulnar, mediano, facial, trigêmio e grande auricular (LASTÓRIA; ABREU, 2012; LUCENA *et al.*, 2019).





Quadro 1: Formas clínicas de hanseníase.

Forma Clínica (Classe Operacional)	Características
Indeterminada (Paucibacilar)	Manchas hipopigmentadas ou discretamente eritematosas, sem limites definidos. Com baciloscopia negativa.
Tuberculoide (Paucibacilar)	Placa hipocrômica ou eritematosa, bem delimitada com bordos elevados. Com baciloscopia negativa.
Dimorfa (Multibacilar)	Placas ou manchas hipocrômicas ou eritematosas ou acastanhadas, podendo apresentar bordas com limite interno nítido e limites externos imprecisos. Normalmente com baciloscopia positiva, mas pode apresentar baciloscopia negativa.
Virchowiana (Multibacilar)	Eritema, infiltração, pápulas, hansenomas, nódulos e tubérculos. Baciloscopia positiva.

FONTE: Adaptado de BRASIL, 2017; LASTÓRIA; ABREU, 2012.

Paralelamente, a isso, o diagnóstico da hanseníase primariamente neural pode ser complexo por causa da semelhança com outras patologias causadoras de neuropatia. Nessa perspectiva, no diagnóstico diferencial deve-se considerar outras patologias e condições causadoras de mononeuropatia e mononeuropatia múltipla, o que pode abranger diferentes etiologias: inflamatórias (colagenoses e vasculites não sistêmicas); metabólicas (diabetes e disfunção hipofisária); infecciosas (sífilis e Aids); e outras condições traumáticas, posturais e hereditárias. Diante a dificuldade do diagnóstico da hanseníase neural pura recomenda-se o encaminhamento dos casos suspeitos aos centros de referência (GARBINO *et al.*, 2013).

A intradermoreação de Mitsuda, a baciloscopia e a histopatologia, em associação com a análise clínica, auxiliam no diagnóstico da hanseníase, na classificação operacional (forma multibacilar e forma paucibacilar) e na identificação da forma clínica (indeterminada, tuberculóide, dimorfa e virchowiana). Os Métodos imaginológicos como ressonância magnética e a ultrassonografia podem ser usados no diagnóstico da neurite e da forma neural pura da hanseníase. Já a eletroneuromiografia é útil no acompanhamento das reações hansênicas (LASTÓRIA; ABREU, 2012).

A paciente no caso apresentou baciloscopia positiva no primeiro diagnóstico e índice baciloscópico negativo no momento da recidiva. A baciloscopia trata-se de



raspado dérmico normalmente realizado em lóbulos das orelhas e cotovelos, avalia-se o índice baciloscópio e morfológico por meio do método de Ziehl-Neelsen. Índice baciloscópio indica o número de bacilos pela escala logarítmica entre 0 e 6, sendo positiva nos casos multibacilares e frequentemente negativa nos paucibacilares. Quando o exame baciloscópio é disponível, pacientes com resultado positivo são considerados multibacilares, independentemente do número de lesões (LASTÓRIA; ABREU, 2012; SCOLLARD et al., 2006).

A forma clínica dimorfa, apresentada pela paciente na recidiva da hanseníase, caracteriza-se, geralmente, pela presença de lesões hipercrômicas ou hipocrômicas com bordas elevadas, mal delimitadas na periferia. Pode ocorrer comprometimento assimétrico de nervos periféricos, normalmente perceptíveis ao exame clínico. A baciloscopia é frequentemente positiva, exceto em casos raros em que a doença está restrita aos nervos (BRASIL, 2017).

A recidiva de hanseníase ocorre normalmente cinco anos após o término do tratamento segundo esquemas oficiais padronizados e corretamente indicados, seguida da alta por cura. Os fatores predisponentes que colaboram para o desencadeamento da recidiva são a persistência bacilar, que ocorre em aproximadamente 10% dos casos multibacilares, sendo mais frequente em pacientes com altos índices baciloscópicos (IB), erros na classificação operacional, resistência medicamentosa, reinfecção, IB alto no início e no fim do tratamento e irregularidade do tratamento. A pesquisa de Brito e colaboradores, por exemplo, refere que 33,9% dos casos de recidiva em hanseníase eram comunicantes de portadores da doença (BRITO *et al.*, 2005; BONA et al., 2015; DURÃES *et al.*, 2010; KAIMAL; THAPPA, 2009; MELO *et al.*, 2014; STEFANI et al., 2017)

O tratamento para hanseníase e para sua recidiva é realizado por meio da poliquimioterapia (PQT), a qual baseia-se na classificação operacional da doença. De modo que para pacientes paucibacilares (PB) são 6 doses, incluindo 1 dose de rifampicina 600 mg/mês e dapsona 100 mg/dia. Já para os casos multibacilares (MB), são 12 doses, acrescentando clofazimina, 1 dose de 300 mg/mês e 50 mg/dia. Dentre essas drogas, a rifampicina é o mais importante medicamento anti-hansênico, motivo pelo qual está incluso no tratamento dos dois tipos (BRASIL, 2017; LASTÓRIA; ABREU, 2012)





A paciente após conclusão do tratamento da recidiva em hanseníase não apresentava incapacidade física. Aproximadamente 23% dos pacientes com hanseníase evoluem com determinado grau de incapacidade física após a alta. Sendo essencial a avaliação periódica dos pacientes, essencial para a preservação funcional do nervo periférico. Contribuindo, também, para o diagnóstico precoce de complicações neurais e incapacidades físicas (ARAÚJO *et al.*, 2014)

Torna-se essencial o diagnóstico precoce para prevenção de incapacidades e controle da doença. Nessa perspectiva, os métodos de diagnóstico da hanseníase podem ser classificados em detecção passiva ou ativa: a detecção passiva diz respeito à demanda espontânea, ou seja, quando o indivíduo busca o serviço de saúde ou quando um caso suspeito é encaminhado para outra unidade especializada para confirmação do diagnóstico. Enquanto a detecção ativa se dá por meio da busca ativa e sistemática de indivíduos comunicantes de portadores de hanseníase; ou por meio da avaliação de pacientes procuraram os serviços da unidade de saúde por outros motivos e, ainda, por meio da avaliação de grupos de riscos específicos (NORIEGA *et al.*, 2016).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo relata um caso clínico de hanseníase puramente neural que 5 anos após alta do primeiro tratamento desenvolveu recidiva na forma dimorfa. Casos de hanseníase neural pura como esse podem tornar o diagnóstico da hanseníase mais complexo por causa da dificuldade em diferenciar com outras doenças causadoras de neuropatia, sendo necessário, muitas vezes, encaminhar o paciente para serviços especializados de outras áreas além da dermatologia, como a neurologia e como a patologia.

Sob essa ótica, vale ressaltar a relevância de ações de conscientização da população quanto aos possíveis sinais e sintomas da Doença de Hansen, incentivando indivíduos com alterações suspeitas a buscar atendimento especializado. Além disso, destaca-se a necessidade de vigilância epidemiológica, contactando os familiares e outros comunicantes de portadores da doença.

Por fim, faz-se oportuno também um maior investimento governamental em políticas públicas em hanseníase voltadas para a capacitação de profissionais de saúde,





a fim de que o diagnóstico dessa enfermidade seja realizado de maneira hábil e precoce, corroborando a diminuição de sua prevalência da doença.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa foi financiada pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq), ao qual os autores agradecem o suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, A. E. R. *et al.* Complicações neurais e incapacidades em hanseníase em capital do nordeste brasileiro com alta endemicidade. **Rev. Bras. Epidemiol.**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 899-910, Dec. 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2014000400899&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 19 mar. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia prático sobre a hanseníase [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BRITO, M. F. M.; GALLO, M. E. N.; XIMENES, R. A. A. O retratamento por recidiva em hanseníase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Recife, v. 80, n. 3, p. 255-260, Mai. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abd/v80n3/v80n3a05.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2021.
- BONA, S. H. *et al.* Recidivas de hanseníase em Centros de Referência de Teresina, Piauí, 2001-2008. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 24, n. 4, p. 731-738, dez. 2015. Disponível em: [/scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742015000400015&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742015000400015&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 18 mar. 2021.
- GARBINO, J. A. *et al.* Hanseníase neural primária: revisão sistemática. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** São Paulo, v. 71, n. 6, p. 397-404, Jun. 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2013000600397&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 01 mar. 2021.
- GARBINO, J. A. *et al.* Aspectos clínicos e diagnósticos da hanseníase primariamente neural. **Hansen. Int.**, Bauru, v. 29, n. 2, p. 124-129, Mar. 2004. Disponível em: <http://hi.ilsl.br/imageBank/442-1556-1-PB.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2021.
- HENRY, M. *et al.* Factors Contributing to the Delay in Diagnosis and Continued Transmission of Leprosy in Brazil--An Explorative, Quantitative, Questionnaire Based Study. **PLOS Negl Trop Dis.**, Brazil, v. 10, n. 3, Mar. 2016. Disponível em:





- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4792453/>. Acesso em: 01 Mar. 2021.
- KAIMAL, Sowmya; THAPPA, Devinder Mohan. Relapse in leprosy. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**. Pondicherry, India, v. 75, n. 2, p.126-135, 2009. Disponível em: <https://ijdv.com/relapse-in-leprosy/>. Acesso em: 18 mar. 2021.
- LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. Hanseníase: Diagnóstico e Tratamento. **Diagn Tratamento**, Dracena, v. 4, n. 17, p.173-179, Out. 2012. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2012/v17n4/a3329.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2021.
- LUCENA, E. V. N. *et al.* Paciente com Hanseníase Neural Primária: Relato de Caso. **Journal Of Medicine And Health Promotion.**, Paraíba, v. 4, n. 3, p. 1206-1213, 2019. Disponível em: <http://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-535cdc55169b4dfd95d560eb27a2fb33.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2021 .
- MELO, S.L. *et al.* Recidiva hansênica em área de alta endemidade no Estado do Pará, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua, v. 5, n. 3, p. 19-24, Set. 2014 . Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232014000300003&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 01 Mar. 2021.
- NORIEGA, L. F. *et al.* Leprosy: ancient disease remains a public health problem nowadays. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 91, n. 4, p. 547-548, Ago. 2016. Disponível em: [/www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962016000400547&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962016000400547&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 01 Mar. 2021.
- QUEIRÓS, M. I. *et al.* Clinical and epidemiological profile of leprosy patients attended at Ceará, 2007-2011. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 91, n. 3, p. 311-317. Jun. 2016. Disponível em: [/www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962016000300311&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962016000300311&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 01 Mar. 2021.
- SCOLLARD, D. M. *et al.* The continuing challenges of leprosy. **Clin Microbiol Rev.**, Los Angeles, v. 19, n. 2, p. 338-381, Abr. 2006. DOI: 10.1128/CMR.19.2.338-381.2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1471987/>. Acesso em: 18 Mar. 2021.
- SKACEL, M. *et al.* The diagnosis of leprosy among patients with symptoms of peripheral neuropathy without cutaneous lesions: a follow-up study. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 58, n. 3B, p. 800-807, Set. 2000. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2000000500002&lng=en&nrm=iso. Acesso em 18 Mar. 2021.



STEFANI, M. M. A. *et al.* Whole genome sequencing distinguishes between relapse and reinfection in recurrent leprosy cases. **Plos Negl Trop Dis.**, Tennessee, v. 06, n. 11, p.1-13, 15 jun. 2017. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0005598&type=printable>. Acesso em 18 Mar. 2021.



CAPÍTULO XXI

HANSENÍASE VIRCHOWIANA EM FOCO FAMILIAR: UMA DISCUSSÃO PAUTADA EM RELATO DE CASO

Taisa Shiguihara ¹
Thanamy de Andrade Santos ¹
Lydia Dayanne Maia Pantoja ²
Maria Araci de Andrade Pontes Aires ³
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ⁴
Francisco José Maia Pinto ⁴

¹ Acadêmica do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

³ Médica Dermatologista do Centro de Dermatologia Dona Libânia – Ceará

⁴ Professor(a) Doutor(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A hanseníase é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, sendo de notificação compulsória no Brasil. O objetivo deste estudo foi relatar e analisar os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos de casos de recidiva de hanseníase familiar, com acometimento de mãe e filho. Trata-se de um estudo retrospectivo e documental com análise qualitativa dos prontuários de mãe e filho atendidos no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia (Fortaleza-CE) e discussão com a literatura pertinente. O registro dos casos de recidiva em hanseníase constitui um importante indicador do Programa Nacional de Controle da Hanseníase. Destaca-se a contribuição de fatores genéticos (histórico familiar positivo para hanseníase) no processo do adoecimento, e a relevância de contactar os comunicantes de pacientes diagnosticados com a doença.

Palavras-chave: Hanseníase. Recidiva. Histórico Familiar.

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa granulomatosa crônica, causada pela bactéria *Mycobacterium leprae*, conhecida como bacilo de Hansen, um microrganismo intracelular obrigatório com tropismo por células cutâneas e nervosas. A doença é de alta contagiosidade, e sua transmissão ocorre por contato próximo e prolongado com gotículas da via aérea superior de indivíduos sem tratamento. O adoecimento possui determinantes multifatoriais, pois a maioria da população, apesar de exposta, é



imunologicamente resistente ao bacilo por ação eficiente da imunidade celular, evidenciando susceptibilidade individual de alguns, que leva às mais variadas formas e intensidade da hanseníase (ORSINI, 2008).

A recidiva de hanseníase diz respeito ao desenvolvimento de novos sinais e sintomas, durante o período de vigilância epidemiológica ou a qualquer tempo, em um paciente que tenha finalizado o tratamento com poliquimioterapia (PQT). Classifica-se em dois tipos: recidiva multibacilar (MB) e recidiva paucibacilar (PB) (KAIMAL; THAPPA, 2009; BONA *et al.*, 2015).

Décadas de extensa pesquisa referem a genética como um importante fator de suscetibilidade à hanseníase. A hipótese quanto ao componente hereditário foi inicialmente investigada na Idade Média: os registros do monge franciscano Bartholomaeus Angelicus no ano de 1246 apontavam que a doença era transmitida de pais para filhos. Séculos depois, estudos realizados na Índia, país com o maior número de casos da doença, detectaram que a ocorrência da hanseníase apresenta forte agregação familiar e que a concordância da infecção é maior em gêmeos monozigóticos (59,7%) em comparação aos gêmeos dizigóticos (20%) (PREVEDELLO; MIRA, 2007; CAMBRI; MIRA, 2018).

Sob essa ótica, estudos têm sido efetuados a fim de que seja demonstrada a relação do fator genético com a hanseníase e suas manifestações clínicas, indicando que a formação genética do hospedeiro, juntamente a outras variáveis, como agente etiológico, apresenta grande relevância na susceptibilidade ou proteção do indivíduo à doença (SILVESTRE; LIMA, 2016).

Nesse aspecto, a teoria vinculada à genética e susceptibilidade para doença de Hansen considera uma incapacidade na ação dos macrófagos em destruir o *Mycobacterium leprae*, que pode ter influência de polimorfismos genéticos. Além disso, genes específicos podem modificar a susceptibilidade à hanseníase e às variadas formas clínicas (SILVESTRE; LIMA, 2016).

O objetivo deste estudo é relatar e analisar os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos do caso de recidiva de hanseníase familiar, acometendo mãe e filho.





2. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em um estudo retrospectivo e documental com análise qualitativa dos prontuários de mãe e filho atendidos no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia (Fortaleza-CE). A literatura científica foi pesquisada para a discussão dos casos clínicos apresentados na perspectiva de contextualização sobre a ocorrência de diferentes casos de hanseníase em foco familiar, sendo utilizadas as bases de dados MEDLINE e SciELO como fontes bibliográficas.

Os prontuários utilizados para os relatos de caso fazem parte da pesquisa “Recidiva em Hanseníase (2008-2017) em um centro de referência dermatológica em Fortaleza-CE”, com aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Dermatológico Dona Libânia (Número do Parecer: 2.797.602).

3. RELATO DE CASO

3.1. Caso 1 (Mãe)

No ano de 1990, paciente do sexo feminino, 33 anos, refere como queixa principal “manchas que apareceram durante a gravidez”. No exame físico, a paciente apresentava infiltração difusa no corpo, numerosas placas e manchas hipercrômicas em membros inferiores (pés e pernas), dor articular em joelhos e em pés e diminuição da sensibilidade em mãos e pés. No momento do diagnóstico a paciente revelou índice baciloscópico (IB) de 4,75; sendo classificada como hanseníase multibacilar (MB) da forma virchowiana. Na evolução da doença, a paciente manifestou reação hansênica mista (Tipo I e II), sendo medicada com talidomida e prednisona. Além disso, manteve IB elevado nos 2 primeiros anos de tratamento, sendo tratada com 36 doses regulares de poliquimioterapia MB, totalizando 3 anos de tratamento. No exame de prevenção de incapacidade apresentou grau de incapacidade 1, e IB negativo no momento da alta do primeiro tratamento.

Em 2016, 23 anos e 4 meses após alta do primeiro tratamento, paciente com 60 anos de idade volta para o serviço do centro dermatológico queixando-se do “retorno das manchas”. Na baciloscopia, verificou-se IB = 4,4. Recebendo o diagnóstico de





recidiva em hanseníase multibacilar da forma virchowiana. Já no exame de prevenção de incapacidades, detectou-se diminuição de sensibilidade do pé esquerdo, espessamento e sinal de Tinel positivo do nervo fibular esquerdo e sinal de Tinel positivo no nervo tibial posterior esquerdo, sendo classificada com grau de incapacidade 1. Durante o tratamento teve reação tipo I e foi tratada com prednisona. Foram administradas 12 doses regulares de poliquimioterapia MB e recebeu alta da recidiva com IB de 3,0.

3.2. Caso 2 (Filho)

Em 1993, paciente do sexo masculino, 15 anos de idade, relata “manchas em face e dormência no braço direito”. Ao exame físico notou-se manchas ferruginosas com infiltração de face e lesão com bordos eritematosos em antebraço direito. Paciente apresentou índice baciloscópico de 2,0 e foi diagnosticado, então, com hanseníase virchowiana. Durante o tratamento não manifestou reação e foi registrado grau de incapacidade 0 (zero). No total foram administradas 24 doses supervisionadas regularmente. Paciente recebeu alta após 2 anos de tratamento, sem realizar baciloscopia de alta.

21 anos e 5 meses após a alta do primeiro tratamento, em 2016, o paciente com 39 anos retorna ao centro dermatológico como comunicante da mãe diagnosticada com recidiva em hanseníase. Ao exame físico verificou a presença de placas eritemato-hipocrômicas localizadas em dorso e abdome. Paciente apresentou IB negativo e foi diagnosticado com recidiva em hanseníase multibacilar da forma dimorfa. O paciente tomou 10 doses regulares de poliquimioterapia MB e abandonou o tratamento. 2 anos após abandono, paciente retornou ao centro dermatológico e atualmente encontra-se em tratamento da hanseníase. A descontinuidade do tratamento, segundo informação do cliente, deu-se por motivo de viagem.

4. REVISÃO DE LITERATURA

O Brasil é o segundo país do mundo em número de casos de hanseníase, sendo superado apenas pela Índia. O Ceará entre 2008 e 2019 apresentou 23.622 casos novos da doença, com redução de 43,6% na taxa de detecção geral de hanseníase. No período,





houve aumento do número de casos diagnosticados com grau de incapacidade 2, evidenciando o diagnóstico tardio e o aumento de sequelas socioeconômicas da doença. O número de casos com grau de incapacidade não avaliado ou ignorado durante o diagnóstico cresceu no estado, refletindo em uma notificação falha e incompleta do sistema de saúde que interfere diretamente na gestão governamental sobre o problema. O número de casos multibacilares também apresentou aumento no período, ilustrando a maior transmissibilidade ativa e provável número de casos não diagnosticados (Boletim Epidemiológico do Estado do Ceará, 2020).

A doença é determinada por um período de incubação que varia de dois a cinco anos, demonstrando instalação insidiosa e lenta, provocando situações clínicas de incapacidade, deformidades físicas e marginalização social em virtude do preconceito e da baixa funcionalidade em relação ao mercado de trabalho, sendo de fundamental importância o diagnóstico precoce (VELOSO *et al.*, 2018).

Pesquisas de agrupamento familiar na hanseníase revelam uma influência mútua entre as manifestações da doença de Hansen e o parentesco. Beiguelman (1972) notou que nas famílias em que pai ou mãe possuía a forma clínica virchowiana, os parentes consanguíneos apresentavam uma maior chance de apresentar o mesmo subtipo clínico da doença (DURÃES *et al.*, 2010).

Em estudo descritivo epidemiológico realizado em Duque de Caxias no qual foram analisadas 107 famílias das quais 105 encontravam-se em situação de coprevalência (mais de um caso de hanseníase na família) e duas com apenas um caso de hanseníase. Nele percebeu-se que ao considerar o mesmo contato domiciliar (intradomiciliar ou peridomiciliar), havia uma maior incidência entre os consanguíneos da família nuclear do que entre os demais consanguíneos, revelando o componente da susceptibilidade genética. (DURÃES *et al.*, 2010).

Um grande coorte realizado em Bangladesh sobre contactantes de hanseníase, que acompanhou 21.870 contatos de 1.037 pacientes hanseníacos, mostrou um maior risco de adoecimento em contactantes de ambos os sexos entre 5-19 anos e após 30 anos de idade, com redução desse risco entre 20 e 29 anos. O estudo ainda mostrou que o grau de parentesco e a proximidade física são fatores de risco independentes para a hanseníase, fortalecendo a teoria de que a genética é um determinante importante na





gênese da doença. No Caso 2 os fatores de risco anteriormente mencionados estão presentes nos dois momentos da doença, apresentando a primeira doença aos 15 anos e a recidiva aos 39 anos, dentro das faixas de risco, além do parentesco de primeiro grau do caso-índice (mãe), compartilhando assim a proximidade genética que tende a tornar o indivíduo suscetível à doença por mecanismos ainda não conhecidos (MOET *et al.*, 2006).

Já o estudo de Brito e colaboradores realizado em 2005 relata que 33,9% dos casos de recidiva em hanseníase apresentaram comunicantes portadores de hanseníase, dado que poderia indicar possível reinfecção pelo bacilo, já que os indivíduos com hanseníase são portadores de deficiência imunológica específica ao *Mycobacterium leprae* (BRITTO *et al.*, 2005).

O Ministério da Saúde, objetivando o diagnóstico precoce e a prevenção de novos casos de hanseníase, recomenda a investigação epidemiológica de todos os indivíduos comunicantes de pacientes diagnosticados com hanseníase (ROMANHOLO *et al.*, 2018).

O problema do abandono do tratamento foi observado no Caso 2. De acordo com a literatura, as principais causas de abandono estão relacionadas com o tratamento em si (como a ocorrência de efeitos colaterais, por exemplo); aos serviços de saúde (a exemplo da não orientação prévia e adequada sobre o tratamento pelas equipes de saúde); e a causas pessoais relacionadas ao paciente (GOULART *et al.*, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2015).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Visto que fatores genéticos estão relacionados com a susceptibilidade à doença e que a presença de história familiar positiva para hanseníase é um fator de risco para a ocorrência da doença, destaca-se a necessidade de vigilância epidemiológica dos contatos familiares.

O abandono de tratamento pode ser reflexo da dificuldade de adesão e de compreensão quanto à importância do tratamento.

Espera-se que a análise do perfil dos pacientes com recidivas de hanseníase possibilite a detecção de tendências e fatores de riscos e consequentemente propicie a





otimização das ações estratégicas para a prevenção e o controle das reincidências da hanseníase.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa foi financiada pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq), ao qual os autores agradecem o suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

- BEIGUELMAN, B. An appraisal of genetic studies in leprosy. **Acta Genet Med Gemello**, v.17, p.21-52, 1972. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1120962300011094>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/amg-acta-geneticae-medicae-et-gemellologiae-twin-research/article/an-appraisal-of-genetic-studies-on-leprosy/2B198F412BB119844E847F671D8A605D>. Acesso em: 5 mar.2021.
- BONA, S.H. *et al.* Recidivas de hanseníase em Centros de Referência de Teresina, Piauí, 2001-2008. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 24, n. 4, p. 731-738, dez. 2015. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000400015>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-962220150004000731&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 1 mar. 2021.
- CAMBRI, G.; MIRA, M. T. Genetic Susceptibility to Leprosy—From Classic Immune-Related Candidate Genes to Hypothesis-Free, Whole Genome Approaches. **Front Immunol**, Jul. 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01674>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6062607/>. Acesso em: 3 mar. 2021.
- DURÃES, S.M.B. *et al.* Estudo epidemiológico de 107 focos familiares de hanseníase no município de Duque de Caxias - Rio de Janeiro, Brasil. **An Bras Dermatol**, v.85, n.3, p.339-45, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000300007>. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n3/a07v85n3.pdf> . Acesso em: 4 mar. 2021.
- GOULART, I. M. B. *et al.* Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 35, n. 5, p. 453-460, Oct. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822002000500005> Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822002000500005&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 1 mar. 2021.



- KAIMAL, S.; THAPPA, D. M. Relapse in leprosy. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, Pondicherry, v.75, n.2, p.126-135, 2009. Disponível em: <http://www.ijdl.com/subscriberlogin.asp?rd=article.asp?issn=0378-6323;year=2009;volume=75;issue=2;spage=126;epage=135;aulast=Kaimal;type=2>. Acesso em: 2 mar. 2021.
- PREVEDELLO, F. C.; MIRA, M. T. Hanseníase: uma doença genética? **A. Bras. Dermatol.** Rio de Janeiro, v. 82, n. 5, p. 451-459, outubro de 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962007000500009>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962007000500009&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 2 mar.2021.
- ROMANHOLO, H. S. B. *et al.* Vigilância de contatos intradomiciliares de hanseníase: perspectiva do usuário em município hiperendêmico. **Rev. Bras. Enferm.**, Brasília, v. 71, n. 1, p. 163-169, Feb. 2018. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0607>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672018000100163&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 28 fev.2021.
- SILVESTRE, M. P. S. A.; LIMA, L. N. G. C. Hanseníase: considerações sobre o desenvolvimento e contribuição (institucional) de instrumento diagnóstico para vigilância epidemiológica. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeu, v. 7, n. esp, p. 93-98, dez. 2016. DOI:<http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232016000500010>. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232016000500093&lng=pt&nrm=iso . Acesso em: 1 mar.2021.
- OLIVEIRA, K. S. *et al.* Avaliação dos indicadores epidemiológicos e operacionais para a hanseníase em municípios prioritários no estado do Paraná,2001 a 2010. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 24, n. 3, p. 507-516, Sept. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742015000300016>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-962220150003000507&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 2 mar.2021.
- MOET, F. J. *et al.* Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. **J Infect Dis**, v.193, n.3, p.346-53, 2006. DOI:<https://doi.org/10.1086/499278>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/193/3/346/2191578?login=true>. Acesso em: 3 mar. 2021.
- ORSINI, M. *et al.* Estudos clínicos, imunopatológicos e eletrofisiológicos dos nervos periféricos na hanseníase. **Rev Neurocienc**, v.16, n.3, p.220-30, 2008. DOI:<https://doi.org/10.34024/rnc.2008.v16.8636>. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8636>. Acesso em: 1 mar. 2021.



VELÔSO, D. S. *et al.* Perfil Clínico Epidemiológico da Hanseníase: Uma Revisão Integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v.10, n.1, p.1429-1437, 2018. DOI: 10.25248/REAS146_2018. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/29203>. Acesso em 2 mar. 2021.



CAPÍTULO XXXII

INDICADORES E ESTRATÉGIAS PARA O CONTROLE DA TUBERCULOSE NO ESTADO DO CEARÁ

Humberto Lucca Andrade Moreira ¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, um terço da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch. Uma das maiores preocupações com respeito à tuberculose (TB) se refere ao percentual de abandono do tratamento, visto que o indivíduo não tratado adequadamente se constitui em uma fonte de infecção, contribuindo com o aumento do coeficiente de mortalidade e com a reincidência, aumentando custos e tempo de tratamento. A presente pesquisa teve como objetivo avaliar os indicadores e estratégias para o controle da tuberculose no estado do Ceará no período de 2010 a 2019 e descrever os indicadores socioeconômicos associados, analisando a efetividade dos planos de controle nacional e local, procurando interpretar o cenário epidemiológico da TB no Ceará. Para tal, foi realizado um levantamento de dados da Tuberculose no Brasil registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), com enfoque no referido estado. O controle da tuberculose impõe reflexões sobre a organização do sistema de saúde pública brasileiro. Os desafios são apresentados à reorganização de uma rede assistencial que apoie a incorporação das responsabilidades dos Programas de Controle pelos inúmeros graus do sistema de saúde. Percebe-se uma clara associação dos indicadores pesquisados com os números do recorte histórico no estado do Ceará; a baixa escolaridade se mostra como o principal fator de risco que necessita ser corrigido. Conhecimento e educação em saúde são ferramentas fundamentais e ainda pouco exploradas nos planos de contenção estaduais.

Palavras-chave: Tuberculose. Indicadores. Avaliação em Saúde. Vigilância em Saúde.

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), um terço da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch, agente etiológico da tuberculose (TB). O Brasil ocupa a 20ª posição em relação à carga da doença e a 19ª no que diz respeito à coinfeção TB/HIV. A TB consiste em uma doença





complexa e de difícil controle, figurando entre as principais causas de mortalidade por doença infecciosa ao redor do mundo, inclusive no estado do Ceará, Brasil (OMS, 2016; BRASIL, 2015; CEARÁ, 2018).

No Brasil, a TB é uma doença de notificação compulsória, prevista pelo Ministério da Saúde na Portaria nº 204/2016. Deste modo, devem ser notificadas oficialmente, através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). A informação é a ferramenta fundamental para a Vigilância Epidemiológica e, no contexto local, cabe às vigilâncias epidemiológicas municipais gerar a informação, a partir das notificações e dos casos em acompanhamento em cada unidade de saúde. Conhecer a situação dessa enfermidade é de grande relevância, visto que, a partir de tal conhecimento é possível estabelecer ações que visem o seu melhor controle epidemiológico (OLIVEIRA, 2000; ARAÚJO; SILVA, 2013; LUTGE *et al.*, 2015; BRASIL, 2015).

Durante a Assembleia Mundial de Saúde, em 2014, foi aprovada uma nova estratégia global para enfrentamento da TB, com a “Visão de um Mundo Livre da Tuberculose até 2035”. O Ministério da Saúde do Brasil, através da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (CGPNCT), criou o Plano Nacional, com a meta de conter a TB como problema de saúde pública, registrando menos de 10 casos por 100 mil habitantes até o ano de 2035. Dentro do plano se reforçou que a mitigação dos determinantes sociais da saúde e a proteção social aos mais vulneráveis são fundamentais para o cumprimento dos objetivos globais (CEARÁ, 2018).

De acordo com Boletins Epidemiológicos do estado, no Ceará, de 2008 a 2018, foram notificados 34.202 casos novos de tuberculose, média de 3.420 casos por ano. Os indicadores de monitoramento do controle da tuberculose refletem na qualidade da assistência dos serviços de saúde e do cuidado à pessoa com a doença (CEARÁ, 2019). No intuito de fortalecer estratégias e ações de vigilância da TB, a Secretaria da Saúde do Estado do Ceará/SESA, por meio do Núcleo de Vigilância Epidemiológica lançou o Plano Estadual de Vigilância e Controle da Tuberculose. O intuito é orientar as Coordenadorias Regionais de Saúde (CRES) e prestar acessória aos municípios na vigilância e monitoramento, cooperando na prevenção, no diagnóstico e no tratamento da TB (CEARÁ, 2018).





Uma das maiores preocupações com respeito à tuberculose pulmonar se refere ao percentual de abandono do tratamento, visto que o indivíduo não tratado adequadamente se constitui em uma fonte de infecção, contribuindo com o aumento do coeficiente de mortalidade e com a reincidência, aumentando custos e tempo de tratamento (CAMPINHAS, 2008; CONDE, FITERMAN, MARINA LIMA, 2011; SILVA, 2017).

A presente pesquisa teve como objetivo avaliar os indicadores e estratégias para o controle da tuberculose no estado do Ceará no período de 2010 a 2019 e descrever os indicadores socioeconômicos associados, analisando a efetividade dos planos de controle nacional e local, procurando interpretar o cenário epidemiológico da TB no Ceará.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva realizada a partir do levantamento de dados da Tuberculose no Brasil registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período de 1º de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2019, com enfoque nas taxas de abandono e cura do estado do Ceará, considerando o sexo, faixa etária e escolaridade. O processamento e a análise de dados foram realizados por medidas de frequência observada, por meio do programa TabNet.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o impacto global da tuberculose em pauta, a OMS lançou, em 2006, como um dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM), a estratégia *Stop TB* (1990 a 2015), que tinha como objetivos alcançar o acesso universal a tratamento de alta qualidade, a redução do sofrimento socioeconômico ligado a tuberculose, a proteção às populações vulneráveis e a promoção dos direitos humanos na prevenção, cuidado e controle da TB (OMS, 2006; BARREIRA, 2018).

No ano de 2014, a estratégia *Stop TB* foi sucedida pela estratégia *End TB* que trouxe uma moderna proposta de mudança no enfrentamento da doença e inclui metas claras e ambiciosas, sustentadas em três pilares, a saber: Pilar 1: Cuidados e prevenção interligados e centralizados no paciente; Pilar 2: Políticas arrojadas e sistemas de apoio e suporte aos infectados pela TB; Pilar 3: Investimentos intensificados na inovação e na



pesquisa. Cada um dos pilares apresenta intervenções fundamentais para possibilitar que todas as pessoas com TB tenham acesso ao diagnóstico, ao tratamento e à prevenção. Dentro desta proposta, a TB passou a ser compreendida como uma doença multicausal que afeta principalmente populações vulnerabilizadas por desigualdades sociais e econômicas e a elencando como exigente de uma resposta multissetorial (BARREIRA, 2018).

Inspirado e motivado por essas estratégias, o Brasil, que teve papel de destaque ao ser o principal proponente da estratégia por sua experiência com o Sistema Único de Saúde (SUS) e com a Rede Brasileira de Pesquisas em Tuberculose (Rede-TB), buscou transpor barreiras de acesso e horizontalizar o atendimento aos pacientes no Brasil, promovendo a descentralização das ações do Programa de Controle da Tuberculose (PCT) para a Atenção Primária à Saúde (APS), na tentativa de efetivar o controle da doença. A taxa de incidência de tuberculose no Brasil reduziu de 42,7, em 2001, para 34,2 casos por 100 mil habitantes, em 2014 (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Com a melhoria progressiva dos indicadores que estão associados ao coeficiente de incidência, aumento da cobertura da Estratégia Saúde da Família (ESF) e da realização do Tratamento Diretamente Observado (TDO), a cura dos pacientes diagnosticados com tuberculose se tornou uma das principais metas para redução da morbimortalidade. Apesar da queda dos coeficientes, o país possuiu elevada variabilidade entre os estados quanto a esses indicadores, implicando a necessidade de buscar estratégias específicas para cada local (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Em 2017, foi implementado o protocolo de vigilância do óbito com menção de tuberculose nas causas de morte, que tem como objetivo identificar os pontos críticos do programa de controle de TB no país, por meio das circunstâncias determinantes dos eventos do óbito. Localmente, surgem os planos estaduais de controle e vigilância da tuberculose no estado do Ceará, que tem como missão garantir aos pacientes com TB o direito à saúde, baseado nos princípios de universalidade, integralidade, equidade e com a participação da comunidade (CEARÁ, 2018).

Objetivando discutir e avaliar as taxas de cura e abandono do tratamento nos casos de tuberculose no estado do Ceará, é importante entender como se da o





tratamento da TB e os fatores associados a ele. O tratamento da TB tem como objetivo a cura e a rápida redução da transmissão da doença. Os fármacos utilizados devem, então, ser capazes de reduzir rapidamente a população bacteriana, prevenir a seleção de cepas resistentes e impedir a recidiva de doença. Embora a eficácia geral do esquema seja de até 95%, a efetividade do tratamento varia muito de acordo com alguns fatores (RABAHI *et al.*, 2017).

O Brasil foi o primeiro país do mundo a padronizar o esquema de seis meses de tratamento para a TB, através da rede pública de saúde, sendo todas as drogas utilizadas distribuídas gratuitamente. Esse esquema consiste em uma fase intensiva de dois meses com o esquema rifampicina (R); isoniazida (H); pirazinamida (Z); e etambutol (E), seguido por uma fase de manutenção de 4 meses com esquema RH (RABAHI *et al.*, 2017).

Os dados mais recorrentes nacionalmente mostram que os portadores de TB possuem como perfil epidemiológico, o sexo masculino, a idade média de 35,39 anos e a baixa escolaridade (FREITAS *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2018). Essa maior predominância de tuberculose no sexo masculino, aponta que a diferença de acometimento de TB se deve a fatores econômicos, culturais e sociais relacionados à exposição ao bacilo (SILVA, 2013).

A TB é uma doença curável em praticamente 100% dos casos se conduzido o tratamento de forma correta. A taxa de mortalidade elevada é indicativa de que o diagnóstico e o tratamento estão ocorrendo de forma tardia ou incorreta (RABAHI *et al.*, 2017).

A taxa de abandono do tratamento manteve-se elevada no período de 2012 a 2016, no estado do Ceará (CEARÁ, 2018). Esse fator se mostrou intimamente ligado a três aspectos socioeconômicos principais: faixa etária de doentes, sexo e o grau de escolaridade. Os dados encontrados no SINAN demonstram um perfil estadual cearense majoritariamente masculino (71% dos casos cadastrados), relativamente jovem (93 % dos pacientes tinha menos de 60 anos, dos quais o maior número tinha entre 20 e 39 anos) e com baixo nível de escolaridade (46% dos casos encerrados não haviam terminado o ensino fundamental) (SINAN, 2010/2019). Estes achados condizem com as médias e perfis nacionais e implica que o estado ainda tem alguns problemas crônicos





que precisam ser resolvidos para que se possam atingir os números esperados pelas estratégias vigentes.

Os problemas de adesão são responsáveis pela falha do tratamento, pelo aumento de resistência da doença e pela reinfecção. Assim, querendo a manutenção e a permanência no tratamento da tuberculose, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a adoção da estratégia *Directly Observed Treatment, Short-Course* (DOTS ou tratamento diretamente observado de curta duração), que inclui cinco elementos:

Compromisso político e apoio financeiro para a manutenção das atividades de controle da tuberculose; Identificação dos casos de tuberculose através da baciloscopia do escarro de sintomáticos respiratórios; Esquema de fármacos antituberculose padronizado e administrado através de programas de tratamento diretamente observado (TDO) pelo menos nos 2 primeiros meses de tratamento; Garantia do suprimento regular dos medicamentos antituberculose; Sistema de notificação e avaliação dos resultados do tratamento de cada paciente e do programa de controle de tuberculose como um todo (RABAHI *et al.*, 2017, p. 472).

Apesar do DOTS permitir o contato frequente do paciente com o sistema de saúde e favorecer a adesão ao tratamento, não foi possível demonstrar uma maior efetividade em comparação ao tratamento autoadministrado. Isso ocorre porque a efetividade do tratamento é ligada a vários fatores e não apenas à tomada do medicamento, dentre eles, a associação direta ao atraso no início do tratamento e o analfabetismo. Uma análise dos desfechos negativos, óbito, abandono ou falha terapêutica, aponta para associação direta com escolaridade e com histórico prévio de abandono (RABAHI *et al.*, 2017; SAN PEDRO e OLIVEIRA, 2013).

Indivíduos com histórico de abandono prévio, quando comparados aos casos novos, apresentam uma chance sete vezes maior de abandonar novamente o tratamento (SILVA, 2013). Ser do sexo masculino também mostrou associação com a menor chance de cura de tuberculose, quando se analisaram os fatores favoráveis ao abandono do tratamento da TB. Indivíduos do sexo masculino possuíam chance 1,78 maior de abandonar o tratamento, quando comparados àqueles do sexo feminino.



Diferença, essa, justificada na menor procura do serviço de saúde pelos homens, as mulheres, preocupadas mais com sua saúde, tendem a consultar esses serviços com maior frequência e dessa forma identificar a doença com maior facilidade de em estágio menos avançado. Além disso, as atividades programáticas dos serviços de saúde ainda têm suas prioridades muito restritas ao público materno-infantil, por exemplo, no planejamento familiar, na atenção clínico-ginecológica e obstétrica (SANTOS *et al.*, 2018).

Quanto aos casos de TB curados no estado do Ceará, entre os anos de 2012 a 2016, houve queda de 11,6% no percentual de cura, passando de 73,5% (2012) para 58,9% (2016). Essa queda foi atribuída a falta de informação dos dados em tempo hábil e a deficiência na qualidade do acompanhamento do tratamento (CEARÁ, 2018). Esses dados quando comparados a outras medições locais, como os do estudo realizado por Santos *et al.* (2018, p. 4), permitiram a identificação dos principais fatores associados ao desfecho do tratamento da tuberculose, por exemplo: No Rio de Janeiro, no período de 2011 a 2014:

Ser do sexo masculino, apresentar baixa escolaridade, ser preto ou pardo, ser adulto jovem, residir em área urbana, encontrar-se institucionalizado, ter o resultado do raio X de tórax suspeito, referir baciloscopia de 1ª amostra e cultura de escarro positivas, foram fatores associados a menor chance de cura. Esses dados evidenciam a relação existente entre tuberculose e condições precárias de vida.

A baixa escolaridade foi associada a menor chance de cura, reflexo de uma situação econômica e social complexa, que contribui para tornar o indivíduo suscetível ao adoecimento e a um desfecho negativo do tratamento. Demonstrando, novamente, a tuberculose como uma doença ainda associada a fatores socioeconômicos precários, principalmente nos grandes centros, os dados encontrados no SINAN sustentam essa análise quando observados por macrorregião. Demostram que quanto mais urbanizada e marginalizada a localidade, maiores são os números de casos e, consequentemente, maior é o percentual de abandono e menor o de cura quando comparados as outras regiões do estado (SANTOS *et al.*, 2018).





A falta de informação, intimamente ligada ao baixo ou insuficiente nível de escolaridade, o desconhecimento sobre a maneira como a TB é transmitida, os altos níveis de estigma e discriminação contra as pessoas com TB, também outra face do baixo conhecimento por parte da população, impedem, muitas vezes, a adesão ao tratamento e podem provocar o seu abandono (ROCHA *et al.*, 2014).

Nos dados analisados nesta pesquisa, a faixa etária de 20-39 anos também exibiu menor chance de um desfecho favorável, constatando que ser um jovem adulto é um fator de risco para abandono do tratamento. Os indivíduos nessa faixa etária constituem a maior parcela de etilistas, tabagistas e usuários de drogas ilícitas e a contribuição desses fatores para o insucesso do tratamento da TB já foi demonstrada em outros trabalhos. Esse mesmo raciocínio pode ser aplicado à condição de residente na área urbana, onde a incidência de TB é maior nas periferias, marcadas por sua vulnerabilidade social (SANTOS *et al.*, 2018).

Deve-se considerar a história socioeconômica, a idade, o estado imunológico e nutricional, o abuso no consumo de álcool, além da existência de comorbidades, em particular a Aids, como fatores de risco que estão, na grande maioria das situações, associados a uma educação falha ou incompleta. Os estados imunológico e nutricional guardam íntima relação com o risco de adoecimento e várias doenças, como diabetes, neoplasias e AIDS, podem afetar os números da tuberculose quando surgem como comorbidades que poderiam ser evitadas. No espaço urbano marginalizado, populações agrupadas em condições precárias, populações que vivem em ambientes socialmente fechados ou isolados e pessoas infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) apresentam alto potencial de manutenção da endemia de tuberculose no estado do Ceará (ROCHA *et al.*, 2014).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle da tuberculose impõe reflexões sobre a organização do sistema de saúde pública brasileiro. Neste cenário, desafios são apresentados à reorganização de uma rede assistencial que apoie a incorporação das responsabilidades do Programas de Controle pelos inúmeros graus do sistema de saúde. Quando se refere a eliminação da TB no estado do Ceará, torna-se necessário a priorização no incentivo à participação da





sociedade em políticas públicas que combatam a causa social da doença. A questão de existir uma doença que causa exclusão social ainda presente na sociedade atual, reflete os desafios crônicos que precisam ser enfrentados. Dentre eles, os de cunho sociocultural, como a redução da desigualdade, melhoria dos sistemas de ensino público e o combate ativo ao machismo ainda presente são os que mais se destacam.

Como há diversas dificuldades no controle da TB, recomenda-se que o tratamento seja feito com um diálogo com as comunidades e com um programa de educação voltado a ela. Entretanto, localmente, o acesso aos serviços de saúde pública está vinculado à condição socioeconômica da população e do local onde residem. Desta forma, é preciso que pacientes com TB que vivem em regiões menos desenvolvidas sejam aptos a não ter que enfrentar barreiras no acesso aos serviços de saúde, gerando uma diminuição os índices de abandono do tratamento e um aumento nos de cura.

A construção de melhores indicadores do tratamento da TB necessita da melhoria dos aspectos estruturais e organizacionais do SUS na esfera nacional. Já na esfera estadual, uma democratização de conhecimento científico, um combate ativo aos modelos sociais ultrapassado e a superação das lacunas do Sistema de Saúde, por meio do empoderamento intelectual da população são objetivos fundamentais a serem desenvolvidos.

Portanto, percebe-se uma clara associação dos indicadores pesquisados com os números do recorte histórico no estado do Ceará, a baixa escolaridade se mostra como o principal fator de risco que necessita ser corrigido. Ainda fruto de um processo de construção social que privilegia as elites urbanas e marginaliza grande parte da população residente do estado, esse fator se mostra fundamental na manutenção dos altos números de casos de TB e principalmente no elevado percentual de abandono. Conhecimento e educação em saúde são ferramentas fundamentais e ainda pouco exploradas nos planos de contenção estaduais.

Forte reflexo desse indicador também pode ser encontrado quando observa-se a faixa etária mais afetada pela Tb, jovens adultos , que não só são a força econômica que está sendo enfraquecida , mas também são o reflexo desses baixos níveis de educação formal que cria ,ao não educar as comunidades, um ciclo em que precariza a principal força motriz financeira e a expõem a fatores de risco, tanto econômicos , com





uma menor remuneração aos trabalhos que não exigem um alto grau de formação, quanto habitacionais, quando implica na marginalização e na não disponibilidade de locais de moradia que tenham as condições adequadas para frear a contaminação por TB.

Ademais, ainda é perceptível que em uma cultura ainda muito machista enraizada, principalmente no nordeste brasileiro, outro fator de risco é justamente ser do sexo masculino, os dados apontam os maiores números de abandono a esse corte social. Sendo isso, um reflexo muito visível de uma cultura que ainda prega pela necessidade de ser “Cabra Macho”, impactando negativamente, dessa forma, na procura pelos serviços hospitalares, que quando são procurados normalmente já encontram o paciente em uma situação mais grave, e na adesão ao tratamento, que ganha status de não necessário e de sinal de fraqueza.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, M. M. P.; SILVA, C. G. A importância do sistema de informação de agravos de notificação - SINAN para a vigilância epidemiológica do Piauí. **Revista Interdisciplinar Ciências e Saúde**, v. 2, n. 3, p. 25-29, 2013.
- BARREIRA, D. Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 27, n. 1, e00100009, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222018000100900&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 28 fev. 2021. Epub 15-Fev-2018. DOI: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742018000100009>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, 2011.
- _____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Tuberculose: guia de vigilância epidemiológica**. Brasília: Funasa, 2002.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.





- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Avaliação da Gestão do Programa Nacional de Controle da Tuberculose**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília [DF]: Ministério da Saúde, 2011a.
- CEARÁ. **Boletim epidemiológico Tuberculose**. Fortaleza: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, 2019.
- _____. Secretaria da Saúde do Estado. **Plano Estadual de Vigilância e Controle da Tuberculose / Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. – Fortaleza**: Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, 2018. 47 p. il.
- FREITAS, W. M. T. de M. *et al.* Perfil clínico-epidemiológico de pacientes portadores de tuberculose atendidos em uma unidade municipal de saúde de Belém, Estado do Pará, **Brasil. Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua, v. 7, n. 2, p. 45-50, jun. 2016. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232016000200045&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 09 mar. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232016000200005>
- LUTGE, E. E. *et al.* Incentives and enablers to improve adherence in tuberculosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 9, p. 1-51, 2015.
- OLIVEIRA, M. R. F. de. Fontes de informação complementares para a vigilância epidemiológica de doenças de notificação compulsória. **Inf. Epidemiol. Sus**, Brasília, v. 9, n. 2, p. 65, jun. 2000. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16732000000200001&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 04 jan. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S0104-16732000000200001>.
- RABAH, M. F. *et al.* Tratamento da tuberculose. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 472-486, Dec. 2017. Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132017000600472&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 09 Mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000388>
- ROCHA, A. L. da C., BRANCO, C. A. C., PROCÓPIO, M. J., HIJJAR, M. A., PORTO, O. M. Determinantes sociais, econômicos e culturais das doenças. **Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço** [online]. 7th ed. rev. and enl. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014, 340 p.
- SAN PEDRO A., OLIVEIRA R. M. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. **Rev Panam Salud Publica**. 2013;33(4):294–301.



- SANTOS, J. N. dos *et al.* Fatores associados à cura no tratamento da tuberculose no estado do Rio de Janeiro, 2011-2014. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 27, n. 3, e2017464, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222018000300313&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 09 mar. 2021. Epub 22-Out-2018. DOI: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742018000300015>.
- SILVA, R. dos S. **Análise espacial e distribuição do abandono do tratamento dos casos de Tuberculose na cidade do Rio de Janeiro**. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde, Rio de Janeiro, 2017.
- SILVA, C. C. A. V. da; ANDRADE, M. S.; CARDOSO, M. D. Fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose em indivíduos acompanhados em unidades de saúde de referência na cidade do Recife, Estado de Pernambuco, Brasil, entre 2005 e 2010. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 22, n. 1, p. 77-85, mar. 2013. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742013000100008&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 09 mar. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742013000100008>
- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2018 Dec 2]. **Global tuberculosis report 2018**. [Adobe Acrobat document, 265p.]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>



CAPÍTULO XXXIII

LEPTOSPIROSE CANINA NO CONTEXTO BRASILEIRO

Giovana Nogueira Brito ¹
Maria Fernanda Santos Silva ¹
Dálila Ferrão da Silva ¹
Natalie Bertelis Merlini ²
Paulo Fernandes Marcusso ³

¹ Graduanda do curso de Medicina Veterinária. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM

² Professora da Universidade Paranaense - UNIPAR, Campus Umuarama

³ Professor Adjunto de Clínica Médica de Animais de Companhia. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri – UFVJM

RESUMO

A leptospirose é uma doença infectocontagiosa, causada por infecção com sorovares patogênicos do gênero *Leptospira*. Sua transmissão é decorrente do contato direto da bactéria com mucosas e pele lesionada ou íntegra, ou por contato indireto através do ambiente contaminado. É uma zoonose de grande importância mundial, sendo considerada endêmica no Brasil principalmente em épocas das chuvas. Os cães assim como os roedores são considerados portadores da doença, visto que os roedores possuem uma importância maior pois podem eliminar o agente no ambiente durante toda sua vida. Esse artigo tem como propósito fazer uma revisão sobre os pontos importantes da leptospirose canina, abordando sua etiologia, epidemiologia, patogenia, manifestação clínica, diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Cães. Roedores. Zoonose. *Leptospira*.

1. INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma zoonose infectocontagiosa de importância mundial, sendo considerada endêmica em países subtropicais e tropicais (DREYFUS et al., 2016). Sua ocorrência se dá pela presença da bactéria do gênero *Leptospira*, que contém 22 espécies e mais de 300 sorotipos descritos, e podem acometer os animais domésticos, silvestres e o ser humano (FIGUEIREDO et al., 2001).

Foi descrita pela primeira vez em 1880, por Larrey e posteriormente em 1889, onde o alemão Adolfo Weil descreveu minuciosamente a Leptospirose humana, após observá-la em quatro pacientes. Os primeiros estudos sobre a leptospirose no Brasil





foram realizados por McDowel em 1917, no estado do Pará (PA). Em seguida, Aragão observou a *Leptospira icterohaemorrhagiae* em *Rattus norvegicus* no estado do Rio de Janeiro (RJ) (CLAZER et al., 2015).

No Brasil, a leptospirose possui um caráter sazonal e constitui um sério problema de saúde pública (FIGUEIREDO et al., 2001). Os fatores fundamentais para ocorrência dessa enfermidade aqui no Brasil estão ligados a fatores socioeconômicos, falta de saneamento básico e o crescimento desordenado de comunidades. Antigamente era considerada uma doença do meio rural e hoje atinge cada vez mais a área urbana (VASCONCELOS et al., 2012).

A sua transmissão acontece de forma acidental, através do contato direto com a urina, sangue, órgãos e tecidos de animais infectados pela *Leptospira*, ou pela exposição indireta do contato com o solo ou água contaminados com fluidos dos animais (CLAZER et al., 2015). A penetração da bactéria no hospedeiro acontece através da pele íntegra, escarificada, ou pelas mucosas (PELISSARI et al., 2011). Os animais que são considerados reservatório da doença, como é o caso dos cães e dos roedores, a *leptospira* se localiza nos túbulos renais onde serão eliminadas pela urina por um longo período. Os roedores são bastantes citados como principal meio de transmissão da doença, mas, devido à proximidade dos cães com os humanos ele também acaba apresentando um grande risco para população (OLIVEIRA, 2010).

Em cães a manifestação clínica vai desde uma infecção subclínica, até mesmo as formas mais graves com alto grau de mortalidade. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliografia sobre a leptospirose canina, suas manifestações clínicas nos animais e humanos, diagnóstico e tratamento.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Etiologia da doença

De acordo com estudos realizados o agente etiológico da leptospirose é uma bactéria pertencente à ordem Spirochaetales, da família Leptospiraceae, gênero *Leptospira* que compreendem duas espécies, a *Leptospira interrogans* e a *Leptospira biflexa*. Tendo em vista que *Leptospira interrogans* é considerada como patogênica,





enquanto a *Leptospira biflexa* são cepas não patogênicas, saprofíticas isoladas no ambiente (CLAZER et al., 2015).

Dentro dessas classificações de cepas patogênicas e saprófitas, foram identificados mais de 260 sorovares entre a *L. interrogans* e mais de 60 sorovares entre a *L. biflexa*. A classificação das espécies baseia-se no uso quantitativo de hibridação DNA-DNA para categorizar cepas dentro de cada espécie (SIMÕES et al., 2016). As principais espécies da leptospirose canina são a *L. canicola* e *L. bataviae*. O cão também pode se tornar um hospedeiro acidental de outras espécies, como *L. grippityphosa*, *L. pomona*, *L. icterohaemorrhagiae* e *L. bratislava* (JASZCZERSKI, 2005).

São consideradas bactérias gram negativas, aeróbias, catalase positivas, oxidase negativas, possuem formato helicoidal, do tipo móvel, apresentam flagelos periplasmáticos, que se movimentam por rotação. Seu tamanho varia de 0,1 a 0,15 µm de espessura por 6,0 a 12,0 µm de comprimento, com extremidades em forma de ganchos encurvados, permitindo a mobilidade das leptospiros em ambiente aquoso ou até mesmo gelatinoso (CASTRO et al., 2010).

Apresentam crescimento favorável em ambientes com pH (7,2-7,6), temperatura de 28°C a 30 °C e umidade. A bactéria possui membrana citoplasmática e parede celular envolvida por um envelope externo que é composto por proteínas, lipídeos e lipopolissacarídeos. A camada externa compreende grande parte dos seus fatores de virulência, que em condições desfavoráveis de temperatura, pH ou umidade essa camada se desorganiza levando a destruição da bactéria (CASTRO et al., 2010).

2.2. Epidemiologia

A leptospirose é uma enfermidade de importância mundial, sua ocorrência é mais elevada nas regiões tropicais e subtropicais, que possuem características sazonais, coincidindo com a estação chuvosa do ano. Sua apresentação está diretamente relacionada às questões de níveis socioeconômico e estruturas sanitárias (CLAZER et al., 2015).

No Brasil, a leptospirose é uma doença endêmica com elevado risco à saúde pública. A doença é encontrada geralmente em lugares onde o saneamento básico é precário, proporcionando uma maior exposição do agente com a população humana,





cães e os roedores. No geral são locais às margens de córregos, esgotos a céu aberto, ou expostos a enchentes (CASTRO et al., 2010).

Apesar dos cães serem descritos como reservatório para leptospirose humana, sabemos que os roedores são os principais reservatórios nos diversos ambientes, urbano ou rural. O que acaba facilitando ainda mais a sua transmissão, principalmente nos lugares que possuem poucas estruturas, como nos centros urbanos com o crescimento desordenado, e são lugares que muitas das vezes não possuem um saneamento básico adequado (ARAÚJO, 2011).

2.3. Transmissão e patogenicidade

Os cães assim como os roedores e o homem são infectados através do contato direto com sangue, urina e tecido de animais contaminados, ou de forma indireta por meio de água, solo ou alimentos contaminados. A maior fonte de infecção da leptospirose são os roedores, além de manter o agente por muito tempo ele o dissemina por meio da urina no meio ambiente. As espécies de roedores de maior importância são: o *Rattus norvegicus*, *Rattus rattus* e *Mus musculus*. (HAGIWARA et al., 2004).

Após penetração ativa da leptospira na pele íntegra, lesionada ou nas mucosas, a bactéria se multiplica rapidamente no sangue, na linfa e nos órgãos parenquimatosos do animal infectado. Essa multiplicação bacteriana causa no animal um quadro conhecido como leptospiremia (CLAZER et al., 2015).

Entre o sétimo e décimo dia do início da infecção, o animal começa a eliminar a bactéria por meio das suas imunoglobulinas (GUSMÃO et al., 2016). Entretanto a leptospira pode permanecer em órgãos onde os anticorpos não conseguem ter acesso facilmente, como o bulbo ocular, levando ao quadro de uveíte. As bactérias alojadas nos túbulos renais vão ser eliminadas na urina dos cães durante meses, enquanto que nos roedores podem ser por toda vida (SCHMITT & JORGENS, 2011).

A presença da leptospira no rim pode levar desde um pequeno infiltrado inflamatório até extensas lesões, como, necrose celular, atrofia tubular e hemorragia renal (SIMÕES et al., 2016). O animal pode apresentar quadro de vasculite devido a multiplicação bacteriana no endotélio dos vasos, além de hemorragias pulmonares e cardíaca, necrose focal no parênquima hepático e lesão hepática (GUSMÃO et al., 2016).





Os cães normalmente apresentam a síndrome ictero-hemorrágica quando são infectados pelo sorovar *icterohaemorrhagiae*. Resultando em comprometimento hepático e renal, nesses casos o animal apresenta manifestações clínicas de icterícia e hemorragias. Quando a infecção se dá pelo sorovar *canicola* o animal apresentará comprometimento renal acompanhado de uremia, no início da infecção ela ser inaparente e ao decorrer do tempo levar a uma piora clínica (SIMÕES et al., 2016).

2.4. Manifestação clínica

Nos cães os sinais clínicos são bastante variados, vai dependem do ambiente que o animal vive, do seu estado imunológico, idade e o grau de patogenicidade do sorovar (CASTRO et al., 2010).

As formas de apresentação da doença são: Hiperagudas, aguda ou crônicas. Na hiperaguda, a leptospiremia é intensa, seguindo para um quadro de choque, culminando com a morte súbita. Enquanto na aguda o animal pode apresentar quadros de hipertermia, vômito, anorexia, desidratação, poliúria, polidipsia, dificuldade de se movimentar, diarreia, halitose, úlceras bucais, dor abdominal, icterícia, petéquias e hemorragias, a morte do animal ocorre por falência renal e hepática (GENOVEZ, 2015).

Em quadros crônicos de leptospirose canina o animal pode tornar-se portador da doença de forma assintomática ou não apresentar sinais clínicos aparentes. Algumas alterações hepáticas e renais podem surgir como consequência da infecção (CASTRO et al., 2010).

A leptospirose nos humanos se manifesta de forma leve, moderada, severa ou fatal. Os sinais clínicos no início da infecção são bastante inespecíficos, podendo ser confundido com outras enfermidades que são bastante comuns no Brasil, como a gripe e a dengue. Os sinais clínicos geralmente são hipertermia, mal estar, dores musculares, olhos vermelhos, tosse, dor de cabeça, diarreia, náuseas, calafrios e desidratação. Em casos mais graves o paciente pode apresentar insuficiência hepática acompanhado por uma icterícia e algumas manifestações hemorrágicas, com evolução para o coma e morte (GENOVEZ, 2015).





2.5. Diagnóstico

A confirmação da leptospirose canina é realizada através de exames laboratoriais, mas vale ressaltar a importância de coletar todas informações clínicas epidemiológicas para ajudar na confirmação do diagnóstico. No hemograma alterações como leucocitose, anemia e trombocitopenia são descritas. (SIMÕES et al., 2016).

No bioquímico é possível identificar o aumento nos níveis das enzimas hepáticas, alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA), é possível observar também o aumento sérico da ureia e creatinina, sendo um indicado de azotemia. Outras alterações bioquímicas que podem ocorrer é a hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, hipocalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiponatremia (ETTINGER & FELDMAN, 2004).

Na urinálise densidade urinária baixa, proteinúria, bilirrubinúria, presença de cilindros, elevação de leucócitos e eritrócitos são achados relatados (GUSMÃO et al., 2016).

O teste de aglutinação microscópica (MAT) é considerado pela Organização Mundial de Saúde Animal como método sorológico padrão para diagnóstico, devido a sua praticidade, rapidez de execução, baixo custo e baixo risco de infecção para o operador. É utilizado antígenos vivos juntamente com o soro teste, caso haja anticorpos no soro, ocorre a aglutinação que poderá ser visualizada pelo aglomerado de leptospiras. Esta técnica apresentar elevada sensibilidade e especificidade (OLIVEIRA, 2010).

A técnica de reação de cadeia de polimerase (PCR) é um método utilizado para identificação dos sorotipos de *leptospira* em amostras de urina, sangue, tecidos e líquido. O PCR é uma técnica que vem sendo utilizada de forma crescente no diagnóstico de leptospirose devido a sua especificidade e sensibilidade (OLIVEIRA, 2010). A técnica baseia-se na amplificação exponencial *in vitro* de regiões específicas do DNA em um curto espaço de tempo (ANZAI, 2006). O PCR auxilia no diagnóstico precoce quando comparada com outros métodos já utilizados, entretanto é uma técnica que necessita de um maior investimento, além de não conseguir identificar o sorovar. Embora isto não seja impedimento para a realização do tratamento adequado, a identificação do sorovar tem grande importância epidemiológica e na saúde pública (SILVA et al., 2020).





O exame direto realizado através do microscópio de campo escuro não é recomendado como diagnóstico isolado, devido à dificuldade de diferenciar a *leptospira* de outras bactérias que podem estar presente na urina ou soro do animal (OLIVEIRA, 2010).

O método de cultura pode ser realizado depois da manifestação do paciente, mas não é um exame muito realizado por ser caro, demorado, requer inoculação prolongada e possui baixa sensibilidade (OLIVEIRA, 2010).

No humano o diagnóstico não é obtido facilmente, por conta da sua manifestação clínica ser bem inespecífica e parecida com outras enfermidades. Para avaliação inicial, deveriam ser solicitados os seguintes exames: Hemograma, bioquímico (Uréia, creatinina, bilirrubina, TGO, TGP, GGT, FA, CPK, Na⁺ e K⁺), radiografia do tórax e sorologia para Leptospirose (BRASIL, 2009).

2.6. Tratamento e profilaxia

O tratamento da leptospirose canina está relacionado com a gravidade da infecção e os sinais clínicos que o animal esteja apresentando, basicamente o tratamento inicia com a terapia suporte, a administração da fluidoterapia no animal (HAGIWARA et al., 2004).

Após terapia suporte é necessário iniciar a antibioticoterapia, com intuito de eliminar a bactéria. Existem vários antibióticos que podem ser utilizados nesses casos, como: penicilina, ampicilina, amoxicilina, doxiciclina e macrolídeos (MARIANI et al., 2015). Dentre essa gama de antibiótico, a amoxicilina e a ampicilina possuem um ótimo efeito, mas não conseguem eliminar de forma eficiente as bactérias presentes nos túbulos renais, com isso o animal continua sendo portador da doença. Diferente dessas duas moléculas a doxiciclina é a droga de escolha, pois possui maior efetividade na eliminação do agente (CASTRO et al., 2010). Em casos de anemia severa é necessário realizar a transfusão sanguínea no animal (SCHMITT & JORGENS, 2011).

Uma das medidas preventivas para leptospirose canina é a vacinação dos animais, diminuindo assim a prevalência da doença e evitando propagação, visto que os cães são portadores durante meses quando infectados (OLIVEIRA, 2010). A vacina foi desenvolvida para responder a sorogrupos patogênicos circulantes conhecidos nas





diferentes áreas geográficas. A dose inicial nos filhotes é a partir de 8 semanas de idade ou mais, a segunda dose é dada 2–4 semanas depois. Nos animais adultos é realizada duas doses com intervalo de 2-4 semanas, a recomendação de revacinação é anual para ambos os casos (DAY et al., 2016).

As principais medidas de profilaxia e controle da leptospirose estão ligadas às medidas sanitárias, como: controle de roedores, retirada de fonte de líquidos em ambientes que a população possui acesso, restrição de lugares que podem ocorrer enchentes, destino apropriado do lixo e armazenamento adequado dos alimentos (HAGIWARA et al., 2004).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leptospirose é uma zoonose de extrema importância para os seres humanos e animais. Para eliminação do agente do meio ambiente é necessário que a população tome algumas medidas preventivas a fim de diminuir a disseminação da doença. A vacinação nos cães é uma medida de controle, visto que eles são reservatórios da doença e quando infectados podem eliminar o agente pela urina. Outras medidas sanitárias importantes são o controle dos roedores, limpeza adequada do ambiente, eliminação adequada do lixo, remoção de água em lugares de acesso a população, evitar de passear com os animais em ambientes externos em épocas de chuvas, essas são medidas que podem reduzir a probabilidade de infecção.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, W.N. **Aspectos epidemiológicos da leptospirose no Brasil, 2000 a 2009 e a avaliação do conhecimento e das atitudes sobre a doença em uma favela na cidade de Salvador, Bahia.** Tese (Doutorado Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa). Salvador: Fundação Instituto Oswaldo Cruz; 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia Leptospirose: Diagnóstico e Manejo Clínico/Ministério da Saúde, Secretaria e Vigilância em Saúde, 2009.
- CASTRO, J. R.; SALABERRY, S. R. S.; NETO, A. B. C.; ÁVILA, D. F.; SOUZA, M. A.; RIBEIRO, A. M. C. L. Leptospirose canina - Revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 31, Ed. 136, Art. 919, 2010.





- CLAZER, M.; RODRIGUES, G. V.; ARAÚJO, L.; LOPES, K. F. C.; ZANIOLO, M. M.; GERBASI, A. R. V.; GONÇALVES, D. D. Leptospirose e seu aspecto ocupacional: revisão de literatura. **Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR**, Umuarama, v. 18, n. 3, p. 191-198, jul./set. 2015.
- DAY, M. J.; HORZINEK, M. C.; SCHULTZ, R. D.; SQUIRES, R. A. Diretrizes para a vacinação de cães e gatos, compiladas pelo grupo de diretrizes de vacinação (vgg) da associação veterinária mundial de pequenos animais (wsava). **Journal of Small Animal Practice**, Vol 57, January 2016.
- DREYFUS, A.; DYAL, J. W.; PEARSON, R.; et al. Leptospira Seroprevalence and Risk Factors in Health Centre Patients in Hoima District, Western Uganda. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 8, p. 1-14, 2016. doi: 10.1371/journal.pntd.0004858.
- ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. Doenças Bacterianas In: Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do cão e do gato. 5.ed. **Guanaba Koogan**: Rio de Janeiro, 2004, p.418-419.
- FIGUEIREDO, C. M. et al. Leptospirose humana no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: uma abordagem geográfica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 4, p. 331-338, 2001.
- GENOVEZ, M. E. Leptospirose CRMV-SP. **Serie zoonoses**. São Paulo, 2015.
- GUSMÃO, B. S.; BARBOSA, G. F.; CARVALHO, L. C. J. T.; SOUZA, F. B. Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais da leptospirose canina. **Alm. Med. Vet. Zoo.**, v. 2, p. 9-15, 2016.
- HAGIWARA, M. K.; LUSTOSA, M.; KOGIKA, M. M. Leptospirose canina. **Vet News**, v. XI, n. 67, p. 7-8, 2004.
- JASZCZERSKI, D. C. F. S. **Cinética da resposta imune humoral em cães imunizados com Leptospira interrogans SOROVARES icterohaemorrhagiae, canicola, pomona E grippotyphosa**. Universidade federal do paraná setor de ciências agrárias, Curitiba, 2005.
- MARIANI, O. M.; CIARLINI, P. C.; STUPAK, E. C.; HONSHO, C. S.; BARROS, J. C.; ALEXANDRE, N. A. Tratamento da leptospirose canina: uma revisão sistemática. **Revista investigação medicina veterinária**, v.14, p.31-37, 2015.
- OLIVEIRA, S. T. **Leptospirose canina: dados clínicos laboratoriais e terapêuticos em cães naturalmente infectados**. Tese (Doutorado) – Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.





- PELISSARI, D. M.; ELKHOURY, A. N. S. M.; ARSKY, M. L. N. S.; NUNES, M. L. Revisão sistemática dos fatores associados à leptospirose no Brasil, 2000-2009. **Epidemiol Serv Saúde**. 2011;20(4):565-74.
- PIRES, F. A. O.; CORRÊA, F. G. Relevância e alcance dos protocolos de vacinação em cães. Estudo de caso da incidência de doenças infecciosas em cães no hvu-unicep: cinomose, parvovirose e leptospirose. **Revista Científica De Medicina veterinária**, issn 1679-7353 ano xvii, número 34, 2020.
- SCHMITT, C. I.; JORGENS, E. N. Leptospirose em cães: uma revisão bibliográfica. **Seminário interinstitucional de ensino, pesquisa e extensão**, Rio Grande do Sul, 2011.
- SIMÕES, L. S.; SASAHARA, T. H. C.; FAVARON, P. O.; MIGLINO, M. A. Leptospirose: Revisão. **Pubvet**, Maringá, v. 10, n. 2, p. 138-146, 2016.
- VASCONCELOS, C. H. et al. Fatores ambientais e socioeconômicos relacionados à distribuição de casos de leptospirose no Estado de Pernambuco, Brasil, 2001–2009. **Caderno de Saúde Coletiva**, v. 20, n. 1, p. 49-56, 2012.



CAPÍTULO XXXIV

MELIOIDOSE PULMONAR: UM IMPORTANTE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PNEUMONIA

Paulo Victor Magalhães Bezerra ¹

Melissa Fiuza Saboya ¹

Natália Ponte Fernandes ¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A melioidose pulmonar é uma infecção típica de países tropicais e subtropicais que é causada pela bactéria gram-negativa *Burkholderia pseudomallei*. Notou-se, nos últimos anos, uma maior distribuição global da doença, principalmente no Brasil, país em que a melioidose é endêmica desde o ano de 2003. O objetivo desse trabalho foi conhecer as características clínico-epidemiológicas da melioidose pulmonar e ressaltar a importância dessa infecção ser considerada no diagnóstico diferencial da pneumonia adquirida na comunidade. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através da busca por artigos científicos nas bases de dados EMBASE, MEDLINE e *Web of Science* através do uso de descritores. Após serem aplicados os critérios de inclusão e de exclusão, 18 artigos foram selecionados para compor esta revisão. A maioria desses artigos mencionou inalação, ingestão e inoculação percutânea como os principais modos de contágio. Ademais, diabetes mellitus tipo 2, alcoolismo, tabagismo, doença renal e contato regular com solo configuram fatores de risco importantes para melioidose. Em relação às manifestações clínicas, a melioidose pulmonar causa, principalmente, febre, prostração, dispneia, dor pleurítica, tosse, calafrios, falta de ar e pode evoluir para choque séptico, hipóxia e morte. Por ter apresentações variáveis, a infecção pode se camuflar, imitando, muitas vezes, pneumonia adquirida na comunidade por germes típicos. Ademais, os achados radiográficos podem variar de infiltração e consolidação alveolar, quando o pulmão é o foco primário, até lesões nodulares difusas, irregulares e pequenas, frutos da disseminação hematogênica. Formação de abscessos associados a processos cavitários também são muito comuns.

Palavras-chave: Melioidose pulmonar. *Burkholderia pseudomallei*. Epidemiologia. Diagnóstico diferencial. Brasil.





1. INTRODUÇÃO

A melioidose é uma doença causada pela bactéria gram-negativa *Burkholderia pseudomallei*, sendo típica de países tropicais e subtropicais (VIRK; MUKHOPADHYAY; WIERSINGA, 2020). Entretanto, de acordo com KO *et al.* (2013), ela pode ser reconhecida em diversos países do mundo a depender de suas condições climáticas e ambientais.

Nesse contexto, essa infecção vem sendo diagnosticada de forma cada vez mais comum em países da América, como o Brasil, particularmente no nordeste do país (BENOIT *et al.*, 2015). Segundo Wiersinga, Currie e Peacock (2012) e Virk, Mukhopadhyay e Wiersinga (2020), uma maior distribuição global da doença está sendo detectada devido a uma melhoria nas condições de diagnóstico, ao maior conhecimento dos profissionais da saúde sobre a patologia, ao aumento do número de viajantes e às mudanças climáticas ao redor do mundo.

De acordo com Virk, Mukhopadhyay e Wiersinga (2020), nos últimos dez anos, a melioidose continuou a se expandir globalmente. Somente em 2019, a estimativa mundial de casos foi de 84,3 a cada 100.000 habitantes. Diante disso, notou-se que essa infecção vem se manifestando de maneira mais frequente do que outras doenças tropicais reconhecidas como negligenciadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Amostras de solo de alguns países da América do Sul, incluindo o Brasil, revelaram a presença de *B. pseudomallei* no ambiente. Trinta e sete casos, entre os anos de 1962 e 2015, foram relatados no Brasil, na Colômbia, na Venezuela e no Equador, com 67% deles em território brasileiro, sendo o estado do Ceará responsável por 91% dos casos notificados do país (BENOIT *et al.*, 2015).

Segundo Brilhante *et al.* (2012), a melioidose tornou-se uma doença emergente no Brasil desde 2003, quando foi notificado, pela primeira vez, um surto no estado do Ceará. A sua detecção foi realizada, de início, no município de Tejuçuoca, em que ocorreu, concomitantemente, o acometimento de quatro irmãos, com o óbito de três deles por falência múltipla de órgãos (VOLPE-CHAVES *et al.*, 2019). A repercussão social foi tamanha que os casos foram encaminhados para as autoridades sanitárias de Fortaleza, capital do Ceará (BRILHANTE *et al.*, 2012).



As principais formas de transmissão da melioidose são inoculação cutânea, inalação e ingestão. Existem outras maneiras de contrai-la, no entanto são menos comuns (BENOIT *et al.*, 2015). Alguns fatores de risco estão relacionados ao contágio por *B. pseudomallei*, são eles: ter contato cotidiano com solo e água, ser portador de diabetes mellitus tipo 2 ou de alguma doença pulmonar crônica, fazer uso excessivo de álcool ou ser imunodeprimido devido a medicamentos (BURIVONG *et al.*, 2012).

Quanto às manifestações clínicas, essa enfermidade tem achados multifacetados, sendo característica por afetar diversos órgãos, o que lhe fez ter o apelido de “grande mimetizadora”. Entretanto, apesar das diversas formas de se expressar no hospedeiro, a manifestação pulmonar é a mais comum, a qual ocorre, geralmente, como pneumonia adquirida na comunidade (KUNG *et al.*, 2011).

Os objetivos desse trabalho foram apresentar os aspectos clínico-epidemiológicos que sugerem a infecção pulmonar pela *Burkholderia pseudomallei* e ressaltar a importância de os profissionais de saúde considerarem a melioidose como diagnóstico diferencial de pneumonia adquirida na comunidade.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho configura-se em uma pesquisa bibliográfica a partir da qual foi desenvolvido este capítulo em formato de revisão narrativa de literatura que, segundo Rother *et al.* (2007), consiste em uma interpretação e análise crítica pessoal do autor acerca da literatura já publicada em livros e artigos de revistas eletrônicas ou físicas.

As bases de dados utilizadas para a busca de artigos científicoa foram: EMBASE, MEDLINE (via PubMed) e *Web of Science* (via Portal Periódicos Capes – acesso CAFE). Os descritores, obtidos nas plataformas DeCS e MeSH, utilizados na busca foram: *Burkholderia pseudomallei*; Melioidose; Epidemiologia; Pneumonia; Diagnóstico diferencial; Diagnóstico Clínico; Infecção por *Burkholderia pseudomallei*; Diagnóstico; Brasil e os respectivos termos em inglês, e suas combinações.

Foram utilizados como critérios de inclusão: artigos publicados de 2011 a 2021, em inglês, português ou espanhol; artigos originais ou de revisão que tratassem do tema abordado. Foram excluídos da seleção: artigos em idiomas diferentes dos anteriormente

citados, trabalhos publicados em desacordo com o período pré-estabelecido e artigos que não contemplavam ou que tangenciavam o tema estudado.

Inicialmente, os artigos foram selecionados baseados nos critérios de inclusão, de exclusão e na leitura dos títulos, resultando na eleição de 50 trabalhos. Dentre esses, 21 foram excluídos por terem uma perspectiva diferente da buscada na pergunta de pesquisa dessa revisão de literatura, restando 29. Em uma última etapa, refinou-se, ainda mais, a seleção, por meio das leituras dos artigos na íntegra. Em conclusão, 18 artigos foram nomeados como alicerces para a redação desse trabalho, por estarem, de fato, em acordo com os propósitos da pesquisa.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Vias de contágio e características epidemiológicas

A bactéria *Burkholderia pseudomallei* é encontrada principalmente em solos rasos, de 10 a 45 centímetros de profundidade, predominando em áreas tropicais e subtropicais, como Austrália e Ásia, as quais são considerados locais endêmicos. Esse patógeno tem a capacidade de sobreviver em ambientes hostis, como água destilada, solo pobre em nutrientes e áreas desérticas (VIRK; MUKHOPADHYAY; WIERSINGA, 2020; MOHANTY *et al.*, 2016).

Segundo BENOIT *et al.* (2015), as principais vias de contágio são a inalação, a ingestão e a inoculação percutânea. As duas primeiras ocorrem, principalmente, durante a estação chuvosa, uma vez que a água é um importante veículo de transmissão do patógeno. Além disso, é durante esse período que ocorre uma maior contaminação de rios e lençóis freáticos e um maior espalhamento de aerossóis, contribuindo para que essas vias de contágio sejam mais predominantes durante essa estação (VIRK; MUKHOPADHYAY; WIERSINGA, 2020). Confirmando-se isso, tem-se o estudo de Mohanty *et al.* (2016), o qual indica que 75% a 81% dos casos de melioidose ocorrem durante a estação chuvosa. Os tufões e as tempestades também aumentam a incidência da doença em áreas endêmicas (VIRK; MUKHOPADHYAY; WIERSINGA, 2020). A transmissão por ingestão também é particularmente relevante em locais endêmicos



onde a água potável não é tratada com cloro, independentemente do período climático. (CHAKRAVORTY; HEATH, 2019)

Já o contágio por inoculação percutânea ocorre, em geral, por meio do contato direto com o solo, em que há feridas abertas ou lesões na pele do indivíduo, facilitando a penetração da bactéria no organismo humano (WIERSINGA; CURRIE; PEACOCK, 2012). Além desses, existem outros modos de transmissão, entretanto são mais raros, como a via vertical, o aleitamento materno e a via sexual. (CHAKRAVORTY; HEATH, 2019)

De acordo com Currie (2015), o aquecimento global é um fator que está aumentando a taxa de incidência da melioidose no mundo, uma vez que ele pode estar ocasionando uma expansão dos limites endêmicos dessa infecção. Ademais, a maior disseminação da melioidose em áreas não-endêmicas pode estar ocorrendo devido ao aumento da interação entre seres humanos de nações diferentes.

Nesse sentido, pesquisas indicaram que a melioidose tem um crescente número de casos esporádicos sendo reportados na América do Sul e na América Central (CHAKRAVORTY; HEATH, 2019). Tal dado inclui o Brasil, no qual a incidência da infecção está sendo cada vez maior, principalmente na região Nordeste. Um estudo aponta que esse aumento do número de casos está ocorrendo devido a um maior conhecimento dos profissionais quanto à sintomatologia e à epidemiologia da melioidose, bem como a uma melhoria nos testes de diagnóstico (WIERSINGA; CURRIE; PEACOCK, 2012). O crescente número de casos, atrelado às condições ambientais dessa área, sugere a endemidade da doença nessa região. (BENOIT *et al.*, 2015).

Nesse contexto, segundo Brilhante *et al.* (2012), alguns municípios do estado do Ceará, no Brasil, têm como clima característico o semiárido, o tropical ou o subtropical, bem como possuem solos argilosos e rasos. Dessa forma, uma parte do território cearense possui características típicas de locais do mundo onde a melioidose é endêmica.

Quanto à epidemiologia da doença, apesar de poder se manifestar em todas as faixas etárias e em pessoas de qualquer sexo, ela é mais frequente em indivíduos entre 40 a 60 anos do gênero masculino. A preponderância da infecção em homens está relacionada, possivelmente, à maior exposição deles a determinadas atividades (KINGSLEY *et al.*, 2016). O contexto brasileiro não destoa desse dado, já que o Brasil,





principalmente alguns estados do Nordeste, como o Ceará, têm mostrado casos cada vez mais característicos que confirmam a endemidade nessa área (BENOIT *et al.*, 2015).

3.2. Fatores de risco e resposta do hospedeiro

O contágio e a manifestação da melioidose são mais frequentes em pessoas suscetíveis a determinados fatores de risco. Segundo Wiersinga, Currie e Peacock (2012) e Kingsley *et al.* (2016), diabetes mellitus tipo 2 (DM), ingestão excessiva de álcool, doença renal crônica, transplantes renais, doença pulmonar, talassemia, imunossupressão por medicamentos, distúrbios hematológicos, contato regular com solo e água, câncer e tabagismo são fatores que contribuem para o risco de contração da *Burkholderia pseudomallei*.

A DM é considerada um fator de risco porque o aprimoramento da adesão e do potencial de invasão da *B. pseudomallei* têm sido relacionados com os níveis de glicose presentes no hospedeiro (VIRK; MUKHOPADHYAY; WIERSINGA, 2020). Segundo Kung *et al.* (2011), existe a hipótese de que os indivíduos portadores de DM, ou seja, que possuem uma deficiência no controle de açúcar, podem ter a atividade neutrofílica, a quimiotaxia, a fagocitose e a apoptose prejudicadas, explicando-se a maior suscetibilidade desses indivíduos ao contágio de melioidose.

Já a ingestão de álcool é considerada um fator contribuinte para a manifestação da melioidose pelo fato de ocorrer uma invasão intracelular bacteriana maior quando o hospedeiro é exposto de forma excessiva a essa substância. Isso acontece porque há uma alteração das citocinas do organismo humano, fornecendo um meio propício para a colonização da *B. pseudomallei* em tecidos pulmonares, por exemplo (VIRK; MUKHOPADHYAY; WIERSINGA, 2020).

A imunossupressão está estritamente relacionada ao uso rotineiro de glicocorticoides, já que esses medicamentos são responsáveis por suprimir o sistema imunológico do paciente (WIERSINGA; CURRIE; PEACOCK, 2012). No entanto, segundo Jabbar, Han e Gagan (2013), curiosamente, pessoas portadoras de HIV/AIDS não mostraram ter qualquer relação com a manifestação e o contágio de melioidose.





Pessoas com atividades ocupacionais que ficam regularmente expostas a solo e água, como agricultores, construtores e trabalhadores rurais, constituem o grupo de maior risco para a infecção por *B. pseudomallei* (CHAKRAVORTY; HEATH, 2019). Além disso, indivíduos com atividades recreativas, turistas, soldados e imigrantes que residiram ou viajaram para locais endêmicos também constituem um grupo de risco para melioidose (MOHANTY *et al.*, 2016).

3.3. Melioidose pneumônica: manifestações clínicas e suspeição diagnóstica

O espectro clínico da melioidose vai desde lesões cutâneas localizadas, sem manifestações sistêmicas, até pneumonia severa ou sepse e morte. Essas apresentações clínicas variáveis são decorrentes da bactéria deter uma notável variedade de fatores intrínsecos de virulência e ampla resistência antimicrobiana, o que contribui para sua alta mortalidade. Os pulmões podem ser o foco principal da melioidose ou podem fazer parte da disseminação hematogênica em pacientes com septicemia aguda. Dessa forma, a infecção respiratória por *B. pseudomallei* acaba por simular outras entidades clínicas, tais como: carcinoma broncogênico, pneumonia estafilocócica ou tuberculose (VIRK; MUKHOPADHYAY; WIERSINGA, 2020; KO *et al.*, 2013).

Em adultos, o envolvimento pulmonar é a infecção mais comum, responsável por mais de 50% dos casos, enquanto que, na população pediátrica, a pneumonia apresenta-se em, aproximadamente, 20% dos infectados (CHAKRAVORTY; HEATH, 2019). A pneumonia melioide tem um espectro que vai desde importante choque séptico com mortalidade acima de 90%, até um leve quadro pneumônico indiferenciado, com baixa mortalidade (CURRIE, 2015). Porém, de maneira mais frequente, sua evolução é rápida, com choque séptico e morte sendo desfechos comuns (MEUMANN *et al.*, 2012). Ainda, a manifestação clínica da melioidose pode ser classificada como aguda, subaguda, crônica ou subclínica, sendo os dois primeiros subtipos, muitas vezes, confundidos com pneumonia adquirida na comunidade típica, enquanto a crônica é diagnosticada erroneamente como tuberculose (BURIVONG *et al.*, 2012).

Em relação aos sintomas do quadro agudo, o paciente pode manifestar achados inerentes à pneumonia como pirexia, calafrios, tosse produtiva, hemoptise, dor pleurítica e dispneia, com mortalidade variando de 6% a 25%. Caso haja septicemia





associada, como acontece em 20% dos casos, febre alta, prostração, cefaleia intensa e dores musculares podem se manifestar no cenário clínico, bem como múltiplos abscessos em diversos órgãos, aumentando a mortalidade para uma faixa de 49% a 84% (CHAKRAVORTY; HEATH, 2019; BURIVONG *et al.*, 2012). No estudo quantitativo de Kung *et al.* (2011), 15 pacientes com melioidose pulmonar foram analisados no pronto socorro de um hospital. Destes, 60% tiveram choque na chegada, 40% tiveram diminuição da frequência respiratória, 40% tiveram aumento da frequência cardíaca, 46,7% apresentavam cavidade pulmonar, 13,3% tiveram derrame pleural, e 20% apresentavam estado confusional.

A forma subaguda ocorre em semanas ou meses, e a progressão é relativamente média. Os sintomas mais leves incluem febre baixa ou intermitente, dor pleurítica, tosse, escarro com sangue e perda de peso. O choque séptico é infrequente nessa fase (BURIVONG *et al.*, 2012).

Segundo KO *et al.* (2013), o envolvimento pleural da melioidose geralmente se manifesta como derrame parapneumônico em 5 a 15% dos casos. Pneumotórax também pode ocorrer como consequência de rupturas, advindas dos processos cavitários. Além disso, o derrame pleural é uma manifestação torácica associada a abscessos viscerais. Menos de 1% dos pacientes com melioidose apresenta pericardite supurativa, com ou sem infecção pulmonar contígua.

No que concerne aos achados laboratoriais em pacientes com melioidose pulmonar, Mohanty *et al.* (2016) explana acerca de hipoalbuminemia, anemia e hiperglicemia. Leucocitose e proteína C reativa aumentada, além da presença marcante de neutrófilos também são características citadas (SAVAJ *et al.*, 2020; SUBBALAXMI *et al.*, 2011).

Diante do exposto acima, é digno de nota ressaltar que *B. pseudomallei* é uma causa importante de pneumonia severa e deve ser considerada como diagnóstico diferencial para infecções adquiridas na comunidade. Além disso, ela pode manifestar-se com intensa indisposição, associada à febre e à prostração, por vezes com poucos achados clínicos sugestivos de um foco infeccioso (MEUMANN *et al.*, 2012).

Volpe-Chaves *et al.* (2019) ilustra o caso de um pedreiro de 42 anos que vivia na zona rural de Mato Grosso do Sul, no Brasil, o qual foi internado com tosse, dispneia,





mialgia, dor abdominal difusa, enterorragia, febre, emagrecimento, comportamento desorientado e desidratação. A ausculta pulmonar revelou murmúrio vesicular, roncos e a presença de estertores crepitantes basais em hemitórax esquerdo. O abdômen estava distendido e dolorido devido à hepatomegalia e havia edema de membros inferiores. Os resultados da gasometria arterial indicaram alcalose respiratória com hipoxemia. Os médicos logo suspeitaram de pneumonia adquirida na comunidade, instituindo tratamento empírico padrão, porém o paciente não apresentou melhora, evoluindo com complicações respiratórias. Posteriormente, o diagnóstico correto foi feito pelo descobrimento do patógeno *B. pseudomallei*. Nesse sentido, o caso referido levantou questionamentos acerca de os médicos estarem atentos ao diagnóstico diferencial dessa infecção bacteriana em relação a infecções comuns da comunidade, principalmente em áreas como o Brasil, país em que a melioidose pode se camuflar, imitando diversas doenças, principalmente a pneumonia adquirida na comunidade.

Mohanty *et al.* (2016) relataram o caso de um homem que deu entrada no pronto-socorro com um histórico de febre alta persistente, tosse intermitente, expectoração, um inchaço progressivamente crescente na parede torácica posterior esquerda, dor torácica pleurítica à direita e falta de ar. Ele tinha aumento do apetite e perda progressiva de peso, abscesso extra-torácico piogênico na região infra escapular esquerda e a ausculta de tórax revelou sons respiratórios diminuídos na base direita e área com crepitações inspiratórias. Antibióticos de amplo espectro foram dados a ele, principalmente porque os médicos suspeitavam de pneumonia adquirida na comunidade. No entanto, o paciente continuou com picos de febre, apresentou piora e perdeu muito peso, até que *B. pseudomallei* foi encontrada na cultura de aspirado de pus. Assim, observou-se uma disseminação generalizada para o pulmão (pneumonia) e tecido subcutâneo (abscesso), que permaneceu não diagnosticada por muito tempo e progrediu ao envolvimento pleural crônico, uma vez que os médicos não consideraram melioidose como diagnóstico diferencial desde o início.

Jabbar, Han e Gagan (2013) explanam em seu trabalho uma mulher de 70 anos, transplantada renal, foi internada com histórico de febre por 3 dias, tosse produtiva e calafrios. Após o início do tratamento incorreto para pneumonia adquirida na comunidade, a paciente continuou piorando. Quatro dias após a internação hospitalar,





ela apresentou febre, desenvolveu angústia respiratória, e tornou-se hipotensiva, quadro atribuído a choque séptico. A paciente apenas conseguiu se recuperar porque *B. pseudomallei* foi encontrada a tempo no líquido pleural.

Kung *et al.* (2011) descrevem um estudo quantitativo com 15 pacientes que tinham melioidose pulmonar, porém chegaram ao pronto socorro de um hospital com sintomas que não tinham causa conhecida. Por isso, os médicos ministraram para 12 deles antibioticoterapia de amplo espectro, e apenas para 3 deles foram introduzidos antibióticos que fariam efeito contra *B. pseudomallei*. No fim, 10 pacientes vieram a óbito (80%) porque o tempo de espera para o crescimento da cultura da bactéria foi o suficiente para os sintomas deles avançarem até que a morte foi inevitável. Assim, inferiu-se que se os médicos tivessem considerado melioidose pulmonar desde a entrada dos pacientes no pronto socorro, os antibióticos corretos poderiam ter sido ministrados, e a morte da maioria dos doentes evitada.

Savaj *et al.* (2020) demonstram um homem de 67 anos, o qual foi admitido no hospital com febre alta e falta de ar que perdurava por dois dias. Ele estava taquipneico, hipotenso e hipóxico. Os médicos logo suspeitaram de pneumonia adquirida na comunidade e começaram a tratar o paciente. No entanto, a dispneia piorou e foi necessário suporte ventilatório mecânico. Enquanto o paciente piorava, conseguiu-se isolar *B. pseudomallei* em uma cultura e iniciou-se o tratamento, mas o quadro de hipóxia se agravou e o paciente veio a óbito. Portanto, esse relato de caso demonstrou, mais uma vez, a importância de os profissionais da área médica considerarem melioidose como diagnóstico diferencial de pneumonia adquirida na comunidade, uma vez que a espera por cultura de *B. pseudomallei* positiva, muitas vezes, demanda certo tempo e a introdução de antibioticoterapia incorreta pode resultar em piora dos sintomas ou até em morte dos pacientes.

Por fim, Macedo *et al.* (2012) alertam para um caso de coinfecção de melioidose com dengue, no qual um caminhoneiro de 28 anos, residente em Pacoti, no Ceará, apresentava febre noturna diária, tosse seca persistente, mal-estar e hiporexia por 7 dias, até o tratamento para pneumonia adquirida na comunidade típica ser iniciado. Porém, sem os médicos considerarem a melioidose como diagnóstico diferencial, o paciente não melhorou, e o tratamento empírico para tuberculose foi ministrado. Após





isso, o homem recebeu medicação para sepse fúngica, mas nenhum tratamento surtia o efeito desejado. Assim, o paciente seguiu degenerando, o que pode ser explicado pelo início da infecção por dengue quatro dias antes de sua morte. Durante essa piora, o paciente apresentou vômitos, febre contínua, icterícia, diaforese, dispneia grave, taquicardia, distensão abdominal, hepatomegalia e edema em membros inferiores. O caminhoneiro apresentava sintomas de melioidose, com febre prolongada e envolvimento pulmonar. Esse paciente veio a óbito na Unidade de Terapia de Intensiva (UTI), o que demonstra a importância dos médicos, dos países endêmicos para dengue e melioidose, atentarem-se para a coinfeção das duas doenças.

3.4. Características radiográficas

Do ponto de vista da imagem radiográfica, as alterações vistas nos pacientes com melioidose pulmonar variam de acordo com a apresentação da doença (KO *et al.*, 2013). No acometimento pulmonar secundário à disseminação hematogênica da sepse, a aparência mais comum da radiografia é a de lesões nodulares difusas, irregulares e pequenas. Essas lesões crescem e coalescem, gerando injúrias maiores e promovendo cavitações, as quais podem romper, cursando com pneumotórax ou formação de fístula bronco-pleural em poucos dias. Consolidações lobares, segmentadas e não segmentadas, podem ser vistas, tipicamente, quando há envolvimento dos lobos superiores. Devido à progressão rápida, pode haver a formação de abscessos associados a processos cavitários (KO *et al.*, 2013; BURIVONG *et al.*, 2012).

Por outro lado, na melioidose pneumônica aguda, não septicêmica, o padrão radiográfico comum é semelhante, com infiltração e consolidação alveolar. Geralmente, nessa apresentação, as injúrias iniciam na parte superior dos lobos, podendo espalhar-se para outros lobos na forma de nódulo ou de densidade irregular. A rápida progressão da doença também pode resultar na formação de abscessos e cavitações, tal como na forma septicêmica. No que concerne aos processos cavitários, pequenas cavidades (2,5cm) geralmente têm paredes finas sem níveis hidroaéreos, enquanto que cavidades muito grandes (4cm), normalmente, têm paredes espessas e níveis hidroaéreos presentes. (BURIVONG *et al.*, 2012).





Apresentações subagudas e crônicas, usualmente, simulam tuberculose, com envolvimento de lobo superior (até 95% dos casos), infiltrado alveolar difuso com cavitação ou lesões fibroreticulares. O envolvimento multilobar pode ocorrer em 30% dos pacientes e a linfadenopatia hilar é rara (VIRK; MUKHOPADHYAY; WIERSINGA, 2020; MEUMANN *et al.*, 2012). Também é interessante pontuar que no relato de caso Truong *et al.* (2015), uma paciente, de 70 anos, saudável, apresentando febre, calafrios, perda de peso e com história de tabagismo, apresentou uma radiografia de tórax com opacidade supra-hilar esquerda relativa à massa pulmonar. Após abordagem diagnóstica, descobriu-se que se tratava de infecção pulmonar por *B. pseudomallei*. Portanto, uma característica marcante neste caso reside no fato da afecção pulmonar ter se apresentado como uma massa pulmonar hilar não cavitária, que mimetizava, do ponto de vista radiográfico, um carcinoma pulmonar.

Derrame pleural ou empiema podem ocorrer, ambos nas duas formas da doença, aguda ou crônica (VIRK; MUKHOPADHYAY; WIERSINGA, 2020). No Brasil, o primeiro caso de melioidose na região Centro-Oeste, particularmente, no estado do Mato Grosso do Sul, apresentou-se como um caso de pneumonia adquirida na comunidade com empiema torácico e sepse (VOLPE-CHAVES *et al.*, 2019). O comprometimento pleural da melioidose, geralmente, ocorre em associação com a consolidação do lobo inferior e se manifesta como derrame parapneumônico em uma minoria dos casos (KO *et al.*, 2013).

Embora bastante incomum, o envolvimento pericárdico pode ser visto com formas agudas, subagudas e crônicas da doença (BURIVONG *et al.*, 2012). Os casos que apresentam pericardite supurativa, relacionada ou não à doença pulmonar contígua, abrigam características de imagem que mimetizam pericardite tuberculosa (KO *et al.*, 2013).

O diagnóstico diferencial de melioidose septicêmica aguda, que se apresenta como múltiplos nódulos ou consolidações multilobares, inclui algumas causas, tais como: bacterianas agudas, particularmente de infecção estafilocócica, infecção fúngica pulmonar e embolia séptica pulmonar. Melioidose subaguda ou crônica, com progressão mais lenta na forma crônica, manifesta-se como consolidação pulmonar focal, linfadenopatia, derrame pleural, derrame pericárdico e focos de destruição óssea,





achados radiológicos que simulam aqueles comumente vistos na pneumonia adquirida na comunidade e na tuberculose (KO *et al.*, 2013).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão mostra, do ponto de vista clínico-epidemiológico, a relevância que a melioidose tem no contexto das doenças tropicais adquiridas na comunidade, não só no Brasil, mas também no mundo. Por tratar-se de uma moléstia com múltiplos contextos clínicos e não fazer parte, rotineiramente, da suspeição diagnóstica na prática médica, diversos casos são, equivocadamente, diagnosticados como outras enfermidades. Infelizmente, em vista da apresentação clínica, muitas vezes, rápida e severa, muitos pacientes declinam o seu estado de saúde, por vezes, chegando ao óbito.

As características ambientais e climáticas do Brasil, associadas aos relatos de caso já reportados no país sugerem que a melioidose é uma infecção endêmica e que deve ser considerada, especialmente, no contexto das manifestações pulmonares, que são, ao mesmo tempo, as mais prevalentes, e as que mais geram erros diagnósticos por parte das equipes de saúde. Portanto, é de suma importância a difusão dos conhecimentos acerca da melioidose, desde a graduação dos estudantes de medicina, incluindo e discutindo a doença em seus múltiplos cenários.

REFERÊNCIAS

- BENOIT, Tina J. *et al.* A review of melioidosis cases in the Americas. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 93, n. 6, p. 1134-1139, 2015.
- BRILHANTE, Raimunda SN *et al.* Clinical-epidemiological features of 13 cases of melioidosis in Brazil. **Journal of clinical microbiology**, v. 50, n. 10, p. 3349-3352, 2012.
- BURIVONG, Wanaporn *et al.* Thoracic radiologic manifestations of melioidosis. **Current problems in diagnostic radiology**, v. 41, n. 6, p. 199-209, 2012.
- CHAKRAVORTY, Arindam; HEATH, Christopher H. Melioidosis: an updated review. **Australian journal of general practice**, v. 48, n. 5, p. 327-332, 2019.
- CURRIE, Bart J. Melioidosis: evolving concepts in epidemiology, pathogenesis, and treatment. In: **Seminars in respiratory and critical care medicine**. Thieme Medical Publishers, 2015. p. 111-125.





- JABBAR, Z.; HAN, T. M.; GAGAN, F. Expect the unexpected: pleuro-pulmonary melioidosis in a renal transplant recipient. **Transplant Infectious Disease**, v. 15, n. 1, p. E40-E43, 2013.
- KINGSLEY, Paul Vijay *et al.* Pitfalls and optimal approaches to diagnose melioidosis. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 9, n. 6, p. 515-524, 2016.
- KO, Sheung-Fat *et al.* Imaging spectrum of thoracic melioidosis. **Journal of thoracic imaging**, v. 28, n. 3, p. W43-W48, 2013.
- KUNG, Chia-Te *et al.* Acute melioid community-acquired pneumonia. **International journal of infectious diseases**, v. 15, n. 9, p. e627-e630, 2011.
- MACEDO, Rafael Nogueira *et al.* Severe coinfection of melioidosis and dengue fever in Northeastern Brazil: first case report. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 1, p. 132-133, 2012
- MEUMANN, Ella M. *et al.* Clinical features and epidemiology of melioidosis pneumonia: results from a 21-year study and review of the literature. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 3, p. 362-369, 2012.
- MOHANTY, Srujana *et al.* A case of systemic melioidosis: unravelling the etiology of chronic unexplained fever with multiple presentations. **Advances in Respiratory Medicine**, v. 84, n. 2, p. 121-125, 2016.
- ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paulista de enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007.
- SAVAJ, Pratik *et al.* Melioidosis in Gujarat: a neglected tropical disease. **Tropical Doctor**, v. 50, n. 4, p. 373-375, 2020.
- SUBBALAXMI, Malladi VS *et al.* Burkholderia pseudomallei: an uncommon cause of bacteraemic pneumonia in A diabetic. **Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences**, v. 53, n. 3, p. 185, 2011.
- TRUONG, Kimberly K. *et al.* Case of a lung mass due to melioidosis in Mexico. **The American journal of case reports**, v. 16, p. 272, 2015.
- VIRK, Harjeet Singh; MUKHOPADHYAY, Chiranjay; WIERSINGA, W. Joost. Melioidosis: a neglected cause of community-acquired pneumonia. In: **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**. Thieme Medical Publishers, 2020. p. 496-508.
- VOLPE-CHAVES, Cláudia Elizabeth *et al.* Melioidosis, an emerging infectious disease in the Midwest Brazil: A case report. **Medicine**, v. 98, n. 16, 2019.
- WIERSINGA, W. Joost; CURRIE, Bart J.; PEACOCK, Sharon J. Melioidosis. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 11, p. 1035-1044, 2012.





CAPÍTULO XXXV

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA HANSENÍASE NO CEARÁ E SEUS IMPACTOS SOCIAIS

Davi César Gama Maia ¹
Sandy Evelyn Porto Dutra ¹
Antônia Lívia de Sousa Moreira ¹
Elton Rodrigues Santos ¹
Paulo de Matos Brito Carneiro ¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará - UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará - UECE

RESUMO

A hanseníase, popularmente conhecida como lepra, é uma doença infecciosa causada por bacilos do gênero *Mycobacterium*, os quais causam alterações na pele e em nervos periféricos, resultando em perda da capacidade motora e sensorial e deformidades. A presente pesquisa teve como objetivo realizar um levantamento sobre o perfil epidemiológico da hanseníase no estado do Ceará, com enfoque no tipo de infecção e apresentações clínicas, faixa etária e determinantes socioeconômicos, bem como seus impactos na sociedade (físicos, psicológicos e econômicos), considerando o risco da doença acarretar no desenvolvimento de deficiência física. Em 2018 no Ceará, foram identificados 1.691 novos casos de hanseníase, com taxa de detecção de 18,63/100.000 habitantes, configurando um padrão de risco para os habitantes do estado. A média de pacientes infectados com a forma multibacilar foi de 63,6%, o que indica que há pessoas transmitindo ativamente a doença, contribuindo para o aumento da morbidade. As desigualdades sociais determinam a persistência e os obstáculos para o controle das Doenças Tropicais Negligenciadas, a exemplo da hanseníase, ocasionando uma maior vulnerabilidade e risco para o desenvolvimento destas doenças. Levando em consideração o grande estigma presente na população relacionado a essa mazela, torna-se evidente a importância de uma prática clínica voltada não somente à doença, mas ao compartilhamento de informações sobre a hanseníase e ao conhecimento das comorbidades recorrentes com esta infecção.

Palavras-chave: Hanseníase. Epidemiologia. Ceará. Brasil.

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase, popularmente conhecida como lepra, é uma doença infecciosa causada por bacilos do gênero *Mycobacterium* (*M. leprae* e *M. lepromatosis*), as quais



causam alterações na pele e em nervos periféricos, resultando em perda da capacidade motora e sensorial e deformidades (BHANDARI *et al.*, 2021; LEITE; LIMA; GONÇALVES, 2011). Esta doença é a principal causa de deficiência física associada a diferentes condições socioeconômicas e é uma doença de alta infectividade, mas baixa patogenicidade com períodos de incubação variando de 7 meses a 10 anos, caracterizando-se como uma condição de grande preocupação para a comunidade médica (BHANDARI *et al.*, 2021; QUEIRÓS *et al.*, 2016).

Mesmo com o desenvolvimento do tratamento poliquimioterápico (PQT), a hanseníase persiste como um problema de saúde pública de relevância. Segundo relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2019, em 2018 foram registrados 208.641 novos casos de hanseníase, destes 28.660 foram brasileiros, representando 93% de todos os casos das Américas e no Ceará foram registrados 23.622 de 2008 a 2019 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Em 2018, foram identificados 1.691 novos casos de hanseníase no Ceará, com taxa de detecção de 18,63/100.000 habitantes, configurando um padrão de risco para os habitantes do estado. No período de 2008 a 2019, foi possível perceber uma redução no número de novos casos tanto em adultos quanto em crianças, porém a taxa de detecção continua alta. Além disso, o perfil dos pacientes mudou: agora o diagnóstico está sendo feito mais tardiamente, com aumento dos casos de Grau de Incapacidade Física (GIF) 2, passando de 7,8% para 11,7% em 2019. Também, foi observado um aumento no número de fichas de notificação sem o preenchimento do GIF, proporcionando inconformidades nos relatórios e boletins epidemiológicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Dessa forma, esta pesquisa teve como objetivo realizar um levantamento acerca do perfil epidemiológico da hanseníase no estado do Ceará, com enfoque no tipo de infecção e apresentações clínicas, faixa etária e determinantes socioeconômicos, bem como seus impactos na sociedade (físicos, psicológicos e econômicos), considerando o risco da doença acarretar no desenvolvimento de deficiência física.





2. METODOLOGIA

Este trabalho é resultante de uma pesquisa bibliográfica em que foram utilizadas as bases de dados MEDLINE e Portal CAPES para a busca de artigos científicos relacionados ao perfil epidemiológico da hanseníase no estado do Ceará. Foram utilizando os descritores “*leprosy*”, “*Ceará*”, “*Brazil*”, “*Age Distribution*”, “*Socioeconomic Factors*” e “*Hanseníase*” e suas combinações, a partir das quais foram selecionados, inicialmente através dos títulos, 36 artigos. Após leitura dos resumos foram então incluídos, nesta pesquisa, 20 artigos publicados entre os anos de 2011 e 2021. Também, foram utilizados os Boletins Epidemiológicos sobre a Hanseníase de 2020 e 2021 disponibilizados pelo Ministério da Saúde do Brasil e os dados de 2019 sobre a hanseníase disponibilizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Infecção multibacilar, paucibacilar e apresentações clínicas

No estudo de Queirós e colaboradores (2016), foi possível detectar que pacientes que apresentam a forma multibacilar (MB), ou seja, mais que 5 lesões na pele, da doença têm um maior risco de desenvolver deficiência física em relação a forma paucibacilar (PB). Também, foi constatado que pacientes com a apresentação dimórfica tanto no diagnóstico quanto na alta apresentam maior risco de incapacidade física do que as demais apresentações clínicas. Santos e colaboradores (2020) corroboram com esses dados ao notificarem que pacientes com hanseníase MB progridem em um tempo menor para DF do que os com PB, porém o risco se iguala após o tratamento, evidenciando a necessidade de um acompanhamento contínuo desse paciente. Srinivas e colaboradores (2019), apontaram que pacientes MB têm 9 vezes mais chance de apresentarem DF em relação aos PB no momento do diagnóstico.

No Ceará, segundo o Boletim Epidemiológico disponibilizado pelo Ministério da Saúde (2020), a média de pacientes infectados com a forma MB foi de 63,6% (15.850) entre 2008 e 2019 e em 2019 representa 67,1% dos casos, o que indica que há pessoas transmitindo ativamente a doença, aumentando sua morbidade, fato este que é apoiado pelo aumento de pacientes com GIF 2 nos últimos anos. Além disso, a



apresentação clínica mais comum no estado é a dimorfa (38,5% dos casos de 2019), representando um terço de todos os pacientes com a doença de Hansen, que, como observado por Queirós e colaboradores (2016), também aumenta a morbidade da doença.

3.2. Distribuição da doença segundo a idade

Segundo o Ministério da Saúde, entre 2012 e 2016, 151.764 novos casos de hanseníase foram notificados, contando com uma taxa de detecção igual a 14,97/100.000 habitantes, enquanto a taxa de detecção de casos em indivíduos de 0 a 14 anos foi de 4,5/100.000 habitantes. Tal condição classifica o País como tendo elevada endemicidade, ficando atrás, somente da Índia em números de casos absolutos (SOUZA *et al.*, 2018). Nesse sentido, ressalta-se que a distribuição da doença no País ocorre de forma heterogênea, tendo a região Nordeste como o principal centro endêmico da doença.

A transmissão da hanseníase no Ceará vem afirmando-se como um dos principais problemas de saúde, tendo em vista os casos ainda persistentes da doença no território. No Ceará, entre o período de 2015 a 2019 foram notificados 8.378 casos novos da doença (ROBERTO; RODRIGUES, 2021). Nesse sentido, a taxa de detecção representa um importante indicador das ações de controle e combate à doença e, embora tenha ocorrido significativa redução na taxa de detecção, a média de casos ainda persiste elevada, acometendo indivíduos em todas as faixa-etárias, sobretudo a população mais idosa, o que configura um preocupante aspecto epidemiológico.

Em um estudo realizado por pesquisadores da Universidade Federal do Ceará (UFC), no Hospital Universitário Walter Cantídio, foi identificada que a média de idade de indivíduos acometidos pela doença foi de 45,2 anos, variando de 4 a 89 anos. Também pôde ser observado um desvio padrão (DP) de 17,8 anos e uma mediana equivalente a 47 anos. Nesse contexto, a faixa etária mais comprometida foi de 45 anos (QUEIRÓS *et al.*, 2016).

Ao longo dos últimos anos têm-se observado um comportamento que evidencia a vulnerabilidade de alguns municípios cearenses quanto ao controle da enfermidade,





uma vez que o coeficiente de detecção em menores de 15 anos de idade indica a alta capacidade de transmissão (ROBERTO; RODRIGUES, 2021).

Entre 2018 e 2019, cerca de 3250 casos novos da doença foram notificados no Ceará e 128 correspondem a grupo juvenil com menos de 15 anos. Concomitante a isso, ressalta-se que houve redução na taxa de detecção da hanseníase entre os menores de 15 anos de 4,4/100.000 para 2,8/100.000 habitantes.

Vale destacar que esta doença causa prejuízos diversos tanto para os indivíduos mais jovens quanto para os idosos. Nas crianças e adolescentes, o grande potencial incapacitante da hanseníase quando não tratada previamente pode causar deformações que influenciam nas suas vidas escolares, em que uma baixa autoestima e a discriminação pelos colegas que ocorre muitas vezes podem prejudicar seu desempenho e sua socialização (DE SOUSA *et al*, 2019).

Embora a doença tenha capacidade de acometer diversas faixas etárias, a diminuição do número de casos em crianças e adolescentes destaca-se como prioridade da Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação (CGHDE) da Secretaria de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde (MS), visto que a manifestação da doença no intervalo de 0 a 14 anos indica insuficiência das ações de rastreio, combate e prevenção da doença, fato que destaca a elevada endemicidade no estado do Ceará (ROBERTO; RODRIGUES, 2021).

Em análise dos dados referente ao número de casos entre 2015 e 2019, nota-se que 59,1% dos casos de hanseníase notificados são do gênero masculino e o intervalo de idade mais afetado foi de 50 a 64 anos. Nesse sentido, a média da distribuição por idade fica por volta de 50,8, apresentando uma moda de 52 anos junto a um intervalo de 0 a 93 anos (ROBERTO; RODRIGUES, 2021).

A população idosa brasileira, em 2016 alcançou uma proporção de 9,9%, com projeção de crescimento para 18,62% em 2030. frente a esse quadro de envelhecimento populacional, destacam-se questões como gastos com a saúde pública e os recursos monetários, o que torna urgente a necessidade de elaboração e da implementação de estratégias para que o processo de envelhecimento ocorra com a preservação da capacidade funcional e com a redução da evolução e impacto da doença. Nesse aspecto,





estudos indicam que no idoso a hanseníase tem aumentado consideravelmente, embora a doença tenha diminuído nos últimos anos (FARIAS *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o processo natural que acompanha o envelhecimento é marcado por mudanças funcionais, psicossociais e transformações biológicas que aumentam os riscos de desenvolver determinadas doenças. Nisso, diante do processo de transição demográfica do Brasil, torna-se cada vez mais justificável a urgência de se compreender como a hanseníase afeta a população mais idosa (SOUZA *et al.*, 2020).

Do ponto de vista fisiopatológico, a hanseníase em pessoas idosas apresenta um caráter ainda mais preocupante em comparação as demais faixa-etárias, visto que esse grupo é afetado na maior parte dos casos por formas multibacilares da doença, o que consiste em maior risco para desenvolver deficiências físicas (SOUZA *et al.*, 2020). Nesse sentido, os pacientes multibacilares têm o dobro da possibilidade de desenvolver deficiências físicas em relação aos pacientes paucibacilares, pois os pacientes multibacilares têm elevada carga bacilar no organismo e os bacilos agem por mais tempo nos nervos, gerando problemas neuronais e levando às deficiências (SANTOS *et al.*, 2020).

A imunossenescência é considerada um fator de risco para o desenvolvimento da hanseníase e para o surgimento das formas mais graves no idoso. Fisiologicamente, entre as principais alterações que ocorrem com o processo de envelhecimento há uma redução significativa na produção de citocinas IL2 e IL12 e diminuição considerável de TLR1/2, que são elementos importantes para dar início a reação de defesa contra *Mycobacterium leprae*, causador da hanseníase (FARIAS *et al.*, 2020). Além disso, os idosos apresentam pouco conhecimento sobre a doença e sofrem com o acesso precário aos serviços de saúde que, em muitas situações, torna esses pacientes invisíveis (SOUZA *et al.*, 2020). Não obstante, observa-se que a hanseníase na população idosa apresenta ainda mais desafios em relação aos cuidados, devido às características inerentes à pessoa idosa. Tais circunstâncias contribuem para o agravamento do quadro clínico, repercutindo muitas vezes no abandono do tratamento (FARIAS *et al.*, 2020).

A quantidade total de novos casos de hanseníase tem diminuindo ao longo dos últimos anos. Porém, no Ceará a incidência da doença na população de 0 a 14 anos ainda persiste. Além disso, mesmo que a quantidade total de idosos com a doença tenha



decaído no País, o Ceará continua sendo hiperendêmico no que diz respeito à população sexagenária, o que demanda ações efetivas e de empoderamento da atenção básica no diagnóstico precoce e tratamento dos casos de hanseníase (FARIAS *et al.*, 2020).

3.3. Determinantes socioeconômicos

É fundamental conhecer e compreender os determinantes que propiciam o início ou a recidiva da hanseníase no Estado do Ceará, para assim, poder desenvolver métodos eficazes de controle da doença. A procura desses fatores que agem como determinantes para o progresso da hanseníase tem sido gradativamente essencial para o entendimento da sua distribuição espacial heterogênea (DORNELS; SOUZA; LUNA, 2019).

Ao longo dos anos a epidemiologia social, área responsável pelo estudo da distribuição social e os determinantes sociais de saúde, tem se sobressaído e tem agregado ferramentas novas de análise. Os determinantes essenciais de saúde, ao nível populacional, estão relacionados a fatores sociais, econômicos e ambientais (GRACIE *et al.*, 2017)

No Estado do Ceará, nos anos de 2018 e 2019, foram notificados 3.253 casos de hanseníase. Dentre alguns dados apresentados no Boletim Epidemiológico, pode se perceber que em 2018 a Superintendência Regional (SR) do Cariri apresentava 25,9% na taxa detecção de novos casos por 100 mil habitantes, já em 2019 esse número caiu para 16,9% por 100 mil habitantes, fazendo com que a SR do Cariri não fosse mais classificada como “muito alta” e recebesse a classificação de “alta”. O contrário ocorreu com a SR Sertão Central, que teve seu coeficiente aumentado de 17,8% para 23,1% por 100 mil habitantes, sendo caracterizada como área de coeficiente de detecção de novos casos “muito alto” (ROBERTO; RODRIGUES, 2021).

O coeficiente de detecção torna-se importante devido ao fato de ser fundamental para analisar a performance e eficácia das medidas de controle adotadas. Por meio dessa taxa pode-se estimar os resultados obtidos com os programas e ações criadas pelo governo para o combate da hanseníase. Sendo assim, torna-se possível estabelecer erros, acertos e novas formas de combate mais eficazes, com base nas características da população.





No Ceará, observando o número de casos registrados entre 2015 e 2019, verifica-se que 59,1% (4.930) dos casos notificados são do sexo masculino. A análise do sexo/gênero para caracterização da doença possibilita avaliar variações nas cargas de hanseníase entre a população, propiciando uma programação adequada fundamentada em evidências nos serviços de saúde. Vale ressaltar que, alguns estudos têm apresentado maior ocorrência de incapacidade física em homens e idosos, evidenciando a necessidade de táticas específicas para vigilância de contatos para o sexo masculino (ROBERTO; RODRIGUES, 2021).

Um estudo coorte foi realizado com mais de 100 milhões de brasileiros, usando como fonte de dados os registros nacionais de programas sociais. Foi observada a possibilidade de abandono de tratamento entre os 20.063 casos de hanseníase diagnosticados e acompanhados entre 2007 e 2014. Esse estudo evidenciou um número significativamente maior, de abandono do tratamento, em pacientes residentes das regiões Norte e Nordeste, em comparação com as outras regiões do Brasil (DE ANDRADE *et al.*, 2019).

As desigualdades sociais determinam a persistência e os obstáculos para o controle das Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN), ocasionando uma maior vulnerabilidade e risco dessas doenças. Dentre alguns fatores determinantes para a ocorrência e transmissão da hanseníase pode-se citar a pobreza, que está diretamente associada à incidência elevada. De acordo com um estudo recente, observou-se que programas sociais, como o Programa Bolsa Família (PBF) podem ter grande impacto sobre a transmissão da hanseníase. Percebeu-se que, com a ampliação do PBF houve uma queda significativa do coeficiente de detecção de casos de hanseníase, consequência da redução da pobreza nas regiões com maiores coberturas do programa (MONTEIRO *et al.*, 2017).

3.4. Impactos sociais

3.4.1. Endemia no Ceará

No estado do Ceará, a Hanseníase se encontra como uma endemia, ou seja, uma doença infecciosa que ocorre com incidência significativa na região. Tal realidade persiste mesmo com a maioria da população tendo uma boa resistência à bactéria





Mycobacterium leprae, causadora da doença de Hansen, e com grande parte dos municípios serem capacitados a realizar o diagnóstico e o tratamento poliquimioterápico (HOLANDA *et al.*, 2018).

Diversos estudos foram revisados, podendo afirmar que a classificação clínica predominante para esta doença é a dimorfa (ou borderline), a qual é caracterizada como multibacilar, pois ocorre muitas lesões na pele do indivíduo. Tal fato se deve, provavelmente, a maior capacidade de livre disseminação da bactéria deste quadro, uma vez que a carga bacilar é consideravelmente maior do que a das infecções paucibacilares, as quais possuem poucas lesões na pele.

3.4.2. Principais complicações

A hanseníase é uma doença com início insidioso e um tempo de bastante variável de incubação, podendo variar de 7 meses a 10 anos (QUEIRÓS *et al.*, 2016). Dito isso, não é incomum chegarem pacientes com algum grau de deficiência física, na verdade, ultimamente, no Ceará, os casos de pacientes com GIF 2, ou seja, com o pior grau de incapacidade física, estão aumentando (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Em estudo no Hospital Universitário Walter Cantídio em Fortaleza/CE, Queirós e colaboradores (2016), reuniram um grupo de 475 pessoas com Hanseníase e avaliaram a progressão da doença entre o período de 2008 e 2011 desde o diagnóstico à alta. Durante essa pesquisa, foi constatado que 297 pacientes já apresentavam acometimento na inervação periférica, sendo o nervo ulnar o mais acometido (154 pacientes). Além disso, foi avaliado que no diagnóstico, 244 pacientes já apresentavam algum grau de incapacidade física nos pés, mãos e olhos, representando mais de 50% dos pacientes da amostra. Destes, a maior parte (136) apresentava problemas nos pés, 84 alterações nas mãos e 24 nos olhos.

No mesmo estudo, Queirós e colaboradores (2016) constataram que 108 pacientes, no momento da alta, apresentavam alguma deficiência física, sendo 35,2% destes enquadrados no GIF 2. A grande maioria (93,5%) dos pacientes mantiveram o GIF em que estavam enquadrados e apenas 1,8% apresentaram alguma piora do quadro.

É importante ressaltar que esses pacientes que sofrem com alguma neuropatia periférica podem também ter danos psicossociais e econômicos devido ao seu perfil irreversível, portanto uma identificação e um diagnóstico precoces são de grande valia



para esse tipo de paciente (SANTOS *et al.*, 2020; SRINIVAS *et al.*, 2019). Também, corroborando com esses dados, Leite, Lima e Gonçalves (2011) ao analisarem a neuropatia silenciosa na hanseníase em pacientes de Fortaleza/CE, constataram que esses indivíduos que desenvolveram essa condição estão mais propícios à reclusão social. Foi visto que esse tipo de neuropatia está mais presente em pacientes com alguma incapacidade nos pés, mãos e olhos.

3.4.3. Fatores de risco para surgimento de deficiência física

O principal fator de risco para o surgimento da incapacidade física é o tempo para o diagnóstico e tratamento. Um atraso de mais de 3 meses para início do tratamento após o surgimento de sintomas mostrou-se significativo para o surgimento de algum GIF. Além disso, foi constatado que a piora da DF física, naqueles pacientes curados da doença, progride com o tempo, chegando a 35% de chance e pacientes com 15 anos de cura. Essa progressão também está relacionada com reações da hanseníase e a presença de reclamações durante a fase de tratamento (SANTOS *et al.*, 2020; SRINIVAS *et al.*, 2019).

Srinivas e colaboradores (2019) averiguaram que pacientes com diagnóstico de hanseníase após 60 anos têm duas vezes mais chance de se apresentarem com alguma DF no momento do diagnóstico do que aqueles com menos de 30 anos. No entanto, esse risco aumentado parece estar mais relacionado a diagnóstico tardio do que a idade em si, corroborando com a discussão anterior (SANTOS *et al.*, 2020).

Também, reiterando as informações anteriores, a hanseníase causada pela infecção MB tem risco superior de causar alguma DF, e em um menor tempo, em relação à PB, chegando a ser 9 vezes superior o número de diagnósticos associados a algum GIF (QUEIRÓS *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2020; SRINIVAS *et al.*, 2019). Da mesma forma, Queirós e colaboradores (2016) afirmaram que quem possui a apresentação dimórfica, tem maior risco de desenvolver uma DF.

Com isso em mente, pode-se afirmar que grande parte da população cearense portadora de hanseníase tem um risco aumentado para desenvolver alguma DF, uma vez que 67,1% dos casos em 2019 são de pacientes MB e 38,5% têm a apresentação clínica dimorfa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).





3.4.4. Consequências do diagnóstico tardio

Ademais, o estudo de Brito e colaboradores (2016) evidencia a estabilidade na ocorrência de casos novos com grau de incapacidade física 2 (GIF 2) em relação aos outros graus, estes os quais estão em um padrão decrescente de detecção, o que comprova a prevalência de diagnósticos tardios e a vulnerabilidade do município de Fortaleza, bem como uma possível endemia oculta como afirma o artigo. O diagnóstico tardio, de acordo com Snirivas e colaboradores (2019), é decorrente da ignorância existente sobre a doença e o fato de muitas pessoas esperarem que os sintomas saem por si mesmos ao invés de realizarem o tratamento.

A hanseníase é uma doença em que os sintomas têm um agravamento progressivo quando não tratados, em que o indivíduo vai desenvolvendo problemas cada vez mais sérios, como deformidades físicas permanentes.

3.4.5. Estigma relacionado à hanseníase

Um aspecto fundamental pare se destacar é a prevalência de um grande estigma social sobre a hanseníase, o qual é mais resistente do que a doença em si. Ele tem origem na antiguidade, em que a lepra, nome transformado posteriormente em Hanseníase para tentar mitigar tal preconceito, era uma doença altamente contagiosa, mutilante e incurável (DE SOUZA CID *et al.*, 2012). Os indivíduos acometidos com tal sequela, então chamados de leprosos, eram excluídos da sociedade e recebiam tratamentos em leprosários, intensificando o estigma da doença e o preconceito contra o doente. Destaca-se também que uma passagem na bíblia caracterizando esta doença como uma punição divina decorrente de um grave pecado ou ofensa a Deus contribuiu para tal problemática.

Tal estigma continua prevalecendo na comunidade devido principalmente à escassez de informações sobre tal doença, em que os únicos conhecimentos de diversos indivíduos, principalmente aqueles que possuem baixa escolaridade, são baseados em saberes populares de histórias vinculadas à doença e passagens na bíblia que caracterizam a hanseníase como uma doença terrível (DE SOUZA CID *et al.*, 2012; MONTE *et al.*, 2015).

O entendimento de que incapacitações físicas irreversíveis gerariam preconceito contra os indivíduos portadores da doença de Hansen, torna-se um dos principais





temores destas pessoas. Tais estresses somados a aparição de manchas na pele ou outra deformação física afetam a autoestima dos indivíduos, os quais ficam muitas vezes com dificuldades de aceitação (DE SOUZA CID *et al.*, 2012).

Muitas pessoas infectadas pela bactéria incorporam o estigma social e passam a ter inúmeros problemas psicossociais decorrentes disso, tendo vergonha das manchas presentes no corpo ou de outras deformações. A depressão é uma comorbidade comum nestes indivíduos, além da recorrência de quadros de ansiedade e alterações da imagem corporal (SRINIVAS *et al.*, 2019; HOLANDA *et al.*, 2018). De acordo com o estudo de Corrêa e colaboradores (2014), a maioria dos pacientes acometidos por essa doença apresentam uma saúde emocional fragilizada, precisando de acompanhamento psicológico ou psiquiátrico.

Além disso, casos de preocupações somáticas são frequentes, como aquisição ou manutenção de emprego, muitas vezes a pessoa perde oportunidades de emprego por precisar se dirigir ao médico uma vez por mês durante o tratamento para a dosagem acompanhada do poliquimioterápico, e receio de problemas físicos e psicossociais.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante deste estudo, a análise socioespacial mostrou que a hanseníase tem distribuição heterogênea no Brasil, concentrando-se nas regiões Norte e Nordeste, além de ter estreita relação com os fatores econômicos, sociais e educacionais. Convém destacar que a Hanseníase é uma doença persistente no estado do Ceará e traz com ela inúmeros prejuízos, tanto físicos quanto mentais. Apesar de o estado ser suficientemente capacitado para diagnosticar e tratar desta doença, ela ainda resiste devido, principalmente, ao desconhecimento de muitas pessoas em relação a ela e à falta de busca por atendimento médico, o que favorece uma grande quantidade de diagnósticos tardios que, infelizmente, costumam aumentar a gravidade da doença.

Assim, levando em consideração o grande estigma presente na população relacionado a essa mazela, torna-se evidente a importância de uma prática clínica voltada não somente à doença, mas, também, ao entendimento da convivência do indivíduo, ao compartilhamento de informações sobre a hanseníase e ao conhecimento das comorbidades recorrentes com esta doença. Somado a isso, destaca-se a





importância de se estabelecer condutas realizadas pela Estratégia Saúde da Família que sejam voltadas para o público mais acometido pela doença, com o fito de atenuar a cadeia de transmissão nas áreas endêmicas e melhorar os indicadores de desenvolvimento humano. Destaca-se, ainda, a importância de estudos como este que evidenciem tais problemas além das complicações físicas em si e explorem com mais veemência características que estejam relacionadas à sustentação da hanseníase no Ceará.

REFERÊNCIAS

- BHANDARI, Jenish; AWAIS, Mashal; GUPTA, Vikas. Leprosy (Hansen Disease). **StatPearls [Internet]**, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Boletim Epidemiológico: Hanseníase**. Fortaleza, 2020.
- BRITO, Aline Lima et al. Tendência temporal da hanseníase em uma capital do Nordeste do Brasil: epidemiologia e análise por pontos de inflexão, 2001 a 2012. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, p. 194-204, 2016.
- CORRÊA, Bruna Janerini et al. Associação entre sintomas depressivos, trabalho e grau de incapacidade na hanseníase. **Revista Acta Fisiátrica**, v. 21, n. 1, p. 1-5, 2014.
- DE ANDRADE, K. V. F. et al. Geographic and socioeconomic factors associated with leprosy treatment default: An analysis from the 100 Million Brazilian Cohort. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 9, 2019.
- DE SOUSA, Carmem Rita Sampaio et al. Aspectos epidemiológicos da hanseníase em um município nordestino do Brasil. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 32, 2019.
- DE SOUZA, Viviane Bezerra et al. Epidemiological profile of leprosy cases in a Family Health Center. **Brazilian Journal in Health Promotion**, v. 26, n. 1, p. 110-116, 2013.
- DE SOUZA CID, Renata Dias et al. Percepção de usuários sobre o preconceito da hanseníase. **Rev Rene**, v. 13, n. 5, p. 1004-1014, 2012.
- DORNELS, C.; SOUZA, F. DE; LUNA, C. F. a Study of Health Inequities. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 2, p. 182–191, 2019.





- DOS SANTOS, Aleksandra Rosendo et al. Disability progression among leprosy patients released from treatment: a survival analysis. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, p. 1-7, 2020.
- FARIAS, Karliana Nascimento et al. Tendência de indicadores epidemiológicos da hanseníase em idosos no ceará de 2002 a 2014. **Rev. Pesqui.(Univ. Fed. Estado Rio J., Online)**, p. 992-998, 2020.
- GRACIE, R. et al. Analysis of the geographical distribution of cases of leprosy. Rio de Janeiro, 2001-2012. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 22, n. 5, p. 1695–1704, 2017.
- HOLANDA, Rose Lidice et al. Perfil Epidemiológico da Hanseníase no Município De Aracati-CE. **Revista Expressão Católica Saúde**, v. 2, n. 1, p. 49-57, 2018.
- LEITE, Vyna Maria Cruz; LIMA, José Wellington de Oliveira; GONÇALVES, Heitor de Sá. Neuropatia silenciosa em portadores de hanseníase na cidade de Fortaleza, Ceará, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 659-665, 2011.
- MONTE, Raquel Santos; PEREIRA, Maria Lúcia Duarte. Hanseníase: representações sociais de pessoas acometidas. 2015.
- MONTEIRO, L. D. et al. Social determinants of leprosy in a hyperendemic State in North Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 70, 2017.
- QUEIRÓS, Maria Iranilda et al. Clinical and epidemiological profile of leprosy patients attended at Ceará, 2007-2011. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 3, p. 311-317, 2016.
- ROBERTO, C.; RODRIGUES, M. Boletim Epidemiológico de Hanseníase - Ceará. p. 1–19, 2021.
- SANTOS, Marcel Alex Soares dos et al. Analysis of clinical aspects of leprosy patients between 2010-2017 at a reference center in Campinas. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 95, n. 2, p. 252-254, 2020.
- SOUZA, Carlos Dornels Freire de et al. Leprosy in the elderly population of an endemic state in the Brazilian Northeast (2001-2017): epidemiological scenario. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 95, n. 1, p. 91-94, 2020.
- SOUZA, Carlos Dornels Freire de et al. Estudo espacial da hanseníase na Bahia, 2001-2012: abordagem a partir do modelo bayesiano empírico local. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, p. e2017479, 2018.
- SRINIVAS, Govindarajulu et al. Risk of disability among adult leprosy cases and determinants of delay in diagnosis in five states of India: A case-control study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 6, p. e0007495, 2019.





WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world. **Wkly Epidemiol Rec**, v. 94, n. 35/36, p. 389-411, 2019.



CAPÍTULO XXXVI

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DE PESSOAS EM RASTREAMENTO PARA HANSENÍASE EM UM MUNICÍPIO DO INTERIOR DO NORDESTE

DOI: 10.51859/ampla.dip290.1121-36

Glebson Santos Sobral ¹
Iago Vinícius Odara do Nascimento Araújo ¹
Dayane Ketlyn da Cunha Santos ¹
Alessana Silva Magalhães ¹
Iasmin Santos Andrade ²
Ruan Cabral de Almeida Andrade ¹
Glebson Moura Silva ³

¹ Graduando do curso de Medicina. Universidade Federal de Sergipe – UFS

² Graduando do curso de Enfermagem. Universidade Federal de Sergipe – UFS

³ Orientador e Professor Adjunto do Departamento de Enfermagem de Lagarto. Universidade Federal de Sergipe – UFS

RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença tropical, infectocontagiosa e negligenciada, causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*. O diagnóstico se baseia na avaliação clínica e epidemiológica, sendo o rastreamento a peça-chave para controle da doença, sobretudo em municípios endêmicos. **Objetivo:** Analisar o perfil sociodemográfico de uma população rastreada para hanseníase no município de Lagarto, estado de Sergipe, de junho de 2019 a janeiro de 2020. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo-quantitativo, realizado através de um questionário de perfil sociodemográfico e fichas de avaliação de incapacidade, nas Unidades Básicas de Saúde com maior número de casos notificados do município. **Resultados:** Foram entrevistados 216 indivíduos, dos quais cinco casos foram diagnosticados com Hanseníase. A maior parte da amostra apresentava manchas dermatológicas ao exame físico, sobretudo os participantes com as seguintes características: sexo feminino, cor parda, entre 17 e 45 anos, trabalhadores rurais, católicos, residentes naquela mesma localidade, ensino fundamental completo, renda familiar entre 1 e 3 salários mínimos e moradia com fornecimento de água e luz elétrica. **Conclusões:** Este estudo demonstrou uma associação entre a presença de manchas de pele, baixo nível educacional e desvantagens socioeconômicas, ratificando, assim, o caráter de doença negligenciada da hanseníase, cujas taxas de incidência e prevalência são maiores entre as populações mais pobres. Portanto, é essencial que a Atenção Primária expanda e fortaleça atividades relacionadas à prevenção, rastreamento e ao tratamento bem-sucedido, reduzindo a disseminação da doença.

Palavras-chave: Hanseníase. Doenças Negligenciadas. Epidemiologia. Perfil de Saúde.



1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica, tropical, infectocontagiosa e negligenciada, causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, um parasita intracelular fracamente Gram-positivo, que infecta principalmente macrófagos e células de Schwann, após transmissão pelas vias respiratórias através de contato próximo e prolongado. A doença acomete os nervos superficiais da pele, troncos nervosos periféricos, olhos e órgãos internos, podendo levar a um comprometimento dermatoneurológico de evolução lenta, que culmina em incapacidades físicas (BRASIL, 2017; BRASIL, 2016; MOREIRA et al., 2019).

Atualmente, o diagnóstico é essencialmente clínico-epidemiológico. Portanto, depende do reconhecimento de sinais e sintomas característicos, como manchas hipocrômicas, anestésicas e anidróticas, espessamento dos troncos nervosos, déficits sensitivo-motores e alteração da sensibilidade córnea (FABRI et al., 2016). As lesões compreendem desde formas com características benignas e autorresolutivas até manifestações graves, que cursam com alterações anatômicas e complicações neurológicas permanentes (MOREIRA et al., 2019). Além dos critérios clínicos, também é possível utilizar laboratorialmente a baciloscopia, cujo resultado negativo não exclui o diagnóstico (BRASIL, 2016).

Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou a “Estratégia Global de Hanseníase 2016-2020”, cujas metas principais eram: zerar as incapacidades entre novos pacientes pediátricos, bem como o número de países com legislação que permita qualquer tipo de discriminação baseada na hanseníase, além de reduzir a taxa de incapacidade grau 2 para menos de um caso por milhão de pessoas. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

Em 2018, foram notificados 208.619 novos casos em 159 países e a taxa de prevalência foi de 0,2 para cada 10.000 habitantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Com cerca de 30 mil novos casos anualmente, o Brasil contribuiu com 92% dos casos novos nas Américas (SCHREUDER; NOTO; RICHARDUS, 2016). As regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste foram consideradas as mais endêmicas (BRASIL, 2018). Nesse contexto, o estado de Sergipe tem altas taxas de incidência de hanseníase, ocupando a





quarta posição dentre os estados da região Nordeste (BRASIL, 2018). No município em que este estudo foi realizado, nos últimos cinco anos, cerca de 150 novos casos da doença foram notificados, segundo informações cedidas pela Secretaria Municipal de Saúde. Entretanto, para o Ministério da Saúde, há subnotificação e assume-se que o quantitativo esperado para essa localidade seja cinco vezes maior do que o município vem apresentando (SILVA, 2019).

Destarte, diante desta realidade epidemiológica preocupante, Lima et al. (2019) mencionaram que a busca ativa funciona como importante ferramenta de detecção de novos casos, haja vista que diagnosticar precocemente a doença, através dos sinais e sintomas sugestivos, possibilita a minimização dos seus impactos na capacidade física e reduz a exclusão social dos indivíduos acometidos. Assim, o presente estudo teve como objetivo traçar o perfil sociodemográfico de uma população rastreada para hanseníase em um município endêmico do Nordeste brasileiro, caracterizando as pessoas que apresentavam mancha e direcionando os casos suspeitos para confirmação diagnóstica.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo de abordagem quantitativa, que analisou o perfil sociodemográfico de uma população rastreada para hanseníase no município de Lagarto, interior do estado de Sergipe, entre os meses de junho de 2019 a janeiro de 2020.

Lagarto é um município localizado a sudoeste do estado de Sergipe, no Nordeste do Brasil. Possui uma população estimada de 104.408 habitantes e densidade demográfica de 97,84 hab./km². (BRASIL, 2021).

Para a realização da pesquisa e delimitação da amostra, levou-se em consideração dados do boletim do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). O rastreamento é, tradicionalmente, realizado pelas equipes de saúde do município que atuam nas Unidades Básicas, por meio de busca ativa, com visitas domiciliares e acompanhamento dos casos novos e existentes, a fim de evitar as incapacidades físicas decorrentes do agravo da doença.

Foram escolhidas as Unidades Básicas de Saúde (UBS) com o maior número de casos notificados nos últimos anos, sendo elas: Clínica de Saúde da Família José Antônio





Maroto, Unidade Básica de Saúde Maria do Carmo Alves, Clínica de Saúde da Família Dr. Davi Marcos de Lima e a Unidade Básica de Saúde Padre Almeida. Além disso, as Unidades incluídas nesta pesquisa apresentam localização estratégica no centro da cidade, o que possibilitou a realização de atividades conjuntas com a Secretaria Municipal de Saúde.

Nesses serviços, foram realizados esclarecimentos sobre características de manchas suspeitas de hanseníase à população presente e, em seguida, os ouvintes foram convidados a participar da pesquisa. A amostra, portanto, foi constituída por todos os 216 indivíduos que aceitaram participar, voluntariamente, do estudo. Para evitar viés, mesmo os indivíduos que não portavam qualquer mancha de pele foram encorajados a participar da pesquisa. Assim, todo o público-alvo das UBS atendia aos critérios de inclusão desta pesquisa, sendo o único critério de exclusão a recusa dos participantes em assinar o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (TCLE).

Como instrumento de coleta, foi utilizado um questionário sociodemográfico, composto por perguntas de identificação e informações gerais, como nome, idade, escolaridade, sexo, cor autodeclarada, estado civil, profissão, naturalidade, religião, endereço, renda familiar e acesso a água encanada e luz elétrica. Além disso, foram aplicadas fichas de avaliação de incapacidades aos indivíduos com perfil característico para a hanseníase, como a presença de manchas com perda de sensibilidade, presença de alterações nos nervos e o fato de a pessoa ter tido contato com pacientes que já foram diagnosticadas com a doença.

Foi aplicada estatística simples com uso de frequência para a análise dos dados coletados, os quais foram analisados através do programa *Prism Graphpad 8*.

Esse trabalho tem como projeto-mãe o Projeto de Extensão “(Des)mancha Lagarto: Prevenção e Diagnóstico da Hanseníase”. A pesquisa respeitou o que está na resolução 466/2012, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe, registrada com o CAAE sob o Parecer 4086683. Todos os participantes assinaram o TCLE. Ademais, visando uma melhor adequação científica, os autores seguiram as diretrizes da Iniciativa STROBE para redação do artigo (MALTA et al., 2010).





3. RESULTADOS

Foram abordados 216 indivíduos, dos quais 83,8% possuíam alguma lesão de pele. Ao final do estudo, um total de cinco pacientes foram encaminhados e receberam confirmação diagnóstica de hanseníase. Esse quantitativo correspondeu à metade dos casos confirmados em todo o município de Lagarto no ano de 2019, segundo informações cedidas pela Secretaria Municipal de Saúde. A busca ativa empreendida por esta pesquisa, portanto, contribuiu sobremaneira para a identificação de novos casos no contexto da população avaliada.

Tabela 1 – Panorama sociodemográfico de indivíduos rastreados para hanseníase, Lagarto-SE, 2019

	<i>Manchas presentes ao exame físico (n=181) ~ 83,8%</i>	<i>Manchas ausentes ao exame físico (n=35) ~ 16,2%</i>	<i>Total de pacientes (n=216)</i>
<i>Sexo</i>			
Masculino	21,55% (n=39)	14,29% (n=5)	20,37% (n=44)
Feminino	78,45 % (n=142)	85,71% (n=30)	79,63% (n=172)
<i>Idade</i>			
1-16 anos	1,1% (n=2)	5,71% (n=2)	1,85% (n=4)
17-45 anos	58,56% (n=106)	60% (n=21)	58,8% (n=127)
46-65 anos	30,94% (n=56)	25,71% (n=9)	30,09% (n=65)
> 65 anos	9,39% (n=17)	8,57% (n=3)	9,26% (n=20)
<i>Escolaridade</i>			
Analfabeto	5,52% (n=10)	11,43% (n=4)	6,48% (n=14)
Ensino Fundamental	55,8% (n=101)	60% (n=21)	56,48% (n=122)
Ensino Médio Incompleto	6,08% (n=11)	17,14% (n=6)	7,87% (n=17)
Ensino Médio Completo	27,07% (n=49)	11,43% (n=4)	24,54% (n=53)
Ensino Superior	5,52% (n=10)	0% (n=0)	4,63% (n=10)
<i>Cor de pele</i>			
Amarelo	2,21% (n=4)	5,71% (n=2)	2,78% (n=6)
Branco	16,02% (n=29)	14,29% (n=5)	15,74% (n=34)
Pardo	56,35% (n=102)	42,86% (n=15)	54,17% (n=117)
Preto	25,41% (n=46)	37,14% (n=13)	27,31% (n=59)
<i>Estado Civil</i>			
Solteiro	60,22% (n=109)	57,14% (n=20)	59,73% (n=129)
Casado	33,70% (n=61)	31,43% (n=11)	33,34% (n=72)
Separado	3,31% (n=6)	2,86% (n=1)	3,24% (n=7)
Viúvo	2,76% (n=5)	8,57% (n=3)	3,7% (n=8)
<i>Religião</i>			
Católica	74,59% (n=135)	74,29% (n=26)	74,54% (n=161)
Evangélica	16,02% (n=29)	14,29% (n=5)	15,74% (n=34)
Nenhuma	9,39% (n=17)	11,43% (n=4)	9,73% (n=21)
<i>Ocupação</i>			
Aposentado	4,42% (n=8)	2,86% (n=1)	4,16% (n=9)
Autônomo	24,31% (n=44)	22,86% (n=8)	24,07% (n=52)
Desempregado	22,65% (n=41)	20% (n=7)	22,23% (n=48)



Lavrador/Agricultor	32,6% (n=59)	45,71% (n=16)	34,73% (n=75)
Outros	16,02% (n=29)	8,57% (n=3)	14,81% (n=32)
<i>Renda Familiar</i>			
Sem renda	0,55% (n=1)	0% (n=0)	0,46% (n=1)
Até 01 salário mínimo	42,54% (n=77)	60% (n=21)	45,37% (n=98)
1-3 salários mínimos	54,14% (n=98)	40% (n=14)	51,85% (n=112)
4-7 salários mínimos	1,66% (n=3)	0% (n=0)	1,39% (n=3)
> 7 salários mínimos	1,1% (n=2)	0% (n=0)	0,93% (n=2)
<i>Naturalidade</i>			
Lagarto-SE	66,85% (n=121)	74,29% (n=26)	68,05% (n=147)
Outros municípios de Sergipe	20,44% (n=37)	14,29% (n=5)	19,45% (n=42)
Outros estados	12,71% (n=23)	11,43% (n=4)	12,5% (n=27)
<i>Água Encanada</i>			
Sim	91,71% (n=166)	94,29% (n=33)	92,13% (n=199)
Não	8,29% (n=15)	5,71% (n=2)	7,87% (n=17)
<i>Energia Elétrica</i>			
Sim	99,45% (n=180)	100% (n=35)	99,54% (n=215)
Não	0,55% (n=1)	0% (n=0)	0,46% (n=1)

Fonte: Autoria própria.

Com relação ao sexo, a maior parte da amostra foi composta por indivíduos do sexo feminino. Referente à presença de mancha ao exame dermatológico, o sexo feminino apresentou mais manchas do que o sexo masculino (78,45% e 21,55%, respectivamente). Quanto aos indivíduos que não apresentavam manchas, o sexo feminino também representou a maioria (85,71%). Entretanto, proporcionalmente, os homens apresentaram mais manchas do que as mulheres.

Segundo a faixa etária, a maioria dos participantes tinha idade entre 17 e 45 anos (58,8%). Dos indivíduos com e sem lesão dermatológica ao exame físico, o resultado se repete (58,56% e 60,00%, respectivamente).

A respeito do grau de escolaridade, mais da metade dos participantes possuía ensino fundamental (56,48%), independentemente da presença de manchas (55,80%) ou da ausência delas (60,00%).

Referente à cor de pele, mais da metade dos entrevistados autodeclarou-se pardo (54,17%), seguidos de pretos (27,31%), brancos (15,74%) e amarelos (2,78%). Quanto aos indivíduos que possuíam alguma lesão dermatológica, pardos e pretos também foram maioria (56,35% e 25,41%, respectivamente).



Acerca do estado civil, grande parte dos participantes eram solteiros (59,73%), repetindo-se o mesmo resultado quando estes apresentavam (60,22%) ou não (57,14%) manchas ao exame físico.

Acerca da religião, 74,54% declararam-se católicos, seguidos de evangélicos (15,74%). A respeito da presença ou não de manchas, os católicos também eram maioria em ambos os grupos (74,59% e 74,29%, respectivamente).

Referente à ocupação, houve predominância de lavradores/agricultores (34,73%), seguidos por autônomos (24,07%) e desempregados (22,23%). A frequência de entrevistados com manchas também seguia essa ordem: lavradores/agricultores (32,60%), autônomos (24,31%) e desempregados (22,65%).

A maioria dos abordados tinha como renda mensal 1 a 3 salários mínimos (51,85%). Resultado semelhante é observado quando se considera a presença de manchas ao exame físico (54,14%). Porém, na ausência delas, indivíduos com até 1 salário-mínimo de renda eram prevalentes (60,00%).

No que tange à naturalidade, boa parte era natural do município estudado (68,05%), seguindo resultado semelhante quando se considerava a presença de manchas (66,85%) ou ausência das mesmas (74,29%).

Quase a totalidade dos entrevistados possuía água encanada e energia elétrica em suas residências (92,13% e 99,54%, respectivamente). Independentemente da presença ou ausência de lesões dermatológicas, a grande parte apresentava água encanada (91,71% e 94,29%, respectivamente) e energia elétrica (99,45% e 100%). Ao associar estas variáveis com a quantidade de manchas em pele, os indivíduos sem água encanada e sem luz elétrica apresentaram-se mais acometidos (88,24% e 100%, respectivamente), quando comparados àqueles que possuíam a oferta regular destes serviços (83,41% e 83,72%, respectivamente).

4. DISCUSSÃO

A maior parte do público participante da pesquisa foi composta por mulheres. Todavia, a proporção de homens com mancha foi maior do que a de mulheres com mancha, o que está de acordo com a maior incidência de doenças que provocam manchas, incluindo a hanseníase, em homens. Isso se deve, de acordo com Santana et



al. (2017), à exposição mais frequente a ambientes de risco e ao estilo de vida adotado pelos homens, que elevam os casos de doenças infectocontagiosas. Além de serem mais frequentes os programas de saúde específicos voltados à saúde da mulher, os homens, em geral, têm menor preocupação com o corpo e a estética, o que retarda o diagnóstico acurado de manchas que porventura venham a apresentar (MELÃO et al., 2011).

A maioria dos participantes do estudo havia estudado apenas até o ensino fundamental. A pouca escolaridade é, reconhecidamente, um fator de risco à transmissão de doenças infectocontagiosas, sobretudo a hanseníase, haja vista interferir diretamente na compreensão de informações de saúde divulgadas nos meios de comunicação. A população que não possui conhecimento sobre as medidas profiláticas e de controle da hanseníase apresenta maior suscetibilidade à doença (LIMA et al., 2016; BRITO et al., 2016). Ademais, a insciência dos sinais de alarme retarda a busca por serviços de saúde e a baixa qualificação para identificar sinais e sintomas da doença possibilita o aparecimento de sequelas (SANTANA et al, 2017). Em se tratando de hanseníase, disfunções nervosas irreversíveis podem advir do não tratamento oportuno da doença, prejudicando a vida pessoal e laboral do indivíduo indefinidamente.

Dos indivíduos com manchas, a maioria tinha renda de 1 a 3 salários mínimos, seguidos de perto pelos que tinham renda de até um salário mínimo. Segundo Moura et al. (2016), é preciso ser cauteloso ao afirmar que a hanseníase é uma doença característica da pobreza, pois o que acontece é que pessoas de baixo nível socioeconômico têm maiores riscos de adquirir doenças transmissíveis devido a condições de moradia e alimentação insatisfatórias. Esse raciocínio encontra subsídio em achados deste estudo, no qual se identificou que, de todos os indivíduos sem acesso à água encanada ou luz elétrica, 84,62% e 100%, respectivamente, apresentavam alguma mancha na pele. Por mais que não seja uma condição definidora de doença, as más condições habitacionais facilitam a disseminação de doenças infectocontagiosas, como a hanseníase.

Quanto ao estado civil, a relação de indivíduos casados que referiram alguma mancha (83,87% dos casados) foi ligeiramente maior do que a de indivíduos que não estão em um matrimônio (81,89% dos não casados). Isso pode estar relacionado ao fator protetor de um parceiro estável, referenciado, em algumas pesquisas, como indivíduo





promotor de um diagnóstico mais precoce, através do incentivo à procura de ajuda médica diante de sinais preocupantes, bem como do encorajamento ao tratamento definitivo em oposição à conduta expectante (AIZER et al., 2013). Os pacientes casados, dessa forma, podem tomar conhecimento de suas manchas mais precocemente.

Dos que apresentavam alguma mancha, a maior parte se concentrava na faixa etária entre 17 e 45 anos, correspondendo a 59,62%. Esse resultado corrobora os achados de outros estudos que afirmam ser a população economicamente ativa a mais afetada (MELÃO et al., 2011). Consequentemente, é esperado um ônus considerável à economia do país tanto pelas despesas de tratamento de uma doença potencialmente erradicável, quanto pela diminuição da funcionalidade dos indivíduos afetados, reduzindo sua capacidade laboral.

No que tange à ocupação, a maior parte dos participantes era de agricultores (32,27%). Dos que apresentaram mancha, os três grupos mais prevalentes foram de agricultores (30,13%), de autônomos (25,64%) e de desempregados (21,79%). Fato semelhante foi encontrado por Batista et al. (2011), cujo estudo também apontou os autônomos, profissionais do lar, lavradores e desempregados como os grupos com maiores prevalências de mancha. Esses dados sugerem uma maior concentração da hanseníase e de outras doenças que cursam com manchas de pele, em populações mais vulneráveis socioeconomicamente (SILVA et al., 2018). As condições de trabalho, em geral insalubres, que caracterizam essas ocupações, podem fomentar a transmissão de doenças infectocontagiosas em associação à falta de conhecimento técnico-formal necessário à execução dessas atividades – que poderia, muito provavelmente, aumentar a biossegurança desses profissionais.

Em relação à cor de pele, a maior parte da amostra foi constituída por pardos e pretos, o mesmo aconteceu para os indivíduos que apresentavam alguma mancha. Esse dado é semelhante aos encontrados por Moura et al. (2016), que também identificaram a maior concentração do aparecimento de manchas na população parda, seguida por brancos e pretos. Todavia, Melão et al. (2011) trazem a raça branca como a mais prevalente, seguida por pretos e pardos. O certo é que o aparecimento de manchas não se distribui homogeneamente nas populações do Brasil (SANTANA et al., 2017). Isso





reflete uma desigualdade de acesso a serviços de saúde e de oportunidades de tratamento, historicamente conhecida e condicionada no cenário brasileiro.

Segundo dados do Ministério da Saúde, a forma dimorfa é a apresentação mais comum da hanseníase no momento do diagnóstico em 70% dos casos (BRASIL, 2017). Trata-se de uma das formas multibacilares da doença, levando cerca de dez anos para se instalar. Assim sendo, é perceptível o atraso na identificação dos sinais clínicos mais precoces durante a forma paucibacilar da doença, muito provavelmente devido aos fatores agravantes previamente discutidos. Corroborando com essa explanação, os dados de um estudo realizado na Amazônia por Costa et al. (2017) demonstraram a relevância das ações de vigilância em saúde e da capacitação dos profissionais de saúde quanto ao diagnóstico, à busca ativa e à notificação da doença, visando a sua diminuição e controle. Além disso, é necessária a realização de educação em saúde para a população e a assistência individualizada e direta, tanto para o doente, quanto para os seus contatos (ARAÚJO et al., 2017).

5. CONCLUSÕES

Através da busca ativa, cinco casos de hanseníase foram confirmados, o que correspondeu à metade das notificações do município de Lagarto em 2019. O estudo apresenta o perfil sociodemográfico dos pacientes rastreados, o qual é composto majoritariamente por indivíduos do sexo feminino, com algum tipo de mancha dermatológica e com baixa escolaridade. O estudo apresenta limitações estatísticas, portanto a generalização desses dados não é aconselhável.

Destarte, é fundamental que as ações de promoção de saúde continuem sendo implementadas pelas equipes da Atenção Primária para que os indivíduos sejam orientados quanto às formas de prevenção e sejam rastreados para a doença e aos esquemas de tratamento disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde. Assim, novos estudos referentes à temática são de suma importância a fim de melhorar a situação epidemiológica no país.





AGRADECIMENTOS

Agradecemos imensamente à Secretária Municipal de Saúde de Lagarto/SE que, além de permitir a realização do estudo nas Unidades Básicas do município, cooperou com os pesquisadores em ações de conscientização acerca da Hanseníase. Também somos gratos à Pró-reitoria de Assuntos Estudantis (PROEST) da Universidade Federal de Sergipe pelo apoio recebido.

REFERÊNCIAS

- AIZER, Ayal A.; CHEN, Ming-Hui; MCCARTHY, Ellen P.; MENDU, Mallika L.; KOO, Sophia; WILHITE, Tyler J.; GRAHAM, Powell L.; CHOUEIRI, Toni K.; HOFFMAN, Karen E.; MARTIN, Neil E.. Marital Status and Survival in Patients With Cancer. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 31, n. 31, p. 3869-3876, 1 nov. 2013.
- ARAÚJO, Rose Mary da Silva et al. Análise do perfil epidemiológico da hanseníase. **Rev. enferm. UFPE on line**, p. 3632-3641, 2017.
- BATISTA, Elisa Siqueira et al. Perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com hanseníase em Campos dos Goytacazes, RJ. **Rev Bras Clin Med**, v. 9, n. 2, p. 101-6, 2011.
- BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Municípios:** Lagarto. 2021. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/se/lagarto/panorama>>. Acesso em: 22 ago. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico:** hanseníase. Brasília: Editora MS, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública:** manual técnico-operacional. Brasília: Editora Ms, 2016. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hanseniase-4fev16-web.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia prático sobre a hanseníase.** Brasília: Editora MS, 2017. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseniase-WEB.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2020.





- BRITO, Karen Krystine Gonçalves et al. Caracterização dos casos de hanseníase diagnóstica dos através do exame de contato. **Rev. enferm. UFPE on line**, p. 435-441, 2016.
- COSTA, Leandro Araújo; BORBA-PINHEIRO, Cláudio Joaquim; REIS, Juliana Henrique dos; REIS, Sílvia Henrique dos. Análise epidemiológica da hanseníase na Microrregião de Tucuruí, Amazônia brasileira, com alto percentual de incapacidade física e de casos entre jovens. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 9-17, set. 2017.
- FABRI, Angélica da Conceição Oliveira Coelho; CARVALHO, Ana Paula Mendes; VIEIRA, Nayara Figueiredo; BUENO, Isabela de Caux; RODRIGUES, Rayssa Nogueira; MONTEIRO, Thayenne Barrozo Mota; CORREA-OLIVEIRA, Rodrigo; DUTHIE, Malcolm S.; LANA, Francisco Carlos Félix. Integrative literature review of the reported uses of serological tests in leprosy management. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 158-164, abr. 2016.
- LIMA, Rosemary Soares Ker et al. A importância da busca ativa como estratégia de controle da hanseníase em territórios endêmicos. **Hansen. int**, p. 55-63, 2016. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-972896>. Acesso em: 22 ago. 2020.
- MALTA, Monica; CARDOSO, Leticia Oliveira; BASTOS, Francisco Inacio; MAGNANINI, Monica Maria Ferreira; SILVA, Cosme Marcelo Furtado Passos da. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 559-565, jun. 2010.
- MELÃO, Suelen; BLANCO, Luis Felipe de Oliveira; MOUNZER, Nage; VERONEZI, Carlos Cassiano Denipotti; SIMÕES, Priscyla Waleska Targino de Azevedo. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase no extremo sul de Santa Catarina, no período de 2001 a 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 79-84, fev. 2011.
- MOREIRA, Rebeca Silva; COSTA, João Santos; MOREIRA-JUNIOR, Vicente Trindade; GÓES, Marco Aurélio de Oliveira. Tendência temporal da hanseníase em Aracaju, Sergipe, Brasil. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 67-74, 3 jan. 2019.
- MOURA, A. D. A.; et al. Perfil dos portadores de hanseníase de um centro de referência de um estado brasileiro. **Rev enferm UERJ**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 6, 2016.
- SANTANA, Emanuelle Malzac Freire de et al. Perfil dos pacientes acometidos pela hanseníase em um centro de atenção secundária à saúde. **Rev. enferm. UFPE on line**, p. 4404-4409, 2017.





SCHREUDER, Pieter A.M.; NOTO, Salvatore; RICHARDUS, Jan Hendrik. Epidemiologic trends of leprosy for the 21st century. **Clinics In Dermatology**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 24-31, jan. 2016.

SILVA, Glebson Moura. **Projeto (Des) mancha Lagarto: Prevenção e Diagnóstico da Hanseníase**. Projeto de Extensão. Universidade Federal de Sergipe. Lagarto, 2019.

SILVA, Maria Beatriz Araújo; SANTOS, Izaura Cleone Ferreira dos; ARAËJO, Kéthylen Benevides Santos de; BRITO, Maria Isabelle Barbosa da Silva. Psychosocial aspects in Hanseniasis carriers in a reference center of Pernambuco. **Revista Enfermagem Digital Cuidado e Promoção da Saúde**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 54-59, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leprosy**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>. Acesso em: 22 ago. 2020.



CAPÍTULO XXXVII

PERSPECTIVA SOCIOCULTURAL DA HANSENÍASE: ESTUDO BASEADO EM UM RELATO DE CASO

Thanamy de Andrade Santos ¹

Taia Shiguihara ¹

Lydia Dayanne Maia Pantoja ²

Maria Araci de Andrade Pontes Aires ³

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ⁴

Francisco José Maia Pinto ⁴

¹ Acadêmica do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

³ Médica Dermatologista do Centro de Dermatologia Dona Libânia – Ceará

⁴ Professor(a) Doutor(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A hanseníase consiste em uma doença infectocontagiosa com potencial de causar incapacidades físicas, se não tratada em tempo hábil. Destaca-se a longa história de estigma social, isolamento em instituições e o lento processo de evolução das medidas de saúde pública e dos métodos de tratamento e de profilaxia da doença. O presente estudo, por meio de investigação baseada em revisão de fontes bibliográficas e documentais, tem como objetivo relatar e discutir o caso clínico de um paciente do sexo masculino que viveu por cinco anos no antigo Hospital-Colônia Antônio Justa (Maracanaú, região metropolitana de Fortaleza, Ceará) após ser diagnosticado com hanseníase. Após 25 anos da alta do primeiro tratamento, o paciente evoluiu com recidiva da doença, sendo acompanhado ambulatorialmente no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia (Fortaleza, Ceará). A evolução histórica da hanseníase revela a importância da modernização das medidas de saúde para o processo de reintegração dos portadores desta doença.

Palavras-chave: Hanseníase. Recidiva. Estigma social. Hospital Colônia.

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase trata-se de uma doença infectocontagiosa milenar, causada pelo bacilo de Hansen, o *Mycobacterium leprae*. Sua evolução é crônica, manifestando-se, principalmente, por lesões cutâneas com diminuição ou ausência da sensibilidade (térmica, dolorosa ou tátil), causada pelo acometimento do sistema nervoso periférico. Se não diagnosticados e tratados corretamente, os indivíduos com hanseníase podem



apresentar sequelas da doença como: atrofias, deformidades, paresias e paralisias, evoluindo com incapacidades físicas permanentes. Embora tenha cura, a hanseníase continua a ser um problema de saúde expressivo em muitos países. A Índia e o Brasil representam a maioria dos casos notificados no mundo, sendo a doença de Hansen considerada endêmica em ambos os países (EIDT, 2004; WHITE; FRANCO-PAREDES, 2015).

As deformidades e incapacidade física causadas pela hanseníase, bem como aspectos religiosos e sociais associados à doença geravam, e infelizmente, continuam a gerar atitudes estigmatizantes sobre as pessoas portadoras do Mal de Hansen. A hanseníase era conhecida nos tempos bíblicos como "lepra" (que tem origem da tradução grega dos textos hebraicos, a palavra "tsaraath" foi traduzida como "leprós", que significa escama). No Velho Testamento da Bíblia Sagrada no capítulo 13 de Levítico, há o registro do isolamento social de indivíduos infectados, e outras medidas como a incineração das vestes dos doentes. Ressalta-se que no Novo Testamento, a segregação dos portadores de hanseníase continuava a ser implementada como a estratégia de controle da propagação da doença transmissível, podendo ser curada somente por meio de um milagre divino. Anos após, no ano de 583, o Concílio de Lyon estabeleceu leis da igreja católica proibindo o contato de "leprosos" com indivíduos saudáveis. Na França, tais medidas de segregação foram rigorosamente aplicadas: ao receber o diagnóstico da doença, realizava-se um ofício religioso em intenção do doente, semelhante ao ofício dos mortos, após o ritual, o indivíduo era excluído da sociedade, sendo obrigado a residir em locais reservados para os enfermos. Ademais, o indivíduo diagnosticado deveria vestir-se de modo a identificá-lo como "leproso", tendo, ainda que soar um instrumento, avisando sua aproximação (EIDT, 2004; BENNETT; PARKER; ROBSON, 2008; CONTI, 2008; CUNHA, *et al.*, 2015; WHITE; FRANCO-PAREDES, 2015).

No Brasil, os primeiros casos de hanseníase foram notificados em 1600, no Rio de Janeiro, onde, anos mais tarde, em 1637 seria criado o primeiro lazareto no país. No Estado do Ceará, os primeiros casos foram registrados em 1862. Até o início dos anos 1920, o isolamento dos hansenianos dava-se voluntariamente a modestos hospitais de Lázaro, a maioria dos pacientes se dirigiam aos lazaretos por não ter meios de sobrevivência. Porém, em 1923 iniciou-se a implementação do "modelo tripé", formado





pelo leprosário (para os doentes), pelo dispensário (para os eventuais contagiados) e pelo preventório (para os filhos saudáveis dos hansenianos). Até o início da década de 1940, foram construídos vários hospitais-colônia para abrigar os atingidos pela moléstia. Começava, então, uma prática de segregação socioespacial. Em 1943, havia em todo o país 36 leprosários, compreendendo colônias agrícolas, hospitais-colônias, hospitais e asilos, além de 50 dispensários distribuídos por alguns estados (BENNETT; PARKER; ROBSON, 2008; CONTI, 2008; CUNHA *et al.*, 2015; EIDT, 2004; LAPCHENSK; HARDT, 2018; LESSHAFFT *et al.*, 2009; SANTOS; MENEZES, 2008; WHITE; FRANCO-PAREDES, 2015).

Com o avanço da medicina, em 1943, o estudo realizado por Guy Faget, em Louisiana, demonstrou que as drogas sulfonadas eram eficazes contra o bacilo. Todavia, as políticas de confinamento perduraram ainda em vários países por muitos anos. Demonstrando que apesar do avanço sobre o conhecimento científico sobre a hanseníase, doença de alta infectividade e baixa patogenicidade (isto é, infecta muitas pessoas, no entanto, poucas adoecem), muitas das decisões políticas quanto às medidas de saúde pública eram influenciadas pelo estigma social. Todavia, foi somente por intermédio do Decreto Federal nº 968, de 7 de maio de 1962, que o internamento obrigatório deixou de vigorar. A partir de 1976, o Ministério de Saúde promoveu a terapia ambulatorial das pessoas com hanseníase. Apesar disso, os hospitais-colônia continuaram a receber pacientes até a década de 1980, e a abertura dos leprosários se deu por meio de um processo moroso devido aos dilemas associados à prestação de serviços de reintegração das pessoas que haviam sido isoladas pelo Mal de Hansen, além da dificuldade de ressocialização dos indivíduos, que muitos optavam por permanecer na Colônia. (BENNETT; PARKER; ROBSON, 2008; CONTI, 2008; CUNHA *et al.*, 2015; EIDT, 2004; LAPCHENSK; HARDT, 2018; LESSHAFFT *et al.*, 2009; SANTOS; MENEZES, 2008; WHITE; FRANCO-PAREDES, 2015).

O presente estudo teve como objetivo relatar o caso clínico de um paciente do sexo masculino que viveu por cinco anos no antigo Hospital-Colônia Antônio Justa (Maracanaú, região metropolitana de Fortaleza, Ceará) após ser diagnosticado com hanseníase e que, 25 anos depois da alta do primeiro tratamento, evoluiu com recidiva da doença, sendo acompanhado ambulatorialmente no Centro de Referência Nacional





em Dermatologia Sanitária Dona Libânia, para discutir a perspectiva sociocultural deste doença.

2. METODOLOGIA

Esta pesquisa foi realizada através da investigação em fontes documentais (prontuário médico do paciente cujo caso foi relatado, pesquisado *in loco* no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia), com discussão embasada em literatura científica obtida através de buscas na biblioteca eletrônica SciELO e no Portal BVS, com a seleção de artigos científicos dentro da temática, publicados entre os anos de 2007 e 2020, bem como em informações governamentais.

O prontuário fonte deste relato de caso faz parte da pesquisa “Recidiva em Hanseníase (2008-2017) em um centro de referência dermatológica em Fortaleza-CE”, submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará (UECE) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Dermatológico Dona Libânia (CDDL), com Número do Parecer 2.797.602.

3. RELATO DE CASO

Em 1982, paciente do sexo masculino de 22 anos, foi diagnosticado com hanseníase multibacilar e permaneceu internado para tratamento no Hospital Colônia Antônio Justa (CE) até 1987, instituição conhecida como “leprosário” localizada no estado do Ceará.

No ano de 2012, já aos 52 anos de idade, e 30 anos após o diagnóstico da primeira doença, paciente foi diagnosticado com recidiva de hanseníase no município de Canindé (CE), apresentando como queixa principal a presença de “manchas no corpo”. Durante o tratamento apresentou reação hansênica tipo 1 com necessidade do uso de prednisona para resolução das exacerbações. A segunda doença foi classificada e tratada como multibacilar de acordo com o protocolo vigente no período, recebendo alta em 2013.

Em 2016, aos 56 anos, recebeu o diagnóstico de segunda recidiva de Hanseníase no Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia (CE). A anamnese mostrou nodulações difusas e dolorosas, além de alopecia em barba e





membros inferiores. A hanseníase foi classificada como multibacilar, forma clínica dimorfa (borderline virchowiana) e índice baciloscópio inicial de 2,75. O tratamento seguiu o protocolo multibacilar, com 12 doses e transcorreu sem irregularidades e/ou abandonos. Paciente apresentou reações hansênicas tipo 1 e tipo 2, com uso prolongado de Talidomida e Prednisona. Os nervos tibiais, fibular direito e ulnar esquerdo mostravam-se dolorosos, além de espessamento com teste de Tinel positivo em nervos fibulares e ulnares. Apresentou redução de sensibilidade em pés e suspeita de garra em pé esquerdo, porém foi questionado em avaliação médica acerca da veracidade do grau de incapacidade, uma vez que paciente tinha intenção de receber auxílio governamental em virtude da doença e suas sequelas.

4. DISCUSSÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa de alta prevalência no Brasil, principalmente em estados do Nordeste, com detecção de 23.622 novos casos somente no Ceará entre 2008-2019 (CEARÁ, [2019]). O agente etiológico desta doença é uma micobactéria, denominada *Mycobacterium leprae*, transmitida pelas vias aéreas, principalmente quando existe contato prolongado entre um infectado e um indivíduo susceptível. O *M. leprae* tem tropismo por nervos periféricos, mais especificamente as células de *Schwann*, mas podem afetar também a pele e diversos órgãos internos. Um aspecto importante para o entendimento da doença é sua evolução lenta, gradual e progressiva, que retarda e dificulta o diagnóstico clínico, assim como permite um número crescente de lesões, complicações e sequelas físicas ao longo da doença, sendo muitas vezes irreversíveis mesmo com tratamento regular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A hanseníase pode ser classificada quanto à concentração de bacilos (paucibacilar e multibacilar) e quanto à forma clínica (Indeterminada, Tuberculoide, Dimorfa e Virchowiana). A classificação bacilar reflete à resistência imunológica do indivíduo frente à doença, pois as formas indeterminada e tuberculoide, consideradas paucibacilares, representam uma imunidade celular eficiente em controlar a proliferação de bacilos, levando a uma baixa taxa de transmissão da doença, assim como tendem a apresentar um quadro dermatoneurológico menos exuberante. Isso indica a





necessidade de tratamento por um período mais curto, de 6 meses, e com duas drogas (Rifampicina e Dapsona), segundo o Ministério da Saúde. Os indivíduos classificados como multibacilares apresentam uma imunidade celular falha em limitar a proliferação de bacilos, o que predispõe à transmissão da doença e reflete em manifestações clínicas variadas e intensas, com maiores sequelas, complicações e reações hansênicas. Para esses casos, o Ministério da Saúde aplica um tratamento de 12 meses com administração de 3 drogas: Rifampicina, Dapsona e Clofazimina (LASTÓRIA; ABREU, 2012).

O paciente do presente relato manifestou a doença três vezes, em períodos sanitários distintos para a saúde pública nacional no que tange ao tratamento da hanseníase. No início, a doença era tratada em monoterapia por infindáveis doses e posteriormente foi indicado terapia dupla com Dapsona e Rifampicina. Contudo, inúmeros casos de resistência medicamentosa foram detectados em mais de 40 países endêmicos, levando à mudança para tratamento multi medicamentoso (Dapsona, Rifampicina e Clofazimina) defendido pelo Ministério da Saúde desde outubro de 1981. Até o ano de 2000 eram indicadas 24 doses para a doença multibacilar, após o ano de 2000 o tratamento passou a ser realizado com 12 doses. Apesar do prontuário não apresentar detalhes da primeira terapêutica, nota-se que a duração prolongada (cinco anos) não corresponde à orientação nacional da época, que reflete um sistema de saúde segregado, sem uniformidade e intercomunicação, além de limitações sociais, culturais, econômicas e físicas de diversas regiões do país. Após o SUS garantir tratamento uniformizado e gratuito, além das medidas globais da OMS em conjunto ao Ministério da Saúde para erradicar a doença, foi evidenciado uma melhor resposta terapêutica e menor resistência medicamentosa (FOGAGNOLO *et al.*, 2009).

O relato de caso retrata um indivíduo do sexo masculino, diagnosticado com hanseníase multibacilar no início da terceira década de vida. O tratamento da primeira doença foi realizado no Hospital Colônia Antônio Justa, uma instituição conhecida como “leprosário” que abrigava os hansênicos no estado do Ceará. A hanseníase originou-se na África Oriental e foi trazida ao Brasil pelos colonizadores nos séculos XVI e XVII, com predomínio onde foram constituídas as primeiras colônias, Rio de Janeiro, Salvador e Recife. Atualmente, a doença ainda é mais prevalente em estados do nordeste, que





pode ser relacionado ao contexto histórico de transmissão e até mesmo à inferioridade econômica do Nordeste, afetando diretamente as condições sanitárias e habitacionais da população, assim como a fragilidade da assistência à saúde primária (CUNHA *et al.*, 2015).

A hanseníase sempre foi relacionada a medo, repulsa e preconceitos sociais, sendo conhecida na antiguidade como “morte antes da morte”. Desde a Idade Média (1000- 1400 a.C.) os doentes eram segregados da sociedade e confinados em colônias voltadas apenas aos hansênicos, protegendo então as pessoas saudáveis do contato com doentes. Tal prática embasou a criação de leprosários no Brasil, defendidos pela elite científica e pela própria comunidade até a década de 80, e que, apesar dos avanços científicos e intelectuais adquiridos nas últimas décadas, ainda estão presentes em alguns locais endêmicos, como o Ceará (CONTI, 2008; CUNHA *et al.*, 2015; WHITE; FRANCO-PAREDES, 2015).

A criação de um serviço de saúde pública ordenado e burocrático surgiu a partir da criação do Departamento Nacional de Saúde Pública (DNSP) em janeiro de 1920, sob direção de Carlos Chagas, que na criação do Serviço Nacional da Lepra na década de 1940. O período em questão, que defendia práticas de “polícia” sanitária, tornou obrigatória a notificação da doença; o exame periódico dos comunicantes e o isolamento em colônias agrícolas, asilos, hospitais ou no próprio domicílio do doente. Desde então o isolamento compulsório tornou-se uma constante no país, com criação de hospitais e comunidades agrícolas, onde nem sempre tinham caráter cruel, algumas defendiam uma “vida em comunidade”. A doença assolou diversos estados brasileiros, principalmente na pandemia da década de 20, com maior número de casos no Maranhão, Amazonas, São Paulo, Pará e Minas Gerais, sendo 90% da população afetada pertencentes à faixa da pobreza ou miserabilidade. As primeiras colônias agrícolas foram estabelecidas no Norte e Sul do país. Em 1923, foi inaugurada a primeira colônia agrícola para leprosos no Brasil, chamada Lazarópolis do Prata, no estado do Pará. Na mesma época, investimentos federais e estaduais foram aplicados para construção de hospitais em diversos estados. Todo o combate à lepra tinha como princípio o “asilo” do paciente, e o sucesso da medida sanitarista de Carlos Chagas deveu-se principalmente ao autoritarismo, não deixando opção ao indivíduo já que permitia a requisição de força





policial para obrigar os suspeitos ao exame e ao isolamento compulsório. Não era incomum relatos de famílias errantes nas estradas do país, vivendo sob o descaso governamental frente ao estigma da sociedade. Um filme de Walter Salles, *Diários de uma motocicleta*, retrata bem a estigmatização da doença em toda a América Latina, como evidenciado na cena que se passa em um leprosário, em San Pablo, na Amazônia peruana, em junho de 1952 (SANTOS; FARIAS; MENEZES, 2008):

Um grupo de pacientes da colônia veio até a sede, para uma festa de despedida para nós dois. [...] Diversos deles nos deram adeus com lágrimas nos olhos. Seu apreço veio do fato de que nós não usamos sobretudos ou luvas, de que apertamos suas mãos [...], sentamos ao seu lado, conversamos sobre assuntos variados e jogamos futebol com eles. [...] O benefício psicológico de essas pobres pessoas [...] serem vistas como seres humanos normais é incalculável, e o risco de ser contaminado, incrivelmente remoto (GUEVARA, 2001, p.160 e 166).

Outro marco importante da história da hanseníase foi a criação do Serviço Nacional da Lepra, em 1941, durante o governo Getulista, que formulou uma política central de combate à doença com foco não somente no aspecto sanitário, mas também na formação de recursos humanos para controle e prevenção da doença, além de iniciar de forma rudimentar a epidemiologia no país por meio de um censo, que já era aplicado na profilaxia de outras patologias desde 1930. Apesar da existência de críticas acerca das instituições para leprosos, principalmente pelas péssimas condições estruturais e higiênicas de muitas, o isolamento social permaneceu como pilar desse momento político. A profilaxia dependia de um tripé: os leprosários, dispensários e preventórios. Os dispensários eram responsáveis pela assistência clínica e terapêutica dos indivíduos que estavam isolados em domicílio, além de realizar a vigilância sanitária. Os preventórios eram instituições de confinamento das crianças, para afastá-las de pais ou parentes portadores da doença como modo de profilaxia, representando a grande segregação de famílias em todo o país. As mudanças no perfil da saúde pública ocorreram apenas entre a década de 40 e 50, devido ao surgimento de novas medicações, as sulfonas, permitindo a desconstrução gradual das instituições de





isolamento social para hansênicos, estimulando a visão de terapia ambulatorial como melhor método (SANTOS; FARIAS; MENEZES, 2008).

Os leprosários são instituições de internamento compulsório que tem o objetivo de limitar a transmissão da doença, abrigar indivíduos segregados da sociedade e instituir tratamento a essa população específica, além de ser símbolo da cultura de aversão, pavor e estigma social sobre a doença. Essa abordagem deve-se ao princípio de impureza que o mal de Hansen representa, sendo entendido como punição divina, pecado, culpa pessoal e personificação de forças malignas por diversas culturas mundiais. A existência dessas instituições corrobora o fato de que o estigma sobre os acometidos persiste atualmente, atingindo diretamente a saúde mental, a estabilidade econômica, o convívio familiar e em comunidade do indivíduo. Entretanto, algumas instituições apresentaram também benefícios à sociedade ao utilizar a vasta experiência com a doença para criar centros dermatológicos de referência, com equipes multiprofissionais especializadas, a exemplo do que ocorreu no estado do Amazonas, com o Dispensário Alfredo Matta, um importante centro de doenças dermatológicas e sexualmente transmissíveis da cidade de Manaus (CONTI, 2008; CUNHA *et al.*, 2015; FREITAS, 2007; WHITE; FRANCO-PAREDES, 2015).

O leprosário em que o paciente relatado no caso foi internado por cinco anos foi inaugurado no município de Maracanaú-CE em dezembro de 1942, sendo inicialmente denominado Colônia de São Bento; posteriormente passou a ser chamado de Colônia Antônio Justa, em homenagem póstuma prestada ao médico sanitarista que trabalhou no combate contra a hanseníase nas primeiras décadas do século XX. Mesmo após o isolamento obrigatório ter sido revogado em 1962, a instituição continuou a receber pacientes até a década de 1980. Somente em 12 de janeiro de 1994 determinou-se a mudança de hospital colônia para “Hospital de Dermatologia Sanitária Antônio Justa”. Em 2007, havia ainda 20 moradores do antigo hospital colônia, remanescentes do isolamento, que optaram permanecer no hospital (CONTI, 2008; CUNHA *et al.*, 2015; FREITAS, 2007; WHITE; FRANCO-PAREDES, 2015).

A uniformidade terapêutica e a notificação compulsória dos casos no país são fundamentais para ampliar a compreensão sobre a hanseníase, avaliar seu controle e melhorar as políticas públicas voltadas à saúde, uma vez que o Brasil, a Índia e a



Indonésia ainda deixam a desejar na prevalência da doença em relação ao prisma mundial. Entre 2008-2019, a taxa de novos casos com grau de incapacidade II cresceu de 7,8 para 11,7%, além do aumento de 16% nos casos de hanseníase multibacilar, com taxa de 63,8% de doença multibacilar entre os casos novos. Isso mostra, indiretamente, que o diagnóstico é tardio em grande parte dos casos, além de um número crescente de casos multibacilares que representa uma alta probabilidade de transmissão da doença e um provável aumento de casos, indo contra a tendência mundial e o empenho do país em erradicar a doença. O diagnóstico precoce é fundamental para impedir o ciclo de transmissão e disseminação da doença, assim como impedir as complicações, entre as quais vale ressaltar as incapacidades, as lesões neurológicas e as reações hansênicas, que não possuem mecanismo completamente elucidado e apresentam difícil controle. Além da precocidade do diagnóstico, é importante a qualidade do mesmo, com avaliação neurológica detalhada a fim de detectar alterações presentes inicialmente e prevenir piora do grau de incapacidade. O acometimento neurológico ao diagnóstico representa uma maior suscetibilidade às neurites e às complicações neurais (SOUZA *et al.*, 2010).

O paciente em questão manifestou a doença em três momentos distintos, entre 22 e 56 anos de idade, caracterizando a cronicidade, recorrência e progressão da doença. As manifestações iniciais podem ser diversas e depende da gravidade da doença, da susceptibilidade individual, do tempo de acometimento e do momento do diagnóstico. A doença progride de forma lenta e gradual, a maioria dos casos tem apresentação inicial dermatológica e/ou alterações de sensibilidade (térmica, tátil, dolorosa). O acometimento de nervos periféricos (espessamento, choque e dor neuropática), atrofia muscular, desabamento nasal, infiltração difusa da pele, alopecia, acometimento ósseo, mucoso, cartilaginoso, articular, entre diversos outros, são marcos da evolução da doença, com manifestação principalmente em casos graves e/ou tardios. A hanseníase predispõe a diversas complicações decorrentes principalmente das alterações neurológicas e das medicações, como traumas em membros com hipoestesia/anestesia, mal perfurante plantar, ressecamento e eritrodermia, infecções secundárias em lesões, perda funcional de membros, dor neuropática crônica, dependência de corticosteroides e alterações endócrino-metabólicas decorrente





desses, sendo a incapacidade física presente em 23 % dos pacientes pós-alta. No histórico do paciente é visível a progressão da doença durante os três diagnósticos, com piora do acometimento neural, das sequelas motoras, que é representada pelo grau de incapacidade máximo na terceira doença, além da presença de reação hansênica ao longo do tratamento e o uso prolongado de Talidomida e Prednisona, medicações com diversos efeitos colaterais. Esse é um aspecto da hanseníase que justifica a necessidade de um diagnóstico precoce e de um tratamento efetivo, pois as sequelas provocadas pela doença prejudicam a estética, a funcionalidade, a saúde física e mental, além de afetar as tarefas laborais, tanto pela limitação física/funcional como pelo preconceito no mercado de trabalho e em qualquer âmbito da sociedade (ARAUJO *et al.*, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; RIBEIRO; OLIVEIRA; FILGUEIRAS, 2015).

A hanseníase não afeta o indivíduo apenas individualmente, mas também no prisma sociocultural. Além dos estigmas arraigados em diversas culturas, atitudes segregacionistas e violentas foram intensamente praticadas no século XX e até em dias atuais. Na lei moderna indiana, a Lei de Veículos Automotores de 1939 proibia a licença automotiva para hansênicos, além de admitir até recentemente o mal de Hansen como justificativa para divórcio. Diversos eventos de violência foram noticiados nos EUA, China e Coreia, com mortes e ataques de dezenas de pessoas portadoras da doença, entre elas mulheres e crianças entre a década de 30 e 50. Ações mais sutis da sociedade podem ser vistas na alta taxa de desemprego dos pacientes, assim como no sigilo sobre a doença devido ao preconceito oriundo de empresas, empregadores, colegas de trabalho, vizinhos e até familiares. Isso advém da alienação e desinformação, pois após o início da poliquimioterapia a transmissão é bloqueada, além do entendimento de que é necessário um contato prolongado com o doente e um receptor suscetível (minoridade da população) para ocorrer transmissão da doença. Além disso, a alienação sobre a temática retarda a busca por tratamento, reduz a aceitação da doença pelo paciente e aumenta a irregularidade/abandono do tratamento. Tal ideia é o oposto da realidade, pois a hanseníase é uma doença curável, com um tratamento eficiente e disponível gratuitamente para todo e qualquer cidadão brasileiro. A informação e conscientização das pessoas é um meio vital para combater os estigmas sociais existentes no Brasil, fazendo-se necessário para atender a Estratégia Global da OMS de 2016-2020, que





objetiva abolir leis discriminatórias e promover políticas que facilitem a inclusão de pessoas afetadas pela hanseníase, promover inclusão social e reforçar a conscientização dos pacientes e da comunidade sobre a hanseníase (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2016; RIBEIRO; LANA; CARLOS, 2015).

A hanseníase afeta o bem-estar do paciente até após alta por cura, pois além das sequelas funcionais, as reações imunomediadas podem estar presentes antes, durante e após anos do tratamento. As reações são de dois tipos: Reação Reversa (Tipo 1) e Eritema Nodoso (Tipo 2). Ambas podem provocar acometimento sistêmico e desencadear neurites ou piora da incapacidade. Isso põe em questionamento o conceito de cura e o limite da assistência à saúde oferecida ao paciente. A doença afeta todas as esferas da vida de um indivíduo e o término do tratamento medicamentoso não significa o fim do cuidado, pois a hanseníase é uma doença crônica e de caráter incapacitante, devendo ser tratada como tal. O indivíduo necessita de amparo multiprofissional e linear, a fim de promover a reinserção social, recuperação funcional, reabilitação fisioterápica, reintrodução no mercado de trabalho e promoção do empoderamento e autonomia para a real cura da doença (RIBEIRO; OLIVEIRA; FILGUEIRAS, 2015; RIBEIRO; LANA; CARLOS, 2015).

O apoio financeiro tem papel importante no tratamento e processo de cura, pois a maioria dos pacientes apresentam baixa renda mensal e muitas vezes redução desta devido ao prejuízo na execução das suas técnicas laborais. O aspecto financeiro pode intervir diretamente no tratamento, pois com as incapacidades tornam-se dependentes de transportes para ir às consultas médicas, levando à irregularidade ou abandono terapêutico e consequente piora clínica do quadro de saúde. Proporcionar assistência social e financeira é uma das estratégias globais de 2016-2020, devendo levar em conta a realidade social do indivíduo, pois além da limitação física, há danos psicológicos, negação da doença, vergonha e culpa, afastamento social e discriminação do meio que impede o estabelecimento de renda fixa muitas vezes (RIBEIRO; OLIVEIRA; FILGUEIRAS, 2015; RIBEIRO; LANA; CARLOS, 2015).





5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evolução histórica da hanseníase revela a importância da modernização das medidas de saúde para o tratamento e profilaxia da doença. A introdução da terapia ambulatorial e o uso de poliquimioterapia foram marcos de grande relevância para o processo de reintegração dos portadores de hanseníase.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq), o qual financiou a pesquisa a partir do qual foi originado este trabalho.

REFERÊNCIAS

- ANDRES, S. C.; MICHELETTI, V. C. D. Conhecendo a história e estrutura do Hospital Colônia Itapuã, antigo leprosário: um relato de experiência. **J. Nurs. Health**, v.10, n.5, 2020. DOI:<https://doi.org/10.15210/jonah.v10i5.14555>. Disponível em: <https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/enfermagem/article/view/14555>. Acesso em: 5 mar. 2021.
- ARAUJO, A. E. R. A. *et al.* Neural complications and physical disabilities in leprosy in a capital of northeastern Brazil with high endemicity. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, n. 4, p. 899-910, dez. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040009>. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rbepid/2014.v17n4/899-910/en/>. Acesso em: 3 mar.2021.
- BENNETT, B. H.; PARKER, D. L.; ROBSON, M. Leprosy: Steps Along the Journey of Eradication. **Public Health Rep**, v.123, n.2, p. 198–205, Mar-Apr. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2239329/>. Acesso em: 4 mar. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- CEARÁ. Secretaria da Saúde. Boletim epidemiológico da hanseníase. Fortaleza: Núcleo de Vigilância Epidemiológica. 2019. Disponível em:https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/boletim_hanseniase_21_01_19.pdf 20 maio 2020. Acesso em: 4 mar. 2021.



CONTI, A. A. Quarantine Through History. **International Encyclopedia of Public Health**, p. 454–462, ago. 2008. DOI:<https://dx.doi.org/10.1016%2FB978-012373960-5.00380-4>.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7150140/>. Acesso em: 5 mar. 2021.

CUNHA, C. *et al.* A historical overview of leprosy epidemiology and control activities in Amazonas, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 48, supl. 1, p. 55-62, Jun.2015 . DOI:<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0103-2013>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822015000800055&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 3 mar. 2021.

EIDT, L. M. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. **Saude soc.**, São Paulo, v.13, n.2, p.76-88, Ago.2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902004000200008>.

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902004000200008&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 3 mar. 2021.

FREITAS, M. E. Espaço de Convivência Antônio Justa. **PROJETO ACERVO: INFORMAÇÕES HOSPITAIS COLÔNIAS**. 2007. Disponível em: <https://leprosyhistory.org/database/archive981?bu=.%2F&bu=%2Fdatabase%2Farchive.php%3Fid%3D231%26bu%3D.%252F>. Acesso em: 3 mar. 2021.

FOGAGNOLO, L. *et al.* Recidiva de Hanseníase após 24 doses de Poliquimioterapia Multibacilar. **Hansenol. int. (Online)**, Bauru, v. 34, n. 1, 2009 . Disponível em http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1982-51612009000100006&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 2 mar. 2021.

LAPCHENSK, A. F.; HARDT, L. P. A. Profilaxia reversa: o estigma da lepra do hospital para a cidade. **Saude soc.**, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 1081-1093, Oct. 2018 . DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902018180591>.

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-12902018000401081&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 1 mar. 2021.

LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. **Diagn Tratamento**, v.17, n.4, p.173-9, 2012. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2012/v17n4/a3329.pdf>. Acesso em: 1 de mar. 2021.

LESSHAFFT, H. *et al.* A história e a vida atual em um antigo hospital-colônia no estado do Ceará, Brasil: sequelas sociais e físicas da hanseníase. **Cad. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro , v.17, n.1, p. 175 - 194, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Estratégia Global para Hanseníase 2016-2020: acelerar a ação para um mundo sem lepra. Geneva: OMS; 2016.



- RIBEIRO, G. C.; LANA, F.; CARLOS, F. Incapacidades físicas em hanseníase: Caracterização, fatores relacionados e evolução. **Cogitare Enfermagem**, v.20, n.3, p. 496-503, 2015. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=483647680006>. Acesso em: 4 mar. 2021.
- RIBEIRO, M. D. A.; OLIVEIRA, S. B.; FILGUEIRAS, M.C. Pós-alta em hanseníase: uma revisão sobre qualidade devida e conceito de cura. **Rev Saúde Santa Maria**, v.41, n.1, p.9-18, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.5902/223658348692>. Disponível em:<https://periodicos.ufsm.br/index.php/revistasaude/article/view/8692>. Acesso em: 3 mar.2021.
- SANTOS, L. A. C.; FARIA, L.; MENEZES, R. F. Contrapontos da história da hanseníase no Brasil: cenários de estigma e confinamento. **Rev. bras. estud. popul.**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 167-190, June 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-30982008000100010>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-30982008000100010&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 2 mar. 2021.
- SOUZA, C. F. D. *et al.* A importância do diagnóstico precoce da hanseníase na prevenção de incapacidades. **Hansenol. int. (Online)**, Bauru, v. 35, n. 2, 2010. Disponível em:http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1982-51612010000200007&lng=pt&nrm=iso. Acessos em: 05 mar. 2021.
- WHITE, C.; FRANCO-PAREDES, C. Leprosy in the 21st Century. **Clinical Microbiology Revisions**, v.28, n.1, p. 80–94, Jan. 2015. DOI:<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00079-13>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4284303/>. Acesso em: 3 mar. 2021.



CAPÍTULO XXXVIII

PNEUMONIA POR *PNEUMOCYSTIS JIROVECI* EM IMUNOCOMPROMETIDOS HIV E NÃO HIV: DUAS FACES DE UMA MESMA DOENÇA

Marcos Vinícios Pitombeira Noronha ¹
Pedro Samuel Mendes Carneiro da Ponte ¹
Emanuel Victor da Silva Lima ¹
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) é uma infecção grave, com alta morbimortalidade, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. Nos últimos anos, o perfil de pacientes acometidos pela doença se modificou, ganhando destaque os pacientes imunossuprimidos HIV-negativos. As principais condições associadas à susceptibilidade à PCP são: presença de malignidades hematológicas, cânceres sólidos, realização de transplantes de órgãos sólidos, incidência de doenças reumáticas e terapias com medicamentos imunossupressores. Esta pesquisa bibliográfica teve como objetivo realizar um levantamento na literatura acerca dos aspectos clínico-epidemiológicos e profiláticos relacionados à pneumocistose em indivíduos infectados e não infectados pelo HIV. As manifestações clínicas são semelhantes nos dois grupos de pacientes, destacando-se febre, tosse seca e dispnéia. Pacientes imunocomprometidos HIV-negativos apresentam progressão da doença mais rápida e pior prognóstico quando comparados ao grupo HIV-positivo, o qual tem um curso patológico mais gradual e insidioso. A Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) é fundamental para auxiliar no diagnóstico da PCP, na qual são encontradas opacidades em vidro fosco. O Sulfametoxazol-Trimetoprima (SMX-TMP) é a escolha para o tratamento de PCP severa ou não em indivíduos com ou sem HIV bem como para quimioprofilaxia, visto que reduz em até 85-90% as chances de contrair a infecção. A recomendação atual da profilaxia para os pacientes imunodeprimidos HIV-positivo é a contagem de linfócitos T CD4 + < 200 células/ μ L. Para a população imunossuprimida HIV-negativa, não há dados suficientes que indiquem a profilaxia.

Palavras-chave: Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Pacientes imunocomprometidos. Infecção pelo HIV. Tratamento. Profilaxia.



1. INTRODUÇÃO

A pneumocistose é uma infecção oportunista causada pelo fungo *Pneumocystis jirovecii* (antigo *Pneumocystis carinii*). Trata-se da infecção respiratória mais comum em indivíduos com HIV, podendo acometer também pacientes imunocomprometidos não-HIV (ROEMBKE *et al.*, 2013).

O *Pneumocystis* foi identificado pela primeira vez em 1906 pelo médico brasileiro Carlos Chagas e foi primeiramente classificado como um protozoário. Somente no ano de 1988, com base em estudos na composição de sua parede celular, na sua estrutura enzimática e nos seus genes sequenciados, esse microrganismo foi colocado dentro do grupo dos fungos. O primeiro caso clínico de pneumocistose foi reconhecido durante a segunda guerra mundial entre crianças prematuras e desnutridas. Somente na década de 1980, com o advento da pandemia da aids, a PCP passou a ser diagnosticada com frequência em homossexuais e em usuários de drogas intravenosas (MEENAKSHI; GOWTHAM; USHA, 2019).

A pneumonia por *Pneumocystis* (PCP) é uma doença grave, com alta morbimortalidade especialmente em pacientes imunocomprometidos. Historicamente, a PCP era conhecida por sua alta prevalência em indivíduos positivos para o HIV. Contudo, com a implementação da terapia antirretroviral combinada (TARV) e da quimioprofilaxia, sua incidência tem reduzido continuamente nessa população. Por outro lado, os números de casos de PCP em pacientes imunocomprometidos não-HIV têm sido cada vez mais consistentes, com o aumento da incidência nessa população, principalmente devido ao uso de regimes imunossupressores em uma ampla gama de populações de pacientes (SCHMIDT *et al.*, 2018).

Vale ressaltar que apesar dos avanços na terapia antirretroviral e no uso da profilaxia contra PCP, essa pneumonia ainda se configura como a principal infecção oportunista entre os pacientes HIV positivo em muitos países, especialmente nos menos industrializados (TASAKA, 2015).

No Brasil, apesar do advento da TARV e dos progressos diagnósticos e terapêuticos, dados epidemiológicos demonstram que a pneumocistose ainda permanece como uma das doenças mais frequentes na população com HIV/aids. Em um





estudo conduzido em um hospital quaternário em São José do Rio Preto, no período de 1998 a 2008, com 700 pacientes HIV positivo em uso de TARV, a pneumocistose se mostrou como a doença oportunista mais frequente, presente em 17% dos pacientes com linfócitos T CD4 maior que 200 células/uL e em 28% dos pacientes com linfócitos T CD4 menor abaixo de 200 células/uL (PASSOS, 2018).

A apresentação clínica da PCP é tipicamente indolente em pacientes HIV-positivos e grave em pacientes não-HIV. Isso repercute no fato de que a taxa de mortalidade de PCP não associada ao HIV é considerada maior do que a de pacientes com AIDS e chega a até 50%, apesar da terapia adequada (ROEMBKE *et al.*, 2013).

Assim, levando em consideração os riscos que a infecção por *Pneumocystis jirovecii* proporciona aos pacientes imunocomprometidos, este estudo teve como objetivo realizar um levantamento na literatura acerca dos aspectos clínico-epidemiológicos e profiláticos relacionados à pneumocistose em indivíduos infectados e não infectados pelo HIV, a fim de contribuir no manejo clínico, na profilaxia e no tratamento imediato e apropriado da PCP nesses diferentes grupos de pacientes no cenário brasileiro.

2. METODOLOGIA

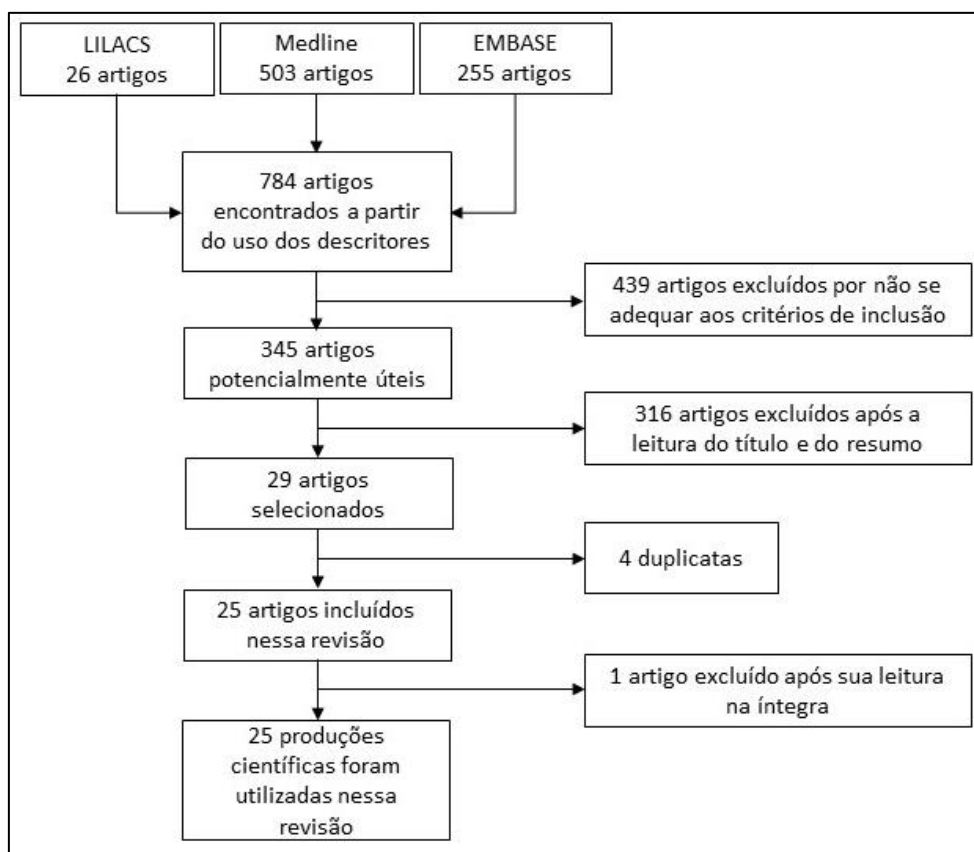
Esta pesquisa bibliográfica foi conduzida a partir de uma revisão de literatura, buscando uma abordagem narrativa de natureza qualitativa. Esse tipo de pesquisa tem como base a análise do material pela organização e pela interpretação no atendimento ao objetivo da investigação (TAQUETTE; MINAYO; RODRIGUES, 2015).

As fontes de pesquisa utilizadas foram as bases de dados bibliográficas: MEDLINE, via Pubmed; LILACS, via Portal BVS; e EMBASE, via Portal CAPES acesso CAFE. Foram usados os seguintes descritores MeSH (*Medical Subject Headings*) e seus correspondentes DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): “*pneumocystis*”, “*immunocompromised host*”, “*HIV infections*”, “*prevention and control*”, “*epidemiology*” combinados através do operador booleano AND.

Foram incluídos artigos originais ou de revisão com abordagem referente ao assunto, publicados entre os anos de 2010 e 2021 nos idiomas português, inglês e espanhol. Produções que não atenderam aos critérios de seleção foram excluídas. Uma

tese de doutorado obtida a partir de outras fontes de pesquisa também foi utilizada. Assim, 25 produções científicas foram selecionadas para compor a discussão (Figura 1).

Figura 1 – Diagrama de fluxo da seleção de artigos utilizados nesta revisão.



Fonte: Autoria própria

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Epidemiologia

Nos últimos anos, devido ao advento e à disseminação da terapia antirretroviral e da utilização precoce da profilaxia com Sulfametoxazol-Trimetoprima (SMX-TMP), a incidência de PCP em indivíduos com HIV tem diminuído consideravelmente, fato que não ocorre na população imunossuprimida sem HIV, na qual infecções pelo fungo *Pneumocystis jirovecii* são cada vez mais diagnosticadas (SALZE *et al.*, 2018). Nesses pacientes, as principais condições associadas que os tornam suscetíveis à PCP são a presença de malignidades hematológicas, cânceres sólidos, a realização de transplantes de órgãos sólidos (especialmente coração e pulmão), a incidência de doenças



reumáticas, e terapias com medicamentos imunossupressores (sirolimus, mofetil micofenolato e inibidores de calcineurina) e com a utilização de glicocorticoides (FISHMAN, 2020).

Nesse contexto, segundo o trabalho de White et al. (2019), indivíduos HIV-negativos que realizaram transplante alogênico e possuem malignidades hematológicas, possuem 50% de chances de contração de PCP entre 60 e 270 dias após o transplante.

A PCP em indivíduos HIV-positivos, apesar dos avanços e aprimoramentos nas técnicas profiláticas e terapêuticas, ainda se configura como a principal infecção oportunista em diversos países. O risco de contração de PCP nessa população está diretamente relacionado com a contagem de células CD4, a qual sua diminuição para menos de 200 células/uL representa até 80% de chances de infecção (FISHMAN, 2020).

Segundo estudos realizados por Figueiredo et al. (2019), pacientes imunossuprimidos com HIV eram mais jovens (média de 45,5 vs 55,9 anos), majoritariamente masculinos (69%) e possuíam maiores taxas de queixas respiratórias (90% vs 68%). Porém, os pacientes sem HIV apresentaram as piores complicações (com maiores incidências de respiração mecânica invasiva e de mortalidade hospitalar). Além disso, em outra pesquisa realizada por Tasaka (2020), foi demonstrado que em HIV-negativos a PCP progride de maneira rápida e violenta, demorando cerca de 1 semana desde os primeiros sintomas até o desenvolvimento de falhas respiratórias. Já em HIV-positivos o curso patológico é mais gradual, durando de 2 semanas a 2 meses.

3.2. Achados Clínicos e Radiológicos

Apesar dos avanços na profilaxia e no tratamento, a infecção por *Pneumocystis* ainda representa uma condição potencialmente fatal para pacientes imunocomprometidos com e sem o HIV (ROEMBKE et al., 2013).

O *Pneumocystis jirovecii* vive quase exclusivamente nos alvéolos pulmonares humanos, tendo como principal forma de disseminação as vias aéreas. Após escapar das defesas do trato respiratório, o microrganismo se instala nos alvéolos ao se ligar nos pneumócitos tipo 1 obtendo, assim, nutrientes. Nos pulmões, os macrófagos alveolares são as principais células efetoras contra o pneumocystis, tendo um importante papel no





reconhecimento, na fagocitose e na degradação do patógeno, auxiliando também a ação das células T CD4 + (MEENAKSHI *et al.*, 2019; TASAKA, 2015).

Entre os fatores relacionados ao desenvolvimento da PCP em pacientes imunocomprometidos, em geral, seja pelo HIV ou não, destacam-se: o uso de glicocorticoides, uso de medicações imunossupressoras, malignidades hematológicas, defeitos da imunidade mediada por células, transplante de células tronco hematopoiéticas ou órgãos sólidos, rejeição de órgãos, imunodeficiências primárias, desnutrição grave e tratamento para certas condições inflamatórias, em especial de doenças reumatológicas (ROEMBKE *et al.*, 2013).

A PCP é uma infecção insidiosa que clinicamente se apresenta com sintomas inespecíficos como febre, tosse seca e dispneia, sendo a ausculta pulmonar geralmente normal (SCHMIEDEL; ZIMMERLI, 2016). As manifestações clínicas são semelhantes nos pacientes com aids e nos imunocomprometidos sem o HIV, porém maiores complicações geralmente ocorrem nos indivíduos sem aids uma vez que eles possuem taxas muito mais altas de admissão e de mortalidade na UTI (FILLATRE *et al.*, 2014; LEE; CHUANG, 2018). Ainda, na infecção, os valores laboratoriais anormais observados costumam ser uma elevação da LDH e uma contagem de CD4 + < 200 células/uL (AVINO; NAYLOR; ROECKER, 2016).

Segundo Céron *et al.*, (2014) os pacientes com infecção pelo HIV apresentam maior frequência de febre e tosse seca, enquanto dispneia e exame pulmonar alterado predominam entre os não infectados pelo HIV, sendo a duração dos sintomas maior no grupo HIV positivo do que no HIV negativo. Por outro lado, a latência entre o primeiro atendimento médico e a confirmação etiológica do diagnóstico foi maior no grupo não portador de HIV.

Pacientes com aids geralmente possuem um curso patológico mais gradual e insidioso na infecção por pneumocystis, durando de 2 semanas a 2 meses (TASAKA, 2020). Estima-se que mais de 90% dos pacientes com HIV com menos de 200 células/uL de linfócitos T CD4 + apresentam a pneumocistose (SALZER *et al.*, 2018). A apresentação clínica da PCP neste grupo geralmente consiste em febre baixa, tosse seca e não produtiva, dispnéia e mal-estar. Tais sintomas podem ser sutis no começo, porém vão avançando progressivamente e podem estar presentes por diversas semanas antes do



diagnóstico, sendo que cerca de 7% dos pacientes podem ser assintomáticos (TASAKA, 2015). A candidíase oral e a perda substancial de peso também são manifestações comuns em pacientes com aids e PCP (SALZER *et al.*, 2018).

No caso dos pacientes imunocomprometidos sem aids, uma taxa de células CD4 menor que 200 células/uL se configura como uma contagem de risco para a contração de PCP, sendo que, nesses casos, é fundamental que exista uma profilaxia com SMX-TMP (MESSIAEN *et al.*, 2017). Nesses indivíduos, a infecção por *Pneumocystis* tende a ser menos sintomática no diagnóstico do que os pacientes com aids. Contudo, a progressão da PCP é mais rápida, apresenta pior prognóstico, maior risco de coinfeções e, em geral, leva cerca de 1 semana desde o início de sintomas como febre e tosse seca até o desenvolvimento de uma falha respiratória (SALZER *et al.*, 2018; TASAKA, 2020). Segundo Limper *et al.*, a insuficiência respiratória e a morte estariam intimamente relacionadas ao grau de inflamação pulmonar e não à carga de microrganismos nos pulmões. Com isso, paradoxalmente, a maior capacidade inflamatória dos pacientes não infectados pelo HIV levaria ao pior prognóstico nestes indivíduos (CERÓN *et al.*, 2014).

Para o diagnóstico da PCP, é recomendado combinar diferentes métodos. Sempre que possível e disponível, deve-se realizar a broncoscopia com LBA, pois a análise do líquido LBA fornece não apenas um maior rendimento diagnóstico, mas também permite a exclusão de diagnósticos alternativos e coinfeções. Além disso, pode-se utilizar de ensaios imunofluorescência direta e indireta, os quais são métodos microscópicos mais sensíveis e superiores aos métodos de coloração convencionais (por exemplo, coloração de prata com metenamina Grocott-Gomori). A PCR é um método adicional de diagnóstico importante, especialmente em pacientes não infectados pelo HIV, uma vez que permite a detecção de cargas fúngicas muito baixas, que podem ser consideradas como colonização (SALZER *et al.*, 2018).

Ainda, a Tomografia Computadorizada (TC) é fundamental para auxiliar no diagnóstico da PCP e deve ser feita logo em estágios iniciais da doença, mesmo que as radiografias de tórax sejam normais (WHITE; PRICE; BACKX, 2019). Na Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR), os pacientes apresentam um achado clássico de opacidades em vidro fosco, geralmente com distribuição central e com





predominância em lobos superiores. As manifestações menos comuns incluem nódulos, consolidações ou lesões císticas de paredes finas, às vezes classificadas como formação de pneumatocele, que geralmente estão associadas à presença de AIDS, enquanto os pacientes imunocomprometidos não infectados pelo HIV geralmente apresentam opacidades de vidro fosco generalizadas (SALZER *et al.*, 2018). Ademais, é válido pontuar que as consolidações pulmonares tendem a se desenvolver mais rapidamente em pacientes sem a infecção pelo HIV (KANNE; YANDOW; MEYER, 2012).

Na TCAR, cistos pulmonares, de formas variadas, ocorrem em um terço dos pacientes com PCP, sendo que esses cistos podem desaparecer após o tratamento da infecção. A incidência desses cistos pulmonares foi relatada como maior nos pacientes com aids, se comparados com os pacientes sem o HIV (KANNE; YANDOW; MEYER, 2012). Em média, a TC revela cistos em 56% dos pacientes HIV positivo com PCP, enquanto nos pacientes HIV negativo com PCP esse número é de apenas 3% (CESERER *et al.*, 2019).

3.3. Tratamento

O Sulfametoxazol-Trimetoprima, via oral, (SMX-TMP) é considerada a droga de escolha para o tratamento de Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* severa ou não em indivíduos com ou sem HIV, devido a sua alta eficácia e a sua disponibilidade (KANNE; YANDOW; MEYER, 2012; LEE; CHUANG, 2018; ROUX *et al.*, 2014; SALZER *et al.*, 2018; SCHMIDT *et al.*, 2018; SCHMIEDEL; ZIMMERLI, 2016; STERN *et al.*, 2014; TASAKA, 2020; TASAKA, 2015). A duração recomendada do tratamento é de 21 dias para soropositivos e de 14 dias para soronegativos (CERÓN *et al.*, 2014; SCHMIEDEL; ZIMMERLI, 2016; TASAKA, 2020). É importante lembrar que a dose deve ser sempre ajustada à função renal (SALZER *et al.*, 2018).

Em caso de contraindicação ou intolerância ao esquema de SMX-TMP, a segunda frente de tratamento inclui o uso da associação primaquina e clindamicina ou atovaquona em terapia única (ROUX *et al.*, 2014; SCHMIEDEL; ZIMMERLI, 2016; TASAKA, 2020). Porém, existem poucos estudos sobre os efeitos dessas opções de segunda linha nos pacientes não-HIV e, assim, o uso delas só é indicado caso o SMX-TMP realmente não possa ser utilizado (AVINO *et al.*, 2016).





Roux *et al.* (2014) conseguiram comprovar que a terapia adjuvante de SMX-TMP com o uso de corticosteróides melhora a sobrevida em pacientes HIV-positivo com PCP moderada a grave (insuficiência respiratória grave) (SCHMIEDEL; ZIMMERLI, 2016; TASAKA, 2015), contudo, tal efeito não foi constatado em pacientes sem HIV (SCHMIDT *et al.*, 2018). Por esse motivo, todos os pacientes HIV positivo com suspeita ou com PCP moderada a grave devem receber corticosteróide adjuvante precoce e sempre dentro de 72 horas após início da terapia específica para PCP (SALZER *et al.*, 2018).

Em caso de suspeita clínica de PCP principalmente em pacientes imunocomprometidos (maior risco da doença), o tratamento adequado deve ser iniciado precocemente com o esquema padrão de SMX-TMP, enquanto se aguarda a confirmação diagnóstica (AVINO *et al.*, 2016; ROEMBKE *et al.*, 2013; WHITE; PRICE; BACKX, 2019). Tal medida reduz a necessidade de cuidados intensivos e a mortalidade hospitalar dos pacientes (ROEMBKE *et al.*, 2013).

Em pacientes infectados pelo HIV recém-diagnosticados com PCP, a TARV deve ser iniciada o mais rápido possível. Além disso, pacientes em uso de terapia imunossupressora devem reduzi-la, pausá-la ou interrompê-la, variando de acordo com a atividade da doença subjacente, sendo, dessa forma, uma abordagem individualizada. (SALZER *et al.*, 2018).

3.4. Profilaxia

O Sulfametoxazol-Trimetoprima (SMX-TMP) é altamente efetivo na quimioprofilaxia da Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), visto que reduz em até 85-90% as chances de contrair a infecção (AVINO *et al.*, 2016; SCHMIDT *et al.*, 2018). Quanto ao esquema de doses na profilaxia, não foram encontradas diferenças entre o uso 3x por semana e o seu uso diário (sendo a dosagem mais comum em adultos de 160/800 mg). O surgimento de efeitos adversos da medicação, como hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, desgaste da medula-óssea, com leucopenia e trombocitopenia e erupções cutâneas (TASAKA, 2020), não acarreta em descontinuação do seu uso, haja visto a baixa incidência e os benefícios superarem tais efeitos (STERN *et al.*, 2014).

A recomendação atual para a quimioprofilaxia com SMX-TMP no grupo de pacientes imunodeprimidos HIV-positivo é uma contagem de linfócitos T CD4 + < 200



células/ μ L, pois esse valor de CD4 + é caracterizado por um estado de imunodeficiência significativa, mesmo se esses pacientes estiverem em uso de TARV e com carga viral suprimida (ENOMOTO *et al.*, 2010; FILLATRE *et al.*, 2014; LIN *et al.*, 2016).

Na população imunossuprimida HIV-negativo, não há dados suficientes que indique um consenso na literatura sobre a profilaxia nessa população, principalmente pelo fato dela ser formada por um espectro amplo de condições imunossupressoras (FILLATRE *et al.*, 2014). Contudo, Messiaen *et al.* (2017) demonstraram que uma contagem de células T CD4 + < 200/ μ L em pacientes imunocomprometidos sem HIV é um risco para o desenvolvimento da PCP, sendo, assim, indicada a profilaxia com Sulfametoxazol-Trimetoprima (SMX-TMP), já que os benefícios são maiores que os efeitos adversos (CERÓN *et al.*, 2014; SCHMIDT *et al.*, 2018).

Em pacientes que receberam transplante de órgãos sólidos, recomenda-se rotineiramente a profilaxia de PCP durante os primeiros 6-12 meses após o procedimento (AVINO *et al.*, 2016; FILLATRE *et al.*, 2014; ROEMBKE *et al.*, 2013; ROUX *et al.*, 2014). Em pacientes com Leucemia Linfóide Aguda, com linfócitos CD4 + < 200 células/ μ L devido a imunossupressão com quimioterápicos, é recomendado que a profilaxia com TMP/SMX continue até que a contagem de células se torne > 200 ao longo da quimioterapia (AVINO *et al.*, 2016).

Fillatre *et al.* (2014) conseguiram, a partir dos seus resultados, criar uma classificação hierárquica em grupos de risco de pacientes imunocomprometidos não-HIV, a qual inclusive pode ser usada para melhor direcionar profilaxia com SMX-TMP para Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), de acordo com o nível de risco. No grupo de alto risco de PCP, encontram-se 3 doenças inflamatórias/vasculites (poliarterite nodosa, granulomatose com poliangite e polimiosite/dermatomiosite) e 3 neoplasias hematológicas (Leucemia Mielóide Aguda, Leucemia Linfóide Crônica e Linfoma não-Hodgkin). Dessa forma, indicar para o grupo de alto risco a profilaxia de maneira sistêmica pode ser benéfico especialmente devido à alta morbidade e mortalidade associada à pneumocistose em pacientes não infectados pelo HIV (FILLATRE *et al.*, 2014).

No grupo de intermediário risco para PCP, encontram-se pacientes com macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiplo e câncer do sistema nervoso





central. Nesse grupo, recomenda-se que o limiar para iniciar a profilaxia seja baixo (ou seja, qualquer fator de risco adicional, como o uso prolongado de corticosteróides, deve levar ao início do SMX-TMP) (FILLATRE *et al.*, 2014).

Por fim, no grupo de baixo risco para a PCP, que inclui a maioria dos pacientes com tumores sólidos, doenças inflamatórias ou linfoma de Hodgkin a profilaxia da pneumocistose não deve ser recomendada de rotina (FILLATRE *et al.*, 2014).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É preciso levar em consideração que existem diferenças entre os aspectos gerais da PCP em pacientes com e sem HIV e a importância dessa distinção para a abordagem específica e mais adequada da infecção nesses dois grupos de pacientes no contexto brasileiro. Nesse sentido, a profilaxia precoce a partir da utilização de Sulfametoxazol-Trimetoprima (SMX-TMP) se configura como a mais recomendada não só nos HIV-positivos, mas também nos HIV-negativos (sobretudo os que possuem uma contagem de células T CD4 + < 200/ μ L), nos quais a duração do período profilático varia conforme as condições apresentadas por cada indivíduo.

O tratamento da doença em ambos os grupos também consiste, principalmente, na terapia com SMX-TMP, devido a sua disponibilidade e eficácia, com duração adequada de 21 dias para pacientes com HIV e de 14 dias para os pacientes sem HIV, devendo a dosagem da medicação ser ajustada de acordo com a função renal.

Para o diagnóstico da infecção, é recomendado a utilização integrada de diferentes técnicas. A broncoscopia com LBA, acompanhada geralmente pelo método PCA, permite não só a exclusão de diagnósticos alternativos, como também a identificação de cargas fúngicas baixas.

No grupo de pacientes sem HIV, os quais são derivados sobretudo de eventos como a presença de malignidades hematológicas, transplante de órgãos sólidos, doenças reumáticas, cânceres sólidos, e o uso de medicamentos imunossuppressores e de glicocorticóides, foi demonstrado que geralmente o curso da doença se apresenta de maneira mais severa e rápida, possuindo a maioria dos casos de complicações respiratória graves dentre os infectados. Em relação aos achados radiológicos, esses





indivíduos normalmente apresentam opacidades de vidro fosco generalizadas como padrão de TC pulmonar.

Já no grupo de pacientes com HIV, foi possível inferir que o padrão de desenvolvimento patológico se configura como gradativo, apresentando sintomas típicos como mal-estar, tosse seca e não produtiva, dispneia e febre baixa, as quais são geralmente passageiras, sendo a candidíase oral e a perda substancial de peso outras manifestações comuns. Configura-se como um grupo mais jovem, envolvendo principalmente indivíduos com uma contagem de células CD4 menor que 200 células/uL. Seus achados radiológicos se caracterizam principalmente pela presença do padrão de vidro fosco com distribuição central e presente nos lobos superiores do pulmão, podendo ser acompanhado de lesões císticas.

Por fim, serão necessárias novas pesquisas com o fito de complementar, consolidar e aprimorar o conhecimento acerca desse tema de grande relevância para a saúde pública no Brasil.

REFERÊNCIAS

- AVINO, Laura J.; NAYLOR, Shane M.; ROECKER, Andrew M. *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. **Annals of Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 50, n. 8, p. 673-679, agosto 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1060028016650107>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27242349/#:~:text=With%20immunosuppressive%20medications%20coming%20to,PJP%20presentation%20in%20these%20patients>. Acesso em: 14 fev. 2021.
- CERESER, Lorenzo; DALLORTO, Anna; CANDONI, Anna; VOLPETTI, Stefano; RIGHI, Elda; ZUIANI, Chiara; GIROMETTI, Rossano. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia at chest High-resolution Computed Tomography (HRCT) in non-HIV immunocompromised patients: spectrum of findings and mimickers. **European Journal of Radiology**, [s.l.], v. 116, p. 116-127, julho 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.04.025>. Disponível em: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(19\)30159-7/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(19)30159-7/fulltext). Acesso em: 14 fev. 2021.
- CERÓN, Inés; RABAGLIATI, Ricardo; LANGHAUS, Javiera; SILVA, Felipe; GUZMÁN, Ana M.; LAGOS, Marcela. Características clínicas, diagnósticas y pronósticas de pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en individuos infectados por virus de inmunodeficiencia humana e individuos inmunocomprometidos por otra etiología. **Rev. Chilena Infectol.**, Santiago, v. 31, n. 4, p. 417-424, agosto 2014.



DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000400007>. Disponível em:
[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000400007)
[script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000400007](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000400007). Acesso em: 14 fev. 2021.

ENOMOTO, Tatsuji; AZUMA, Arata; KOHNO, Ayumi; KANEKO, Kazuyo; SAITO, Hitoshi; KAMETAKA, Minako; USUKI, Jiro; GEMMA, Akihiko; KUDOH, Shoji; NAKAMURA, Seiichi. Differences in the clinical characteristics of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients with and without HIV infection. **Respirology**, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 126-131, janeiro 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01660.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-1843.2009.01660.x>. Acesso em: 14 fev. 2021.

FIGUEIREDO, Rego I.; ALVES, Vieira R.; BORGES, Drummond D.; TORRES, M.; LOURENÇO, F.; ANTUNES, M. A.; GRUNER, H.; PANARRA, A. Pneumocystosis pneumonia: a comparison study between HIV and non-HIV immunocompromised patients. **Pulmonology**, [s.l.], v. 25, n. 5, p. 271-274, setembro 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.04.003>. Disponível em: <https://www.journalpulmonology.org/en-pdf-S253104371930087X>. Acesso em: 14 fev. 2021.

FILLATRE, Pierre; DECAUX, Olivier; JOUNEAU, Stéphane; REVEST, Matthieu; GACQUIN, Arnaud; ROBERT-GANGNEUX, Florence; FRESNEL, Annie; GUIGUEN, Claude; TULZO, Yves Le; JÉGO, Patrick. TATTEVIN, Pierre. Incidence of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia among Groups at Risk in HIV-negative Patients. **The American Journal of Medicine**, [s.l.], v. 127, n. 12, p. 11-17, dezembro 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.010>. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(14\)00590-7/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(14)00590-7/fulltext). Acesso em: 14 fev. 2021.

FILY, F.; LACHKAR, S.; THIBERVILLE, L.; FAVENNEC, L.; CARON, F. *Pneumocystis jirovecii* colonization and infection among non HIV-infected patients. **Médecine Et Maladies Infectieuses**, [s.l.], v. 41, n. 10, p. 526-531, outubro 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2011.07.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X11002241?via%3Dihub>. Acesso em: 14 fev. 2021.

FISHMAN, Jay A. *Pneumocystis jirovecii*. **Semin. Respir. Crit. Care Med.**, [s.l.], v. 41, n. 01, p. 141-157, janeiro 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-3399559>. Disponível em: <https://www.thiemeconnect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-3399559>. Acesso em: 14 fev. 2021.

KANNE, Jeffrey P.; YANDOW, Donald R.; MEYER, Christopher A. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV



- infection. **American Journal of Roentgenology**, [s.l.], v. 198, n. 6, p. 555-561, junho 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.11.7329>. Disponível em: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.11.7329>. Acesso em: 14 fev. 2021.
- LEE, Yuan-Ti; CHUANG, Ming-Lung. Pneumocystis jirovecii pneumonia in AIDS and non-AIDS immunocompromised patients – an update. **The Journal of Infection in Developing Countries**, [s.l.], v. 12, n. 10, p. 824-834, outubro 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.10357>. Disponível em: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/32004150>. Acesso em: 14 fev. 2021.
- LIN, Xia; GARG, Shikha; MATTSON, Christine L.; LUO, Qingwei; SKARBINSKI, Jacek. Prescription of Pneumocystis Jiroveci Pneumonia Prophylaxis in HIV-Infected Patients. **Journal of The International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)**, [s.l.], v. 15, n. 6, p. 455-458, setembro 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2325957416667486>. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2325957416667486?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 15 fev. 2021.
- MEENAKSHI, Kante; GOWTHAM, Racherla Rishi; USHA, Kalawat. Pneumocystis jirovecii Pneumonia: a revisit to the old malady. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [s.l.], v. 13, n. 11, p. 1-8, novembro 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.7860/jcdr/2019/42636.13318>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/337105006_Pneumocystis_jirovecii_Pneumonia_A_Revisit_to_the_Old_Malady. Acesso em: 15 fev. 2021.
- MESSIAEN, Peter E.; CUYX, Senne; DEJAGERE, Tom; VAN DER HILST Jeroen C. The role of CD4-cell count as discriminatory measure to guide chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients: A systematic review. **Transpl Infect Dis.**, [s.l.], v. 19, n. 2, p. 1-6, abril 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/tid.12651>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tid.12651>. Acesso em: 15 fev. 2021.
- PARA, Ombretta; ZACCAGNINI, Giacomo; CORBO, Lorenzo; PIERALLI, Filippo; MANCINI, Antonio; SCHEGGI, Valentina; TRAMONTE, Francesco; NOZZOLI, Carlo. Pneumocystis pneumonia in HIV-negative immunocompromised patients in Internal Medicine ward. **Italian Journal of Medicine**, [s.l.], v. 14, n. 2, p. 69-78, junho 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.4081/itjm.2020.1262>. Disponível em: <https://www.italjmed.org/index.php/ijm/article/view/itjm.2020.1262/1287>. Acesso em: 15 fev. 2021.
- PASSOS, Ana Isabela Morsch. **Marcadores séricos no diagnóstico de infecções pulmonares em pacientes infectados pelo HIV/AIDS**. 2018. Tese (Doutorado em



Clínica Médica) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2018.

SALZER, Helmut J.F.; SCHÄFER, Guido; HOENIGL, Martin; GÜNTHER, Gunar; HOFFMANN, Christian; KALSDORF, Barbara; ALANIO, Alexandre; LANGE, Christoph. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. **Respiration**, [s.l.], v. 96, n. 1, p. 52-65, julho 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000487713>. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/487713>. Acesso em: 15 fev, 2021.

SCHMIEDEL, Yvonne; ZIMMERLI, Stephan. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and pneumocystis pneumonia. **Swiss Medical Weekly**, [s.l.], v. 146, p. 1-12, fevereiro 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2016.14281>. Disponível em: <https://smw.ch/article/doi/smw.2016.14281>. Acesso em: 16 fev. 2021.

SCHMIDT, Julius J.; LUECK, Catherina; ZIESING, Stefan; STOLL, Matthias; HALLER, Hermann; GOTTLIEB, Jens; EDER, Matthias; WELTE, Tobias; HOEPER, Marius M. SCHERAG, André; DAVID, Sascha. Clinical course, treatment and outcome of *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. **Critical Care**, [s.l.], v. 22, n. 1, p. 1-9, novembro 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2221-8>. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2221-8>. Acesso em: 16 fev. 2021.

STERN, Anat; GREEN, Hefziba; PAUL, Mical; VIDAL, Liat; LEIBOVICI, Leonard. Prophylaxis for *Pneumocystis* pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], n. 10, p. 1-50, outubro 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd005590.pub3>. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005590.pub3/full>. Acesso em: 16 fev. 2021.

REY, Alejandro; LOSADA, Cecilia; SANTILLÁN, Julieta; FIORENTINI, Fernando; SCHIAFFINO, María; PERONI, Héctor J.; GIUNTA, Diego; BARCÁN, Laura; WAISMAN, Gabriel. Comparación de infecciones por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con y sin diagnóstico de infección por VIH. **Rev. Chilena Infectol**, Santiago, v. 32, n. 2, p. 175-180, abril 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000300006>. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000300006. Acesso em: 17 fev. 2021.

ROEMBKE, Felicitas; HEINZOW, Hauke Sebastian; GOSSELING, Thomas; HEINECKE, Achim; DOMAGK, Dirk; DOMSCHKE, Wolfram; MEISTER, Tobias. Clinical outcome and predictors of survival in patients with *pneumocystis jirovecii* pneumonia -



results of a tertiary referral centre. **The Clinical Respiratory Journal**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 86-92, outubro 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/crj.12042>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/crj.12042>. Acesso em: 17 fev. 2021.

ROUX, Antoine; CANET, Emmanuel; VALADE, Sandrine; GANGNEUX-ROBERT, Florence; HAMANE, Samia; LAFABRIE, Ariane; MAUBON, Danièle; DEBOURGOGNE, Anne; GAL, Solène Le; DALLE, Frédéric; LETERRIER, Marion; TOUBAS, Dominique; POMARES, Christelle; BELLANGER, Anne P.; BONHOMME, Julie; BERRY, Antoine; DURAND-JOLY, Isabelle; MAGNE, Denis; PONS, Denis; HENNEQUIN, Julie; MAURY, Eric; ROUX, Patricia; AZOULAY, Élie. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients with or without AIDS, France. **Emerging Infectious Diseases**, [s.l.], v. 20, n. 9, p. 1490-1497, setembro 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2009.131668>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4178412/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

TAQUETTE, Stella Regina; MINAYO, Maria Cecília de Souza; RODRIGUES, Adriana de Oliveira. Percepção de pesquisadores médicos sobre metodologias qualitativas. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 4, p. 722-732, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00094414>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2015000400722&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 03 março 2021.

TASAKA, Sadatomo. Recent Advances in the Diagnosis and Management of *Pneumocystis* Pneumonia. **Tuberculosis & Respiratory Diseases**, [s.l.], v. 83, n. 2, p. 132-140, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.4046/trd.2020.0015>. Disponível em: <https://www.e-trd.org/journal/view.php?doi=10.4046/trd.2020.0015>. Acesso em: 17 fev. 2021.

TASAKA, Sadatomo. *Pneumocystis* Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus–infected Adults and Adolescents: current concepts and future directions. **Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine**, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 19-28, janeiro 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.4137/ccrpm.s23324>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4536784/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

WHITE, P. Lewis; PRICE, Jessica S.; BACKX, Matthijs. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: epidemiology, clinical manifestation and diagnosis. **Current Fungal Infection Reports**, [s.l.], v. 13, n. 4, p. 260-273, setembro 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12281-019-00349-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12281-019-00349-3>. Acesso em: 16 fev. 2021.



CAPÍTULO XXXIX

RESISTÊNCIA AOS CARBAPENÊMICOS EM *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*: UMA GRANDE AMEAÇA NOS HOSPITAIS BRASILEIROS

Priscila Aigner Menezes ¹
Carlos Ygor Costa Martins ¹
Fernanda Jales de Souza ²
Marcileide Almeida Amaral ³
Aline Lidiane Batista ¹
Caio Augusto Martins Aires ^{1, 2}

¹ Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA

² Programa de pós-graduação em Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN e Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular – SBBq

³ Departamento de Biociências da Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA

RESUMO

Pseudomonas aeruginosa é um patógeno oportunista que possui ampla distribuição ambiental. É classificado com um bacilo Gram-negativo (BGN) e está frequentemente envolvido em infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), principalmente em pacientes imunossuprimidos e submetidos a procedimentos invasivos, apresentando altas taxas de morbimortalidade. Os carbapenêmicos são fármacos β -lactâmicos que tem sua atividade reconhecida contra bactérias resistentes, muitas dessas produtoras de β -lactamases, no entanto, há alguns anos têm se observado um aumento das cepas resistentes, fenômeno que gera muita preocupação na área da saúde e reduz muito as opções de tratamento. Dentre as cepas de *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos encontradas no Brasil, as quais são muito prevalentes, destaca-se que os principais mecanismos envolvidos na resistência são a produção de carbapenemases, principalmente SPM, IMP e VIM; superexpressão do sistema de efluxo, com destaque para MexAB-OprM; baixa expressão ou mutação de OprD e a superexpressão de AmpC. Logo, torna-se evidente a importância da investigação e compartilhamento de dados epidemiológicos relacionados a esse patógeno, como a resistência aos antimicrobianos, os principais mecanismos encontrados e a prevalência destes no ambiente hospitalar.

Palavras-chave: *Pseudomonas aeruginosa*. Carbapenêmicos. Resistência Microbiana a Medicamentos.

1. INTRODUÇÃO

O gênero *Pseudomonas* engloba principalmente bactérias oportunistas, as quais possuem uma ampla distribuição ambiental, podem ser encontradas no solo, na água,





em ambientes hospitalares, geralmente em locais úmidos como pias, torneiras, alimentos, aparelhos usados para diálise e fisioterapia respiratória. São classificadas como bacilos Gram-negativos não fermentadores (BGNF), possuem células pequenas, geralmente encontrada em pares, oxidam glicose como fonte de energia e tem sua multiplicação facilitada por conta da sua baixa exigência nutricional e pelo fato de sobreviverem em uma larga faixa de temperatura (FERREIRA; LALA, 2010; MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

Dentro do gênero, a espécie *Pseudomonas aeruginosa* é a que mais se destaca estando frequentemente envolvida com infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) no Brasil e no mundo, particularmente em pacientes imunocomprometidos e tem papel importante na morbimortalidade de pacientes com fibrose cística (MORADALI; GHODS; REHM, 2017; CUNHA, 2020).

Essa espécie pode expressar diferentes mecanismos de resistência intrínseca e adquirida a um grande número de antimicrobianos rotineiramente empregados na terapia. Na prática, os carbapenêmicos ainda são os antimicrobianos de escolha para o tratamento de infecções associadas à *P. aeruginosa* multirresistente a medicamentos, todavia, a resistência aos carbapenêmicos têm sido observada e se espalhado pelo mundo ao longo das últimas duas décadas (DIAS et al., 2016; FIGUEIREDO et al., 2021).

Considerando que o isolamento de cepas de *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos vem crescendo cada vez mais nos hospitais brasileiros, esta revisão engloba uma visão geral acerca de sua importância clínica, mecanismos de resistência aos carbapenêmicos e distribuição epidemiológica no Brasil.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Importância clínica de *P. aeruginosa*

A principal característica das células pertencentes ao grupo dos BGN, o qual inclui *P. aeruginosa*, é a presença de um envoltório externo, denominado membrana externa, formado por lipopolissacarídeos (LPS), fosfolipídeos e lipoproteínas. Esse envoltório constitui uma barreira seletiva, o qual protege a célula bacteriana da ação de substâncias desinfetantes e de alguns antibióticos, contribuindo para a sua





sobrevivência em diferentes ambientes. Ademais, esse envoltório possui uma elevada concentração de cargas negativas que promovem a fuga da ação do sistema complemento e fagocitose, garantindo um maior sucesso na progressão da infecção. A entrada de nutrientes e outros compostos é mediada pelas porinas, que são canais formados por proteínas de membrana, cuja seletividade impede a entrada de alguns fármacos inviabilizando suas atividades nesses microrganismos (TORTORA, 2017).

Os principais constituintes estruturais que contribuem para a virulência da *P. aeruginosa* são a presença de pili e flagelo (que contribuem para a adesão à célula hospedeira), a presença do lipopolissacarídeo (LPS), do alginato, que ajudam a formar o envoltório externo desta bactéria e colabora tanto para dificuldade de entrada do antibiótico na célula bacteriana quanto para proteger a célula bacteriana da ação do sistema imune. Além disso, essa bactéria tem a capacidade de produzir elastases que quando excretadas para o meio extracelular contribuem para a destruição do tecido subjacente, podem afetar o parênquima pulmonar e causar lesões hemorrágicas (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

Dentre os fatores imunológicos que influenciam na maior permanência dessas bactérias em ambiente hospitalar, temos a fragilidade imunológica dos pacientes internados, a grande utilização de antimicrobianos de amplo espectro, que corroboram na seleção bacteriana, a utilização de procedimentos invasivos (cateteres e respiradores mecânicos) e tratamentos imunossupressores (SIMÕES, 2016). É importante salientar que esse microrganismo tem a capacidade de resistir a ação de alguns produtos de limpeza utilizados em estabelecimentos de saúde, evidenciando a complexidade da situação (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

Em uma pesquisa realizada em hospital universitário em Minas Gerais, (CUNHA, 2020) relata que 59,5% dos pacientes estudados foram infectados por *P. aeruginosa* multirresistente. 52,7% receberam tratamento empírico inapropriado, levando a pior evolução. Os óbitos associados à infecção, em 17,9% dos pacientes, ocorreram em até cinco dias após o diagnóstico e a taxa de mortalidade em pacientes com comorbidades chegou a 75,5%, um número muito preocupante (CUNHA, 2020).

A multirresistência associada com virulência de *P. aeruginosa* são fatores que culminam em altas taxas de mortalidade. Esta bactéria possui uma grande capacidade



de desenvolver ou adquirir resistência aos antimicrobianos e a importância da combinação de mecanismos que levam a resistência tem sido estudada e destacada (CUNHA, 2020; FIGUEIREDO et al., 2021). *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos aparece na lista de prioridades globais de bactérias resistentes aos antimicrobianos, sendo considerada como uma das prioridades críticas (WHO, 2017). Dada a importância dos carbapenêmicos para terapia das infecções por esse microrganismo, o esclarecimento dos mecanismos envolvidos é fundamental (CAMPANA et al., 2017).

2.2. Resistência aos carbapenêmicos em *P. aeruginosa*

Carbapenêmicos são um grupo de antimicrobianos pertencentes à classe dos β -lactâmicos, cujo mecanismo de ação consiste na ligação a proteínas de ligação à penicilina (PLP), inibindo a síntese da parede celular bacteriana (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018). Desde seu surgimento, esses antibióticos têm uso consolidado no tratamento contra bactérias resistentes, representadas principalmente pelas produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) (WILSON, 2017).

Entretanto, devido ao uso em larga escala desses antimicrobianos, principalmente desde os anos 2000, há um alarmante surgimento de resistência aos carbapenêmicos em todo o mundo (GISKE et al., 2008). Nesse contexto, *P. aeruginosa* se destaca como um importante problema de saúde pública, encontrando-se taxas de entre 50-60% de resistência aos carbapenêmicos nessa espécie em hospitais brasileiros (LABARCA et al., 2016; FIGUEIREDO et al., 2021).

A resistência aos carbapenêmicos em *P. aeruginosa* está relacionada principalmente à produção adquirida de β -lactamases, alterações nas proteínas da membrana externa (porinas), como OprD, e superexpressão de bombas de efluxo (DIAS et al., 2017).

Com relação às β -lactamases, as mais descritas são principalmente as metalo- β -lactamases (MBL), enzimas que utilizam cátions divalentes (geralmente Z^{+2}) como cofator para a hidrólise de β -lactâmicos (MENDES, 2006). As MBL são pouco suscetíveis aos inibidores de β -lactamases, como tazobactam, sulbactam e ácido clavulânico, e, normalmente, possuem atividade contra cefalosporinas, penicilinas e carbapenêmicos (FUENTEFRÍA, 2009). Dentre essa classe de carbapenemase, citam-se a New Delhi



metallo- β -lactamase (NDM), imipenemase (IMP), Verona imipenemase (VIM), German imipenemase (GIM), Seoul imipenemase (SIM), e São Paulo metallo- β -lactamase (SPM) (DIAS et al., 2017).

No início do século XX, foi também descrita a família GES (Guiana Extended-Spectrum) de serino-carbapanemases, que já possui diversas variantes, sendo GES-2, GES-3, GES-4, GES-5 e GES-6 capazes de hidrolisar carbapenêmicos (SPINDLER, 2009). Ainda no âmbito das carbapanemases de classe A de Ambler, já foi observada a produção de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) (VILLEGAS et al., 2007; POIREL et al., 2010; JÁCOME et al., 2012), embora essa ocorrência seja rara. Por outro lado, já foi documentada a produção de β -lactamases hidrolisantes de carbapenêmicos pertencentes à classe D de Ambler, como OXA-23 e -24/40 por *P. aeruginosa* (ROUHI; RAMAZANZADEH, 2018).

Em bactérias gram-negativas, a existência de porinas é fundamental para que aconteça o transporte de substâncias hidrofílicas através da membrana externa (NIKAIDO, 2003). Moléculas pequenas e hidrofílicas, como quinolonas e β -lactâmicos, dependem da existência dessas proteínas para que possam penetrar membrana adentro (LAMBERT, 2002). A porina OprD facilita a difusão de carbapenêmicos para dentro da célula e mutações que determinem perda de função ou diminuição da expressão dessa estrutura proteica resultam em resistência à ação dos carbapenêmicos, ou diminuição da suscetibilidade à droga. Essas mutações não prejudicam as funções metabólicas da bactéria (TRIAS; NIKAIIDO, 1990).

Ademais, aborda-se o papel da hiperexpressão de bombas de efluxo, canais enzimáticos que atravessam ambas as membranas da bactéria, permitindo a liberação de compostos tóxicos (DE KIEVIT et al., 2001) no desenvolvimento de resistência aos carbapenêmicos na espécie *P. aeruginosa*. Esse mecanismo é intrínseco, mas, isoladamente, confere discreta resistência antimicrobiana, sendo frequentemente observado associado aos outros mecanismos de resistência (TOMÁS et al., 2010). MexAB-oprM, MexCD-oprJ e MexXY-oprM são as três principais bombas de efluxo relacionadas à resistência aos carbapenêmicos (principalmente meropenem) em *P. aeruginosa* (PAN et al., 2016; OKAMOTO, GOTOH, NISHINO, 2002).





2.3. Distribuição epidemiológica de *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos no Brasil

As infecções causadas por *P. aeruginosa* multidroga resistente (MDR) em ambiente hospitalar são muito prevalentes no Brasil. Dentre os principais genes responsáveis pela resistência aos carbapenêmicos no contexto nacional estão o SPM-1 e o IMP-1, presentes em vários estados, o que acarreta uma diminuição das possibilidades terapêuticas para esse microrganismo e alerta para a importância de criar medidas para conter o avanço desse problema, dado que o principal mecanismo para aquisição desses genes é a transferência horizontal (FIGUEREDO et al., 2021).

Dentre as MBLs, no Brasil as mais comumente detectadas são SPM-1, bem como IMP-1, IMP-16 e VIM-2 (LABARCA et al., 2016). As enzimas de classe A de Ambler como GES-5 e KPC-2 são detectadas com menos frequência. Na América Latina foi verificado que a prevalência da resistência aos carbapenêmicos em *P. aeruginosa* chega a 66%, que já é considerada alta, com tendência ao aumento. As taxas de resistências encontradas na América Latina são maiores do que as relatadas na Europa e América do Norte (LABARCA et al., 2016).

Um estudo realizado na cidade de São Paulo que utilizou cepas isoladas de três hospitais mostrou que a não suscetibilidade aos carbapenêmicos estava relacionada à expressão muito reduzida de OprD ou mesmo alterada. No entanto, um fato inesperado foi a suscetibilidade das cepas analisadas à ceftazidima, fármaco da classe das cefalosporinas, pois as OprD mutantes são resistentes apenas a carbapenêmicos com carga neutra (CAMPANA et al., 2017).

Além da perda da porina por mutações do tipo *frameshift*, códons de parada prematuros e mutações pontuais, associação da superexpressão de bombas de efluxo do tipo *mexAB-OprM* e *mexXY-OprM* e também superexpressão de *ampC*, e carbapenemases podem ser encontrados em *P. aeruginosa* como encontrados no estudo realizado por Xavier et al. (2010), em um hospital terciário de São Paulo. Isso corrobora para o fato de que os mecanismos não atuam de forma isolada e sim concomitante no aumento da resistência aos carbapenêmicos.





Em uma comparação entre os mecanismos que prevalecem em um hospital de São Paulo, no Brasil e em uma universidade na Virgínia, nos Estados Unidos (FEHLBERG et al. 2012) mostraram que no Brasil prevalecem, além das carbapenemases, uma superexpressão maior de MexAB-OprM. A baixa expressão de OprD foi verificada nos dois locais em números bem próximos (92,7% em São Paulo e 95,0% na Virgínia). A superexpressão de AmpC, que é cromossômica e pode apresentar superexpressão foi verificada somente no Brasil (31,7%) (FEHLBERG et al. 2012).

Os isolados resistentes aos carbapenêmicos geralmente apresentam baixa suscetibilidade a outros antibióticos, sensíveis muitas vezes apenas à colistina, como demonstrado por Dias et al. (2017), 100% dos isolados resistentes aos carbapenêmicos, obtidos a partir de pacientes internados em um hospital terciário em Juiz de Fora, cidade do estado de Minas Gerais, foram sensíveis à colistina. Em outro estudo, realizado em um hospital universitário em Pernambuco, verificou que das cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes, 8,7% eram sensíveis apenas à polimixina B e 1,45% eram panresistentes (ALVES, 2013).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A *P. aeruginosa* é um grande problema no Brasil, devido ao fato de apresentar ampla distribuição pelo território brasileiro e altas taxas de infecção favorecidas pela associação de mecanismos, que são, principalmente, a produção de carbapenemases, baixa expressão de OprD ou mutação nesta porina e hiperexpressão de AmpC e bombas de efluxo, tornando essa bactéria muitas vezes multirresistentes ou panresistentes, o que leva a uma redução de opções terapêuticas e aumenta os custos relativos à internação e tratamento. A investigação dos mecanismos de resistência aos carbapenêmicos em *P. aeruginosa* deve ser feita em todos os hospitais brasileiros devido a importância e emergência do tema em questão. A maior disponibilidade de dados a respeito da prevalência, identificação dos mecanismos de resistência e sua distribuição no território contribuem para a discussão e elaboração de medidas voltadas para o combate e controle do problema apresentado, impactando diretamente nas taxas de morbidade e mortalidade intra-hospitalar, assim como nos custos gerados a partir da infecção.





REFERÊNCIAS

- ALVES, L. R. Caracterização genética da resistência antimicrobiana em isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* provenientes de um hospital universitário em Recife, Pernambuco. Recife, 2013. 98f. Dissertação (mestrado) - Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/11658>>. Acesso em: 18 mar. 2021.
- BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.
- CAMPANA, E. H. et al. Carbapenem-resistant and cephalosporin-susceptible: a worrisome phenotype among *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 21, n. 1, p. 57-62, feb. 2017.
- CUNHA, J. E. U. *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos em um hospital universitário de referência: impacto clínico, resistência e virulência. 2020. 145f. Tese (Doutorado) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, 2020. Disponível em: <<https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/31126>>. Acesso em: 18 mar. 2021.
- DE KIEVIT, T. R. et al. Multidrug efflux pumps: expression patterns and contribution to antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 6, p. 1761-1770, 2001.
- DIAS, V. C. et al. Epidemiological characteristics and antimicrobial susceptibility among carbapenem-resistant non-fermenting bacteria in Brazil. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 10, n. 6, p. 544-553, 2016.
- DIAS, V. C. et al. Epidemiological, physiological, and molecular characteristics of a brazilian collection of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. **Microbial Drug Resistance**, v. 23, n. 7, p. 852-863, out. 2017.
- FERREIRA, H.; LALA, E. R. P. *Pseudomonas aeruginosa*: um alerta aos profissionais de saúde. **Revista Panamericana de Infectologia**, v. 12, n. 2, p. 44-50, jan. 2010.
- FEHLBERG, L. C. C. et al. Beta-lactam resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* strains causing bloodstream infections: comparative results between brazilian and american isolates. **Microbial Drug Resistance**, v. 18, n. 4, p. 402-407, 2012.





- FIGUEREDO, A. C. F. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: panorama do perfil de resistência aos carbapenêmicos no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 9661-9672, 2021.
- FUENTEFRIA, D. B. Detecção de metalo beta-lactamases e similaridade genética em isolados de *Pseudomonas aeruginosa* de efluente hospitalar e água superficial. 2009. 169f. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e do Ambiente Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/18618>>. Acesso em: 18 mar. 2021.
- GISKE, C. G. et al. Alterations of porin, pumps, and penicillin-binding proteins in carbapenem resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. **Microbial Drug Resistance**, v. 14, n. 1, p. 23-30, 2008.
- JÁCOME, P. R. L. D. A. et al. First report of KPC-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Brazil. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 9, p. 4990-4990, 2012.
- LABARCA J. A. et al. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 42, n. 2, p. 276-292, 2016.
- LAMBERT, P. A. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 95, n. 41, p. 22, 2002.
- MENDES, R. E. et al. Metallo-beta-lactamases. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 2, p. 103-113, 2006.
- MORADALI, M. F.; GHODS, S.; REHM, B. H. *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 7, p. 39, 2017.
- MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- NIKAIDO, H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 67, n. 4, p. 593-656, 2003.
- OKAMOTO, K.; GOTOH, N.; NISHINO, T. Alterations of susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* by overproduction of multidrug efflux systems, MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY/OprM to carbapenems: substrate specificities of the efflux systems. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 8, n. 4, p. 371-373, 2002.
- PAN, Y. et al. Overexpression of MexAB-OprM efflux pump in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Archives of microbiology**, v. 198, n. 6, p. 565-571, 2016.





- POIREL, L. et al. Emergence of KPC-producing *Pseudomonas aeruginosa* in the United States. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 7, p. 3072-3072, 2010.
- ROUHI, S.; RAMAZANZADEH, R. Prevalence of blaOxacillinase-23 and blaOxacillinase-24/40-type carbapenemases in *Pseudomonas aeruginosa* species isolated from patients with nosocomial and non-nosocomial infections in the west of Iran. **Iranian Journal of Pathology**, v. 13, n. 3, p. 348, 2018.
- SIMÕES, C. M. S. B. Infecções Hospitalares Bacterianas no Século XXI. Porto, 2016. 113f. Dissertação (mestrado) - Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, 2016. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10284/5386>>. Acesso em: 18 mar. 2021.
- SPINDLER, A. Caracterização de cepas de *Pseudomonas* spp isoladas de efluente hospitalar não tratado: resistência a beta-lactâmicos e presença de integrons. Porto Alegre, 2009. 101f. Dissertação (mestrado) - Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e do Ambiente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/29010>>. Acesso em: 18 mar. 2021.
- TOMÁS, M. et al. Efflux pumps, OprD porin, AmpC β -lactamase, and multiresistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 5, p. 2219-2224, 2010.
- TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- TRIAS, J.; NIKAIIDO, H. Outer membrane protein D2 catalyzes facilitated diffusion of carbapenems and penems through the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 34, n. 1, p. 52-57, 1990.
- VILLEGAS, M. V. et al. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing β -lactamase. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 51, n. 4, p. 1553-1555, 2007.
- XAVIER, D. E. et al. Efflux pumps expression and its association with porin down-regulation and β -lactamase production among *Pseudomonas aeruginosa* causing bloodstream infections in Brazil. **BMC microbiology**, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2010.
- WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. **World Health Organization**, p. 1–7, 2017.
- WILSON, A. P. R. Sparing carbapenem usage. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 9, p. 2410-2417, 2017.





CAPÍTULO XL

TUBERCULOSE NO CONTEXTO DA PANDEMIA DE COVID-19 NO BRASIL

Francisco Socorro Rocha ¹

Carlos Germano Bringel Ferreira ¹

Vinícius Leite Siebra ¹

Bruno Araujo Rocha ¹

Felipe Gomes da Silva ¹

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur ²

¹ Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A COVID-19, infecção viral causada pelo vírus SARS-CoV-2, é caracterizada pela síndrome respiratória aguda grave, que pode levar a óbito, e possui semelhanças clínicas com a tuberculose, sendo necessário o correto diagnóstico diferencial, dificultado em um contexto de sobreposição das infecções. No Brasil, a tuberculose tem se mostrado relevante por ser uma enfermidade de prevalência significativa e incidência preocupante, com quadro clínico agravado em pacientes coinfectados com o vírus SARS-CoV-2. O objetivo do presente trabalho foi analisar o contexto de saúde pública nacional relativo à disseminação e prevenção da TB na vigência da pandemia da COVID-19. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados LILACS e MEDLINE, entre janeiro e fevereiro de 2021, para a seleção de artigos científicos que abordassem a relação entre a tuberculose (TB) e a COVID-19 no contexto proposto. Verificou-se que há um agravamento no quadro de saúde pública no Brasil relativo à disseminação e prevenção dessas duas infecções. Portanto, é importante desenvolver meios de conter e mitigar a transmissão de ambas as doenças, bem como analisar as causas e formular hipóteses para conter a disseminação das mesmas.

Palavras-chave: Tuberculose. COVID-19. Pandemia. Saúde Pública. Brasil.

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), infecção causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, foi conhecida, no século XIX, como peste branca, ao dizimar grande número de pessoas ao redor do mundo. A partir da metade do século XX, houve acentuada redução da incidência e da mortalidade relacionadas à TB, o que pôde ser observado em países



desenvolvidos, sobretudo pela melhoria das condições de vida das populações (SAAVACOL, 1986).

No contexto atual, século XXI, desde o início do ano 2020, a pandemia da COVID-19, uma nova doença respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2, tem causado enormes impactos na economia, na saúde e na sociedade, o que tende a continuar nos próximos anos (MACIEL, 2020). Mesmo após a mitigação ou contenção desses impactos, é provável que haverá consequências a médio e longo prazo, incluindo implicações no cenário nacional da TB.

A elevada ocorrência da TB nos estados brasileiros, aliada à grande população brasileira, especialmente em grandes centros urbanos, em situação de subfinanciamento do Sistema Único de Saúde (SUS), compõem um cenário que permite evidenciar dificuldades no enfrentamento à COVID-19 (MACIEL, 2020). Em razão disso, é provável que a pandemia da COVID-19 tenha um impacto negativo de médio prazo no número de pessoas que desenvolvem TB a cada ano. Apesar de as políticas de distanciamento físico contribuírem para reduzir a transmissão da TB, esse efeito benéfico é compensado pela maior exposição familiar à TB, bem como infecções de duração mais longa, além de níveis de pobreza mais elevados causados pela pandemia (GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT, 2020a). Um estudo da parceria “Stop TB” sugere que a pandemia da COVID-19 poderia causar um aumento global de 6,3 milhões de casos de TB entre 2020 e 2025, segundo o relatório global de tuberculose (2020a).

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi analisar, a partir da literatura científica vigente, o contexto de saúde pública nacional relativo à disseminação e prevenção da TB na vigência da pandemia da COVID-19.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho consistiu em uma pesquisa bibliográfica de caráter qualitativo realizada nos meses de janeiro e fevereiro de 2021, por meio da busca de artigos científicos que abordassem a relação entre a tuberculose (TB) e a COVID-19 no contexto da saúde pública nacional. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via Portal BVS, e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), via PubMed,





utilizando os seguintes descritores e seus respectivos termos em inglês em combinações: tuberculose, “infecções por coronavírus” e COVID-19. Foram incluídos artigos originais com abordagem acerca da relação entre TB e COVID-19, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol entre 2016 e 2021. Artigos não enquadrados nestes critérios foram excluídos. Ademais, foi realizada uma retrospectiva introdutória com conteúdo do século XX e utilizadas diretrizes, publicadas entre 2012 e 2021, do Ministério da Saúde do Brasil (MS) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), além de outras fontes bibliográficas.

Uma triagem inicial por títulos resultou na seleção de 46 artigos científicos originais, dos quais foram excluídos 27 através da leitura dos resumos devido à falta de abordagem acerca da relação entre a TB e a COVID-19, resultando 19 artigos para produção deste capítulo. Após os critérios de seleção, os textos foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em quadros e figuras e de forma descritiva, com divisão em categorias temáticas.

3. REVISÃO DE BIBLIOGRÁFICA

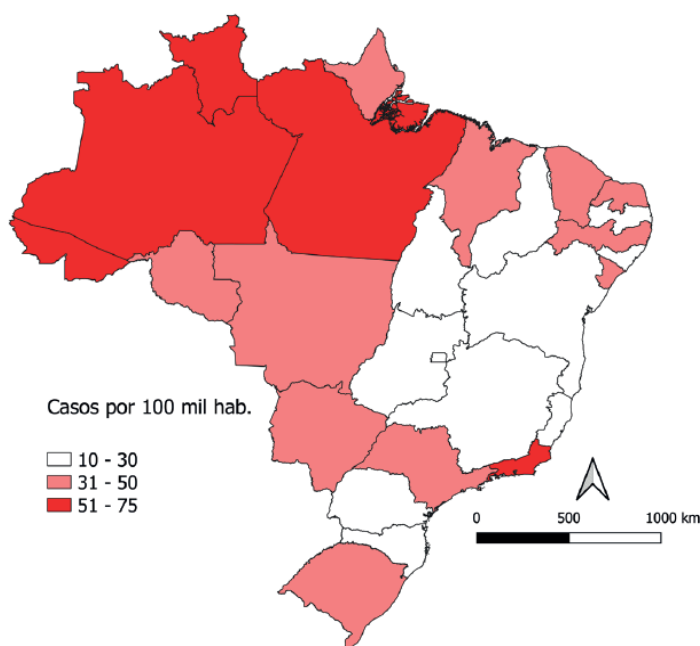
3.1. Epidemiologia

A incidência TB no Brasil foi de 35 casos/100 mil habitantes em 2019, com 200 novos casos/dia sendo registrados, gerando um contraste com a inclinação para a queda entre 2010 e 2016. Já em 2017 e 2018, a tendência foi de queda na incidência entre maiores de 65 anos, e um leve aumento em indivíduos com idades até 64 anos. Segundo o Ministério da Saúde, a região Norte concentrou os maiores coeficientes de incidência do Brasil em 2019 (Figura 1).

O número de casos possui a tendência de aumentar ainda mais no período entre 2020 e 2025, devido principalmente à pandemia da COVID-19, pois os sintomas das duas enfermidades se assemelham e, além disso, indivíduos que apresentam as duas doenças podem ter maiores complicações (GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT, 2020a).



Figura 1 – Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100 mil habitantes) por Unidade Federada, 2019.



Fonte: Ministério da Saúde, 2020.

3.2. Relação entre tuberculose e COVID-19

Atualmente, a TB persiste como umas das principais causas de morbidade e mortalidade evitáveis no Brasil e no mundo, sendo grande desafio para a saúde pública, embora exista uma manutenção intensa e um esforço contínuo para combatê-la (MIGLIORI *et al.*, 2020; VISCA *et al.*, 2021).

A literatura aponta algumas semelhanças encontradas entre a TB e a COVID-19, o que dificulta o diagnóstico diferencial, visto que os sintomas podem se apresentar de maneira simultânea (MIGLIORI *et al.*, 2021). Contudo, a principal diferença é que a TB possui o tratamento bem estabelecido e eficaz, enquanto a COVID-19 ainda não tem evidências definitivas sobre agentes antivirais. Além disso, as descobertas de vacinas para ambas as doenças se mostraram promissoras para o controle dessas doenças. (VISCA *et al.*, 2021).

No Brasil, as ações para combater a TB são diversas, dentre elas: a vacina BCG, a investigação de infecção latente, tratamento e a inclusão de tecnologias de auxílio de diagnóstico ao Sistema Único de Saúde (SUS), mas ainda não são suficientes para reduzir a incidência dos casos no País.



Além disso, a persistência da TB no Brasil está fortemente ligada às condições de pobreza, às desigualdades sociais e econômicas, à falta de diagnóstico em algumas regiões e às dificuldades de adesão ao tratamento. Nesse contexto, a associação do aumento da incidência de COVID-19 com as maiores concentrações de casos de TB do Brasil nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste, gerou o colapso da saúde (Figura 2) (RIBEIRO *et al.*, 2020).

As indicações de admissão hospitalar para pacientes com COVID-19 vêm apresentando mudanças de acordo com a evolução da pandemia. Nesse sentido, a recomendação mais importante à hospitalização desses pacientes está relacionada a manifestações respiratórias graves, como dispneia e dessaturação rápida (MIGLIORI *et al.*, 2021).

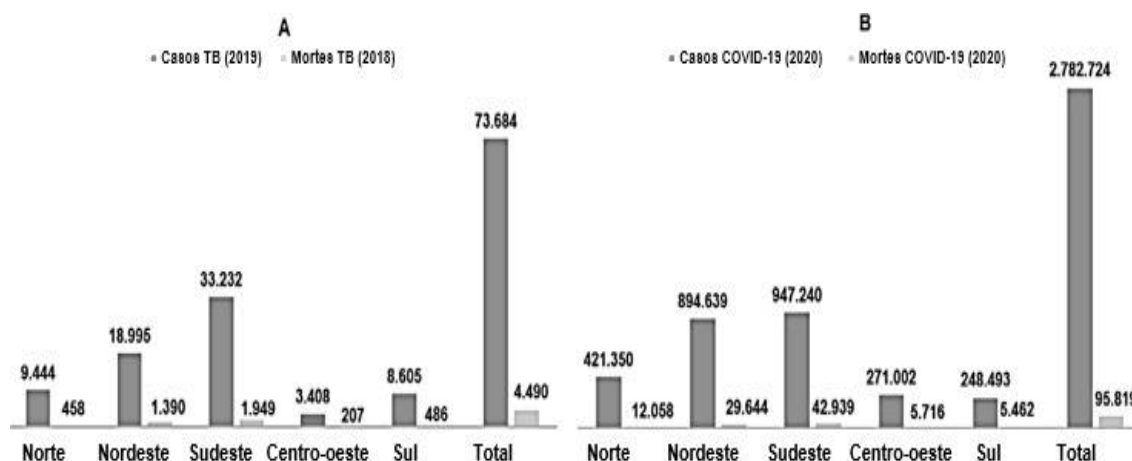
Todavia, a admissão por TB apresenta maior complexidade, visto que a sua recomendação não se restringe a uma condição aguda da doença, podendo ser realizada como uma medida de controle da infecção, uma vez que esses pacientes não podem receber alta até a confirmação do diagnóstico por meio do esfregaço de escarro ou análise de cultura.

Dessa forma, no contexto de pandemia, a necessidade por leitos de Unidade de terapia Intensiva (UTI), recursos humanos e financeiros são um grande desafio até em países desenvolvidos, pois pacientes com a COVID-19 exigem esses recursos em caráter de emergência, mobilizando de maneira estressante e intensa os recursos já existentes (MIGLIORI *et al.*, 2021; VISCA *et al.*, 2020).





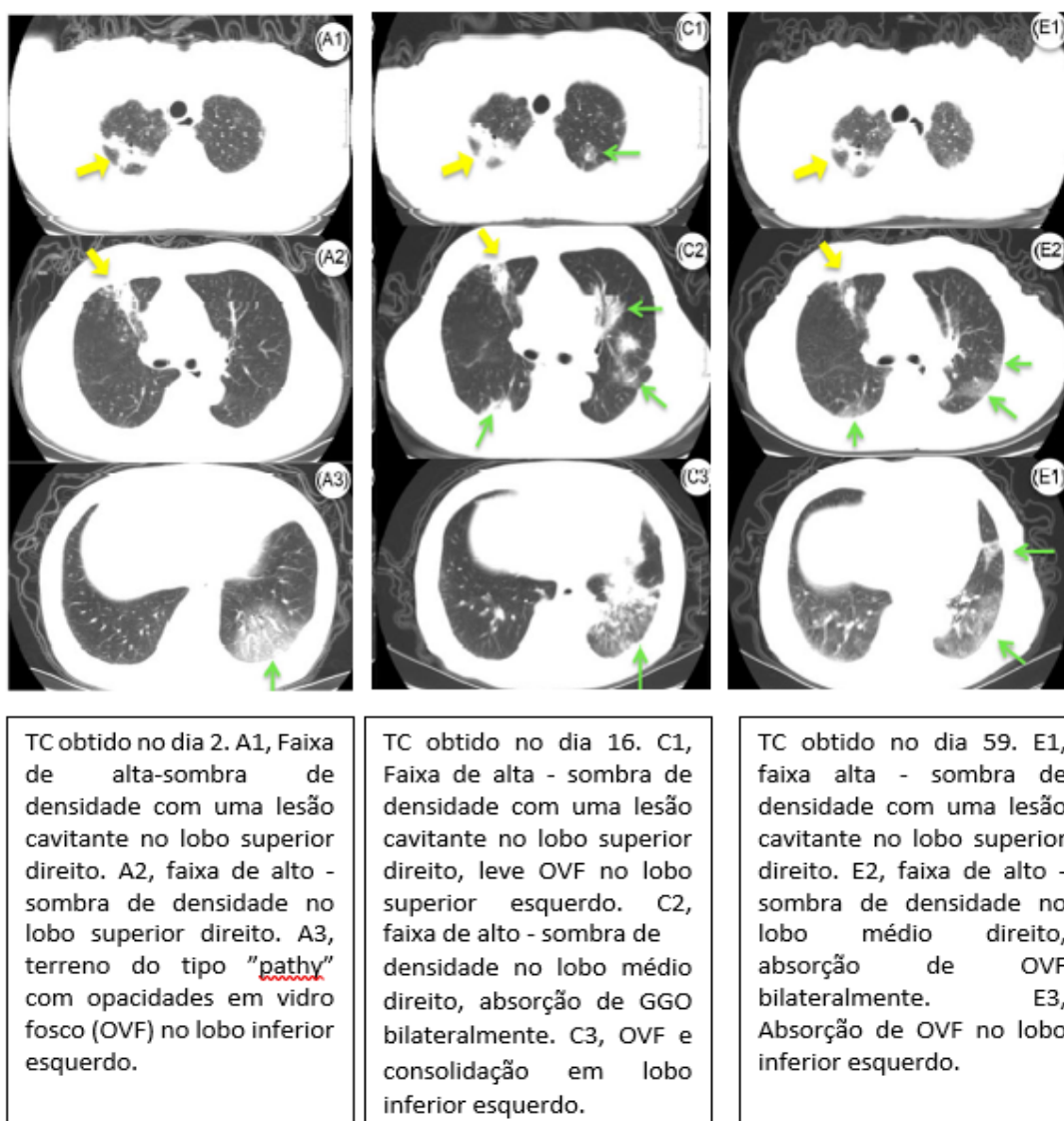
Figura 2 – (A) Distribuição dos casos registrados (em 2019) e óbitos (em 2018) de Tuberculose no Brasil e (B) Distribuição dos casos registrados e óbitos por COVID-19 no Brasil (entre 26 de fevereiro a 4 de agosto de 2020).



Fonte: Adaptado de RIBEIRO, 2020.

Foi documentado que certas infecções virais, como o sarampo, agravam a tuberculose pulmonar (PTB), presumivelmente como resultado da imunidade celular deprimida. Ademais, esses pacientes com essa coinfeção apresentaram uma longa recuperação, dificultada pelo baixo índice de oxigenação tecidual, além de imagens de Tomografia Computadorizada (TC) que revelaram lesões provocadas tanto pela infecção induzida pelo SARS-CoV-2 como também pelo *Mycobacterium tuberculosis*, mas tiveram apresentações distintas ao exame de imagem (Figura 3) (HE *et al.*, 2020).

Figura 3 – Imagens axiais de TC do tórax em um paciente com COVID - 19 e coinfeção por tuberculose. Setas amarelas indicam lesão por TB. Setas verdes indicam lesão por COVID-19.



Fonte: Adaptado de HE *et al.*, 2020.

3.3. Medidas estratégicas para população susceptível à tuberculose frente à pandemia

Conforme a pandemia do novo coronavírus toma maiores proporções, mais nações estão executando meios para conter e mitigar a transmissão do vírus de modo a minimizar a carga sobre os sistemas de saúde.

Segundo o relatório global de tuberculose (2020a), a organização mundial de saúde (OMS) apresenta diretrizes e manuais operacionais para ampliar a cobertura de



tratamento. Nessa perspectiva, são utilizados dispositivos, por exemplo, a plataforma “Prevent TB”, que apoiam sistemas nacionais de saúde para reforçar suas informações estratégicas, com o fito de atenuar a propagação da tuberculose, sobretudo em contexto especial, como a pandemia.

Um dos maiores desafios para o sistema de saúde brasileiro é tentar reduzir o abandono ao tratamento da tuberculose pulmonar (TBP), uma vez que tal atitude corrobora com disseminação do bacilo, aumentando o contágio da população, além de contribuir para o surgimento de cepas multirresistentes aos fármacos, de modo a comprometer a qualidade de vida (ROCHA *et al.*, 2020).

Dentre os inúmeros grupos sociais que estão susceptíveis à tuberculose, o presente trabalho destacou quatro grupos de risco que possuem grande relevância no atual cenário de pandemia.

3.3.1. Pessoas vivendo com HIV (PVHIV)

O Ministério da Saúde informou, em 2019, que as PVHIV correm o maior risco em desenvolver as formas graves da tuberculose. Isso ocorre porque as pessoas com HIV são aproximadamente 30 vezes mais vulneráveis a serem infectadas pela tuberculose, uma vez que a infecção é oportunista, devido à imunodepressão, em que há diminuição da contagem de linfócitos TCD4 e ascensão da carga viral (MACEDO *et al.*, 2021).

O Ministério da Saúde passou a realizar, em agosto de 2020, o monitoramento mensal das PVHIV com contagem de $CD4^+ \leq 350$ cel/ μ L realizada nos últimos seis meses, visando ampliar o tratamento da Infecção Latente da Tuberculose (ILTb) nessa população.

Nessa perspectiva, é fundamental que os indivíduos que vivem com HIV e imunocomprometidos sejam instruídos a seguirem as orientações de combate à infecção pelo SARS-CoV-2. Como também, é necessário dar ênfase tanto no início como na continuidade do tratamento antirretroviral (TARV) para todos esses indivíduos, seguindo as orientações dos setores da saúde frente à pandemia da COVID-19 (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2020b).

Nesse íterim, de acordo com o Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde, implementou-se políticas públicas de monitoramento mensal das





PVHIV em 2020, com o objetivo de expandir o tratamento da ILTB. Tais informações dos pacientes serão divulgadas através do Sistema de Monitoramento Clínico das pessoas que vivem com HIV (SIMC). Logo, cada paciente do SIMC, por meio de suas características de acesso, terá um panorama dos casos no sistema na forma de relatório chamado o “PVHIV com susceptibilidade ao desenvolvimento de tuberculose ativa, e recomendação do tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (PVHIV–profilaxia TB) e/ou de notificação no IL-TB”.

3.3.2. Pessoas privadas de liberdade (PPL)

As pessoas privadas de liberdade, em muitos casos, estão mais susceptíveis a infecção por COVID-19, já que o confinamento em grupo e o tempo prolongado favorecem as infecções e as coinfeções. Dessa forma, o sistema prisional tem como característica a superlotação que contribui com a violação dos direitos humanos, sobretudo, o direito à saúde (COSTA *et al.*, 2020).

Nessa perspectiva, o Ministério da Saúde, em 2020b, lança estratégias socioeducativas, por meio do Manual: “Recomendações para Prevenção e Cuidado da COVID-19 no sistema prisional brasileiro”, com intuito de mobilizar os profissionais da saúde e demais equipes treinadas a executarem um plano de educação em saúde que abranja a população carcerária, incluindo, equipe de segurança, PPL e os outros indivíduos do sistema prisional. O documento referido tem o objetivo de:

- Instrumentalizar e sensibilizar os profissionais e a população prisional em relação à etiqueta respiratória e higiene das mãos.
- Elaborar e promover a capacitação de recursos humanos para a investigação de casos suspeitos de infecção humana pelo coronavírus.
- Elaborar e divulgar materiais de educação em saúde nas áreas de maior circulação de pessoas.
- Realizar palestras e conversas educativas, a fim de tirar dúvidas e orientar a respeito do reconhecimento dos principais sintomas e formas de transmissão.

Destarte, é válido ressaltar que a chance para um indivíduo privado de liberdade desenvolver TB no Brasil é 30 vezes maior do que a população em liberdade (CARVALHO *et al.*, 2020). Nesse prisma, a tuberculose e a COVID-19 são infecções de transmissão por via aérea, ou seja, representam um problema de saúde grave no sistema carcerário





brasileiro, devido às mazelas sociais dos cárceres e do modelo prisional, por exemplo, ventilação reduzida, aglomerações em espaços pequenos e o acesso restrito a atenção primária à saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c).

3.3.3. População em Situação de Rua (PSR)

A População em Situação de Rua (PSR) tem uma incidência de 10 a 85 vezes maior de infecção latente por tuberculose e doença ativa, em relação à comunidade geral (SILVA *et al.*, 2021). Devido a esses dados, a Política Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) inclui a PSR como grupo prioritário.

A relação de afinidade entre os profissionais de saúde e a PSR é um pré-requisito para sua inserção na rede do Sistema Único de Saúde (SUS) e sua reintegração na sociedade. Dessa forma, por se tratar de uma comunidade que oferece dificuldades ao monitoramento eficaz do início dos sintomas como a tosse, os profissionais da saúde devem considerar qualquer período de tosse como artifício de busca ativa de sinais e sintomas, sobretudo, respiratórios (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020d).

A COVID-19 na população em situação de rua é uma situação preocupante, com impactos consideráveis na saúde pública, já que mesmo em casos de infecções mais leves pelo novo coronavírus entre esses indivíduos, exige-se considerações adequadas de locais e isolamentos como também o manejo adequado (HONORATO *et al.*, 2020).

Nessa perspectiva, é importante frisar que, em 2020, a Defensoria Pública Geral da União, através de sua equipe em prol das pessoas em situação de rua recomenda, em uma de suas pautas, que Estados e Municípios de todo País: "Disponibilizem, equipamentos e serviços que atendam à população em situação de rua, álcool gel, máscaras faciais de proteção descartáveis e material informativo sobre a COVID-19". Ademais, a fim de que as ações tenham êxito, é necessário o engajamento de diversos setores da saúde, como assistência social e população civil.

3.3.4. Profissionais de saúde

Os profissionais de saúde têm um certo grau de dificuldade em enfrentar os sinais e sintomas, tratamento e biossegurança no que tange à tuberculose. Dessa forma, muitos profissionais precisam de capacitação, educação continuada e ferramentas para lidar com os protocolos, como fichas de notificação de tuberculose, de modo que a vigilância fique ciente e tome medidas cabíveis (MINASI *et al.*, 2020).





Na atenção primária à saúde os profissionais de enfermagem, em muitos casos, estão em contato direto com os indivíduos portadores de tuberculose, ou seja, há uma exposição maior às gotículas de aerossóis. Nessa condição, é necessário fazer o uso de equipamento de proteção individual (EPIs), como luvas, máscara N95, avental e óculos. Tais medidas básicas de biossegurança mitigam a exposição desses trabalhadores a risco de contaminação e disseminação da tuberculose (BRASIL, 2019d).

Nos setores de Atenção Primária à Saúde (APS), hospitalares e unidades de terapia intensiva (UTIs), onde trafegam pessoas com tuberculose pulmonar ou laríngea, como também infectados pela COVID-19, há eliminação das partículas de aerossóis por meio da tosse, fala ou espirro, contendo o *M. tuberculosis* ou o novo coronavírus, o que pode oferecer alguns riscos de infecções, sobretudo, a coinfeção, tuberculose e COVID-19, uma vez que as vias de transmissão são as mesmas. Ademais, os profissionais de saúde estão sujeitos a uma enorme carga de estresse ao atender essas pessoas, uma vez que condições de trabalho inapropriadas também contribuem para tal problemática, o que torna salutar a proteção da saúde mental. (TEIXEIRA *et al.*, 2020).

3.3.5. Manejo clínico e laboratorial do paciente com tuberculose pulmonar no contexto pandêmico de COVID-19

O manejo clínico do paciente com TB tem início na suspeita diagnóstica por meio da anamnese e do exame físico. Por ser uma doença infecciosa, a confirmação diagnóstica é dada pela identificação do Bacilo de Koch (BK) em material da lesão. Até pouco tempo atrás, isso somente era possível por meio de exames bacteriológicos, sobretudo a cultura. Atualmente, com a evolução das técnicas com exames de imagem e sorológicos, outros recursos podem ser usados para confirmação diagnóstica (CAMPOS *et al.*, 2006). A pesquisa clínico-epidemiológica aliada à detecção do agente etiológico (BK) é o parâmetro mais completo para se alcançar o diagnóstico definitivo da doença. Assim, o diagnóstico correto em tempo ágil torna-se um fator de extrema importância para promoção da saúde individual e coletiva frente à pandemia da COVID-19, tendo em vista que a infecção pelo bacilo de Koch é fator de risco para infecção pelo vírus Sars-CoV-2, de acordo com um estudo observacional feito na província de Wuhan (MACIEL *et al.*, 2020). Dada a atual situação da pandemia, os países são orientados a continuar a adotar o algoritmo diagnóstico da tuberculose, recomendado pela





Organização Mundial da Saúde. Assim, as medidas de rotina para a proteção contra a infecção por TB devem continuar (WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.*, 2012), somadas às precauções adicionais contra a doença causada pelo novo coronavírus (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION *et al.*, 2019).

A suspeita diagnóstica clássica da TB inicia-se com a apresentação sintomática do paciente que refere febre vespertina, suores noturnos, tosse persistente, perda ponderal e perda de apetite (KOZAKEVICH *et al.*, 2016). A partir desse momento, o profissional de saúde busca pela história pregressa individual e familiar do paciente para auxiliar no diagnóstico. No exame físico, em casos de TB pulmonar, percebe-se a diminuição do murmúrio vesicular, pectoriloquia, presença de estertores úmidos. Porém, existem casos em que o exame físico não evidencia anormalidades (MELLO, 2001).

Na suspeita de TB pulmonar, amostras de catarro devem ser colhidas para pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) por meio da baciloscopia, que é a pesquisa direta do bacilo no exame microscópico. São colhidas, então, duas amostras de catarro em momentos distintos e enviadas ao laboratório. Quando a baciloscopia for positiva em qualquer amostra, isso indicará TB-doença ativa. Todavia, quando a baciloscopia for negativa e o paciente apresentar fortes indícios clínicos e radiológicos de TB pulmonar, recomenda-se repetir o exame conforme avaliação individual feita pelo profissional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019d).

Desse modo, o teste mais adequado para demonstrar a eficácia do tratamento é a baciloscopia, que deve ser solicitada, de forma ideal, durante o tratamento, segundo o Ministério da Saúde. O quadro 1 apresenta as informações de como se deve analisar o resultado da baciloscopia.





Quadro 1 - Análise do resultado da baciloscopia em função do número de bacilos

Leitura	Resultado
Não são encontrados BAAR em 100 campos observados	Negativo
1 a 9 BAAR em 100 campos observados	Relata-se a quantidade de bacilos encontrados
10 a 99 BAAR em 100 campos observados	Positivo (+)
1 a 10 BAAR por campo em 50 campos observados	Positivo (++)
Em média 10 BAAR em 20 campos observados	Positivo (+++)

Fonte: Adaptado. Ministério da Saúde, 2019d.

Convém ressaltar a possibilidade de negatização do resultado da baciloscopia, mesmo na presença de fortes indícios clínicos e radiológicos de TB pulmonar. Então, se houver persistência do resultado negativo da baciloscopia, o exame seguinte a ser solicitado para auxiliar no diagnóstico é a cultura do BK acompanhada de um teste de sensibilidade antimicrobiana (TSA). Os fármacos inicialmente testados são: rifampicina, isoniazida, estreptomicina, pirazinamida e etambutol. Se houver alguma resistência a qualquer um dos medicamentos, a amostra é enviada para se testar a sensibilidade em relação às drogas de segunda linha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019d).

No contexto da pandemia da COVID-19, o diagnóstico laboratorial clássico (pesquisa do agente etiológico) foi acrescido de algumas medidas, com o fito de proteger os profissionais de saúde contra a infecção pelo SARS-CoV-2, uma vez que esses profissionais podem entrar em contato com amostras de materiais biológicos contaminados com o vírus. Assim, recomendam-se algumas estratégias para evitar a possível disseminação do vírus no ambiente laboratorial: a coleta do escarro deve ser feita em um ambiente aberto e ventilado e o profissional de saúde deve estar a mais de dois metros do paciente no momento da coleta; o manuseio do escarro e de qualquer amostra biológica infectada deve ser feita em uma cabine de segurança biológica (CSB) classe II durante a pandemia da COVID-19. Além disso, todo procedimento capaz de





gerar aerossóis de partículas finas deve ser realizado em uma CSB; qualquer procedimento que gere aerossóis e que seja executado fora de uma CSB, deve ser realizado com o uso de máscara N95 (WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al*, 2020).

3.3.6. Tratamento

Depois de confirmado o diagnóstico da tuberculose pulmonar, o passo seguinte é o tratamento do paciente infectado. O esquema de tratamento da tuberculose é padronizado; deve ser realizado de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde e compreende duas fases distintas: fase intensiva e fase de manutenção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019d).

O tratamento segue uma padronização para se atingir melhor eficácia no combate à tuberculose, havendo a instituição da estratégia conhecida como Tratamento Diretamente Observado (TDO), conforme o Ministério da Saúde (2019d). Contudo, a pandemia da COVID-19 trouxe novos desafios para o cenário de enfrentamento à tuberculose, seguindo-se, então, algumas medidas profiláticas como: flexibilização do TDO, bem como sua realização na residência do paciente (se houver necessidade), higienização frequente das mãos com álcool em gel ou água e sabão, utilização de equipamentos de proteção individual. Essas medidas são eficazes para conter a disseminação do novo coronavírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019e; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019f).

O tratamento varia em função da sensibilidade da cepa infectante aos fármacos, da faixa etária e das condições prévias associadas, como hepatopatia crônica. Com isso, o perfil do paciente é determinante para o tratamento, podendo haver contraindicação absoluta a determinados fármacos, por exemplo: deve-se evitar etambutol em crianças com menos de dez anos de idade (Ministério da Saúde, 2019d).

Assim, o tratamento possui esquemas básicos e esquemas especiais, que tendem a ser individualizados de acordo com as condições associadas de cada paciente (RABAHI *et al.*, 2017). A exemplo disso, deve-se utilizar tratamento alternativo ao esquema “básico” em pacientes com cirrose hepática de acordo com o Ministério da Saúde (2019d). Outrossim, o perfil do paciente com HIV também é um importante norteador do tratamento com esquema especial individualizado.





4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho, é possível verificar a existência de conhecimentos significativos a respeito da tuberculose, incluindo estratégias de controle epidemiológico, diversas maneiras de abordagem aos pacientes com respeito às suas peculiaridades e tratamentos que levam à cura. É possível, ainda, pontuar por meio de estudos clássicos, que a tuberculose é uma doença ligada predominantemente a fatores socioeconômicos. Portanto, os países, em especial os em desenvolvimento, carecem de estratégias socioeconômicas efetivas com objetivo de contribuir para erradicar a tuberculose.

Nesse prisma, a pandemia da COVID-19 trouxe um cenário ainda mais desafiador para o enfrentamento da TB, alterando, por exemplo, características epidemiológicas no que se refere ao mapeamento dos novos casos de tuberculose, bem como modificando as condições de vida das populações.

Dessa maneira, visando a formulação de estratégias eficazes para conter o curso atual dessas moléstias, faz-se necessária uma análise cronológica da tuberculose, enfatizando o antes e o durante a pandemia, além de analisar modelos preditivos que evidenciem um possível cenário futuro. A pesquisa bibliográfica feita traz uma análise sugestiva de algumas mudanças estratégicas. Com isso, foi possível refletir sobre como grupos minoritários sofrem com a tuberculose, como também é necessário maior treinamento dos profissionais da área da saúde, especialmente os que se encontram em contato direto com indivíduos infectados por TB, COVID-19 ou coinfeção.

Desse modo, o trabalho em questão expõe alguns resultados presentes nas principais literaturas, reforçando, de modo incisivo, a necessidade de seguimento dos protocolos clássicos, bem como a necessidade de acolhimento prático aos novos protocolos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro à Deus pela oportunidade e aos colegas que participaram do trabalho, como também a professora Tatiana Bachur pela disponibilidade na orientação frente a esse desafio acadêmico.





REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. 2ªed.Atualizada. 2019d. Disponível em: https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2019/06/manual_recomendacoes_tb_2ed_atualizada_8maio19.pdf. Acesso em: 28 de fev. 2021.
- BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Monitoramento ILTB-HIV 2020**. Volume 51. Nº 39- Set.2020. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/outubro/23/boletim_epidemiologico_svs_39.pdf. Acesso em: 26 fev. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual -Recomendações para Prevenção e Cuidado da COVID-19 no sistema prisional brasileiro**. 1ª Edição- Abril de 2020c. Disponível em: <https://www.gov.br/depen/pt-br/arquivos/ManualCOVID19DEPEN1edicao.pdf>. Aceso em: 27 fev. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual - Recomendações para o manejo de tuberculose e HIV/Aids no sistema prisional durante a pandemia da COVID-19**. Maio de 2020b. Disponível em:https://c551e460-0609-4bbe-909f-729fc0b5e784.filesusr.com/ugd/4979d2_636cbb3518d845659fe7b9d275667802.pdf .Acesso em: 28 de fev. 2021.
- Boletim Epidemiológico, Secretaria de Vigilância em Saúde, março de 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-tubeculose-2020>. Acesso em: 16 de fev 2021.
- CAMPOS, Hisbello S. et al. Diagnóstico da tuberculose. **Pulmão RJ**, v. 15, n. 2, p. 92-99, 2006.
- CARVALHO, Sérgio Garófalo de; SANTOS, Andreia Beatriz Silva dos; SANTOS, Ivete Maria. A pandemia no cárcere: intervenções no super isolamento. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 3493-3502, 2020.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION et al. Interim laboratory biosafety guidelines for handling and processing specimens associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/lab-biosafety-guidelines.html>. Acesso em: 27 de fev. 2021.
- COSTA, Jaqueline Sérgio da et al. COVID-19 no sistema prisional brasileiro: da indiferença como política à política de morte. **Psicologia & Sociedade**, v. 32, 2020.



DEFENSORIA PÚBLICA-GERAL DA UNIÃO. Recomendação Nº 1 DPGU/SGAI DPGU/GTR DPG -Coordenação Nacional - **Grupo de trabalho em prol da população em situação de rua da defensoria pública da união**. Em 17 de março de 2020. Disponível em: <https://url.gratis/Km8DJ>. Acesso em: 01 de mar. 2021.

DE QUEIROZ MELLO, Fernanda Carvalho. **Modelos preditivos para o diagnóstico da tuberculose pulmonar paucibacilar**. 2001. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/trabalhos/MHdout1.pdf>. Acesso em: 28 fev.2021.

GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2020. Geneva: World Health Organization; 2020a. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1312164/retrieve> . Acesso em: 1 de mar. 2021.

HE, Guiging et al. COVID-19 in Tuberculosis patients: a report of three cases. 2020.

He, G., Wu, J., Shi, J., Gamber, M., Jiang, X., Sun, W., & Cai, J. COVID-19 in Tuberculosis patients: a report of three cases. **Journal of medical virology** . v. 92, n. 10, p. 1802 - 1806, 2020.

HONORATO, Bruno Eduardo Freitas; OLIVEIRA, Ana Carolina S. População em situação de rua e COVID-19. **Revista de Administração Pública**, v. 54, n. 4, p. 1064-1078, 2020.

KOZAKEVICH, Gabriel Vilella; DA SILVA, Rosemeri Maurici. Tuberculose: revisão de literatura. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 44, n. 4, p. 34-47, 2016.

MACEDO, Letícia Fonseca et al. Levantamento epidemiológico e fatores associados à coinfeção tuberculose/HIV no Brasil. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 1, p. e5360-e5360, 2021.

MACIEL, Ethel Leonor Noia; GONÇALVES JÚNIOR, Etereldes; DALCOLMO, Margareth Maria Pretti. Tuberculose e coronavírus: o que sabemos? **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2020128, 2020.

MIGLIORI, Giovanni Battista et al. Tuberculosis, COVID-19 and hospital admission: consensus on pros and cons based on a review of the evidence. **Pulmonology**, v. 27, n.2, p. 1- 9, 2021.

MIGLIORI, Giovanni Battista et al. Tuberculosis and its future in the COVID-19 era: The Pulmonology series 2021. **Pulmonology**,v. 27, n. 2, p. 94- 96, 2020.

MINASI, Alex Sandra Avila et al. Profissionais de saúde expostos à tuberculose: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e37973536-e37973536, 2020.



- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Especial**. Tuberculose. Número Especial- Mar. 2020. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>. Acesso em: 28 fev. 2021.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações sobre as ações de Manejo e Controle da Tuberculose durante a epidemia da COVID-19**. 2020e. Disponível em: file:///C:/Users/User/Downloads/orientacoes_covid_tuberculose_04_2020_01_2.pdf Acesso em 01 de mar.2021.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações sobre procedimentos diagnósticos da Tuberculose durante a epidemia da COVID-19**. 2020f. Disponível em: [file:///C:/Users/User/Downloads/orientacao_sobre_procedimentos_de_diagnostico_covid_tb_marcas%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/orientacao_sobre_procedimentos_de_diagnostico_covid_tb_marcas%20(3).pdf). Acesso em 01 de mar.2021.
- RABAH, Marcelo Fouad et al. Tratamento da tuberculose. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 43, n. 6, p. 472-486, 2017.
- RIBEIRO, Victoria Stadler Tasca; TELLES, João Paulo; TUON, Felipe Francisco. Concerns about COVID-19 and tuberculosis in Brazil: Social and public health impacts. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v 39, n. 2, p. 1- 2, 2020.
- ROCHA, Natália Loureiro et al. Material educativo para pacientes com tuberculose pulmonar frente a pandemia de COVID-19. **Revista de Saúde Coletiva da UFE**, v. 10, n. 1, p. 18-22, 2020.
- SAVACOL, J. Woodrow. Philadelphia and the White Plague. *Transactions & studies of the College of Physicians of Philadelphia*, v. 8, n. 3, p. 147-181, 1986.
- SILVA TO, Vianna PJS, Almeida MVG, Santos SD, Nery JS. População em situação de rua no Brasil: estudo descritivo sobre o perfil sociodemográfico e da morbidade por tuberculose, 2014-2019. **Epidemiol Serv Saúde** [preprint]. 2020 [citado 2021 jan 21]:[21 p.]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1679-49742021000100029>. Acesso em: 1 de mar. 2021.
- TEIXEIRA, Carmen Fontes de Souza et al. A saúde dos profissionais de saúde no enfrentamento da pandemia de COVID-19. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 3465-3474, 2020.
- VISCA, D. et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: a review of biological, clinical and public health effects. **Pulmonology**, v. 27, n. 2, p. 151- 165, 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Tuberculosis laboratory biosafety manual**. World Health Organization, 2012. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77949/9789241504638_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 28 de fev. 2021.





WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 13 May 2020.** World Health Organization, 2020.

DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS NO CONTEXTO BRASILEIRO

VOLUME I

