



Doenças Tropicais e Negligenciadas

Organizadores

Tainara Sales Miranda - Pedro Antônio Rodrigues Dias

Fabio Henrique Da Silveira Peixoto - Ian Xavier Paschoeto Dos Santos

Danielle Soares Gardone - Mônica Isaura Corrêa



Doenças Tropicais e Negligenciadas

Organizadores

Tainara Sales Miranda - Pedro Antônio Rodrigues Dias

Fabio Henrique Da Silveira Peixoto - Ian Xavier Paschoeto Dos Santos

Danielle Soares Gardone - Mônica Isaura Corrêa

2021 by Editora Pasteur
Copyright © Autores
Revisão – Corpo Editorial

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues	Dra. Hanan Khaled Sleiman
Bruna Milla Kaminski	MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
Dr. Daniel Brustolin Ludwig	Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
Dr. Durinézio José de Almeida	MSc. Lyslían Joelma Alves Moreira
Dr. Everton Dias D'Andréa	Dra. Márcia Astrês Fernandes
Dr. Fábio Solon Tajra	Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior	Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
Dra. Gabriela Dantas Carvalho	MSc. Raul Sousa Andreza
Dr. Geison Eduardo Cambri	MSc. Renan Monteiro do Nascimento
MSc. Guilherme Augusto G. Martins	Dra. Teresa Leal
Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas	

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

M744, CORREA, Mônica Isaura
Doenças Tropicais e Negligenciadas / Mônica Isaura
Corrêa - Irati: Pasteur, 2021.
1 livro digital; 270 p.; il.

Modo de acesso: Internet
<https://doi.org/10.29327/538479>

ISBN: 978-65-86700-36-7

1. Medicina 2. Doenças Negligenciadas 3.
Medicina Tropical I. Título.

CDD 610
CDU 614.4

PREFÁCIO

Caro leitor,

As doenças tropicais negligenciadas são um grupo de doenças endêmicas, especialmente entre as populações pobres da África, Ásia e América Latina que, juntas, são responsáveis por adoecimento e morte de mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo.

Este livro é um tanto quanto desagradável, uma vez que aborda somente doenças. Entretanto, tem a importante função de orientá-los quanto aos aspectos clínicos, epidemiológicos e sociais, bem como ao tratamento destas patologias que, infelizmente, ainda são muito prevalentes em nosso país, de forma a instruir acadêmicos e profissionais médicos no manejo de cada uma dessas afecções.

Por se tratarem de doenças cuja prevalência está relacionada, principalmente, à falta de saneamento básico, faz-se um apelo às entidades responsáveis de forma a reunir esforços para solucionar este problema de saúde pública.

Ressalta-se que as informações que este livro traz sobre as condutas frente a cada doença são precisas, porém, à medida que novas evidências e tecnologias são incorporadas, é possível que esses dados sofram alterações.

Organizadores

Sumário

CAPÍTULO 01	
Amebíase e Giardíase	01
CAPÍTULO 02	
Ancilostosiase	08
CAPÍTULO 03	
Ascaridíase	17
CAPÍTULO 04	
Chikungunya	27
CAPÍTULO 05	
Cisticercose	35
CAPÍTULO 06	
Dengue	44
CAPÍTULO 07	
Diarreia do viajante	53
CAPÍTULO 08	
Doença de Chagas	61
CAPÍTULO 09	
Enterobíase	70
CAPÍTULO 10	
Esporotricose	76

Sumário

CAPÍTULO 11	
Esquistossomose	84
CAPÍTULO 12	
Estrongiloidíase	93
CAPÍTULO 13	
Febre Amarela	102
CAPÍTULO 14	
Febre Maculosa	111
CAPÍTULO 15	
Filariose	117
CAPÍTULO 16	
Hanseníase	127
CAPÍTULO 17	
Hepatite A e E	134
CAPÍTULO 18	
Histoplasmose	142
CAPÍTULO 19	
Leishmaniose Tegumentar	151
CAPÍTULO 20	
Leishmaniose visceral	160

Sumário

CAPÍTULO 21	
Leptospirose	169
CAPÍTULO 22	
Malária	176
CAPÍTULO 23	
Mayaro	184
CAPÍTULO 24	
Nilo Ocidental	190
CAPÍTULO 25	
Paracoccidiodomicose	197
CAPÍTULO 26	
Raiva	205
CAPÍTULO 27	
Teníase	214
CAPÍTULO 28	
Toxoplasmose	222
CAPÍTULO 29	
Tracoma	230
CAPÍTULO 30	
Tricuríase	237

Sumário

CAPÍTULO 31

Tuberculose 245

CAPÍTULO 32

Zika 255

Capítulo 01

Amebíase e Giardíase

Leonardo Antonio Vieira Lisboa^{1*}

Ana Paula Oliveira Santos¹

Gabriel Henrique Alves Fagundes¹

Felipe Martins Costa²

Victor Martins Gonçalves³

Thales Miranda Sales⁴

¹Centro Universitário de Caratinga (UNEC) - Caratinga-MG.

²Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC) - Ilhéus-BA.

³Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE) - Governador Valadares-MG.

⁴Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) - Ouro Preto-MG.

*E-mail: leonardoantonio2000sg@gmail.com



INTRODUÇÃO

Amebíase

A amebíase é uma infecção ocasionada pelo protozoário *Entamoeba histolytica* (*E. histolytica*), mais conhecido como ameba. É mais comumente encontrada em regiões de clima quente e com baixos níveis socioeconômicos. As infecções podem persistir por anos e podem vir a apresentar sintomas leves a graves ou uma forma assintomática da doença (ALMEIDA & LEITE, 2020).

O protozoário apresenta uma forma em cistos e outra em trofozoítos. Além disso, ele pode atuar de maneira comensal ou ocasionando a invasão de tecidos, o que vai causar forma intestinal ou extra-intestinal da enfermidade. A doença se manifesta de forma branda no início, provocando um desconforto abdominal que pode ter intensidade leve ou moderada (BRASIL, 2010).

De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 45 milhões de pessoas são afetadas pela doença todos os anos, das quais 100 mil vão a óbito por ano, deixando a amebíase como a segunda principal causa de morte por infecção causada por protozoários/parasitas (SOUZA *et al.*, 2019).

O órgão mais afetado pelos parasitas é o cólon, podendo desencadear colite e disenteria. Além disso, a entamoeba, quando está presente na corrente sanguínea, pode afetar vários órgãos, como os pulmões, coração, cérebro, fígado, e consequentemente causar complicações graves como abscesso hepático, amebíase pulmonar, pericardite e abscesso cerebral (SOUZA *et al.*, 2019).

A forma de contaminação mais frequente é a ingestão de água e alimentos contaminados. Pode ser transmitida quando o indivíduo não realiza uma higienização correta das mãos após evacuar ou ingerir alimentos contendo o protozoário (ALMEIDA & LEITE, 2020).

Giardíase

A giardíase é uma zoonose que irá acometer principalmente o intestino delgado, mais especificamente a sua porção superior. Essa doença causada por um protozoário chamado giardia lamblia pode se manifestar de forma assintomática, aguda ou crônica, tendo em vista que a forma assintomática é a que ocorre com mais frequência (BRASIL, 2010).

O protozoário, *Giardia lamblia* (*G. lamblia*) é flagelado e apresenta forma de cisto e trofozoíto, sendo a forma cística a infectante no meio ambiente. O período de incubação desse parasito geralmente é de 1 a 4 semanas, tendo média diária de cerca de 10 dias. O indivíduo portador da doença pode transmiti-la enquanto a infecção persistir em seu organismo, o que aumenta os índices de infectados pela giardia (BRASIL, 2010).

Além de seres humanos, o protozoário também infecta animais domésticos e selvagens, o que potencializa os meios de transmissão da doença. O parasita tem um ciclo de vida monoxênico e apresenta dois principais tipos evolutivos: os cistos e os trofozoítos. A doença é transmitida por via fecal/oral, ou pela ingestão de alimentos ou água contaminada pelas formas da giardia (COELHO, 2020).

A população infantil é mais afetada pela doença devido, principalmente, aos hábitos que a maioria das crianças têm de não lavar as mãos para se alimentar, brincar em locais com higienização precária, entre outros. Nas crianças, a zoonose pode levar a uma infecção subclínica, podendo causar diarreia, tontura, dor abdominal, e em situações mais graves, pode ocasionar desnutrição e retardo do crescimento (COELHO, 2020).

EPIDEMIOLOGIA

Amebíase

A amebíase, doença de espectro global, é a segunda maior doença fatal oriunda de protozoários.

Suas vítimas anuais totalizam 40.000 a 100.000, além de existirem 50 milhões de indivíduos contaminados. Tanto adultos quanto crianças, estão suscetíveis a essa enfermidade, porém, nos últimos anos, tem se tornado mais prevalente em pessoas com idade entre 1 a 5 anos (SALOMÃO, 2017).

No Brasil, durante o período de 2012 a 2016, houve um total de 14.268 internações por amebíase. Ambos os estados com maior e menor internações estão na região Norte, Pará e Roraima, com 4.379 e 5 casos, respectivamente. Em relação às outras áreas, Maranhão, Minas Gerais, Paraná e Goiás apresentaram os maiores índices de suas regiões (SOUZA *et al.*, 2018).

Quanto aos gêneros, no mesmo período, as mulheres foram mais afetadas, totalizando 7.405 notificações (51,89%). Além disso, as crianças de 1 a 4 anos foram as mais afetadas, sendo que, a partir dos 20 anos de idade, foi constatado uma diminuição dos casos (SOUZA *et al.*, 2018).

O contágio da amebíase ocorre, sobretudo, por água e alimentos contaminados pelo cisto, que possui a capacidade de manter-se usual quando irradiado pela luz solar e em situações de umidade, por um período de 20 dias. Porém, é possível acontecer transmissão sexual pela via oral-anal (BRASIL, 2010).

Já a disseminação pode ser potencializada por fatores relacionados à higiene domiciliar, existência de portadores assintomáticos ou condições sanitárias de forma geral. Dessa maneira, pode-se estender a propagação por um único usuário a prazos ilimitados se essa protozoose não for remediada (BRASIL, 2010).

Giardíase

A giardíase é uma doença presente em todo o mundo. Afeta tanto adultos como crianças, prevalecendo-se naqueles que possuem menos de 10 anos de idade (SALOMÃO, 2017).

Atualmente, no Brasil, a epidemiologia dessa doença não é explorada suficientemente, representando uma evidente falta de conhecimentos sobre a *Giardia duodenalis* circulante nas regiões brasileiras. Assim, não é possível mensurar se a quantidade de casos é crescente ou decrescente no país (FANTINATTI *et al.*, 2020).

Sua transmissão ocorre pela via oral-fecal, sendo direta, caso aconteça pela ingestão de cistos provenientes de fezes contaminadas, ou indireta, por ingestão de água e alimentos contaminados. Tal fato possibilita que sua propagação possa acontecer via rede pública devido às falhas no tratamento de água. Ademais, estima-se que a resistência do cisto dura um período de 2 meses e a transmissibilidade pode acontecer durante toda a infecção do usuário (BRASIL, 2010).

FISIOPATOLOGIA

Amebíase

A infecção causada pelo protozoário *E. histolytica* ocorre a partir da ingestão de cistos que podem ser encontrados nas fezes, alimentos ou água contaminados. A excitação acontece com a liberação de trofozoítos móveis, que vão para o intestino grosso. Os trofozoítos formam novos cistos através da fissão binária, e todos os dois estágios são eliminados nas fezes. Porém, por possuir uma proteção devido a sua parede, somente os cistos têm a capacidade de transmitir doenças (KANTOR *et al.*, 2018).

A doença se caracteriza pela invasão dos tecidos pelos trofozoítos, o que causa um efeito letal sobre a célula. Ocorre uma alta adesão entre célula-protozoário, que é mediada por lectinas e também são auxiliadas por formações filopódicas, aumentando a adesão, que é seguida pela fagocitose. A ocorrência de movimentos ameboides e a liberação de enzimas proteolíticas que causam destruição dos tecidos e invadem a mucosa, são em consequência da ruptura da barreira epitelial (NICOLI *et al.*, 2017). Ademais,

as lectinas possuem outra função: são capazes de proteger os trofozoítos do ataque do sistema complemento, pois possuem uma igualdade funcional com a proteína regulatória do complemento, CD59, que se liga às subunidades C8 e C9 do complexo C5b-9 (NICOLI *et al.*, 2017).

As lesões que são causadas na amebíase, ocorrem, em geral, no ceco e na região retossigmodiana. As úlceras podem se estender em grandes proporções do intestino grosso, o que pode formar “amebomas”. Além disso, as úlceras podem apresentar diferentes formas e tamanhos. Dessa maneira, se penetrar no sangue, pode atingir o fígado e formar abscessos, além de existir a possibilidade de atingir também o pulmão, e com mais raridade, o cérebro (NICOLI *et al.*, 2017).

Os quadros sintomáticos estão diretamente ligados à forma invasiva da doença e a infecção pode acontecer de forma leve ou grave. A amebíase intestinal ou extra intestinal é causada dependendo da localidade onde o parasita se aloja. Na amebíase intestinal invasiva, pode-se observar ulcerações nodulares ou irregulares no cólon, região sigmóide e reto, tendo a possibilidade de apresentar duas formas sintomáticas, que são colite não disentérica e colite amebiana disentérica. Já na amebíase extra intestinal, pode-se observar necrose coliquativa do fígado, amebíase pleuropulmonar e amebíase cutânea (KANTOR *et al.*, 2018).

Giardíase

A giardíase é uma doença diarreica, que tem como causa o protozoário *G. lamblia*. Possui ciclo de vida com dois estágios distintos, sendo um cístico e o outro trofozoíta. Sendo assim, a forma cística pode sobreviver por meses no ambiente e é eliminada através das fezes. Já a forma trofozoíta, causa os sinais clínicos da doença e é desenvolvida no intestino delgado decorrente da ingestão de cistos (ARAÚJO *et al.*, 2018).

Quando um cisto alcança a região superior do intestino delgado, são originados quatro trofozoítos.

O trofozoíto consegue se aderir à superfície das células epiteliais do intestino, uma vez que possui um disco em forma de ventosa, facilitando a adesão (ARAÚJO *et al.*, 2018).

Os trofozoítos se multiplicam por reprodução assexuada, chegando à luz do intestino, ficando livres ou aderidos à mucosa intestinal, devido ao mecanismo de sucção que apresentam. Ao chegar no cólon, o parasita é transformado em cisto e é liberado através das fezes, contaminando outros hospedeiros. Por possuir uma parede delgada, o cisto tem a capacidade de sobreviver por um longo período, em diferentes ambientes. O homem, além de ser um reservatório da doença, é considerado o hospedeiro definitivo da giardia (ARAÚJO *et al.*, 2018).

Durante a fase trofozoíta, os sintomas clínicos aparecem como consequência de danos à mucosa intestinal. Dessa forma, ocorre o encurtamento das microvilosidades de borda em escova, com ou sem atrofia vilosa, deficiência de dissacarídeos, indução de uma resposta imune do hospedeiro, o que resulta em um aumento do intestino, além da permeabilidade final com hipersecreção de ânion e fluido em intestino (LEUNG, *et al.*, 2019). Somado a isso, ocorre também a modificação da flora intestinal, que atua como fatores estimuladores da patogenicidade do protozoário, e por fim, pode ocorrer a disfunção da barreira intestinal e apoptose de enterócitos. Dessa forma, o dano intestinal é gerado pelas cisteína-proteínases, que são secretadas pelos trofozoítos (LEUNG *et al.*, 2019).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em alguns casos, o hospedeiro pode manifestar-se de forma assintomática. As manifestações clínicas da Amebíase e Giardíase são semelhantes e estão, na maioria das vezes, ligadas ao trato gastrointestinal. Os sintomas geralmente se manifestam em um período de incubação de 1 a 3 semanas. Dentre eles, os mais comuns são: distensão abdominal, flatulência,

diarreia, dor abdominal e náusea, podendo ocorrer emagrecimento e desidratação em alguns casos (ARROJA *et al.*, 2010).

As manifestações extra-intestinais são mais comuns na amebíase e podem variar de acordo com o sítio acometido. O fígado é o órgão mais acometido e sua forma de manifestação mais comum é o abscesso hepático, que ocorre em até 5% dos pacientes com amebíase intestinal sintomática. Nos casos de acometimento pulmonar, os sintomas mais comuns são: dor abdominal de caráter moderado, febre, tosse e cansaço físico. Podendo variar de intensidade de acordo com o grau de contaminação daquele tecido. (LEUNG *et al.*, 2019; ARROJA *et al.*, 2010).

DIAGNÓSTICO

Por se tratar de doenças cuja forma de contágio está diretamente ligada à falta de higiene de alimentos ou água contaminada pelos agentes, é fundamental, antes de tudo, investigar o contexto sócio-econômico e de moradia dos pacientes suspeitos. É sabido que a falta de saneamento básico e baixas condições de higiene estão associadas ao maior risco de contágio. Além dessa abordagem, o médico deve atentar-se em sua anamnese para o exame físico abdominal, visto que é o abdome o local de manifestações dos sintomas. As evidências laboratoriais são identificadas através do exame parasitológico de fezes (EPF). Os achados são: presença de cistos e/ou trofozoítos de *E. histolytica* na amebíase e presença de cistos de *Giardia lamblia* na giardíase (LEUNG *et al.*, 2019).

TRATAMENTO

Amebíase

Os medicamentos que podem ser empregados no tratamento da amebíase pertencem a três classes:

amebicidas que atuam na luz intestinal, amebicidas que atuam em tecidos e amebicidas que atuam em tecidos e na luz intestinal (NEVES, 2016).

Amebicidas que atuam na luz intestinal:

Teclosan: Adulto - 1,5 g/dia, dividida em 3 doses de 500 mg. Crianças – 15mg/kg/dia durante 5 dias (BRASIL, 2010).

Etofamida: Adulto – 1g/dia por 3 dias. Crianças – 100mg 5 vezes ao dia, durante 3 dias (HUGGINS e MACIEL, 1975; NEVES, 2016).

Amebicidas que atuam em tecidos:

São contraindicados na gravidez e em pacientes com doenças cardiorrenais (REY, 2008).

Emetina: 1mg/kg/dia por 7 dias (NEVES, 2016; REY, 2008).

Diidroemetina: 1,5mg/kg/dia por 7 dias (NEVES, 2016).

Amebicidas que atuam em tecidos e na luz intestinal:

São as drogas amplamente usadas no tratamento da amebíase (REY, 2008).

Metronidazol: Adulto – 500mg, 3 vezes/dia, durante 5 dias. Crianças - 35 mg/kg/dia, divididas em 3 tomadas, por 5 dias. Contraindicado no primeiro trimestre da gestação (BRASIL, 2010; REY, 2008).

Secnidazol: Adulto – 2g dose única. Crianças – 30 mg/kg, dose única. Contraindicado na amamentação e no primeiro trimestre da gestação (BRASIL, 2010).

Tinidazol: Adulto – 2g/dia por 3 dias, após refeição. Crianças - 40 a 60 mg/kg/dia por 3 dias, após refeição. Contraindicado na amamentação e no primeiro trimestre da gestação. Não se deve ingerir álcool durante todo o tratamento (SALOMÃO, 2017; REY, 2008).

O tratamento do abscesso hepático:

Metronidazol: Adulto - 750mg de 8/8 horas, durante 10 dias. Crianças – 30mg/kg/dia, divididos em 3 doses, por 10 dias.

Ainda, caso necessário, a aspiração do abscesso pode ser considerada (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2010; REY, 2008).

Giardíase

O tratamento da giardíase pode ser feito com os seguintes medicamentos:

Secnidazol: Adulto – 2g dose única. Crianças – 30 mg/kg ou 1ml/kg dose única, após refeição (BRASIL, 2010).

Tinidazol: Adulto – 2g dose única. Crianças – 50 mg/kg/dia por 5 dias (BRASIL, 2010; REY, 2008).

Metronidazol: Adulto – 250mg 2 vezes/dia, por 5 dias. Crianças – 15mg/kg/dia dividida em 2 tomadas, por 5 dias (BRASIL, 2010; REY, 2008).

Albendazol: Adulto – 400mg/dia, por 5 dias. Crianças - acima de 2 anos podem ser tratadas com

dose única de 400 mg (REY, 2008; SALOMÃO, 2017).

Esses medicamentos não são indicados para gestantes, e deve-se evitar o uso de bebidas alcoólicas em até 4 dias após o tratamento (BRASIL, 2010). Além do mais, é necessário avaliar a severidade e duração da diarreia para cuidados com a hidratação e balanço eletrolítico do paciente (LEUNG *et al.*, 2019).

PREVENÇÃO

As medidas mais importantes para prevenir a disseminação da amebíase e giardíase são semelhantes e incluem a lavagem adequada das mãos com água e sabão após as necessidades fisiológicas e antes do manuseio dos alimentos, além de uma boa higiene pessoal. O sexo oral-anal é desaconselhado devido ao possível contato com material fecal (LEUNG *et al.*, 2019; ARAÚJO *et al.*, 2018). Além do mais, tratar indivíduos parasitados, políticas de saneamento básico e consumo de água filtrada, são de grande importância para evitar a transmissão desses protozoários (BRASIL, 2010; NEVES, 2010; KANTOR *et al.*, 2018).

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA AA, LEITE TSA. *Entamoeba histolytica* como causa da amebíase. Revista Saúde e Meio Ambiente, 2020; 10 (1): 133-139.
- ARAÚJO MD, *et al.* Giardíase: aspectos clínicos e epidemiológicos. Jornada de iniciação científica, 2018; 4: 1- 8.
- ARROJA B, *et al.* Invasive amebiasis. Jornal Português de Gastroenterologia, 2010; 17: 262-265.
- BRASIL. Doenças Infecciosas e Parasitárias: guia de bolso. 8 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010; 90-202p.
- COELHO NMD. Risk factors for the occurrence of *Giardia duodenalis* in children and pets. 2020. 63 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2020.
- FANTINATTI M, *et al.* Epidemiology of *Giardia duodenalis* assemblages in Brazil: there is still a long way to go. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2021; 115: 1-12.
- HUGGINS D, MACIEL MF. Ensaio clínico com etofamida no tratamento da amebíase intestinal crônica em crianças. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical., 1975; 9 (2): 69-72.
- KANTOR M, *et al.* *Entamoeba histolytica*: Updates in clinical manifestation, pathogenesis, and vaccine development. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2018; 4601420: 1–6.
- LEUNG AKC, *et al.* Giardiasis: An Overview. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2019; 13 (2): 134-143.
- NEVES DP. Parasitologia humana. 13. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2016; 133-157p.
- NICOLI BM, *et al.* Amebíase: uma revisão bibliográfica e visão epidemiológica. Jornada de iniciação científica, 2017; 4: 1- 8.
- REY L. Parasitologia. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008; 156-411p.
- ROGAWSKI ET, *et al.* Determinants and Impact of *Giardia* Infection in the First 2 Years of Life in the MAL-ED Birth Cohort. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2017; 6 (2): 153–160.
- SALOMÃO R. Infectologia: Bases Clínicas e Tratamento. 1st ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- SHIRLEY D-AT, *et al.* A Review of the Global Burden, New Diagnostics, and Current Therapeutics for Amebiasis. Open Forum Infectious Diseases, 2018; 5 (7): ofy 161.
- SOUZA CS, *et al.* Amebíase no contexto da emergência: análise do perfil de internações e morbimortalidade nos Estados brasileiros em 5 anos. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, 2019; 17 (2): 66-70.

Capítulo 02

Ancilostomíase

Rodrigo Lage Carneiro^{1*}
Emilly Nara Alves Reis²
Fillipe Leonardo de Souza³
Gabriel Fumian Milward de Azevedo⁴
Leandra Neiva Jordão Mendes⁵
Helena Facury Barbosa⁶

¹Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG) - Poços de Caldas - MG.

²Centro Universitário de Caratinga (UNEC) - Caratinga-MG.

³Universidade Rio Verde (UniRV) - Formosa-GO.

⁴Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) - Ouro Preto-MG.

⁵Faculdade Atenas (Campus Sete Lagoas) - Sete Lagoas-MG.

⁶Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Belo Horizonte-MG.

*E-mail: rodrlage@gmail.com



INTRODUÇÃO

A ancilostomíase é uma parasitose intestinal de grande prevalência nas regiões tropicais e subtropicais, acometendo principalmente países em desenvolvimento, populações em situação de vulnerabilidade e das áreas rurais (KARAGIANNIS-VOULES *et al.*, 2015; PULLAN *et al.*, 2014). Segundo Brasil (2016), estima-se que mais de 500 milhões de pessoas estejam infestadas pelo geohelminto ao redor do mundo, ocasionando diminuição da qualidade de vida e elevada morbidade por consequência de sintomas como a síndrome de Loeffler, alterações gastrointestinais e a anemia, decorrente da perda crônica de sangue intestinal (PEARSON *et al.*, 2012). Ademais, 300 milhões de crianças em idade escolar também sofrem com a pobreza, analfabetismo, ausência de hábitos de higiene, água potável e saneamento básico que circundam os acometidos por essa doença (KARAGIANNIS-VOULES *et al.*, 2015).

Os agentes etiológicos mais prevalentes são o *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* e *Ancylostoma ceylanicum*, que são helmintos transmitidos pelo solo, pertencentes ao filo Nematoda e classe Chromadorea. Eles possuem como características morfológicas o corpo cilíndrico e alongado, em torno de 11-20mm (*A. duodenale*) e 7-10mm (*N. americanus*). Com simetria bilateral, três folhetos germinativos (triblásticos), sem segmentação verdadeira, cavidade geral sem revestimento epitelial, tubo digestório completo, com abertura anal (fêmeas) ou cloacal (machos). São dioicos, sendo o macho menor que a fêmea, o corpo é revestido por cutícula acelular e pseudoceloma preenchido por líquido celomático. Apresentam uma cápsula bucal bem desenvolvida e que os diferencia, visto que o *A. duodenale* possui dentes cortantes, e o *N. americanus* lâminas cortantes. Não há sistema circulatório ou vascular, já o sistema nervoso é formado pelo cérebro, gânglios e fibras nervosas (NEVES *et al.*, 2016; PEREZ *et al.*, 2016).

Os hábitos hematófagos desses nematódeos repercutem com o agravamento da prematuridade, baixo

peso ao nascer, retardo do crescimento e desenvolvimento intelectual, emagrecimento, diarreia, anemia, desnutrição, má absorção intestinal e agravamento de doenças como HIV e a tuberculose (OJHA *et al.*, 2014; KEPHA *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2015). Apesar de grandes campanhas internacionais para o tratamento e prevenção das geohelmintíases, a resistência aos benzimidazóis (albendazol e mebendazol) e a falta de investimento no desenvolvimento de novas medicações agravam a situação desse grupo de doenças tropicais negligenciadas (WEY *et al.*, 2017). Em relação à prevenção, recomenda-se a melhoria da educação, das condições ambientais e higiênico-sanitárias básicas, como o uso de calçados, lavar as mãos e os alimentos, acesso à água potável, esgotamento sanitário e coleta seletiva (GUIMARÃES *et al.*, 2019).

EPIDEMIOLOGIA

Essa endoparasitose é predominante em pessoas que vivem nas regiões rurais, onde a população mantém o costume de andar descalço, tem pouca educação acerca dos serviços de saúde e possui acesso limitado à água filtrada para higiene pessoal como para lavar os alimentos e as mãos antes das refeições (BRASIL, 2010). O ancilóstomo sobrevive no organismo do infectado até que o organismo atinja a idade adulta, o que, geralmente, dura vários anos (GUIMARÃES, TEIXEIRA, TOLEDO *et al.*, 2019). De modo geral, todas as pessoas, independente do sexo ou faixa etária, são suscetíveis à infecção desse parasita, podendo ocorrer, também, uma reinfecção. Contudo, Reis (2015) realizou uma pesquisa no norte do Brasil com o objetivo de verificar a frequência de ancilostomídeos nos organismos de diferentes faixas etárias. Foram coletadas 298 amostras de pessoas entre 0 e acima de 60 anos, foi registrado um maior predomínio da parasitose em adolescentes de 11 a 19 anos que obtiveram 19,4% de infectados dos 36 testados, em seguida, crianças entre 7 e 10 anos com uma frequência de 18,5% dos 54 testados; adultos e idosos apresentaram uma taxa relativamente baixa

comparada com as demais, 13,1% dos 122 testados e 12,5% dos 16 testados, respectivamente. Além disso, nesse mesmo estudo, é apresentada uma maior prevalência de infecção no sexo masculino com 22/140 (15,7%), contra 20/158 (12,6%) do sexo feminino.

A ancilostomíase representa um grave problema de Saúde Pública no Brasil, apenas 66% da população brasileira possui acesso à rede de esgotos. No Piauí, último colocado da lista, possui apenas 7% das residências com esgotamento (Pnad 2018). Embora os serviços de saneamento básico tenham se desenvolvido com o passar dos anos e houve uma considerável redução no número de casos de parasitoses no Brasil, algumas regiões com baixo índice de desenvolvimento humano (IDH) ainda sofrem com acometimento dessas infecções. Em um município no nordeste brasileiro, um estudo com um grupo de famílias mostrou que nos locais onde não havia água filtrada, o local de defecação era a céu aberto e a pobreza era extrema, tinha uma taxa de parasitose de 29,1%; 31,2%; 42,8%, respectivamente (REIS EC, 2015). Também nesse sentido, a ancilostomíase é presente em todos os lugares do Brasil que possua locais favoráveis ao desenvolvimento do parasita, sendo considerada uma forma endêmica de zonas rurais, principalmente no norte e nordeste do país (GUIMARÃES *et al.*, 2019).

FISIOPATOLOGIA

O ciclo de vida dos agentes causadores da ancilostomíase é semelhante e inicia-se com a liberação de ovos nas fezes do hospedeiro, depositadas no solo (GUIMARÃES *et al.*, 2019). A partir de condições favoráveis, como temperatura, umidade e oxigenação, ocorre o desenvolvimento e a eclosão dos ovos de ancilostomídeos. A partir disso, se originam as larvas rhabditiformes, que compreendem as duas primeiras fases larvais não infectantes (L1 e L2) até atingir a forma de vida infectante, as larvas filariformes, caracterizada pela terceira fase larval (L3). A evolução dessas etapas

larvais acontece em até 10 dias após a eclosão dos ovos (PRIETO-PÉREZ *et al.*, 2016).

As larvas filariformes (L3), tanto da espécie *Necator americanus* quanto *Ancylostoma duodenale*, são capazes de penetrar a pele do hospedeiro por meio do contato dos pés descalços com o solo contaminado, sendo que a infecção pela larva filariforme do *A. duodenale* também pode ocorrer por ingestão. Após a penetração, essas larvas atingem os vasos da derme e, por meio da corrente sanguínea, alcançam os pulmões. Em torno de 8 a 21 dias após a infecção, ocorre a penetração das larvas nos alvéolos pulmonares. Uma vez nos alvéolos e auxiliadas por meio de secreções e movimentos dos cílios do sistema respiratório, as larvas ascendem à árvore brônquica até chegarem na faringe e serem deglutidas. Com a deglutição, elas são encaminhadas até o intestino delgado, tornando-se vermes adultos, sendo esta a quarta fase. Através de sua cápsula bucal, o verme se fixa na parede intestinal, causando perda sanguínea devido à hematofagia. Nesse estágio da doença, ao final de 6 a 7 semanas, inicia-se a reprodução sexuada entre vermes machos e fêmeas, com posterior liberação de seus ovos nas fezes do hospedeiro (GUIMARÃES *et al.*, 2019; NEVES, 2016; BRASIL, 2010).

A infecção por esses nematódeos acarreta uma série de complicações, como hemorragia e pneumonite com a migração da larva pelos pulmões, anemia ferropriva, anasarca, hipoproteinemia e atraso no desenvolvimento físico e mental em crianças (BRASIL, 2010). As ações patogênicas da ancilostomíase dependem da carga parasitária, fase da infecção, estágio e localização em que o parasita se encontra. Na fase da penetração cutânea, geralmente as lesões são mínimas e até imperceptíveis. Em casos raros, pode-se ter hipersensibilidade e o consequente aparecimento de erupções pápulo-eritematosas, edemas ou dermatite alérgica (REY, 2010).

Já na fase em que a larva atinge os pulmões, as lesões são compreendidas por hemorragias em petéquias ou profusas; além de lesões inflamatórias de uma pneumonite difusa. A interação da migração

larval ocasiona infiltrados pulmonares difusos e transitórios, além de pneumonia eosinofílica conhecida como Síndrome de Löeffler (WEATHERHEAD *et al.*, 2020).

Por fim, quando o parasita se encontra no intestino evidencia-se a maioria das manifestações da doença. Com a fixação dos vermes adultos na mucosa intestinal por meio da cápsula bucal, acontece uma dilaceração e maceração da mucosa, associadas à secreção de anticoagulantes por esses vermes, facilitando a ingestão de sangue que passa pelo tubo digestivo do verme e goteja pelo seu ânus; somado a esse fator, quando o parasita muda sua localização e agride novamente a mucosa, a pequena úlcera do local anterior ainda sangra por um período. A intensidade deste sangramento depende da espécie de ancilostomídeo, da quantidade de vermes e de outros fatores, sendo que boa parte do ferro contido no sangue retirado e evacuado pelos parasitas é reabsorvido pelos intestinos. Após as reservas hepáticas de ferro se esgotarem, associado à baixa ingestão de ferro e proteínas, a taxa de hemoglobina começa a diminuir, acarretando em anemia (REY, 2010; PEARSON *et al.*, 2012).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas mais relevantes estão correlacionadas com as quatro fases da infecção por ancilóstomo, as quais decorrem da migração larval no organismo. São elas: Penetração dérmica pela larva, passagem transpulmonar, sintomas gastrointestinais agudos e disfunção nutricional crônica (BRASIL, 2010).

Manifestações cutâneas

Após a penetração da larva na pele, a primeira manifestação clínica é o aparecimento de erupções papulovesiculares pruriginosas eritematosas. A gravidade das erupções pode variar segundo a infecção primária ou a reinfecção, desde o surgimento tanto de simples pápulas eritematosas

quanto pápulas vesiculadas, com edema generalizado e inchaço de linfonodos locais. Essas erupções geralmente ocorrem entre os dedos e podem desaparecer em poucos dias. Menos frequentemente, podem ser vistos rastros serpiginosos de migração larval intracutânea; ou seja, semelhante à larva migrans cutânea, que é tipicamente desencadeada pelas larvas infectantes dos ancilóstomos animais (NEVES, 2016; BRASIL, 2010).

Passagem transpulmonar

Durante a migração da larva no trato respiratório, sinais e sintomas como coriza, faringite, laringite, sensação de obstrução da garganta e dor ao falar e deglutir foram descritas na ancilostomíase. Além dessas manifestações, a reação da migração larval causa nos indivíduos infectados por ancilóstomo a Síndrome de Löeffler, correspondente a uma pneumonia eosinofílica análoga à clínica asmática, mas caracterizada por uma resposta imunológica do tipo 2 com eosinofilia intensa, aumento da produção de muco e hiperplasia de células caliciformes. Tal quadro cursa com tosse, chiado e insuficiência respiratória nos casos de maior gravidade (NEVES, 2016; WEATHERHEAD *et al.*, 2020).

Sintomas gastrointestinais

No momento da migração larval para o intestino delgado, os pacientes podem apresentar sintomas gastrointestinais. Náuseas, vômitos, diarreia, dor epigástrica e flatulência aumentada, foram manifestações clínicas observadas em indivíduos com infecções naturalmente adquiridas. Em casos de maior gravidade foi relatada ulceração intestinal e colecistite, como consequência dessa migração. Indivíduos com infecções por ancilóstomos em regiões endêmicas podem causar sangramento gastrointestinal evidente. Somado a isso, em virtude da presença e do desenvolvimento do verme adulto, podem ocorrer também diminuição do apetite e indigestão (NEVES, 2016; BRASIL, 2010).

Comprometimento nutricional crônico

Após o estabelecimento no hábitat final, a laceração da mucosa e da submucosa pelos aparatos bucais cortantes dos vermes adultos, acompanhados por sucção e secreção de enzimas hidrolíticas e agentes anticoagulantes, resultam em uma intensa perda de sangue intestinal. As perdas diárias de sangue, ferro e albumina podem ocasionar anemia ferropriva, hipoalbuminemia/hipoproteinemia e contribuir para uma nutrição prejudicada, especialmente em pacientes com infecção grave.

De acordo com Santos CAN (2016), a anemia ferropriva passa a ser particularmente importante e deletéria em pacientes grávidas, com prejuízos para mãe e feto. A hipoalbuminemia/hipoproteinemia está relacionada à redução da capacidade de síntese da albumina no fígado, à perda de plasma durante a hematófagia e à desnutrição do hospedeiro. Além disso, ela causa edemas e, em alguns casos, atrofia da mucosa intestinal, com diminuição e achatamento das vilosidades, o que reduz significativamente a capacidade de absorção intestinal, piorando o estado nutricional. Alguns indivíduos podem desenvolver a alotriofagia (também conhecida por síndrome de Pica) que consiste em um apetite compulsivo por substâncias não nutritivas ou não alimentares como solo, argila, tijolos ou areia. Essa condição de saúde precária, predispõe os pacientes a sofrerem a ação de outros agentes patogênicos, eventualmente mais graves (NEVES, 2016; BRASIL, 2010; SANTOS, 2016; REY, 2010).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico da ancilostomíase é baseado na anamnese associada aos sintomas cutâneos, pulmonares e intestinais, acompanhados ou não de anemia e eosinofilia. Nele pode-se apenas suspeitar, posto que a confirmação da infecção se dá apenas mediante aos exames laboratoriais (NEVES, 2016).

Diagnóstico laboratorial

É realizado pelo exame coproparasitológico, isto é, pesquisa de ovos nas fezes, utilizando o método padrão-ouro da técnica de Kato Katz que possui alta sensibilidade e permite resultados qualitativos e quantitativos para avaliação de carga parasitária do hospedeiro. Nesse caso, também é possível obter um diagnóstico diferencial para determinar a infecção por *N. americanus* ou *Ancylostoma sp.* A excreção fecal de ovos torna-se detectável em média oito semanas após a penetração dérmica da infecção por *N. americanus* e até 38 semanas após a penetração dérmica de *A. duodenale*. O exame de fezes não é eficaz antes do acometimento da doença no trato intestinal e também do envolvimento dérmico ou pulmonar. Outras técnicas utilizadas para diagnóstico laboratorial incluem a técnica simples de flotação com nitrato de sódio (FNS), FLOTAC, Mini-FLOTAC. Além disso, métodos microscópicos de exame de fezes para detecção de infecção por ancilóstomo são relativamente pouco sensíveis por isso exames seriados podem ser necessários (NEVES, 2016; BRASIL, 2010).

Métodos imunológicos, como ELISA (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* ou Ensaio de Imunoabsorção Enzimática), hemaglutinação e reação de fixação de complemento, exibem eficácia diagnóstica limitada visto que não diferenciam infecção presente de passada (NEVES, 2016).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da ancilostomíase depende do estágio da infecção. Na fase de penetração dérmica os indícios cutâneos da infecção por ancilóstomo podem assemelhar-se a larva migrans cutânea (*Ancylostoma braziliense* ou *Ancylostoma caninum*). O ancilóstomo gera lesões cutâneas focais no local da penetração dérmica larval. Em casos incomuns, a migração das larvas deixa vestígios de uma trilha migratória serpiginosa. Contudo, as larvas que ocasionam larva migrans cutânea provocam lesões serpiginosas migratórias mais extensas, que podem durar mais do que alguns

dias ou também surgir em semanas a meses após a exposição. No processo de passagem transpulmonar, manifestações pulmonares em virtude da infecção por ancilóstomo podem assemelhar-se à infecção pulmonar acarretada por *A. lumbricoides* ou *Strongyloides*. Já a coprocultura pode especificar o tipo de infecção entre larvas de *Ancylostoma* e *Strongyloides stercorallis*. Com relação à migração para as porções entéricas, pelo fato de as infecções por ancilóstomo serem inespecíficas, o estágio de sintomas gastrointestinais agudos pode ser difícil de diferenciar de outras ocorrências de dor abdominal e de flatulência, uma vez que as etiologias infecciosas incluem giardíase, estrongiloidíase e *Dientamoeba fragilis*. O comprometimento nutricional crônico, os helmintos *A. lumbricoides* e *T. trichiura* transmitidos pelo solo podem causar desnutrição e retardo do crescimento, mas, geralmente, a anemia por deficiência de ferro está mais fortemente associada à infecção por ancilóstomo (BRASIL, 2010).

Diagnóstico de imagem

Em alguns casos, os ancilóstomos podem ser detectados endoscopicamente, ligados à mucosa gástrica e ao intestino delgado (BRASIL, 2010).

TRATAMENTO

Para o tratamento da ancilostomíase pode se usar 100 mg de Mebendazol, uso oral, 2 vezes ao dia, por 3 dias seguidos, mas o mais utilizado é o Albendazol (Figura 2.1). Esse é visto como melhor opção por ser uma única dose de 400 mg e pelo custo sem baixo, ter amplo espectro e pelo baixo relato de efeitos colaterais e toxicidade. Isso é devido a sua absorção

no intestino ser pouca e com rápida expulsão do corpo. Para as gestantes o tratamento só pode ocorrer após o primeiro trimestre. É recomendado meia dose do Albendazol para crianças menores de 2 anos de idade. O medicamento se encontra disponível pelo Sistema Único de Saúde, sendo assim gratuito (BRASIL, 2018)

Foi evidenciado posteriormente ao tratamento, a reinfeção por ancilostomíase após de 3, 6 e 12 meses é de 30%, 55% e 57%. Deixando claro que apenas o tratamento não é o suficiente, que são necessárias medidas de educação sanitária (REIS, 2015).

PREVENÇÃO

As medidas de prevenção dessa geo-helminíase se dão através do saneamento básico, ofertando para a população limpeza urbana, abastecimento de água potável, coleta e tratamento de esgoto, planejamento de resíduos sólidos e águas de chuva. Conforme a epidemiologia do local, essas medidas são utilizadas em algumas populações alvo como crianças a partir de 1 ano, crianças em idade pré-escolar, mulheres em idade fértil e gestantes. Além do mais, é de muita importância a educação em saúde para conscientizar a população das estratégias de prevenção e controle. Algumas das estratégias utilizadas são os tratamentos coletivos em escolas com o arranjo de medicamento para as crianças, análise dos locais mais precários para intervenção e triagem das populações com prevalência da doença para realização de exames parasitológicos e na confirmação de tratamento imediato. Ações didáticas como palestras e oficinas para conhecimento da patologia para os moradores são de suma importância (BRASIL, 2018).

Figura 2.1 Tratamentos farmacológicos da ancilostomíase

MEDICAÇÃO	DOSE	TEMPO
Albendazol	400 mg em adultos 200 mg em crianças < 24 meses, VO	Dose única
Mebendazol	100 mg, VO	2 vezes ao dia durante 3 dias seguidos

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2018). Adaptado por CARNEIRO *et al.*, 2021.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Ministério da Saúde. 2010. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/23/doen-infecciosas-guia-bolso-8ed.pdf>. Acessado em: 05 de fevereiro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. Coordenação Geral de Hanseníase e doenças em eliminação. Informe Técnico da Campanha Nacional de Hanseníase, Verminoses, Tracoma e Esquistossomose 2016. Brasília, 2016.

GUIMARÃES BCS, *et al.* Infecções por parasitas: Ancilostomíase. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR. 2019; 26: 84-88.

JOURDAN, Peter Mark; LAMBERTON, Poppy H L; FENWICK, Alan; ADDISS, David G. Soil-transmitted helminth infections. The Lancet, [S.L.], v. 391, n. 10117, p. 252-265, jan. 2018. Elsevier BV.

KARAGIANNIS-VOULES DA, *et al.* Spatial and temporal distribution of soil-transmitted helminth infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and geostatistical meta analysis. Lancet Infectious Diseases. 2015; 15: 74–84.

KEPHA S, *et al.* Epidemiology of coinfection with soil transmitted helminths and Plasmodium falciparum among school children in Bumula District in western Kenya. Parasites e Vectors. 2015; 8: 1–10.

LI XX, *et al.* Prevalence and risk factors of intestinal protozoan and helminth infections among pulmonary tuberculosis patients without HIV infection in a rural county in P.R. China. Acta Tropica. 2015; 149: 19–26.

NEVES DP, *et al.* Parasitologia Humana. 13 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2016; 587p.

OJHA SC, *et al.* Geohelminths: public health significance. The Journal of Infection in Developing Countries. 2014; 8: 5–16.

PEARSON MS, *et al.* Molecular mechanisms of hookworm disease: Stealth, virulence, and vaccines. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012, 130: 13-21.

PEREZ LP, *et al.* Geohelminths. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2016; 34: 384-389.

PRIETO-PÉREZ L, *et al.* Geohelminths. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2016, 34: 384-389.

PULLAN RL, *et al.* Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. Parasites e Vectors. 2014; 7: 37

REY L. Bases da parasitologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010; 404p.

REIS, Elis Regina Chaves. Ancilostomíase e outras Parasitoses Intestinais na Região dos Caraubais Estudo Transversal no Município de Nossa Senhora de Nazaré, Piauí. 2015. 92f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Teresina, PI, 2015.

SANTOS CAN. Geohelmintíases em trabalhadores de limpeza pública na cidade de Parnaíba-Piauí: prevalência e fatores de risco. 2016. 74p. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Teresina, 2016.

WEATHERHEAD JE, *et al.* Host immunity and inflammation to pulmonary helminth infections. *Frontiers in Immunology*. 2020, 11: 1-14.

WEI KY, *et al.* Hookworm Infection: A Neglected Cause of Overt Obscure Gastrointestinal Bleeding. *The Korean Journal of Parasitology*. 2017, 55:391.

Capítulo 03

Ascaridíase

Layra Ton^{1*}

Carolina de Oliveira Bastos¹

Fabio Henrique da Silveira Peixoto¹

Fernanda de Andrade Dias²

Ramon Felipe Alves Teixeira¹

Danielle Soares Gardone³

¹Centro Universitário de Caratinga (UNEC) - Caratinga-MG.

²Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (Puc Minas) - Betim -MG.

³Universidade Federal de Viçosa (UFV) - Viçosa-MG.

*E-mail: tonlayra@hotmail.com



INTRODUÇÃO

A ascaridíase é uma doença parasitária que tem como agente etiológico o *Ascaris lumbricoides*, pertencente ao filo dos Nematódeos. O *Ascaris* é um parasita do tipo geo-helminto e está presente no solo, sendo transmitido ao homem a partir da ingestão do ovo embrionado. Considerada como helmintíase cosmopolita, a ascaridíase possui relação direta com a cultura de cada local e está associada à falta de acesso à educação sanitária, ao saneamento básico e, sobretudo, à precariedade de políticas públicas em saúde (PRIETO-PÉREZ *et al.*, 2016).

Nos últimos 25 anos, estima-se que cerca de 804 milhões de pessoas no mundo foram infectadas pelo parasita, sendo mais comum entre as crianças e os adolescentes. Popularmente, os vermes adultos dessa doença são chamados de lombriga e podem atingir cerca de 40 centímetros (cm) de comprimento. Esses vermes são longos e cilíndricos, possuem extremidades mais afiladas e parasitam o intestino delgado do hospedeiro, principalmente a porção jejuno-ileal, ocupando grande parte da luz intestinal podendo causar obstruções (CIMERMAN, CIMERMAN, 2005; JOURDAN *et al.*, 2018; NEVES *et al.*, 2016).

O *Ascaris* possui diferentes morfologias de acordo com o seu desenvolvimento. Dentre essas formas, têm-se: ovos, larvas e vermes adultos. A fêmea realiza a ovoposição de cerca de 200.000 ovos/dia, o que demonstra grande potencial de infectividade. Sua principal forma de transmissão é através da via fecal-oral, iniciando um ciclo onde o parasita se instala no hospedeiro (homem) e evolui a novos estágios larvais até amadurecer por completo e se tornar um verme adulto (REY, 2010; NEVES *et al.*, 2016).

Existem três estratégias principais voltadas para a eliminação dessa parasitose: tratamento individualizado farmacológico, tratamento comunitário e medidas de prevenção contra a ascaridíase. Dependendo do estado de infestação dessa verminose, os pacientes podem passar por

tratamentos intensos com anti-helmínticos e pode haver necessidade de intervenção cirúrgica. Cada medicação possui um mecanismo de ação no organismo do hospedeiro, logo, é importante individualizar o cuidado levando em consideração a faixa etária, quantidade de vermes parasitados e gravidade da doença. Além disso, realizar a profilaxia contra esse parasita, promover educação em saúde e efetivar o acesso à água e ao esgoto tratado, são ações importantes no controle da transmissibilidade da doença (BHARTI *et al.*, 2018; REY, 2010; PRIETO-PÉREZ *et al.*, 2016).

EPIDEMIOLOGIA

A infecção de humanos pelo *Ascaris lumbricoides* é responsável pelo desenvolvimento da ascaridíase. No mundo, a taxa de prevalência desse helminto corresponde a cerca de 30%, parasitando, principalmente, crianças entre um e dez anos. É uma doença mais comum em países em desenvolvimento, com o clima quente e úmido devido, principalmente, à precariedade das instalações sanitárias, ao aumento desordenado do número de habitantes e à situação socioeconômica limitada (NEVES *et al.*, 2016).

Em termos globais, a incidência de infecção por esse geo-helminto prevalece na Ásia, África e América, onde suas elevadas taxas são propiciadas pelos insatisfatórios serviços de saúde e de saneamento básico. Na Argentina, por exemplo, apenas 20% das crianças analisadas em um estudo não apresentavam algum tipo de parasitose intestinal e aproximadamente 10% estavam infectadas pelo *Ascaris lumbricoides* (ZONTA *et al.*, 2019).

Apesar de acometer diversas faixas etárias, a população infantil é a mais afetada por apresentar hábitos de higiene inadequados, entrar em contato direto com solo e possuir o sistema imunológico mais vulnerável (BRAGAGNOLLO *et al.*, 2018).

No Brasil, a distribuição geográfica do *Ascaris lumbricoides* tem alta prevalência na região litorânea, principalmente nas regiões norte e nordeste, onde a

temperatura e a umidade proporcionam a condição ideal para a sobrevivência e desenvolvimento dos ovos, associados a estruturas sanitárias menos eficientes. Também as comunidades quilombolas, constituídas por descendentes de afro-brasileiros e de ex-escravos, e as comunidades indígenas, são suscetíveis à presença de parasitoses intestinais devido às baixas condições sanitárias, educacionais e de saúde. Outrossim, a deficiência de políticas públicas de saúde eficazes propicia a elevada carga da doença no país, além de contribuir para a contaminação ambiental pela disseminação do parasito em locais desprovidos de higiene sanitária (BRAGAGNOLLO *et al.*, 2018; EUSTACHIO *et al.*, 2019).

Com base no quadro apresentado, o Ministério da Educação (MEC) em conjunto com o Ministério da Saúde (MS) elaborou um programa para promover educação em saúde nas escolas públicas no país, a citar, o Programa Saúde na Escola (PSE) (BRAGAGNOLLO *et al.*, 2018). O PSE foi sancionado pelo Decreto nº 6.286, de 5 de dezembro de 2007 e, de maneira interdisciplinar, preconiza ações que integram o setor educacional ao Sistema Único de Saúde (SUS). Ao promover conhecimento para os educandos sobre as formas de transmissão, prevenção e tratamento das doenças, o PSE atua em prol da sedimentação de informação, de hábitos mais saudáveis e, conseqüentemente, do menor contágio em relação às parasitoses intestinais (BRASIL, 2019).

FISIOPATOLOGIA

O ciclo biológico do *Ascaris lumbricoides* é constituído por fases evolutivas de ovo, larva e vermes adultos, além disso, por ser uma geohelminto, parte do desenvolvimento ocorre sobre a terra. Cada estágio de vida do parasita se relaciona de forma diferente com o organismo, resultando em graus de agressividade diferentes, considera-se uma infestação de intensidade média quando há 30 a 40 vermes, e maciça quando superior a 100. Os vermes

adultos são de coloração leitosa e podem chegar até 40 cm de comprimento e apresentam dimorfismo sexual, já que os machos possuem a extremidade posterior filiforme e enovelada, enquanto as fêmeas são mais robustas e maiores com a extremidade posterior retilínea. Os ovos possuem membrana mamilonada que facilita a adesão em superfícies, promovendo a disseminação (NEVES *et al.*, 2018; SANTOS, 2019).

Os ovos férteis presentes no ambiente em condições ideais tornam-se embrionados em aproximadamente 15 dias. A fase de larva do *Ascaris lumbricoides* é constituída ainda dentro do ovo e o primeiro estágio larvário é denominado de primeira larva (L1) ou larva rãbitóide. Essa larva sofre duas mudas, transformando-se em L3, forma infectante, a qual é ingerida pelo hospedeiro por meio de água e alimentos contaminados. É válido frisar que a infestação ocorre somente se houver a ingestão dos ovos contendo a L3, já que L1 e L2 não suportam o pH do trato gastrointestinal. O ovo eclode no lúmen intestinal liberando a larva infectante que atravessa a parede intestinal atingindo circulação porta, conseqüentemente, coração e pulmões. Nos pulmões as larvas que rompem os capilares e penetram no alvéolo onde sofre outra mudança. Esse último estágio larvário sobe pela árvore brônquica até atingir a faringe com o objetivo de que ocorra a deglutição, mas pode ocorrer também a expectoração, devido ao reflexo de tosse. As larvas, ao serem deglutidas, se alojam no intestino delgado onde se transformam em vermes adultos que, ao alcançar a maturidade sexual, realizam a cópula e ovipostura. Os ovos, então, são eliminados nas fezes que em contato com o meio ambiente reinicia o ciclo biológico (NEVES *et al.*, 2018; TEIXEIRA *et al.*, 2018).

Fase de invasão larvária

As lesões provenientes da invasão larvária dependem da quantidade de larvas e da sensibilidade do hospedeiro. Dessa forma, quando há número pequeno de larvas e o indivíduo não é hipersensível, as lesões hepáticas e pulmonares são discretas.

Porém, uma infecção maciça cursa com lesões hepáticas e pulmonares significativas, devido à migração pelo parênquima culminando em inflamação e em focos hemorrágicos e de necrose que evoluem para fibrose. No pulmão, o estágio larval de grande potencial antigênico promove focos hemorrágicos pela migração dos capilares para os alvéolos, resultando em inflamação com linfócitos, macrófagos, neutrófilos e eosinófilos originando um quadro clínico pneumônico discreto como bronquite com estertores disseminados. Além disso, hospedeiros hipersensíveis podem desencadear crise asmática mesmo com quantidade pequena de larvas do *Ascaris lumbricoides* (NEVES *et al.*, 2016; REY, 2010).

Infecção intestinal

Os vermes adultos são encontrados especialmente na parte do jejuno e do íleo do intestino delgado e promovem ação tóxica, mecânica, espoliadora e também situações graves por localização ectópica. A ação tóxica cursa no hospedeiro com edema e urticárias, uma vez que é proveniente da resposta entre os antígenos do *Ascaris lumbricoides* e anticorpos. A ação mecânica, por sua vez, relaciona-se a irritação intestinal e o enovelamento dos parasitas levando a obstrução da luz intestinal (NEVES *et al.*, 2016).

A ação espoliadora é uma disputa entre o verme adulto com o hospedeiro para o consumo de nutrientes, tal ação promove déficit nutricional podendo desenvolver anemia ou até mesmo uma subdesnutrição. Ademais, a espoliação intensa de vitamina A e C provocam despigmentações circunscritas encontradas principalmente em crianças, disseminadas pelo rosto e corpo e que são conhecidas popularmente como “pano”. Já a localização ectópica ocorre no hospedeiro quando há um grande número de parasitas, que sofrem alguma irritação e migram pelo organismo atingindo locais não habituais, podendo ocasionar quadros graves como apendicite aguda, pancreatite aguda, eliminação dos vermes pela boca e narinas podendo

promover asfixia (NEVES *et al.*, 2016; SANTOS, 2019).

Resposta imunológica

O sistema imunológico humano elabora uma resposta inespecífica resultando na inflamação acentuada no pulmão, por ser um local de destruição dos estágios larvários, podendo promover a síndrome de Loeffler. Além disso, ocorre a inflamação no fígado, porém de forma mais branda. Ademais, é importante pontuar que o sistema imune responde de forma intensa com anticorpos específicos contra os estágios larvários iniciais. Entretanto, vermes adultos são menos antigênicos, sucedendo a produção de anticorpos não protetores contra reinfecções, portanto a resposta é mais alérgica do que protetora (REY, 2010).

As crianças são alvo mais frequente dessa parasitose, por apresentarem o sistema imunológico imaturo, bem como pela falta de hábitos de higiene e início da vida escolar. Nesse sentido, o público infantil apresenta maiores complicações pela ascaridíase como desnutrição, diarreia, intolerância à lactose, problemas de absorção de vitamina A, anemia, obstrução, hepatomegalia, edema de pulmão. Vale destacar que a diarreia é frequente em crianças menores de um ano, acarretando em casos de desidratação e desnutrição (SILVA *et al.*, 2019).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maior parte das infecções por *Ascaris lumbricoides* são assintomáticas ou manifestam-se através de sintomas leves e poucos específicos. Destaca-se que a quantidade de vermes adultos em um indivíduo e a localização do parasita influencia nas manifestações clínicas da ascaridíase (JOURDAN *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2011). A morbidade da patologia pode ser separada em fases de acordo com a localização do parasita em seu ciclo no hospedeiro: fase pulmonar inicial, fase intestinal e fase de complicações (BHARTI *et al.*, 2018).

As manifestações pulmonares podem acontecer de 10 a 14 dias após a infecção e é consequência da inflamação provocada pelas larvas que chegaram ao tecido pulmonar. Esse fato leva a um quadro de pneumonite por hipersensibilidade que recebe o nome de síndrome de Loeffler. Durante essa fase, os indivíduos parasitados podem apresentar dispnéia, tosse, hemoptise, infiltrações na radiografia, eosinofilia e alterações na ausculta respiratória. Ademais, ainda podem acontecer nesse período infecções secundárias por bactérias, broncoespasmos, e menos frequentemente, pleurite ou derrame pleural. Entretanto, a ascaridíase crônica regula o sistema imunológico do hospedeiro diminuindo a prevalência de doenças alérgicas em regiões endêmicas (BHARTI *et al.*, 2018; JOURDAN *et al.*, 2018).

Na fase intestinal, a ascaridíase se manifesta com sintomas inespecíficos como dor abdominal, distensão, vômitos, anorexia, náuseas, astenia, diarreia e outras alterações nos hábitos intestinais (TAGHIPOUR *et al.*, 2020; BHARTI *et al.*, 2018; JOURDAN *et al.*, 2018). A ascaridíase na forma leve pode causar pequenos danos na mucosa intestinal gerando respostas inflamatórias e imunológicas, bem como pode ocorrer má absorção de proteínas, ferro e outros micronutrientes. As infecções crônicas e maciças favorecem a anemia e a desnutrição e, no caso das crianças, prejudicam o desenvolvimento mental e físico. Ademais, infecções densas podem levar a obstrução mecânica do intestino delgado, sobretudo quando se trata de crianças (CLAUS *et al.*, 2018; SILVA, *et al.*, 2011).

As complicações relacionadas à ascaridíase são provocadas pelo tamanho e a tendência de migração do *Ascaris*. Esses parasitas podem causar obstrução hepatobiliar, obstrução do ducto pancreático, volvo ou perfuração do intestino. A ascaridíase pancreática e hepatobiliar pode se manifestar com icterícia, dor abdominal e febre e pode ser responsável por grandes síndromes clínicas como: cólica biliar, colecistite aguda, abscesso hepático, colangite aguda e pancreatite aguda. Em alguns casos a migração anormal de ovos e larvas podem causar granulomas

em diferentes órgãos como rim, fígado, ducto biliar, vesícula biliar, pâncreas, olhos, coração e cérebro, gerando variadas complicações. Os clínicos devem estar atentos aos sinais da ascaridíase em regiões endêmicas, uma vez que existem quadros que necessitam de intervenções cirúrgicas emergenciais (JOURDAN *et al.*, 2018; TAGHIPOUR *et al.*, 2020).

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

A maior parte dos pacientes portadores de ascaridíase não apresentam sintomas em seu histórico clínico. Nas situações em que os sintomas estão presentes, eles são variáveis e, em casos mais leves, eles não são específicos. Em casos crônicos, quando acomete crianças, mesmo os quadros assintomáticos de ascaridíase podem resultar em significativo retardo de crescimento. Ademais, a expulsão de vermes adultos através das fezes ou vômitos pode ser perceptível (SILVA *et al.*, 2011; BHARTI *et al.*, 2018).

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial ocorre através da pesquisa de ovos nas fezes. Sendo que a técnica de sedimentação espontânea é suficiente, uma vez que as fêmeas eliminam todos os dias milhares de ovos. Entretanto, o método de Kato modificado por Katz é recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pois permite a quantificação dos ovos e a estimativa do grau de parasitismo do hospedeiro, permitindo avaliar a intensidade da infecção, bem como a comparação de dados de diferentes áreas, além de mostrar maior rigor para o controle de cura (NEVES *et al.*, 2016; BRASIL, 2019).

Entretanto, quando na fase pulmonar da ascaridíase, assim como no estágio inicial da fase intestinal, o exame parasitológico de fezes não é eficiente. Destaca-se também que, em casos de infecções exclusivamente com machos adultos, não

há postura de ovos e o exame parasitológico de fezes terá resultado negativo (LOPES, 2018). Ademais, outros achados laboratoriais podem ser encontrados na ascaridíase, como eosinofilia, leucocitose e proteína C reativa elevada, porém estes não são específicos (CLAUS *et al.*, 2018).

Diagnóstico imunológico e molecular

Métodos imunológicos podem ser utilizados para o diagnóstico da ascaridíase. Dentre eles destaca-se o de imunofluorescência indireta, o *immunoblotting* e o *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). O mais utilizado é a reação de ELISA, em que é possível encontrar antígenos parasitários, anticorpos específicos e imunocomplexos em amostras de diferentes materiais como saliva, lavado broncoalveolar, fezes e soro. Porém, esses testes possuem limitações, a exemplo da reatividade cruzada com outros parasitas (LOPES, 2018).

O diagnóstico molecular também pode ser realizado a partir do método *polymerase chain reaction* (PCR) em tempo real, que permite identificar DNA de *Ascaris sp.* em amostras de fezes. Tal método tem alta especificidade e uma maior sensibilidade se comparado aos métodos parasitológicos, porém, não está disponível para todos os centros de diagnóstico e, por isso, atualmente é aplicável apenas em situações de pesquisa (LOPES, 2018).

Diagnósticos complementares

Em uma menor frequência de casos, as larvas de *A. lumbricoides* podem ser identificadas no escarro ou lavagem gástrica. Outrossim, alguns indivíduos são diagnosticados enquanto realizam processos cirúrgicos abdominais. Além disso, pode-se fazer o diagnóstico de casos graves de ascaridíase utilizando exames de imagem, como ultrassonografia e endoscopia e na síndrome de Loeffler podem ser identificados infiltrados na radiografia de tórax (LOPES, 2018; CLAUS *et al.*, 2018; BHARTI *et al.*, 2018).

TRATAMENTO

O tratamento da ascaridíase é realizado com medicamentos de uso oral, baixo custo e amplo espectro. Como primeira escolha, e devido a sua disponibilidade gratuita na rede de atenção à saúde, têm-se o albendazol na apresentação de 400mg, em dose única. Todavia, existem outras opções viáveis ao tratamento, como: mebendazol, levamizol, flubendazol, palmoato de pirantel e piperazina (BRASIL, 2019). Esses medicamentos devem ser prescritos e administrados de acordo com o Quadro 3.1.

O Tratamento da obstrução intestinal se dá com o uso da piperazina (100mg/kg/dia) por sonda nasogástrica associado ao uso de óleo mineral (40 a 60ml/dia), antiespasmódicos e hidratação. Contudo, se não houver resolução do processo oclusivo é recomendado tratamento com intervenção cirúrgica (BRASIL, 2019; NEVES *et al.*, 2016).

PREVENÇÃO

As medidas de controle podem ser gerais ou específicas. As gerais incluem o tratamento coletivo, a análise da situação epidemiológica em escolares com monitoramento de dados, educação em saúde, orientações sobre higiene coletiva e saneamento ambiental. Já, as específicas incluem orientações sobre higiene pessoal, tratamento do doente e evitar as possíveis fontes de infecção. Muitas dessas medidas são realizadas concomitantemente (BRASIL, 2010; BRASIL, 2019).

O tratamento coletivo se torna eficaz por reduzir a carga parasitária e as fontes de contaminação existentes no ambiente. Todavia, se não associado a outras medidas como o saneamento, a reinfeção pode atingir os níveis de infecção anteriores em pouco tempo (BRASIL, 2019). Assim, o tratamento pode ter resultado com duração de curto prazo nas áreas sem saneamento, sendo necessários tratamentos repetitivos em massa (NEVES *et al.*, 2016).

Quadro 3.1. Posologia e forma de uso das drogas usadas no tratamento da ascaridíase

Medicamento	Forma de Prescrever			
	Posologia	Adulto	Criança	Observações
Albendazol	Comprimidos de 200 e 400mg e suspensão oral de 100mg/5mL	Dose única de 400mg	10mg/kg, dose única	Droga de Primeira escolha
Mebendazol	Comprimidos de 100 e 500mg e suspensão oral de 100mg/5mL	100mg, 2 vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos, ou dose única de 500mg		Essa dose independe do peso corporal e da idade Seu uso não é recomendado em gestantes
Levamisol	Comprimidos de 40mg	150mg, em dose única	Crianças abaixo de 8 anos, 40mg; acima de 8 anos, 80mg, também em dose única	-
Flubendazol	Comprimidos de 100mg e suspensão oral de 20mg/mL	100mg, 2 vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos, ou dose única de 500mg		Essa dose independe do peso corporal e da idade Seu uso não é recomendado em gestantes
Palmoato de Pirantel	Comprimidos de 250mg e suspensão oral de 50 mg/mL	10mg/kg, em dose única	11 mg/kg, em dose única, dose máxima de 1g*	-
Piperazina	Suspensão oral 1g/10mL	100mg/kg por dia, dose máxima de 3g por dia, para crianças, e 4g, para os adultos		Tratamento de semioclusão e oclusão intestinal

Fonte: BRASIL 2010; REY, 2010, FERNANDES *et al.*, 2012 e NEVES *et al.*, 2016. Adaptado por TON *et al.*, 2021.

O monitoramento de dados e a análise da situação epidemiológica em pré-escolares e escolares (REY, 2010 e NEVES *et al.*, 2016) – por ser um objetivo mais simples e econômico de se organizar (REY, 2010) - se faz importante por analisar a saúde de uma

área específica, levando em consideração: a população a ser estudada, os dados sobre parasitoses, prevalência (que serão coletados por meio de exames parasitológico de fezes), cobertura de tratamento, tratamentos previamente realizados e saneamento

local. Assim, torna-se viável o tratamento dos doentes e a realização de programas de educação em saúde, que devem ser realizados conjuntamente por profissionais de saúde das unidades básicas das áreas em que as escolas estão compreendidas, profissionais da educação e das equipes que atuam na vigilância em saúde. O tratamento se dá mediante a autorização do escolar ou do seu responsável (BRASIL, 2019).

A educação em saúde acontece por meio de programas que alertam para as consequências das ações da parasitose na saúde da população, bem como a conscientização sobre melhores hábitos individuais ou coletivos de higiene, para reduzir a poluição do meio e a reinfecção dos habitantes em cada domicílio (REY, 2010; Neves *et al.*, 2016). As orientações sobre higiene pessoal e coletiva incluem: uso de instalações sanitárias para evitar a contaminação do solo, lavagem adequada das mãos antes de comer ou manusear alimentos; higienização cuidadosa dos

alimentos que serão ingeridos crus (hortaliças, frutas e legumes); a não utilização de fezes humanas como adubo sem tratamento adequado; utilização de calçados e roupas adequadas, quando em ambiente possivelmente contaminado e, quando possível, evitar as possíveis fontes de infecção (REY, 2010; WERNER, 2013; NEVES *et al.*, 2016; BRASIL, 2019).

Por fim, o saneamento ambiental visa melhorar as condições de vida da população mediante o abastecimento de água tratada para consumo humano, construção de redes esgotamento sanitário (principal rota de transmissão é o contato físico, no ambiente, com as fezes humanas contaminadas); coleta e disposição de resíduos sólidos e líquidos, melhoria de infraestrutura sanitária, instalações hidrossanitárias domiciliares (WERNER, 2013; NEVES *et al.*, 2016; BRASIL, 2019).

REFERÊNCIAS

- BHARTI B, *et al.* Worm Infestation: Diagnosis, Treatment and Prevention. *Indian J Pediatr*, 2018; 85: 1017-1024.
- BRAGAGNOLLO GR, *et al.* Intervenção educacional sobre enteroparasitoses: um estudo quase experimental. *Revista Cuidarte*, 2018; 9 (1): 2030-2044.
- BRASIL. Manual do Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 8. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 444 p. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/23/doen-infecciosas-guia-bolso-8ed.pdf>
- BRASIL. Manual do Ministério da Saúde. Orientações PSE ciclo 2019/2020. 2019. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20190747/09084757-10-manualorientacoes-pse-ciclo-2019-2020.pdf>. Acessado em: 5 de fevereiro de 2021.
- CIMERMAN, B.; CIMERMAN, S. Parasitologia humana e seus fundamentos gerais. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.
- CLAUS PE, *et al.* *Ascaris lumbricoides*: challenges in diagnosis, treatment and prevention strategies in a European refugee camp. *Acta Clinica Belgica*, 2018; 73 (6): 431-434.
- EUSTACHIO PFP, *et al.* Parasitismo intestinal y contaminación ambiental com helmintos y protozoários em uma comunidade quilombola del sudeste de Brasil. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 2019; 71 (1).
- FERNANDES F, *et al.* Protocolo de Parasitoses Intestinais. Sociedade Portuguesa de Pediatria/ Sociedade de Infectologia Pediátrica. Consensos e Recomendações. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 2012; 43 (1): 35-41.
- JOURDAN PM, *et al.* Sol-transmitted helminth infections. *Lancet*, 2018; 391 (10117): 252-265.
- LOPES CA. Imunodiagnóstico da ascaridíase humana: uma nova abordagem sorológica utilizando a tecnologia IgY. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia) – Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.
- NEVES EAO, *et al.* The Importance of Health Education in Prevention of *Ascaris Lumbricoides* in Children. *International Journal of Parasitic Diseases*, 2018, 1:1-10.
- NEVES DP, *et al.* Parasitologia humana. 13ª ed, São Paulo: Atheneu, 2016.
- PRIETO-PÉREZ L, *et al.* Geohelmintos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2016, 34: 384-389.
- REY L. Bases da parasitologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- SANTOS CEP. Prevalência de *Ascaris Lumbricoides* avaliados no município de São Felipe-BA. Trabalho de conclusão de curso (bacharel em Farmácia) - Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira - BA, 2019.
- SILVA EP, *et al.* *Ascaris lumbricoides*, quais os danos causados por essa enfermidade nas crianças? *Revista Brasileira de Pesquisa em Ciência da Saúde*, 2019, 6 (1): 19-24.
- SILVA JC, *et al.*, Parasitismo por *Ascaris lumbricoides* e seus aspectos epidemiológicos em crianças do Estado do Maranhão. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2011; 44 (1): 100-102.

TAGHIPOUR A, *et al.* Is *Ascaris lumbricoides* a risk factor for development of asthma? A systematic review and meta-analysis. *Microbial pathogenesis*, 2020; 142: 104099.

TEIXEIRA AGS, *et al.* Os efeitos do saneamento básico precário para o aumento da *ascaris lumbricoides*. *Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde*, 2018; 5 (10): 34-40.

WERNER LAB. *Parasitologia Humana*. 1ª edição. McGraw-Hill InterAmericana Editores. Mexico, 2013.

ZONTA ML, *et al.* Parasitose intestinal, desnutrição e fatores socioambientais em escolares de Clorinda Formosa, Argentina. *Rev. Public Health*, 2019; 21 (2): 224-231.

Capítulo 04

Chikungunya

Leticia Paulo de Souza Cruz^{1*}

Gabriela Cruz de Castro¹

Joyce Cozer de Melo¹

Juliana Guiotti²

Sara Raquel Marques Martins³

Thales Miranda Sales⁴

¹ Centro Universitário de Caratinga (UNEC) - Caratinga-MG.

² Fundação Educacional do Município de Assis (FEMA) - Assis-SP.

³ Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB) - Barreiras-BA.

⁴ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) - Ouro Preto-MG.



INTRODUÇÃO

A chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus chikungunya (CHIKV), da família *Togaviridae* e do gênero *Alphavirus*. O CHIKV foi descrito e isolado pela primeira vez na Tanzânia, por volta de 1952 e desde então, existem relatos de surtos em vários países do mundo. Nos últimos anos, tem-se observado vários surtos com transmissão autóctone em territórios previamente não considerados endêmicos, como a Europa e a América. No Brasil, a transmissão autóctone foi confirmada em 2014, inicialmente nos estados da Bahia e Amapá. Atualmente, todos os estados do país apresentam ocorrências de casos. Devido à alta densidade do vetor, a presença de indivíduos susceptíveis e a intensa circulação de pessoas em áreas endêmicas, contribuem para a possibilidade de epidemias em todas as regiões do Brasil (BRASIL, 2017).

A doença tem caráter epidêmico, com elevada taxa de morbidade associada à artralgia persistente, podendo causar significativa incapacidade física, prejudicando a qualidade de vida e redução da produtividade. Além disso, o sofrimento causado pela infecção pode gerar distúrbios mentais, do humor e do sono em uma porção significativa dos pacientes acometidos pela doença (BRITO *et al.*, 2020).

A viremia pode persistir por até dez dias após o início das manifestações clínicas. A transmissão se dá através da picada de fêmeas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* infectadas pelo CHIKV. Casos de transmissão vertical podem ocorrer, além da transmissão por via transfusional, porém, esta última raramente é observada (BRASIL, 2017).

Nos casos típicos de chikungunya, o diagnóstico deve ser feito através da aplicação dos critérios clínico-epidemiológicos (MARQUESA *et al.*, 2017). O diagnóstico específico é importante em regiões onde ocorrem epidemias por outros arbovírus, com sintomas e sinais parecidos causados pelo vírus CHIKV, principalmente nos casos onde a conduta terapêutica deve ser diferenciada. Até o momento,

não há tratamento antiviral específico para chikungunya. A terapia utilizada é de suporte sintomático, hidratação e repouso (BRASIL, 2017).

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, o primeiro relato de febre chikungunya foi notificado em 2010, importado por um viajante da ilha de Sumatra, na Indonésia. No entanto, nenhum teste laboratorial confirmatório, como isolamento do vírus ou detecção do genoma viral por PCR, foi realizado. O diagnóstico foi estabelecido apenas com base na sintomatologia típica de infecção com poliartrite acentuada (MOIZÉIS *et al.*, 2018).

Os primeiros casos da doença foram notificados em setembro de 2014 nas cidades de Oiapoque, no estado do Amapá e na cidade de Feira de Santana, no estado da Bahia. No mesmo ano, foram notificados casos da doença em Brasília, Mato Grosso do Sul, Roraima e Goiás. No ano seguinte, a doença se espalhou por todo o país, principalmente na região Nordeste. Somente em 2016, foram notificados 271.824 casos suspeitos da doença, distribuídos em 2.829 municípios do país em diferentes regiões, correspondendo a uma taxa de incidência de 133 casos por 100 mil habitantes, um registro de 196 óbitos, com 91% dos casos na região Nordeste. O estado do Rio Grande do Norte notificou 21.638 casos suspeitos da doença, com 37 óbitos, sendo o segundo maior número de óbitos do país. Os casos de óbito foram relatados em todas as faixas etárias, mas a maioria deles ocorreu em idosos, com mediana de idade de 62 anos. Felizmente, houve uma redução significativa na taxa de incidência da doença em 2017, diminuindo para 1,8 casos por 100 habitantes (MOIZÉIS *et al.*, 2018).

O caráter antropofílico dos vetores do CHIKV e sua extensa distribuição, juntamente ao aumento das viagens intercontinentais que permitem o trânsito de pessoas contaminadas, facilita a propagação do vírus, com risco permanente de surto de epidemias em todo o mundo (MOIZÉIS *et al.*, 2018).

FISIOPATOLOGIA

Por meio da picada do mosquito, o CHIKV penetra na pele humana. Sua saliva é disseminada para o hospedeiro juntamente com o vírus, o qual contém inúmeras moléculas com propriedades imunomoduladoras e anti-hemostáticas. Por consequência, há uma infiltração celular precoce e o aumento de citocinas, como interferon-alfa, interleucinas, quimiocinas e fatores de crescimento. Logo após, inicia-se uma fase de multiplicação viral nos fibroblastos e macrófagos cutâneos. Em seguida, disseminação por drenagem para os gânglios linfáticos, onde a reprodução é exacerbada, antes de o vírus ser liberado para a circulação com propagação e consequente comprometimento de órgãos-alvo, como músculos e articulações (MARQUES *et al.*, 2017).

O vírus normalmente está alojado em células endoteliais no fígado e outros órgãos, células mononucleares no baço, macrófagos no líquido sinovial e tecidos circundantes e células satélites no músculo. Para o prolongamento da doença, é necessária a atuação de um subconjunto de células infiltrantes (principalmente macrófagos, monócitos e linfócitos) e mediadores pró-inflamatórios específicos (interleucina 6, interleucina 8 e citocina quimiotática) dentro do líquido sinovial. A patologia articular crônica assemelha-se à da artrite reumatoide, com hiperplasia e angiogênese significativas (SILVA e DERMODY, 2017). A pele humana é o primeiro local de replicação viral. Por meio da picada e consequente inserção do vírus, inicia-se o processo de infecção aguda e replicação de macrófagos e fibroblastos cutâneos. O caminho que o vírus segue no organismo, inicia-se com a captura das partículas virais pelas células dendríticas da pele, que as transportam para os gânglios linfáticos mais próximos, onde infectam macrófagos e monócitos. Em seguida, ocorre a contaminação do organismo humano, sendo os monócitos, os responsáveis por adentrar na corrente sanguínea e transportar os vírus para vários órgãos, como fígado,

rins, coração, cérebro, olhos, músculos esqueléticos e articulações. Nesta fase, acontece a reprodução e a indução da resposta inflamatória (MOIZEIS *et al.*, 2018).

O organismo apresenta uma resposta inflamatória à infecção aguda, caracterizada pela infiltração sistêmica de macrófagos e monócitos, em ação conjunta com neutrófilos, células natural-killer (NK) e linfócitos em tecidos-alvos, além da liberação de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias. Em decorrência à infecção aguda mediada pela replicação viral e respostas imunes do hospedeiro, provoca mialgia e poliartralgia nas articulações extremas. A doença crônica por CHIKV caracteriza-se por ser limitada nas articulações mais distais. Pode surgir após um processo de infecção aguda que perdura por meses ou anos (SILVA e DERMODY, 2017).

A infecção por CHIKV configura em aumento de uma série de mediadores imunes, nomeadamente de citocinas pró-inflamatórias, anti-inflamatórias (antagonista do receptor da interleucina 1, interleucinas 4 e 10) e de outras quimiocinas, como a proteína induzida pelo interferon γ 10 e a proteína quimioatrativa de monócito 1. Existe uma correlação diretamente proporcional entre o interferon e a carga viral, uma vez que ele é um mediador crítico para a resposta imune anti-CHIKV. Após a infecção por CHIKV, a resposta inflamatória corresponde com o aumento de mediadores imunes, seguido de uma infiltração das células imunitárias nas articulações afetadas e tecidos adjacentes (CEROL *et al.*, 2020).

Os doentes infectados por CHIKV desenvolvem uma resposta humoral importante, que é necessária à eliminação do vírus. Durante a fase aguda, são produzidos anticorpos IgM. Na segunda semana de infecção, são identificados anticorpos neutralizadores IgG anti-CHIKV, os quais permanecem no organismo por, pelo menos, 21 meses e têm como alvo a glicoproteína E2 do envelope viral. Nos casos em que estes anticorpos permanecem por mais tempo no organismo, a imunidade antiviral forte previne o aparecimento dos

sintomas da infecção do CHIKV (CEROL *et al.*, 2020).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O vírus CHIKV, após infectar o ser humano, apresenta um período de incubação intrínseco, em média, de três a sete dias, mas que pode alternar de um a doze dias. Posteriormente ao período de incubação, inicia-se o quadro clínico, que é típico, em um primeiro momento, de uma doença febril aguda. A febre aparece de forma súbita, geralmente acompanhada de manifestações musculoesqueléticas e dores incapacitantes. Um sintoma muito presente é a artralgia bilateral simétrica, que pode afetar todas as articulações (FOCACCIA, 2015; MARQUES *et al.*, 2017; BRASIL, 2017).

Outros sintomas podem aparecer, como edema, lesões cutâneas, náuseas, cefaleias, entre outros. Além disso, pode apresentar sintomas atípicos, que englobam o sistema nervoso e o sistema cardiovascular, por exemplo. Na maioria das vezes, as manifestações clínicas duram até duas semanas, entretanto, caso os sintomas persistam, tem-se a cronificação da doença. Dessa forma, a Chikungunya é separada cronologicamente em três fases: fase aguda, fase pós-aguda e fase crônica (FOCACCIA, 2015; CUNHA e TRINTA, 2017; BRASIL, 2017).

A fase aguda é caracterizada por sintomas com duração de até 14 dias, corresponde à fase inicial e ao período de viremia. Nesta fase apresentam-se sintomas, como: febre de início súbito, poliartalgia bilateral, rash cutâneo, cefaleia e fadiga, prurido generalizado ou em região palmo-plantar. Nesse período, a dor pode ser intensa a ponto de ser incapacitante, associada a um edema e uma rigidez matinal. As articulações que são mais acometidas são as das mãos, dos punhos, dos joelhos e dos tornozelos (BRITO *et al.*, 2020; FOCACCIA, 2015; MOIZÉIS *et al.*, 2018).

A fase pós-aguda inicia-se após, aproximadamente, duas semanas de sintomas. A

característica principal nessa fase é o desaparecimento de eventos inflamatórios, como a febre, porém há a exacerbação de dores articulares nas regiões acometidas na fase aguda e são associadas a edemas. Há a possibilidade de dor neuropática, principalmente em nervos ulnar, medial e tibial, os quais produzem, por exemplo, as síndromes túnel cubital e tarsal. Nesta fase, geralmente, há a descompensação de doenças prévias, como a osteoartrite ou tendinite (CUNHA e TRINTA, 2017; BRASIL, 2017).

Quando os sintomas persistem por mais de 3 meses, pode-se classificar o período como crônico. Os principais sintomas que continuam ou tornam-se recorrentes são as dores articulares e musculoesqueléticas e neuropáticas. A duração dessa fase não está esclarecida na literatura, mas há menções de até seis anos. A pré-existência de doenças articulares, pertencer ao sexo feminino e possuir mais de 45 anos, são fatores positivos para o risco de cronificação da Chikungunya (BRASIL, 2017; BRITO *et al.*, 2020).

DIAGNÓSTICO

A partir de critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, pode-se confirmar uma infecção por Chikungunya. Na grande maioria das vezes, quando o paciente apresenta sintomas leves e não faz parte do grupo de risco para agravamento, o médico não solicita exames laboratoriais de confirmação. Entretanto, em regiões epidêmicas de mais de uma arbovirose, como por exemplo, dengue ou zika, a solicitação do exame laboratorial torna-se importante para a distinção das doenças e possíveis tratamentos, sendo, portanto, uma forma de obter um diagnóstico diferencial (BRASIL, 2017; MARQUES *et al.*, 2017).

Os critérios clínicos para o diagnóstico incluem paciente com febre de início abrupto, artralgia intensa ou artrite não associada à outra doença. A epidemiologia entra como um importante auxiliador

para pacientes que moram ou visitaram regiões endêmicas ou com surtos epidêmicos de Chikungunya (BRASIL, 2017; MARQUES *et al.*, 2017; CUNHA e TRINTA, 2017).

Os exames laboratoriais podem ser feitos a partir de amostras de sangue, soro ou caso tenha meningoencefalite, por exemplo, pelo líquido cefalorraquidiano. Munido das amostras, pode ser feito o isolamento viral e pesquisa de RNA viral de forma direta, ou há a possibilidade de busca por anticorpos específicos de forma indireta (BRASIL, 2017; MARQUES *et al.*, 2017; CUNHA e TRINTA, 2017).

A utilização das técnicas diagnósticas segue critérios, principalmente do tempo decorrido desde o início dos sintomas. Testes sorológicos são recomendados a partir do segundo dia do começo das manifestações clínicas, sendo estes rápidos e detectam IgM. A partir do sexto dia, o teste detecta IgG. São feitos pela técnica de *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) e o teste de neutralização por redução de placas (PRNT) (MOIZÉIS *et al.*, 2018; CUNHA e TRINTA, 2017). Além disso, a cronificação da Chikungunya pode ser observada por exames laboratoriais com preditores elevados de proteína C reativa (PCR) e a sorologia de IgG ou persistência de IgM além da fase aguda (MARQUES *et al.*, 2017; BRASIL, 2017).

Outro exame que pode ser feito até 7 dias do início dos sintomas, ou seja, no período de viremia, é o RT-PCR (*Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction*), que permite o diagnóstico precoce por meio da pesquisa do RNA viral, porém, após o oitavo dia já não pode ser utilizada mais esta técnica. (CEROL *et al.*, 2020; MARQUES *et al.*, 2017).

Os exames de imagem podem ser utilizados, entretanto são solicitados no período crônico da doença, a fim de ver alterações em articulações e, dessa forma, a radiografia simples e a ultrassonografia musculoesquelética podem ajudar nesses casos (MARQUES *et al.*, 2017; BRASIL, 2017).

TRATAMENTO

Devido ao fato de não existir uma terapia licenciada direcionada para a infecção aguda por CHIKV, o tratamento vai ter como base os cuidados de suporte, incluindo reidratação, repouso, uso de analgésicos e anti-inflamatórios. Estão sendo realizados estudos, com o intuito de identificar novas terapias antivirais em potencial, ou a reutilização de compostos existentes que possam ser usados para o tratamento da infecção, como a cloroquina. Compostos como as fenotiazinas e flavaglines já estão sendo consideradas possíveis terapias potenciais, pois apresentaram capacidade de interferir na entrada viral. A ribavirina, além de apresentar atividade *in vitro* contra o CHIKV, quando associada à doxiciclina, se mostrou capaz de reduzir a inflamação e a carga viral em camundongos infectados (VU *et al.*, 2017).

Tratamento na fase aguda

O tratamento farmacológico da dor na fase aguda da doença segue um protocolo que possui como base a escala visual analógica (EVA), em que a intensidade da dor varia de 0 a 10, onde 0 significa ausência de dor e 10 significa sua expressão máxima. Nos quadros de dor leve (EVA de 1 a 3), a dipirona e o paracetamol são os analgésicos mais utilizados. Em adultos com peso superior a 60 kg, a dosagem recomendada de dipirona é de 1,0 g a cada 6 horas. Já o paracetamol pode ser prescrito de 500 a 750mg a cada 4 a 6 horas, devendo-se tomar os devidos cuidados para não exceder a dose máxima diária de 4,0 g devido ao risco de hepatotoxicidade. Se a dor for de intensidade moderada (EVA de 4 a 6), os analgésicos (dipirona e paracetamol) devem ser prescritos juntos nas mesmas dosagens fixas, de 6/6 h, alternando sua administração a cada 3 horas. Nos casos de alergia à dipirona, deve-se utilizar o cloridrato de tramadol (CUNHA e TRINTA, 2017).

Em casos de pacientes que apresentem dor neuropática intensa, pode-se combinar com o analgésico (dipirona ou paracetamol) em uso, o

cloridrato de amitriptilina na dosagem de 25 mg ou 50 mg. A pregabalina de 75 mg duas vezes ao dia (dose inicial), podendo ser aumentada para a dose máxima de 600mg/dia ou a gabapentina de 300mg duas vezes ao dia, são outros dois tipos de medicamentos que estão sendo utilizados como complemento do analgésico (CUNHA e TRINTA, 2017).

Já para os pacientes que apresentam um quadro de dor de intensidade forte (EVA de 7 a 10), são utilizados opioides, como cloridrato de tramadol de 50 a 100 mg por via oral, de 6 em 6 horas, ou codeína de 30 mg combinada com paracetamol de 500 mg de 6 em 6 horas, que devem ser associados aos analgésicos para o alívio das dores. Vale ressaltar que o uso de opioides pode causar efeitos colaterais como náuseas e constipação, que são rapidamente resolvidos com o uso de antieméticos e laxantes. Se após uma semana de uso de analgésico com opioide, a dor continuar na mesma intensidade, deve-se aplicar o Questionário de Diagnóstico de Dor Neuropática de 4 Questões (DN4). Se confirmada a dor neuropática, o paciente deve utilizar as duas opções de tratamento para dor de intensidade moderada, já descritas anteriormente. Se o resultado do questionário excluir a presença de dor neuropática, o uso de corticosteróides ou AINEs deve ser considerado, uma vez que a doença já terá progredido por duas a três semanas (CUNHA e TRINTA, 2017).

Tratamento na fase pós – aguda

O tratamento, nessa fase, tem como finalidade o alívio da dor nas articulações, que surge devido a processos inflamatórios articulares e periarticulares. Deve ser mantida a investigação de componente neuropático por meio do questionário DN4. Se confirmado, recomenda-se o uso de anticonvulsivantes ou antidepressivos. Nos quadros clínicos de dor de intensidade leve (EVA de 1 a 3), a primeira opção são os AINEs, como meloxicam na dosagem de 7,5 a 15mg/dia, nimesulida 100 mg/dia ou ibuprofeno 400mg a cada 8 horas, devendo ser

utilizados por 7 a 10 dias e, posteriormente, seu uso deve ser reavaliado (CUNHA e TRINTA, 2017).

Havendo a diminuição da dor, a medicação deve ser suspensa. Se persistir, deve-se prescrever corticosteróides em dose anti-inflamatória. A prednisona pode ser usada na dosagem de até 0,5 mg/kg/dia, não excedendo sua dose diária de 40 mg/dia em dose única pela manhã. Em mais ou menos 3 semanas, já se observa a diminuição dos sintomas. Com isso, a posologia deve ser mantida por mais 3 a 5 dias e logo após, deve ser feito o desmame da medicação, diminuindo 5 mg a cada 7 dias (CUNHA e TRINTA, 2017).

Durante o período de desmame, se houver reincidência da dor, o paciente deve retornar à dose anterior e após 5 dias da resolução dos sintomas, tentar o desmame novamente até a retirada completa da medicação. O desmame deve ser feito de forma mais gradual, com retirada de 2,5 mg/dia a cada sete dias (BRASIL, 2017).

Tratamento na fase crônica

A droga de escolha para o tratamento nessa fase é a hidroxiquina na dosagem de 6mg/kg/dia (dose máxima 600 mg/dia), durante seis semanas. Logo após, deve ser feita uma reavaliação da dor através da EVA. Se houver ausência da dor, interrompe-se o tratamento. Se o paciente apresentar um resultado da EVA menor que 4, deve-se manter o tratamento por mais seis semanas, podendo fazer associações com analgésicos. Porém, se o resultado da EVA for maior que 4, é necessário administrar a sulfassalazina na dosagem de 500mg, dois comprimidos em intervalos de 12/12h, junto com a hidroxiquina por mais seis semanas (BRASIL, 2017).

Após esse período de seis semanas, o paciente deve passar por uma nova avaliação, onde será reaplicada a EVA. Caso apresente ausência da dor, suspende-se a medicação. Persistindo a dor com EVA menor que 4, a orientação é que a associação de hidroxiquina e sulfassalazina seja mantida por mais seis semanas. No entanto, se a EVA for maior

que 4, substitui-se a associação por metotrexato de 2,5 mg, com a dose inicial de 10 mg/semana, podendo chegar até a dose de 25 mg/semana. No dia seguinte ao uso do metotrexato, o ácido fólico deve ser sempre associado, na dose de 5mg semanal. Se após seis semanas o paciente persistir com o quadro alérgico, deverá ser feito o encaminhamento ao reumatologista para uma melhor avaliação diagnóstica (BRASIL, 2017).

PREVENÇÃO

Devido ao fato de não existir uma vacina eficaz contra a infecção por CHIKV, a relação de

proximidade entre os criadores de mosquitos vetores e as habitações humanas se tornou um fator de risco significativo no contágio da doença. Portanto, para que haja o controle do vetor, devem-se reduzir os habitats naturais e artificiais que suportam a reprodução de mosquitos. Tornam-se necessárias medidas que evitem o acúmulo de água estagnada, tais como: não utilizar pires embaixo de vasos de flores, manter os recipientes de água bem lacrados, latas e garrafas usadas devem ser armazenadas em latas de lixo cobertas, para que, com isso, ocorra a diminuição dos ambientes suscetíveis à multiplicação do vetor (VAIRO *et al.*, 2019).

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. 2017. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_clinico.pdf. Acessado em: 05 de fevereiro de 2020.
- BRITO CAA, *et al.* Atualização sobre o tratamento de manifestações musculoesqueléticas na febre chikungunya: uma diretriz. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2020; 53: e20190517.
- BRITO CAA, *et al.* Classification of chikungunya cases: a proposal. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2020; 53: e20200529.
- BRITO CAA, *et al.* Update on the treatment of musculoskeletal manifestations in chikungunya fever: a guideline. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2020; 53: e20190517.
- CEROL M, *et al.* Infecção por Vírus Chikungunya: Revisão para Clínicos. *Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*, 2020; 27(1):55-64.
- CUNHA RVT, TRINTA KS. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2017; 112(8): 523-531.
- FOCACCIA R. *Tratado de Infectologia – 5a Edição Revista e Atualizada*. Editora ATHENEU. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, 2015, pág. 440-454.
- HONÓRIO NA, *et al.* Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 2015; 31(5):906-908.
- MARQUES CDL, *et al.* Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and treatment of Chikungunya fever. Part 1 - Diagnosis and special situations. *Rev. Bras. Reumatol.* São Paulo, 2017; 57 (2):421-437.
- MARQUESA CL, *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*, 2017; 57 (2):421-437.
- MOIZÉIS RC, *et al.* Febre de Chikungunya: uma ameaça à saúde pública global. *Patógenos e saúde global*, 2018; 112 (4):182-194.
- SILVA NM, *et al.* Vigilância de chikungunya no Brasil: desafios no contexto da Saúde Pública*. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 2018; 27 (3):e2017127.
- SILVA LA; DERMODY TS. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. *The Journal of Clinical Investigation*, 2017; 127 (3):737-749.
- VAIRO F, *et al.* Chikungunya Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, Management, and Prevention. *Infect Dis Clin N Am*, 2019; 33:1003-1025.
- VU DM, *et al.* Chikungunya Virus. *Clin Lab Med*, 2017;37:371-382.

Capítulo 05

Cisticercose

Lael Andrade Menezes Filho¹
Amanda Longo Louzada²
Gabriele Paiva Santos³
Julia Cristina de Oliveira⁴
Karoline Barbosa Matias Silva⁵
Danielle Soares Gardone^{5*}

¹Universidade Federal da Bahia (UFBA) - Vitória da Conquista-BA.

²Faculdade Multivix - Cachoeiro de Itapemirim -ES.

³Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC) - Ilhéus-BA.

⁴Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) - Ouro Preto-MG.

⁵Centro Universitário de Caratinga (UNEC) - Caratinga-MG.

⁶Universidade Federal de Viçosa (UFV) - Viçosa-MG.

* E-mail: dani.gardone@gmail.com



INTRODUÇÃO

A cisticercose é uma doença parasitária, causada pela forma larvária do cestóide *Taenia solium* nomeada de *Cysticercus cellulosae*, conhecida popularmente como “pipoquinha”, “canjiquinha”, “ladrária” ou “sapinho”. É uma enfermidade de grande impacto na saúde pública desde as civilizações antigas, perpetuando até o mundo moderno, especialmente nos países de baixo índice de desenvolvimento econômico. Isso ocorre devido à inadequação higiênica, consumo de água não tratada, consumo de suínos de má procedência, bem como ineficientes mecanismos de controle do parasita (DEL BRUTTO e GARCÍA, 2015; DEBACQ *et al.*, 2017).

O complexo teníase/cisticercose constitui-se de duas doenças distintas, causadas pela mesma espécie, em fases diferentes do seu ciclo de vida. A teníase, também conhecida como “solitária” é uma parasitose intestinal que se desenvolve a partir da ingestão de carne suína ou bovina crua ou mal cozida contendo os cisticercos que, por conseguinte, transformam-se na forma adulta da *Taenia solium* ou da *Taenia saginata* no intestino delgado do homem. No entanto, quando ocorre a ingestão dos ovos da *T. solium*, estes atravessam a mucosa intestinal e circulam pela corrente sanguínea culminando no desenvolvimento dos cisticercos no organismo, acometendo tecidos como músculos, olhos, pele e sistema nervoso central (SNC) (ITO *et al.*, 2016; OMS, 2017).

O suíno é naturalmente o hospedeiro intermediário da teníase e o homem é o hospedeiro definitivo. Na cisticercose, todavia, o ser humano assume o papel de hospedeiro intermediário quando ingere os ovos do helminto, desenvolvendo o ciclo larvário. Os ovos da *T. solium* são estruturas esféricas, encapsulados por uma casca protetora de quitina chamados de embriófitos e, internamente, possuem o embrião chamado de oncosfera. O cisticercos é a forma larval da *T. solium* e, no SNC, mantém-se viável por anos e modifica-se tanto anatômica quanto fisiologicamente até calcificar. A

neurocisticercose é a doença parasitária que mais acomete o sistema nervoso e é a causa mais frequente de epilepsia de causa evitável no mundo (FERREIRA e FERREIRA, 2017).

A cisticercose é endêmica em várias regiões do mundo, porém os dados de prevalência são negligenciados pela falta de uma vigilância sistemática. Em 2016, a cisticercose entrou para a lista das doenças para a interrupção da transmissão ou eliminação até 2022, de acordo com um plano dos países membros da Organização Pan-Americana da Saúde. No entanto, para o controle da infecção é necessária uma abordagem conjunta entre os setores ambiental, veterinário e de saúde pública (OMS, 2017; WHITE 2020a).

EPIDEMIOLOGIA

Há mais de 70 milhões de pessoas com cisticercose no mundo, porém a doença predomina em países subdesenvolvidos que possuem condições sanitárias e ambientais precárias, sendo endêmica em grande parte da África, da Ásia e da América Latina (NEVES 2016; WADROP *et al.*, 2015; DONADEU *et al.*, 2016). Além disso, devido ao processo de globalização e maior fluxo migratório de pessoas, essa parasitose tem-se tornado um foco crescente de preocupação na Europa e nos EUA. Essa patologia comumente acontece no meio rural das áreas endêmicas, principalmente em locais mais pobres, com pouco ou nenhum saneamento básico, onde há criação de animais como porcos e o costume de comer carnes com pouco tempo de cozimento (WHITE, 2020a).

No Brasil, essa doença tropical é negligenciada e, embora o Ministério da Saúde recomende a implementação da notificação compulsória do complexo teníase-cisticercose, somente os estados de Santa Catarina, Paraná, Minas Gerais e Mato Grosso do Sul e a cidade de Ribeirão Preto implantaram programas de controle. Existem relatos da doença em indivíduos que nunca estiveram em zona endêmica,

mas que mantêm contato com pessoas infectadas pela *T. solium* (SALOMÃO, 2017).

Segundo o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), ocorreram 314 mortes pela cisticercose de 2016 a 2019 no Brasil, sendo as regiões Sudeste (n=118, 37,6%), Nordeste (n=98, 31,2%) e Sul (n=60, 19,1%) detentoras da maioria dos óbitos. Além disso, dentre as mortes, a maioria eram homens (n=190, 60,5%), adultos com 30 anos ou mais (n=303, 96,5%) e de cor branca (n=158, 50,3%). Dessa forma, infere-se que a doença ocorre com maior frequência em adultos jovens, em idade produtiva, com consequente impacto socioeconômico (BRASIL, 2020).

O diagnóstico da doença é feito analisando a epidemiologia e as manifestações clínicas associadas a exames laboratoriais e ao histórico bio socioambiental do paciente. Para controlar a disseminação da doença é preciso prevenir a contaminação de humanos e de porcos, tratando os contaminados e tendo cuidados de higiene. Outrossim, é imprescindível educar a população sobre a doença e os cuidados preventivos para evitá-la (NEVES, 2016; WHITE, 2020a).

FISIOPATOLOGIA

Para que a cisticercose ocorra, é necessário que o indivíduo doente tenha contraído a forma larvária da taenia suína e que as suas fezes, contendo os ovos, entrem em contato com o ambiente e contaminem a água, os alimentos ou o solo, favorecendo a ingestão acidental por outra pessoa. Outra forma de contaminação é pela autoinfecção que pode ser externa, que é quando o humano hospedeiro do cisticercos ingere os ovos de sua própria tênia pela falta de higiene das mãos; ou, ainda, interna, que acontece durante movimentos de retroperistaltismo e vômitos acompanhados de retorno de ovos para o estômago (NEVES, 2016).

Quando ocorre a ingestão dos ovos, o suco gástrico presente no estômago desgasta a camada de

quitina que os recobre e, no intestino delgado, os sais biliares ativam-nos e permitem a liberação das oncosferas, que alcançam a circulação pelos vasos mesentéricos. Pela corrente circulatória, as oncosferas migram para as partes do corpo humano com fluxo sanguíneo mais vigoroso e, por isso, podem ser encontradas nos olhos, cavidade oral, sistema nervoso central, músculo esquelético, tecido subcutâneo, vísceras e coração, onde atingem a condição de larva (cisticercos) (VERONESI-FOCACCIA, 2015; SOARES *et al.*, 2020).

Estudo realizado por Gonzales I e colaboradores (2016) mostrou que os casos de acometimento da cavidade oral, músculos e vísceras, possuem como característica o aparecimento de nodulações que podem ser detectadas pela palpação, ou podem ser casos assintomáticos, que possuem um bom prognóstico. A cisticercose cardíaca pode resultar em palpitações e ruídos anormais ou dispneia quando os cisticercos se instalam nas válvulas do coração. A cisticercose oftálmica, por sua vez, pode ser intra ou extra-ocular. Quando é intraocular os cisticercos podem se localizar no corpo vítreo e na câmara anterior ocasionando bloqueio do campo visual, ou podem estar na retina ou na sub-retina prejudicando a acuidade visual. Quando é extraocular, compromete os músculos oculomotores gerando diplopia (NEVES, 2016; SOARES *et al.*, 2020).

Estatísticas de localização de cisticercos no SNC, um de seus sítios favoritos, oscilam entre 35 e 84% dos casos, segundo diferentes autores. Neste tecido, a doença é denominada de Neurocisticercose (NCC). A localização do parasita no SNC e sua expansão para o interior do parênquima cerebral ou para os espaços subaracnóideo e ventricular é um dos principais determinantes de seu processo de evolução e das manifestações clínicas subsequentes. Uma mesma pessoa pode apresentar uma ou centenas de lesões, com tamanhos e estágios variáveis. Essa grande variabilidade está relacionada às condições imunológicas do indivíduo parasitado e, esses aspectos imunológicos do hospedeiro, podem ser modulados pelo próprio parasito (GARCIA, 2018; SALOMÃO, 2017; SOARES *et al.*, 2020).

Os sintomas costumam aparecer alguns anos após a invasão inicial do SNC e se devem ao processo inflamatório ao redor do parasito, ao efeito de massa decorrente ou em função da gliose residual. Existe uma clara associação entre a existência de inflamação pericística e a intensidade dos sintomas clínicos, sobretudo as crises convulsivas. Alguns antígenos do cisticercose estimulam a produção de anticorpos específicos que são a base do diagnóstico imunológico da doença, enquanto outros, particularmente o antígeno B, participam dos fenômenos de fuga dos processos imunológicos de defesa. Além disso, há elevação dos níveis de imunoglobulinas IgG, IgM, IgE e IgA, respectivamente em ordem decrescente quanto aos níveis detectáveis (SALOMÃO, 2017).

Quanto à localização no SNC, a doença pode ser subdividida em: NCC intraparenquimatosa e NCC extraparenquimatosa.

Quando são intraparenquimatosos, os parasitas conseguem sobreviver por um tempo que varia de meses a anos. As formas extraparenquimatosas atingem os espaços intraventricular, subaracnóideo, espinhal e ocular e estão relacionados a alta taxa de mortalidade pois crescem e geram massas que podem bloquear a circulação e a drenagem do líquido cefalorraquidiano. Quando se localizam nos ventrículos cerebrais, impedem a circulação causando hidrocefalia obstrutiva e aumento da pressão intracraniana. Quando alojados no terceiro ou quarto ventrículo podem ocasionar a síndrome de Bruns, que consiste da perda de consciência quando o indivíduo movimentar a cabeça e, quando estão no espaço subaracnóide, podem gerar inflamação, podendo ser associada a hidrocefalia, meningite e acidente vascular cerebral (HAMAMOTO FILHO, 2020; GNANAMOORTHY e SUTHAKARAN, 2019; WHITE, 2020a).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Como visto, a cisticercose pode se desenvolver em diferentes órgãos e tecidos do corpo, logo, as

manifestações clínicas podem ser bastante variáveis e inespecíficas. Os indivíduos podem ser desde assintomáticos até apresentar graves e complexos sintomas neurológicos. Entretanto, as manifestações mais comuns são: cefaleia, crises epiléticas, distúrbios psíquicos e tremores, que são nitidamente sintomas inespecíficos comuns a diversas outras doenças do SNC (TORO-GONZÁLEZ, 2017).

No entanto, a sintomatologia mais comum da NCC, e talvez a mais importante, são as crises epiléticas, sobretudo nas formas parenquimatosas, podendo ser a manifestação única ou primária em quase 70 a 90% dos casos. Elas podem ser focais, com ou sem generalização secundária, ou, menos frequentemente, generalizadas. Além disso, são intensificadas nas fases em que a inflamação é mais expressiva, especialmente quando há formação de glioses, sendo estes focos os desencadeadores de crises epiléticas (SULLER-MARTI *et al.*, 2019). Sinais neurológicos focais, sobretudo os referentes ao comprometimento dos tratos piramidais, têm sido descritos em mais de 20% dos casos de NCC e estão relacionados ao tamanho, número e localização do cisto. Podem ser encontrados ainda alterações da sensibilidade, distúrbios de linguagem, distúrbios extrapiramidais e sinais de comprometimento do tronco cerebral, com envolvimento de núcleos de nervos cranianos (GONZALES *et al.*, 2016; GARCIA, 2018).

A forma extraparenquimatosa subaracnóidea possui importante destaque em relação a sua gravidade, e não a sua incidência. Ao desencadear processo inflamatório fora do parênquima, possui alta capacidade de desencadear efeitos de massa por meio, especialmente, da hidrocefalia e aumentar a pressão intracraniana, que pode culminar em herniações ou compressão de vasos e, potencialmente, conduzir à fatalidade (GONZALES *et al.*, 2016; SALOMÃO, 2017; SULLER-MARTI *et al.*, 2019).

No que tange a sua forma espinhal, os casos podem ser sintomáticos ou não, dependendo do grau do acometimento. Porém, nos casos sintomáticos, estes ocorrem por compressão de corpos neuronais e

raízes nervosas pelo próprio processo inflamatório. Sinais de comprometimento medular são dores radiculares e fraqueza de membros inferiores ou superiores e podem acontecer entre 1 e 5% dos casos (ZAMMARCHI *et al.*, 2018; SALOMÃO, 2017).

Em sua forma na musculatura estriada esquelética ou subcutânea, a presença dos cisticercos é na maioria das vezes assintomática, variando ao máximo de um sinal inflamatório local, com uma membrana fibrosa, com posterior calcificação. No entanto, quando há presença de grande número de cisticercos no músculo, há risco de sintomatologia com dor, fadiga e câibras. Na musculatura cardíaca, pode se alojar e ser causador de arritmias, palpitações e dispneia. Em sua forma ocular, ao crescer e se desenvolver na retina, pode ser causador de descolamentos, perfurações e inflamações que podem culminar em diminuição da acuidade visual (OLMO *et al.*, 2016).

DIAGNÓSTICO

A suspeita clínica pela união das manifestações é o maior indício da presença do cisticercos. Sendo assim, é de fundamental importância que se conheça os sinais e sintomas mais comuns para que se solicite exames complementares e confirmatórios da doença (AGUIAR *et al.*, 2020). Outro importante fator a ser levado em conta é o contexto social no qual o paciente está inserido, uma vez que a doença tem grande fator ambiental descrito como forma de contágio. Logo, são de grande importância relatos como procedência do paciente, hábitos higiênicos, serviço de saneamento básico, qualidade da água utilizada para beber e irrigar hortaliças, criação e ingestão de carne de suínos e diagnóstico de teníase no paciente ou em familiares. De posse dessas informações, é possível traçar o plano diagnóstico e terapêutico considerando a cisticercose como suspeita clínica central ou como diagnóstico diferencial (NEVES, 2016).

O diagnóstico da doença é fundamentado nos exames de liquor, neuroimagem e detecção de

anticorpos no soro. O Raio-X é uma opção de exame de imagem de cisticercose, com maior acurácia nos casos de cisticercose muscular após a fase de calcificação, por destacar-se em tecidos moles. Nos casos de cisticercose intraocular, o exame de fundo de olho permite, em muitos casos, a visualização direta do parasito (MUNIZ *et al.*, 2018; AGUIAR *et al.*, 2020). Na NCC, especificamente, os exames de imagem como a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) são considerados “padrão ouro” pela possibilidade de visualização direta do cisticercos. A RM é mais sensível que a TC na visualização do escólex, na graduação do processo inflamatório e no diagnóstico das formas extraparenquimatosas; enquanto a TC é mais útil na detecção de calcificações, sobretudo nas de menor tamanho (BRILHANTE, 2018; AGUIAR *et al.*, 2020).

O curso natural da doença e do desenvolvimento do parasito faz com que, dependendo do estágio, as imagens encontradas sejam diferentes. A lesão cística, hipodensa, de contornos bem delimitados e com escólex no seu interior corresponde ao cisticercos vivo, na forma ativa. Acredita-se que o cisticercos parenquimatoso sobreviva por um período de dois a seis anos, após o qual passa a se degenerar. Lesão hipodensa com reforço em anel ou lesão isodensa com reforço homogêneo na fase contrastada é indicativa dessa fase de degeneração do cisticercos. Na sequência, após um período de aparente normalidade, inicia-se no local o processo de deposição progressiva de sais de cálcio. O intervalo médio entre a morte do cisticercos e a calcificação radiologicamente perceptível é de 25 meses (NEVES, 2016).

No diagnóstico laboratorial, pesquisa-se o parasito por meio de observações anatomopatológicas de biópsias, necrobiópsias e cirurgias. Mesmo com o desenvolvimento de diversos testes imunológicos utilizando diferentes antígenos parasitários, não se consegue estabelecer um exame laboratorial 100% sensível e específico, sobretudo nos casos de lesões únicas. Tanto a técnica de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*)

quanto a de EITB (*enzyme-linked immunoelectrotransfer blot*) são considerados testes de maior sensibilidade e especificidade. No caso de lesões múltiplas, existem relatos de 100% de especificidade e até 98% de sensibilidade do EITB utilizando antígeno glicoproteico de *T. solium*, que podem ser aplicados tanto no soro quanto no liquor. Estudos comparativos entre EITB e ELISA mostram que o primeiro ensaio apresenta melhores resultados, porém é mais complexo e de custo mais elevado, do ponto de vista financeiro. A realização de testes imunológicos para NCC deve ser sempre utilizada. A sua positividade permite o diagnóstico, mas os testes negativos não afastam a doença. Além disso, em áreas endêmicas, os indivíduos podem ter exames imunológicos positivos sem que tenham NCC (NEVES, 2016; SALOMÃO, 2017).

TRATAMENTO

Por se tratar de uma doença polimorfa, o tratamento da cisticercose é individualizado e vai depender da evolução clínica de cada paciente. Geralmente, a abordagem terapêutica se concentra nas manifestações mais severas da doença ou manifestações com maior probabilidade de resposta à terapia, sendo que, muitas vezes, uma série de intervenções serão necessárias (WHITE, 2020b). O tratamento para NCC, por sua vez, envolve o uso de antiparasitários e de medicamentos sintomáticos, como corticosteroides e anticonvulsivantes. A abordagem neurocirúrgica só é indicada para algumas situações específicas (SALOMÃO, 2017; ZAMMARCHI *et al.*, 2018).

A abordagem inicial tem como objetivo o controle de sintomas agudos, como aumento de pressão intracraniana e convulsões. Os anticonvulsivantes/antiepilépticos mais utilizados são a fenitoína, carbamazepina e levetiracetam. Contudo, nos casos de convulsões de difícil controle, pode ser pensada a possibilidade de associação entre medicamentos de última geração, como a lamotrigina e benzodiazepínicos. A duração total desse

tratamento, contudo, não está estabelecida, devendo ser analisada individualmente, mas tem sido sugerido que deva ser prolongada até o desaparecimento das lesões ativas nos exames de neuroimagem (WHITE, 2020b; ZAMARCHI *et al.*, 2018; SALOMÃO, 2017).

Os corticosteroides também são utilizados com frequência em pacientes com neurocisticercose. Essas drogas são de grande utilidade na aracnoidite crônica e na encefalite cisticercosa, quando são empregadas altas doses de dexametasona associadas ou não a diuréticos osmóticos, com o objetivo de reduzir o edema cerebral, preservando a função dos nervos ópticos. Os pacientes com cistos subaracnóides gigantes também se beneficiam do uso de corticosteroides, especialmente se estes causarem desvio da linha média ou se houver intenção de tratamento cisticida (VERONESI-FOCACCIA, 2015).

A administração simultânea de corticosteroides e de drogas cisticidas em pacientes com cistos parenquimatosos é um aspecto controverso no tratamento da doença. Recomenda-se essa associação para reduzir os efeitos colaterais (cefaleia e vômitos) apresentados por alguns pacientes em virtude da inflamação causada pela destruição aguda dos parasitas no sistema nervoso. Entretanto, muitas dessas manifestações cedem com tratamento sintomático (analgésicos, antieméticos), podendo-se, então, reduzir a administração rotineira de esteróides. Os comumente utilizados são prednisona (1 mg/kg/dia) ou dexametasona (0,1 mg/kg/dia) e devem ser administrados antes e durante a terapia antiparasitária, com redução paulatina da dose (VERONESI-FOCACCIA, 2015; SALOMÃO, 2017).

Quanto à utilização de cisticidas, as substâncias mais utilizadas são o praziquantel (isoquinolona) ou o albendazol (derivado imidazólico). Alguns relatos apontam maior eficácia para o albendazol, apoiado pelo fato de atuar melhor sobre as formas extraparenquimatosas, além de apresentar preço inferior ao do praziquantel (SALOMÃO, 2017; SYMEONIDOU *et al.*, 2018). Para os pacientes com

até dois cistos, recomenda-se o uso de albendazol na dose de 15mg/kg/dia, por oito dias, podendo ser aumentada até 30 mg/kg/dia no caso de cistos intraventriculares. Na ocorrência de vários cistos parenquimatosos, sugere-se o uso do praziquantel, na dose de 50 mg/kg/dia por 15 dias (VERONESI-FOCACCIA, 2015; WHITE, 2020b).

A intervenção cirúrgica pode ser uma opção de tratamento em casos de hidrocefalia e de cisticercose intraventricular, subaracnóide, espinhal e ocular. Para cada caso, são utilizadas técnicas específicas que levam em consideração a localização dos cistos e a condição clínica do paciente. Cistos simples e parenquimatosos, localizados próximo ao córtex cerebral, podem ser retirados através de cirurgia estereotáxica. Os cistos extraparenquimatosos, ou seja, situados nos ventrículos e cisternas, podem ser extraídos em cirurgia aberta ou neuroendoscópica. Em pacientes com hidrocefalia, ventriculites, aracnoidites e ependimites pode ser empregada a derivação ventriculoperitoneal (VERONESI-FOCACCIA, 2015; SALOMÃO, 2017).

PREVENÇÃO

A prevenção da cisticercose se baseia em impedir a cadeia de transmissão da doença e a ingestão de água e alimentos contaminados. Dessa forma, é essencial que haja uma inspeção sanitária rigorosa dos abatedouros e da carne de porco comercializada pois, uma vez contraído à *T. solium*, um indivíduo poderá desenvolver tanto à teníase quanto à cisticercose. Nesse sentido, técnicas como resfriamento e cocção adequados da carne podem ser úteis ao destruir os cisticercos presentes, evitando a contaminação das pessoas. Também é importante controlar o acesso de suínos às fezes humanas, que pode ser feito melhorando as condições sanitárias da população e os locais de confinamento dos animais.

Diante disso, é essencial que esforços sejam direcionados ao incentivo e apoio de modernização da suinocultura, para inibir o abate clandestino e apreensão de carcaças parasitadas (WHITE, 2020a; GRIPPER e WELBURN, 2017; SYMEONIDOU *et al.*, 2018).

Outrossim, é imprescindível adotar boas práticas de higiene pessoal e lavagem adequada das mãos antes da preparação dos alimentos, pois assim garante-se um menor risco de contaminação, protegendo principalmente os portadores de tênia suína contra a autoinfecção. Em face disso, programas educativos podem ser instituídos no intuito de informar e conscientizar as pessoas a respeito da doença e sua profilaxia (GRIPPER e WELBURN, 2017; WHITE, 2020a).

O tratamento profilático ou quimioterápico em massa é uma alternativa para a erradicação da patologia, especialmente naquelas regiões mais afetadas. As drogas utilizadas para essa finalidade são a niclosamida, albendazol e, em menor frequência, o praziquantel. Além disso, estudos evidenciaram eficácia da quimioterapia com oxfendazol em suínos. Nos últimos anos foram desenvolvidas vacinas para a cisticercose em suínos, cujo resultados são promissores (SYMEONIDOU, *et al.*, 2018; GRIPPER e WELBURN, 2017; GARCIA, 2018).

Vale ressaltar, ainda, que deve ser verificada a presença de *T. solium* nos pacientes com cisticercose e seus conviventes, como forma de evitar a contaminação de outras pessoas e auxiliar na tomada de decisões da saúde coletiva. Logo, a notificação dos casos pela vigilância epidemiológica se mostra necessária para avaliar a carga da doença e para propor intervenções de saúde pública. Atualmente, não há nenhuma vacina disponível para humanos (VERONESI-FOCACCIA, 2015; WHITE, 2020a).

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, FO. Aspectos laboratoriais ao diagnóstico da neurocisticercose: uma revisão bibliográfica. *Ciência em Movimento*, 2020; 22 (43):15-21.
- BRILHANTE DP. Achados de imagem na neurocisticercose. Trabalho de Conclusão de Residência Médica (Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem) – Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, 2018; 9 p.
- BRASIL. Sistema de informações sobre mortalidade. 2020. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>. Acessado em: 8 de fevereiro de 2021.
- DEBACQ G, *et al.* Systematic review and meta-analysis estimating association of cysticercosis and neurocysticercosis with epilepsy. *Neglected tropical diseases*, 2017;11(3): e0005153.
- DEL BRUTTO OH, GARCIA HH. Taenia solium Cysticercosis-The lessons of history. *Journal of the Neurological Sciences*, 2015; 359 (1-2):392-395.
- DONADEU M, *et al.* Taenia solium: WHO endemicity map update. *Weekly epidemiological record*. 2016;91 (49-50):595-599.
- FERREIRA D, FERREIRA LA. Teníase e cisticercose. *Revista pubvet*, 2017,11 (2):154-158.
- GARCIA HH. Neurocysticercosis. *Neurologic Clinic*,2018;36 (4):851-864.
- GARCIA HH, DEL BRUTTO OH. Antiparasitic treatment of neurocysticercosis - the effect of cyst destruction in seizure evolution. *Epilepsy and behavior*, 2017;76:158-162.
- GNANAMOORTHY K, SUTHAKARAN PK. Disseminated cysticercosis in an immunocompetent individual. *Annals Of African Medicine*, 2019;18 (1):51–53.
- GONZALES I, RIVERA JT E GARCIA HH. Pathogenesis of Taenia solium taeniasis and cysticercosis. *Parasite Immunology*, 2016; 38 (3):136–146.
- GRIPPER LB, WELBURN SC. Neurocysticercosis infection and disease–A review. *ActaTropica*, 2017; 166:218-224.
- HAMAMOTO FILHO PT, *et al.* Could Differences in Infection Pressure Be Involved in Cysticercosis Heterogeneity? *Trends in Parasitology*,2020; 36 (10):826-834.
- ITO A, *et al.* Recent advances and perspectives in molecular epidemiology of Taenia solium cysticercosis. *Infect Genet Evol*, 2016; 40:357-367.
- MUNIZ, AM *et al.* Análise retrospectiva dos casos de cisticercose humana do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia–MG, no período de 2000-2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018; 40p.
- NEVES, DP. *Parasitologia Humana*. 13th ed. São Paulo: Atheneu, 2016; 559p.
- OLMO NS, *et al.* Cisticercose muscular: relato de caso e aspectos de imagem. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2016; 62 (8):725-727.
- OMS. Integrating neglected tropical diseases in global health and development. 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255011/9789241565448->

eng.pdf;jsessionid=D5CD7275F59264925B867E1EC3A97EB8?sequence=1. Acessado em: 4 de fevereiro de 2021.

SALOMÃO, R. Infectologia: Bases clínicas e tratamento. 1nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017; 1973p.

SOARES TS, *et al.* Cisticercose, uma doença negligenciada, mas não esquecida: uma revisão. Revista Panorâmica On-Line, 2015; 19:132-147.

SULLER-MARTI A, *et al.* Epilepsy surgery for refractory neurocysticercosis-related epilepsy. Revista de neurologia, 2019; 68 (9):384-388.

SYMEONIDOU I, *et al.* Human taeniasis/cysticercosis: a potentially emerging parasitic disease in Europe. Annals of Gastroenterology, 2018; 31 (4):1-7.

TORO-GONZÁLEZ G. Neurocysticercosis. Biomédica, 2017; 37 (Supl.1): p. 9.

ZAMMARCHI L, *et al.* Screening, diagnosis and management of human cysticercosis and Taenia solium taeniasis: technical recommendations by the COHEMI project study group. Tropical Medicine and International Health, 2018; 22 (4):881-894.

WADROP NA, *et al.* A influência de fatores socioeconômicos, comportamentais e ambientais em Taenia spp. Transmissão no Quênia Ocidental: Evidências de uma pesquisa transversal em humanos e porcos. PLoS neglected tropical diseases. 2015; 9 (12):1-16.

WHITE AC. Cysticercosis: Epidemiology, transmission, and prevention. UpToDate. 2020a. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cysticercosis-epidemiology-transmission-and-prevention/print>. Acessado em: 8 de fevereiro de 2021.

WHITE AC. Cysticercosis: Treatment. UpToDate. 2020b. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cysticercosis-treatment>. Acessado em: 8 de fevereiro de 2021.

VERONESI-FOCACCIA. Tratado de infectologia. 5ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015; 2489p.

Capítulo 06

Dengue

Ellen Soares de Moura¹
Hian Campos Soares¹
Leonardo Jose Grossi Andrade¹
Cecília Corrêa Fernandes²
Isabela Mendonça Maciel³
Mônica Isaura Corrêa⁴

¹ Centro Universidade de Caratinga (UNEC) - Caratinga-MG.

² Centro Universitário FIPMoc (UNIFIPMoc) - Montes Claros-MG.

³ Universidade de Uberaba (UNIUBE) - Uberaba-MG.

⁴ Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO) - Ipatinga-MG.



INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença aguda viral transmitida pela picada do mosquito “*Aedes aegypti*”. Anualmente, são relatados mais de 100 milhões de casos sintomáticos em todo o mundo, o que torna a dengue uma arbovirose de caráter endêmico-epidêmico e amplo potencial de expansão. (UNO *et al.*, 2018).

O isolamento do microrganismo da dengue ocorreu nas décadas de 1940 e 1950, período onde foram identificadas características antigênicas diferentes do agente patogênico. Assim, o complexo dengue dividiu-se em quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, pertencentes à família *Flaviviridae*. (DONG *et al.*, 2021).

A correlação dos fatores implicados na dinâmica da transmissão dos quatro sorotipos do vírus ainda é complexa, o que gera desordem em diversas áreas do conhecimento. Enquanto na região do Sudeste Asiático, o DENV-3 foi considerado o sorotipo mais grave da doença, a epidemia de Cuba registrou casos graves vinculados aos sorotipos DENV-1 e DENV-2. (SOO, 2016).

A contaminação pelo vírus é nos dias de hoje uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, sendo endêmica em todos os continentes, exceto na Europa. Em 2002, a epidemia que ocorreu no Brasil notificou 800 mil casos. Em 2008, o Ministério da Saúde divulgou mais de 45 mil casos de hospitalização por dengue. O vírus tornou-se mais habitual e virulento, ganhando maior atenção mundial. (NUNES *et al.*, 2019; SOO *et al.*, 2016).

O entendimento do processo epidêmico e o uso correto da informação podem contribuir na avaliação da situação de saúde, auxiliando na tomada de decisão, de forma a orientar ações educativas, intersetoriais e de conscientização social. No intuito de diminuir a incidência dos casos de dengue, as políticas de Saúde Pública devem ser constantes, levando em conta necessidades locais específicas de cada região, buscando o controle do vetor e da

doença. Por último, vale lembrar a prioridade das ações de prevenção, sendo de suma importância a participação ativa da população, em conjunto com as políticas públicas. (NUNES *et al.*, 2019).

EPIDEMIOLOGIA

A dengue está presente em cerca de 100 países, infectando de 50 a 200 milhões de pessoas anualmente em todo o mundo, sendo responsável por 20 mil mortes (FURTADO *et al.*, 2019). O Brasil se destaca nesse cenário, com uma das maiores quantidades de casos do globo. A parcela da população brasileira mais afetada é a mais pobre, que possui acesso mais precário à assistência à saúde (GUIMARÃES e CUNHA, 2020).

A doença ocorre em regiões tropicais e é transmitida de forma vetorial pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, fêmea (FURTADO *et al.*, 2019). O vírus da dengue é um arbovírus da família *Flaviviridae* e possui 4 sorotipos, sendo eles DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 (SALLES *et al.*, 2018). Caso um indivíduo se infecte por um sorotipo do vírus da dengue, a imunidade é garantida para este sorotipo. No entanto, a imunidade para os outros sorotipos é apenas temporária (ALLICOCK *et al.*, 2020).

A disseminação da doença se deve, pela falta de controle do vetor e pelo fenômeno da globalização (KHETARPAL e KHANNA, 2016). Em 2012, houveram 1.162.998 casos de dengue no continente americano, sendo que o Brasil registrou 93% do número de casos do Cone Sul. No país, em 2016, foi registrada a segunda maior quantidade de pessoas infectadas desde o ano de 1990. A partir de 2010, o país apresentou um padrão de surtos da doença a cada dois anos. A população normalmente infectada pela dengue são adultos jovens, pela maior exposição (SALLES *et al.*, 2018).

A consolidação da dengue se deve a vários fatores. Dentre eles, destacam-se a grande densidade

populacional, que gera condições precárias de vida, com saneamento básico insuficiente e surgimento de favelas, o que favorece o surgimento de criadouros do vetor (FREITAS *et al.*, 2019). A escassez de fundos, viagens e o aquecimento global também contribuem para esse cenário. A doença gera um grande custo, sendo estimado um valor de 1 a 4 bilhões de dólares por ano nas Américas (FURTADO *et al.*, 2019).

No Brasil, o registro de casos da dengue mostrou-se de maneira incompleta, possuindo deficiência no preenchimento de alguns dados como, a escolaridade dos infectados. Isso pode resultar em falta de informações para quantificar o impacto da doença, influenciando negativamente na criação de metas (GUIMARÃES e CUNHA, 2020).

FISIOPATOLOGIA

A transmissão desta doença infecciosa ocorre através da picada do mosquito, que adquire o vírus ao picar um indivíduo contaminado na fase de viremia, assim ao picar um indivíduo sadio o vírus é inoculado junto com a saliva do mosquito. Os mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* são transmissores do vírus da dengue, o qual é endêmico em muitos países tropicais e subtropicais em que os vetores habitam. Os vírus da dengue são pertencentes às famílias *Flaviviridae*, são envelopados e esféricos, com um genoma de RNA de reconhecimento positiva e de fita simples (ssRNA) que criptografa um quadro de leitura aberta com três proteínas estruturais e sete proteínas não estruturais (RAI *et al.*, 2020; UNO e ROSS, 2018).

São quatro sorotipos do vírus e um é diferente do outro, o que significa que eles induzem anticorpos heterólogos, assim a infecção de um sorotipo vai gerar anticorpos permanentes somente para o mesmo sorotipo, para a imunidade cruzada com outro sorotipo gera anticorpos transitório, os quais facilitam a ação dos outros sorotipos e a doença se comporta de modo severa, isto acontece por causa

dos anticorpos entrar nos monócitos por intermédio da ligação do fragmento (Fc) da imunoglobulina e do receptor Fc celular. (ALLICOCK *et al.*, 2020; FURTADO *et al.*, 2019). Segundo FURTADO *et al.* (2019), a apresentação clínica do vírus da dengue é diversificada desde infecções assintomáticas, oligossintomáticas e sintomáticas, as quais são divididas em quadros clássicos, que é denominado como Dengue Clássica (DC), e quadros graves que se subdivide em: Dengue com complicação (DCC), síndrome de choque da Dengue (SCD) e a febre hemorrágica da Dengue (FHD). A vulnerabilidade ao vírus da dengue é universal.

Após ser inoculado, o vírus infiltra nas células do indivíduo e estimula linfócitos e monócitos a produzirem citocinas (TNF-alfa e IL-6), que vão ter efeitos anti-inflamatório e causadores do aparecimento da febre, que é a primeira manifestação, normalmente é alta em torno de (39°C a 40°C), tem duração de dois a sete dias associada à cefaleia, náuseas, vômito, mialgia, diarreia, artralgia e exantema que é geralmente máculo-papular, ocorrendo em diferentes regiões do corpo e podendo ser com ou sem prurido. É comum a recuperação sem complicações nesta fase da dengue, conhecida como fase febril, que normalmente dura de três a sete dias. Alguns indivíduos podem progredir para um quadro grave, chamado de fase crítica que pode ser fatal devido ao aumento da permeabilidade vascular, vazamento do plasma, acúmulo de lipídeos, sintomas respiratórios, hemorragia grave. A fase crítica dura de 24 a 48 horas (BRASIL, 2016; BRASIL, 2017; RAI *et al.*, 2020; WIEMER *et al.*, 2017).

Na resposta imunológica à infecção aguda a fisiopatogenia pode ser primária e secundária. Onde a resposta primária acontece em indivíduos que não foram expostos anteriormente ao vírus da dengue e os anticorpos aumentam lentamente. Já a resposta secundária acontece em indivíduos com infecção aguda pelo vírus da dengue, porém tiveram uma infecção anterior pelo vírus e os anticorpos aumentam rapidamente. Assim, a infecção na maioria das vezes é mais complicada quando o indivíduo é novamente infectado por um sorotipo

diferente, mas também não impede de ocorrer nos primoinfectados (LOW *et al.*, 2017; LARDO *et al.*, 2018).

A fase da convalescença é a terceira fase, pode durar de dois a quatro dias e se inicia apenas quando há resolução da hemorragia e plasma, reabsorção do acúmulo de líquido. Nesta fase constantemente se observa extrassístole ventriculares, bradicardia e prurido. Alguns indivíduos infectados pelo vírus da dengue são assintomáticos em virtude da baixa virulência do vírus ou pela condição do sistema imunológico (FURTADO *et al.*, 2019; RAI *et al.*, 2020; WIEMER *et al.*, 2017).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção clássica pelo vírus da dengue é uma doença sistêmica que pode assumir inúmeras apresentações, tendo um período de incubação de quatro a sete dias. Essa doença, dependendo de sua evolução, pode apresentar três fases clínicas, sendo 1) febril, 2) crítica e 3) de recuperação (BRASIL, 2016).

A fase febril tem como principal manifestação a febre alta, apresentando-se repentinamente e podendo durar de dois a sete dias. Esse sintoma pode vir associado, também, à dor retroorbitária, à adinamia, à artralgia, à mialgia, à náuseas e vômitos. O exantema da dengue é do tipo máculo-papular, não poupando região palmo-plantar, e pode ou não ser pruriginoso. (GUZMAN *et al.*, 2016).

A fase crítica, ausente em grande parte dos pacientes, tem início entre os terceiro e sétimo dias do início da doença e é caracterizada pelo período de defervescência, que é temporária, durando cerca de 48 horas. Esta fase, por ser acompanhada de sinais de alarme, requer maior atenção ao quadro. Estes sinais são caracterizados por 1) dor abdominal intensa e contínua, 2) vômitos persistentes, 3) acúmulo de líquidos, 4) hipotensão postural e/ou lipotimia, 5) hepatomegalia maior do que 2 cm do rebordo costal, 6) sangramento de mucosa, 7) letargia e/ou

irritabilidade, 8) aumento progressivo do hematócrito (BRASIL, 2016; GUZMAN *et al.*, 2016).

É importante ressaltar, ainda, que a infecção pode assumir sua forma grave, manifestando-se com extravasamento de plasma e levando ao choque ou acúmulo de líquidos com desconforto respiratório. Além disso, derrame pleural e ascite podem ser facilmente detectáveis em razão da intensidade de extravasamento. Ademais, há aumento do hematócrito e redução dos níveis de albumina, como sinalizado pelo Manual do Ministério da Saúde (2016). Na fase de recuperação, por fim, ocorre reabsorção gradual do conteúdo extravasado entre as 48 e 72 horas seguintes, com progressiva melhora clínica (HARAPAN *et al.*, 2020).

Além da infecção clássica há, ainda, a febre hemorrágica. Nessa forma da doença, os sintomas iniciais são semelhantes aos da dengue clássica, tendo como diferença a forma de evolução, que acontece rapidamente para manifestações hemorrágicas e/ou derrames cavitários e/ou instabilidade hemodinâmica e/ou choque. Nessa apresentação da doença, a febre alta, os fenômenos hemorrágicos, a hepatomegalia e insuficiência circulatória são característicos. Nos casos graves da febre hemorrágica o choque geralmente ocorre entre os terceiro e sétimo dias, precedido por um ou mais sinais de alerta. O choque é decorrente do aumento da permeabilidade vascular seguido de hemoconcentração e falência circulatória. É de curta duração e pode levar ao óbito em 12 a 24 horas ou à recuperação rápida após terapia anti-choque apropriada (BRASIL, 2016; CANGIRANA e RODRIGUES, 2020).

A febre hemorrágica da dengue é classificada em quatro graus de acordo com a sua gravidade segundo a OMS. O Grau I é caracterizado por febre acompanhada de manifestações clínicas inespecíficas, em que a única manifestação de hemorragia se apresenta através da prova do laço positiva. O Grau II, além de apresentar manifestações do grau I, possui também hemorragias leves, como sangramento na pele, gengivorragia, epistaxe. O Grau III é caracterizado por pulso fraco e rápido,

hipotensão, pele fria e inquietação. O Grau IV, por fim, também chamado de Síndrome do Choque da Dengue, é caracterizado por um choque profundo (CANGIRANA e RODRIGUES, 2020).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção pelo vírus da dengue é feito pelo tripé: clínica, epidemiologia e exames laboratoriais. Estes são divididos em exames inespecíficos e em específicos. Os exames específicos são realizados a partir do isolamento viral ou pela sorologia, teste de proteínas não estruturais e determinações de anticorpos ou antígenos específicos. Os inespecíficos, por sua vez, englobam hemograma, prova do laço, velocidade de hemossedimentação (VHS) ou Proteína C reativa (PCR), coagulograma e enzimas hepáticas. (FURTADO *et al*, 2021; BIASSOTI e ORTIZ, 2017).

O hemograma é o principal exame inespecífico realizado na doença. Ele indicará leucopenia, neutropenia e trombocitopenia. A Proteína C reativa, quando em valores muito elevados, pode levar o profissional a pensar em infecção bacteriana, criando um diagnóstico diferencial. Além disso, as enzimas hepáticas podem apresentar aumento. A partir do coagulograma, é possível verificar uma diminuição de protrombina, de fibrinogênio, dos fatores VIII e XII e de antitrombina III e há um aumento dos produtos de degradação do fibrinogênio (FURTADO *et al*, 2021; BIASSOTI e ORTIZ, 2017; FRANTCHEZ *et al*, 2016).

A Prova do Laço é um método usado para identificação da infecção do vírus dengue desenhando-se um quadrado de 2,5 cm por 2,5 cm no antebraço do paciente. Posteriormente, faz a aferição da pressão arterial do paciente e calcula-se o valor médio, sendo pressão arterial sistólica + pressão arterial diastólica dividido por dois. Assim, o manguito deve ser insuflado até o valor médio e deve ser mantido dessa forma por, no máximo, cinco minutos. Ao finalizar o procedimento, deve-se fazer

a contagem de petéquias que apareceram no quadrado desenhado e, se o aparecimento foi de 20 ou mais petéquias, a prova do laço é dada como positiva (BIASSOTI e ORTIZ, 2017).

A pesquisa do antígeno NS1 é uma alternativa para o diagnóstico precoce da doença. A NS1 é uma glicoproteína presente em altas concentrações na amostra de pacientes infectados e pode ser detectada do primeiro ao nono dia após o surgimento dos sintomas. O isolamento viral, outro método de diagnóstico, apesar de ser padrão-ouro para identificação da infecção, não é usado como rotina, visto que para ser feito, requer um longo tempo de incubação, sendo de 7 a 12 dias, para a confirmação do vírus (BIASSOTI e ORTIZ, 2017; FRANTCHEZ *et al*, 2016).

O isolamento do vírus é extremamente específico e pode confirmar o diagnóstico de dengue. As amostras usadas para isolamento viral podem ser sangue total, plasma, soro ou tecido homogeneizado. Esse exame possui limitações que fazem com que ele não seja amplamente usado. Para sua realização são necessários pelo menos sete dias para incubação e teste de confirmação, equipe bem treinada, a coleta de amostra deve ser feita na fase aguda da infecção e um baixo nível de viremia não é adequado para cultura de vírus (HARAPAN *et al*, 2020).

Dentre os testes sorológicos utilizados para o diagnóstico da doença, estão as técnicas de captação da Imunoglobulina M (IgM), Fixação de complemento, Teste de neutralização, Inibição da hemaglutinação e Elisa. Essas técnicas possuem limitação, devido à alta reatividade cruzada entre os sorotipos da dengue e em relação a outros *Flavivírus* (FURTADO *et al*, 2021).

O método mais recomendado, dentre os testes sorológicos, é o teste para detecção de IgM, uma vez que é caracterizado por revelar infecções recentes. Os anticorpos da classe citada podem ser encontrados a partir do sexto dia do início dos sintomas. Em infecções secundárias, todavia, esta detecção pode ocorrer a partir do segundo dia, estando em altos

níveis por volta de noventa dias (BIASSOTI e ORTIZ, 2017).

TRATAMENTO

A conduta mediante a um diagnóstico de dengue é relacionada com a classificação de risco que o paciente se encontra. Leva-se em consideração a presença de choque ou a presença de sinais de alarme como por exemplo: dor abdominal intensa, vômitos persistentes, hipotensão, hepatomegalia dolorosa, hemorragia, sonolência, redução da diurese, hipotermia, aumento de hematócrito, queda de plaquetas e desconforto respiratório. Dessa forma, o manejo adequado é feito com o reconhecimento precoce dos sinais de sintomas e o estadiamento em A, B, C e D (LOVERA *et al.*, 2020).

Grupo A são as pessoas que não apresentam sinais de alarme e sem comorbidades. Deve-se receitar Paracetamol e/ou Dipirona para administração domiciliar, hidratação oral e repouso, não sendo necessário obrigatoriamente realizar exames laboratoriais. Anti-inflamatórios não esteroides ou salicilatos são contraindicados. Os pacientes que também não apresentam sinais de alarme, mas que possuem condições clínicas especiais ou risco social ou risco de comorbidades se enquadram no Grupo B. São eles: lactentes menores que 2 anos, gestantes, adultos maiores que 65 anos, hipertensos, diabéticos, portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), de doenças hematológicas crônicas, de doença renal crônica, de doença ácido péptica, hepatopatias e de doenças autoimune. A conduta será mediante a realização do hemograma e avaliação do hematócrito. Se hematócrito normal a conduta será semelhante aos classificados no grupo A, com retorno para reavaliação clínica e laboratorial diária, até 48 horas após a queda da febre ou imediata se piora do quadro. Se hematócrito alterado segue-se conduta do C. Para ambos os casos o profissional da saúde deve orientar quanto o risco da automedicação e de procura do serviço de urgência em caso de piora do quadro, além

de “preencher o cartão da dengue”, notificar no Sistema Único de Saúde (SUS) e educar quanto a importância de eliminar o vetor *Aedes aegypti* (BRASIL, 2016; BRASIL, 2017).

O Grupo C são os portadores de algum sinal de alarme. O primeiro a ser feito nesse caso é a internação para reposição volêmica com solução fisiológica 0,9% em 10ml por Kg na primeira hora e solicitar exames complementares como: hemograma, dosagem de albumina sérica e transaminases (obrigatórios), glicemia de jejum, ureia, creatinina, eletrólitos, gasometria, ecocardiograma, raio X de tórax e ultrassonografia de abdome. Prescreve-se Dipirona ou Paracetamol conforme o necessário e se faz a reavaliação clínica (sinais vitais, pressão arterial e diurese desejável 1 ml/kg/h). Caso ocorra melhora do hematócrito após a expansão volêmica inicia-se o processo de manutenção com 25ml/Kg de solução fisiológica em 6 horas e posteriormente 25ml/kg em 8h, sendo 1/3 de solução fisiológica e 2/3 de soro glicosado. Entretanto, se hematócrito comprometido segue-se a orientação de reavaliação clínica após uma hora, e de hematócrito em duas horas (após conclusão de cada etapa), mantendo a expansão volêmica em até 3 fases consecutivas (BRASIL, 2017).

Pacientes do Grupo D apresentam sinais de choque ou agravamento, sendo fundamental avaliação contínua pela equipe de saúde a cada 15 minutos na UTI e análise de hematócrito em 2 horas. Inicia-se a reversão do quadro com expansão volêmica parenteral em solução fisiológica em 20 mL por Kg em até 20 minutos, podendo repetir o processo até 3 ciclos. Na presença de hemorragia é necessário a transfusão de hemácias (10 a 15 mL/kg/dia), caso ocorra coagulopatias avaliar necessidade de uso de plasma fresco (10 ml/kg), vitamina K endovenosa e crioprecipitado (1 U para cada 5-10 kg). Ademais, solicita-se os exames complementares e acompanha a variação do hematócrito. Se estiver em ascensão deve-se utilizar expansores plasmáticos, se estiver em queda e houver persistência do choque investigar hemorragias, mas se o hematócrito estiver em queda com resolução do

choque, ausência de sangramentos e com o surgimento de outros sinais de gravidade, observar se os sinais de desconforto respiratório, insuficiência cardíaca e investigar hiper-hidratação (BRASIL, 2016).

PREVENÇÃO

As medidas de prevenção da dengue são informações importantes em campanhas e cuidados que abordam a comunidade e colaboram para o controle da doença (ALBRADO *et al.*, 2020). O objetivo principal é eliminar o foco e possíveis criadouros do vetor *Aedes aegypti* que são os locais e objetos que armazenam água limpa, como em vasos de plantas, caixas d'água, pneus, garrafas, piscinas manutenção ou funcionamento, e até mesmo em

recipientes pequenos, como tampas de garrafas (MARQUES *et al.*, 2014). O período de maior preocupação deve ser em tempos chuvosos do ano, sendo a participação dos órgãos públicos com os projetos sociais um grande contribuinte para a redução dos casos (BRASIL, 2021).

Medidas simples e adotadas no cotidiano colaboram significativamente para a eliminação do vetor e conseqüentemente reduzem os casos de dengue no país. Como por exemplo fazer a higiene e limpeza de quintais e outras áreas da casa que podem acumular água, manter lixeiras tampadas e limpas, deixar garrafas e recipientes com a boca voltada para baixo, aplicar telas e tampas em caixa de água, manter as calhas desentupidas e lavar semanalmente ou preencher pratos de vasos de plantas com areia (BRASIL, 2020).

REFERÊNCIAS

- ALLICOCK OM, *et al.*; Determinants of dengue virus dispersal in the Americas. *Virus Evolution*, 2020, 6 (2):1-13.
- BIASSOTI, AMABILE VISIOTI; ORTIZ, MARIANA APARECIDA LOPES; DA. Diagnóstico laboratorial da dengue. *Revista Uningá Review*, 2017, 29 (1):122-126.
- BRASIL. Combate ao mosquito *Aedes aegypti*. ANS- Agência Nacional de Saúde Suplementar. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/prevencao-e-combate/combate-ao-mosquito-aedes-aegypti>. Acessado em: 20 de fevereiro de 2021.
- BRASIL. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis; 2016; 5. ed.; Brasília: Disponível em: [http://http://http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf). Acessado em: 5 de fevereiro de 2021.
- BRASIL. Dengue. Ministério da Saúde. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/d/dengue>. Acessado em: 20 de fevereiro de 2021.
- BRASIL. Manejo da Dengue na Atenção Primária à Saúde. Telessaúde Santa Catarina. 2019. Disponível Em: file:///C:/Users/Lourival/Downloads/Apostila_Dengue_N%C3%BAcleo%20Telessa%C3%BAde%20SC%20UFSC.pptx.pdf. Acessado em: 20 de fevereiro de 2021.
- BRASIL. Protocolo para atendimento aos pacientes com suspeita de dengue. Gerência de Assistência, Gerência de Urgência, Gerência de Vigilância em Saúde e Informação; Prefeitura municipal de Belo Horizonte. 2017. Disponível em :https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2019/DENGUE/protocolo_atendimento_pacientes_dengue_2017.pdf. Acessado em: 8 de fevereiro de 2021.
- DONG, S.; DIMOPOULOS, G. Antiviral Compounds for Blocking Arboviral Transmission in Mosquitoes. *Viruses* 2021, 13, 108.
- FRANTCHEZ, Victoria *et al.* Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. *Revista Médica del Uruguay*, 2016; 32 (1):43-51.
- FREITAS DA, *et al.* Acesso aos serviços de saúde por pacientes com suspeita de dengue na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2019; 24: 1507-1516.
- FURTADO AR, *et al.*; Dengue e seus avanços. *Revista RBAC*, 2019; 51:196-201.
- GUIMARÃES LM, CUNHA GM. Diferenças por sexo e idade no preenchimento da escolaridade em fichas de vigilância em capitais brasileiras com maior incidência de dengue, 2008-2017. *Caderno de Saúde Pública*, 2020; 36: e00187219.
- HARAPAN, Harapan *et al.* Dengue: uma minirrevisão. *Vírus*, 2020; 12 (8): 829.
- KHETARPAL N, KHANNA I. Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. *Journal of Immunology Research*, 2016; 2016: 1-14.
- LARDO S, *et al.*; The Autoimmune Mechanism in Dengue Hemorrhagic Fever. Division of Tropical and Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Gatot Soebroto Central Army Hospital, 2018; 50 (1): 70-79.
- LOW JH, *et al.*; Current Status of Dengue Therapeutics Research and Development. *The Journal of Infectious Diseases*, 2017; 215, 5 (Suppl 2).
- NAOKO, U.; ROSS, T. Dengue virus and the host innate immune response. *Emerging Microbes & Infections* 2018; 7,167.

- NUNES PCG; *et al.* 30 years of fatal dengue cases in Brazil: a review. BMC Public Health. 2019;19 (1):329.
- RAI AA, et al.; Dengue Fever: Prognostic Insights from a Complete Blood Count. Cureus 12, 2020; (11): e11594.
- RODRIGUES, GM; CANGIRANA, JF. Diferenças entre dengue clássica e hemorrágica e suas respectivas medidas profilática. Revista Liberum accessum, 2020; 1 (1):30-38.
- SALLES TS, et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. Parasites & Vectors, 2018; 11: 264.
- UNO N e ROSS TM; Dengue virus and the host innate immune response. Emerging Microbes & Infections, 2018; 7:167.
- WIEMER D, et al.; Denguefieber. Der Hautarzt 12, 2017; 68:1011–1020.

Capítulo 07

Diarreia do viajante

Brenda Gomes Vieira^{1*}

Camila de Lima Bento²

Clelio Mendes da Silva Filho³

Mariana Calheiros Poloni⁴

Pauline Christina Campos Martins Ferreira⁵

Gabriela Gonçalves Campos¹

¹ Centro Universitário de Caratinga (UNEC) - Caratinga - MG.

² Universidade Federal do Tocantins (UFT) - Palmas - TO.

³ Universidade de Vassouras (UV) - Vassouras - RJ.

⁴ Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) - Cascavel - PR.

⁵ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) - Ouro Preto - MG.



INTRODUÇÃO

A diarreia do viajante (DV) é uma gastroenterite que pode ser desencadeada por diferentes agentes etiológicos: bactérias, vírus e parasitas, sendo a causa bacteriana a predominante (DUNN e GOSSMAN, 2018).

A *Escherichia coli enterotoxigênica* (ETEC) é o subgrupo causador mais responsável pela incidência desse quadro na América Latina e no Sudeste Asiático, correspondendo, respectivamente, a 42% e 28% dos casos entre os viajantes com diarreia acometidos por bactérias (JIANG e DUPONT, 2017). A ETEC é caracterizada por ser endêmica dos países em desenvolvimento do continente americano; ela coloniza o intestino e produz enterotoxinas termolábeis (LT) e termoestáveis (ST), as quais são responsáveis por alterar os enterócitos. Estes elevam a secreção e diminuem a absorção de líquidos (DRUMOND *et al.*, 2018). A DV é um problema de saúde pública global, sendo a América Latina, o Oriente Médio, o sudoeste da Ásia e a África considerados destinos de mais alto risco (FERREIRA, 2019). Isso normalmente está associado a reduzidas condições de saúde, saneamento e higiene, em geral, desses locais. Embora as taxas de mortalidade por doenças diarreicas tenham diminuído desde 1990, a morbidade por diarreia permanece alta (KHALIL *et al.*, 2018).

A transmissão ocorre de forma oro-fecal e está, em geral, vinculada a práticas de higiene inadequadas relacionadas a manuseio, preparação e armazenamento, o que favorece a proliferação da ETEC em alimentos e água (BUUCK *et al.*, 2020). Após o período de incubação, considerando a ETEC como patógeno causador, ocorrem alterações na atividade fisiológica das células intestinais, o que desencadeia redução ou até mesmo perda da capacidade absorptiva, destruição da mucosa intestinal, e, paralelamente a isso, há o aumento do peristaltismo, o que conduz ao quadro diarreico. Esse quadro pode ser originado por três diferentes mecanismos fisiopatológicos (GARCÍA *et al.*, 2016).

A DV é uma infecção que atinge o sistema gastrointestinal, desse modo, os sintomas, que, em geral, podem ser apresentados são dores abdominais, náuseas, vômitos e febre (JIANG e DUPONT, 2017). A DV causa morbidade significativa, incluindo algumas sequelas, tempo de viagem perdido e custo de oportunidades para os viajantes e para os locais que os estão recebendo (RIDDLE *et al.*, 2017).

EPIDEMIOLOGIA

A segunda causa de morbimortalidade nos primeiros 5 anos de vida de uma criança é a diarreia, responsável, em 2015, por 530.000 mortes em todo o mundo. O principal agente etiológico da diarreia é a bactéria da espécie *Escherichia coli* diarreagênica (DEC) que, por sua vez, é dividida em 6 variedades: *Escherichia coli* enteroinvasora, *Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC), *Escherichia coli* entero (EHEC), *Escherichia coli* difusamente aderente, *Escherichia coli* enteroagregativa (CECA) e *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC). Os fatores que contribuem com a síndrome diarreica em crianças são higiene inapropriada, falta de saneamento básico, baixa infraestrutura de saúde e manuseio inadequado dos alimentos (TABORDA *et al.*, 2018). Ademais, a ETEC é responsável por ocasionar a diarreia dos viajantes (BRASIL, 2019).

No intervalo de 2010 a 2016, foram realizados 11 estudos que constataram a presença da ETEC em indivíduos que apresentavam diarreia do viajante, sendo 42% e 28% dos casos em pessoas que viajaram para a América latina e Ásia, respectivamente (FLECKESTEIN e KUHLMANN, 2019). Os surtos de ETEC são provenientes de países em desenvolvimento. Assim, essa síndrome diarreica é vista mais frequentemente em viajantes oriundos de regiões mais desenvolvidas economicamente e sanitariamente para áreas de condições mais precárias (COURA, 2018). A título de exemplificação, entre os indivíduos de regiões de clima temperado da Europa que viajam para áreas tropicais, como América do Sul, cerca de 50%

manifestam os sintomas da diarreia do viajante, o que a caracteriza como a doença infecciosa mais comum associada ao turismo (JAMESON *et al.*, 2020). Isso se deve ao fato que essas doenças diarreicas estão relacionadas com índices sociais, como condições financeiras, diferentes estações do ano, tipo de moradia e localização geográfica (COURA, 2018).

No período de 2000 a 2010, as regiões brasileiras Norte e Nordeste apresentaram os maiores índices de internações e mortalidade por diarreia infantil em crianças no primeiro ano de vida. Essas taxas mostraram-se interligadas com fatores ambientais como coleta de lixo, áreas de extrema pobreza, esgotamento sanitário e ausência de água tratada (COURA, 2018). Já entre 2015 a 2020, o Brasil registrou maior incidência de internações por doenças infecciosas intestinais, incluindo a diarreia do viajante, nos estados do Norte e Nordeste, em quem as duas regiões juntas representam 70,4% dos casos de internações totais do país (DATASUS).

O modo de transmissão do agente etiológico causador da diarreia dos viajantes se dá pela ingestão de coliformes fecais contaminados pela ETEC presentes nas águas e nos alimentos (DRUMOND, *et al.*, 2018). O planejamento para a redução da ocorrência dessa enfermidade consiste na inclusão de água potável, nutrição adequada, higienização das mãos e alimentos, e o desenvolvimento de uma vacina (KHALIL *et al.*, 2018). Embora tenha sido observada uma redução geral na mortalidade diarreica, a ocorrência de infecções causadoras de diarreia permaneceu alta. Apesar da DV consistir em uma infecção autolimitada, faz-se o uso de antibióticos para acelerar o processo de cura e, com isso, vem sendo observado o desenvolvimento de resistência dos patógenos que promovem essa infecção (FLECKESTEIN e KUHLMANN, 2019).

FISIOPATOLOGIA

A ETEC representa uma das principais causas bacterianas de inflamação intestinal e diarreia em

crianças menores de 5 anos de idade, em países de baixa e média renda, e também em viajantes para países em desenvolvimento (DUAN *et al.*, 2019). Dependendo da cepa, a ETEC pode ser produtora da enterotoxina lábil ao calor, enterotoxina estável ao calor ou ambas. Embora apresente uma grande diversidade genética, a qual dá origem às cepas, as ETEC compartilham a capacidade de colonizar o intestino delgado, local onde secretam a ST e/ou LT codificadas por genes presentes no plasmídeo bacteriano (ZEGEYE ED *et al.*, 2019). A LT é uma proteína heterohexamérica - que é estrutural e funcionalmente semelhante à toxina da cólera - constituída por uma subunidade A (LTA) e cinco subunidades B (LTB), enquanto a ST possui as variantes STa e STb. A STa ainda se divide em STa I e STa II que também podem ser chamadas de STp e STh. As cepas produtoras de STh ou STp podem induzir diarreia em humanos e as produtoras de STh são as mais importantes nas doenças diarreicas em crianças (WANG *et al.*, 2019).

Após a contaminação oral-fecal, as adesinas - que podem ser fimbriais ou não fimbriais - de superfície bacteriana chamadas fatores de colonização (FC) se ligam à receptores específicos na membrana apical das células epiteliais intestinais, promovendo a colonização e a produção das enterotoxinas. Uma vez produzidas, a ST e a LT agem sobre os enterócitos intestinais, desencadeando 3 possíveis cascatas de vias de sinalização, sendo que o desfecho de todas elas, é a interrupção da homeostase eletrolítica e fluida, levando ao efluxo de água e de eletrólitos das células intestinais em direção ao lúmen intestinal, o que resulta na diarreia (WANG *et al.*, 2019).

Na cascata da STa, o receptor específico para essa enterotoxina chama-se guanilato ciclase C transmembrana (GC-C). Após a ligação entre eles, a enterotoxina ativa o domínio catalítico do receptor, o que gera a hidrólise de GTP (trifosfato de guanosina) e acúmulo dos níveis de cGMP (monofosfato de guanosina cíclico) intracelular. O aumento da concentração de cGMP promove a ativação da PKGII (proteína quinase II dependente de cGMP) e a

inibição da PDE3 (fosfodiesterase 3), resultando na ativação da PKA (proteína quinase A dependente de monofosfato cíclico de adenosina ou cAMP). A ativação da PKGII e da PKA têm a finalidade de fosforilar e abrir o canal regulador de condutância transmembranar da fibrose cística (é um canal de proteína e cloreto presente na membrana e pode ser chamado de CFTR), induzindo a passagem de Cl^- (cloreto) e de HCO_3^- (bicarbonato) para o lúmen intestinal. A ativação da PKA também é de extrema importância, pois ela vai fosforilar o antiporter NHE3 (trocaador de sódio/hidrogênio 3) que inibe a reabsorção de Na^+ (sódio) para o citosol. Desse modo, a presença de mais sódio no lúmen vai induzir a liberação de água pelos enterócitos devido a diferença de concentração iônica (WANG *et al.*, 2019).

Já na cascata da STb, o receptor específico é um glicosfingolípido ácido chamado sulfatida. A ligação entre a enterotoxina com o receptor resulta na internalização do STb e posterior ativação da G α i3 (proteína reguladora de ligação ao GTP sensível à toxina pertussis). Como resultado dessa ativação, ocorrerá influxo de íons de cálcio extracelular para dentro do enterócito através de um canal de cálcio dependente de receptor. O aumento da concentração intracelular de cálcio dará origem ao complexo cálcio-calmodulina, o qual ativa a CAMKII (proteína quinase dependente de calmodulina II). Uma vez ativada, a CAMKII vai promover a passagem do cloreto do enterócito para o lúmen intestinal por meio da abertura do CaCC (canal de cloreto ativado por cálcio). Ademais, esse aumento dos níveis de cálcio dentro da célula também colabora para a passagem de água e eletrólitos dos enterócitos para o lúmen por meio da formação de secretagogos como a PGE2 (prostaglandina 2) e 5-HT (5-hidroxitriptamina). Isso acontece porque a elevação do cálcio intracelular estimula a PKA2 (fosfolipase A2) e PKC (fosfolipase C) a liberar ácidos araquidônicos de fosfolípidos da membrana celular, o que possibilita a formação dos secretagogos que vão induzir o transporte de água e eletrólitos. Entretanto, o mecanismo responsável por este transporte ainda não é totalmente conhecido.

Assim como na cascata da STa, na cascata de sinalização da STb também ocorre a ativação da PKC e do CFTR, que promovem a saída de água, bicarbonato e eletrólitos da célula em direção ao lúmen. Além desta ação, a PKC também age sobre o antiporter NHE3 de modo a inibir a absorção de sódio pelas células intestinais (BUTT *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2019).

Por fim, o receptor específico para a LT chama-se GM1-gangliosídeo, mas além dele, a enterotoxina termolábil também tem capacidade de fazer ligação com os determinantes do grupo sanguíneo A e B. A ligação entre LT e os receptores é feita pela subunidade B (LTB), o que resulta na endocitose da toxina, a qual será internalizada no retículo endoplasmático da célula hospedeira. Dentro desta organela, ocorrerá a clivagem da subunidade A (LTA) em fragmentos A1 e A2. A atividade de ribosilação de ADP (adenosina difosfato) do fragmento A1 faz com que a adenilato ciclase (AC) seja ativada e, por consequência, ocorrerá hidrólise de ATP (adenosina trifosfato) em cAMP, portanto, haverá aumento dos níveis de cAMP intracelular. Este cAMP é responsável por ativar as vias dependentes de PKA, que vai agir inibindo o antiporter NHE2 (trocaador de sódio/hidrogênio 2) e NHE3 e fosforilando o CFTR. O efeito sobre o NHE2 e o NH3 vai resultar na inibição de absorção de sódio para dentro dos enterócitos e acúmulo desse íon no lúmen intestinal. Por fim, a fosforilação do CFTR estimula a secreção de cloreto para o lúmen, corroborando com o desbalanço hidroeletrólítico (MIRHOSEINI *et al.*, 2018; DUAN *et al.*, 2019).

Além disso, de modo a intensificar a patogênese da doença, a ST tem a capacidade de modular o sistema imunológico do hospedeiro a fim de evitar uma intensa resposta imunológica contra a infecção (ZEGEYE *et al.*, 2019) e também tem poder de aumentar a secreção das citocinas pró-inflamatórias IL-6 (interleucina 6) e IL-8 (interleucina 8) no lúmen intestinal (WANG *et al.*, 2019). Ademais, a exposição à LT reduz a expressão de peptídeos antimicrobianos do hospedeiro (ZEGEYE *et al.*, 2019). As cepas de ETEC possuem diversos genes de

virulência e a expressão destes é influenciada por fatores ambientais individuais como pH, bile, bicarbonato, osmolaridade, glicose e, até mesmo, a detecção de oxigênio ambiental. Sabe-se que o ambiente com baixo oxigênio tem potencial de reprimir a expressão do gene de virulência, portanto, como as maiores concentrações de oxigênio estão presentes próximo ao epitélio e as menores concentrações estão próximo ao lúmen, a expressão de genes que conferem virulência à ETEC é reprimida no lúmen e favorecida nas proximidades do epitélio (CROFTS *et al.*, 2018).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas que estão relacionadas à DV apresentam quadros de cólicas abdominais, distúrbio alimentar, mal-estar, prosseguidas de uma diarreia aquosa com fezes constantes sem sangue. É possível, também, os pacientes apresentarem febre, náuseas ou vômitos (THROCKMORTON e HANCHER, 2020).

A maior parte das ocorrências de diarreia dos viajantes é de curto período e não leva a um risco grave a saúde. Em geral, os eventos de diarreia acontecem na primeira semana de viagem e se tornam extremos no dia 2 ou 3 depois da chegada, sendo cerca de 80% solucionados em 7 dias (BARRET e BROWN, 2018). Além disso, nota-se que a DV pode incapacitar o indivíduo em relação aos seus afazeres nos primeiros dias de sintomas (GIDDINGS *et al.*, 2016).

Os estudos de Giddings *et al.*, (2016) relatam que populações específicas, como os imunocomprometidos e as mulheres grávidas, estão mais predispostos a apresentarem essa doença entérica. Ademais, as crianças têm um percurso mais grave e demorado da doença, manifestando febre e disenteria. Com isso, pacientes que possuem comorbidades não estão preparados para suportar ocorrências da DV, devido ao distúrbio eletrolítico e desidratação intensa por causa da situação médica precedida. Em alguns pacientes que tiveram essa

doença, podem ocorrer consequências pós-infecção entérica, como a síndrome do intestino irritável pós-infecioso (PI-IBS), artrite reativa e síndrome de Guillain-Barré.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é realizado a partir do teste de perfil metabólico básico para analisar a desidratação ou alteração metabólica. Além disso, a especificação do enteropatógeno geralmente é dispensável, devido não ser possível saber a distinção da ETEC com a *E. coli* não patogênica em cultura de fezes. Nesse viés, a decisão se há necessidade de fazer mais testes é fundamentada pela avaliação clínica e, possivelmente, essa escolha é comunicada ao paciente (THROCKMORTON e HANCHER, 2020).

A investigação para especificar as etiologias dos patógenos é feita por meio da utilização de diagnósticos moleculares, precisamente por reação em cadeia da polimerase (PCR) de extração de DNA multiplex de alto rendimento. Assim, esse método molecular é o mais indicado no momento e capaz de apresentar o resultado rápido de uma ampla diversidade de bactérias, protozoários e vírus (CONNOR, 2020).

TRATAMENTO

A reposição de líquidos é a base do manejo da diarreia, sendo que, nos casos leves, os viajantes devem aumentar a ingestão hídrica e suplementar com fluídos eletrolíticos (DUNN e GOSSMAN 2018). Caso seja necessário, pacientes adultos podem fazer uso de medicamentos não antibióticos e antimotilidade, como a loperamida (RIDDLE *et al.*, 2017). Para pacientes pediátricos, recomenda-se o uso de pedialyte para reposição da glicose e do sódio perdidos na desidratação, bem como evitar leites e sucos, os quais podem piorar a diarreia (DUNN e GOSSMAN, 2018).

Para diarreia moderada, a terapia com antibióticos é recomendada. São usados

medicamentos com fortes níveis de evidência, como as fluoroquinolonas e a azitromicina (RIDDLE *et al.*, 2017). A azitromicina com frequência é indicada para viajantes grávidas e crianças na dose de 500 mg por dia durante três dias (DUNN e GOSSMAN, 2018). A loperamida pode ser usada como terapia adjuvante aos antibióticos ou, dependendo do caso, como monoterapia (RIDDLE *et al.*, 2017). Ela é frequentemente usada para alívio dos sintomas em casos leves e moderados e sem sinais de diarreia inflamatória. Inicia-se com 4 mg e, após cada evacuação, adiciona-se 2 mg, não excedendo 16 mg em um dia (DUNN e GOSSMAN, 2018).

Em casos mais graves, o sal de reidratação oral pode garantir a hidratação e restabelecer a quantidade adequada de eletrólitos. No entanto, alguns casos podem necessitar de fluidos intravenosos. (DUNN e GOSSMAN, 2018). Nesses casos, há uma forte recomendação para a antibioticoterapia. A azitromicina é priorizada para tratar a diarreia grave e deve ser considerada o agente de primeira linha para o tratamento, pois é bem tolerada possui efeitos colaterais mínimos, os quais são eventualmente relacionados à dose (RIDDLE *et al.*, 2017). As propostas de desenvolvimento de vacinas para prevenir e combater as infecções por *Escherichia coli* estão baseadas em estratégias que visam induzir anticorpos protetores contra as condições de colonização. Apesar de as vacinas estarem sendo desenvolvidas, nenhuma está licenciada (WANG *et al.*, 2019).

PREVENÇÃO

A prevenção da diarreia do viajante tradicionalmente segue duas vertentes: precauções

dietéticas e medicamentosas. Os viajantes devem ser orientados quanto às medidas alimentares para diminuição de contágio antes da viagem, as quais envolvem:

- Evitar verduras ou frutas que não estejam descascadas;
- Evitar água da torneira e gelo;
- Higienizar as mãos com frequência;
- Evitar molhos e saladas (STEFFEN *et al.*, 2015).

Quanto às medidas medicamentosas, o subsalicilato de bismuto pode ser usado para profilaxia, visto que reduz pela metade a incidência de diarreia dos viajantes. No entanto, deve ser evitado em crianças e mulheres grávidas devido aos efeitos adversos do salicilato (DUNN e GOSSMAN, 2018). Ele possui efeitos colaterais discretos, como ocasionar o escurecimento da língua e das fezes. Além disso, devido ao fato de conter salicilato, deve ser evitado em pacientes em uso de anticoagulantes ou que façam terapia com salicilato de longo prazo (STEFFEN *et al.*, 2015).

Em viagens curtas e de alto risco, convém fazer uso da rifaximina como quimioprofilático, tal composto possui absorção e efeitos colaterais mínimos e é considerado seguro para crianças mais velhas e viajantes grávidas (DUNN e GOSSMAN, 2018). A profilaxia medicamentosa deve ser recomendada para viajantes de alto risco e propensos a complicações por diarreia, bem como para viajantes que têm funções importantes que impedem folga por doença (STEFFEN *et al.*, 2015).

REFERÊNCIAS

- BARRETT J, BROWN M. Diarrhoea in travellers. *Medicine*, 2018; 46: 1-76.
- BRASIL. Manual do Ministério de Saúde. 2019. Disponível em: <https://www.mdsaude.com/gastroenterologia/diarreia-escherichia-coli>. Acessado em: 02 de fevereiro de 2021.
- DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>. Acessado em: 04 de fevereiro de 2021.
- BUTT S *et al.* Impact of the *Escherichia coli* Heat-Stable Enterotoxin b (STb) on Gut Health and Function. *Toxins*, 2020; 12: 760.
- BUUCK S, *et al.* Epidemiology of Enterotoxigenic *Escherichia coli* infection in Minnesota, 2016–2017. *Epidemiology and Infection*. 2020; 148:1-7.
- CONNOR BA. Travelers' Diarrhea. *Encyclopedia of Gastroenterology*, 2020; 629-639.
- COURA JR, Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018; 267p.
- CROFTS AA, *et al.* Enterotoxigenic *E. coli* virulence gene regulation in human infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018; 115: (38).
- DRUMOND SN, *et al.* Identificação molecular de *Escherichia coli* diarreio gênica na Bacia Hidrográfica do Rio Xopotó na região do Alto Rio Doce. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, 2019; 23 (3): 579-590.
- DUAN Q, *et al.* Review of Newly Identified Functions Associated with the Heat-Labile Toxin of Enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Frontiers in Cellular Infection Microbiology*, 2019; 13:9:292
- DUNN N, GOSSMAN WG. Travelers Diarrhea. *StatPearls*, 2018.
- JIANG ZD, DUPONT HL. Etiology of travellers' diarrhea. *Journal of Travel Medicine*, Volume 24, Issue suppl_1, April 2017, Pages S13–S16.
- FERREIRA M. Viajar com crianças - diarreia do viajante. *Pedipedia*. Enciclopédia pediátrica online. 2019. Disponível em: <https://pedipedia.org/pro/artigo-profissional/viajar-com-criancas-diarreia-do-viajante>. Acessado em: 05 de fevereiro de 2021.
- FLECKESTEIN JM, KUHLMANN FM. Enterotoxigenic *Escherichia coli* Infections. *Springer Science+Business Media*, 2019; 21:9.
- GARCÍA AEF, *et al.* Mecanismos de virulência de *Escherichia coli* enteropatógena. *Revista Chilena de Infectología* 2016; 33 (4): 438-450.
- GIDDINGS SL, *et al.* TRAVELER'S DIARRHEA *Medical Clinics of North America.*, 2016; 100 (2): 317–330.
- JAMESON JL, *et al.*, *Medicina Interna de Harrison*. 20nd ed. Porto Alegre: AMGH, 2020; 960p.
- KHALIL IA, *et al.* Morbidity and mortality due to shigella and enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea: the Global Burden of Disease Study 1990–2016. *Lancet Infectious Diseases*, 2018; 18: 1229–40.
- MIRHOSEINI A, *et al.* Review on pathogenicity mechanism of enterotoxigenic *Escherichia coli* and vaccines against it. *Microbial Pathogenesis*, 2018; 117:162-169.

RIDDLE MS, *et al.* Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *Journal of Travel Medicine*, 2017; 24 (1).

STEFFEN R, *et al.* Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA*, 2015; 313.

TABORDA RM, *et al.* Characterization of enteroaggregative *Escherichia coli* among diarrheal children in Western Brazilian Amazon. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2018; 55.

THROCKMORTON M, HANCHER J. Management of Travel-Related Infectious Diseases in the Emergency Department. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, 2020; 8: 50–59.

WANG H, *et al.* Heat-Stable Enterotoxins of Enterotoxigenic *Escherichia coli* and Their Impact on Host Immunity. *Toxins (Basel)*, 2019; 11 (1):24.

ZEGEYE ED, *et al.* Development of an enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine based on the heat-stable toxin. *Hum Vaccin Immunother.* 2019; 15 (6):1379-1388.

Capítulo 08

Doença de Chagas

Diego Martins Sanson^{1*}
Cecília Gonçalves de Paula²
Isabella Ferraz Ferreira³
Letícia Lourenço Botelho⁴
Vittoria Martelli⁵
Thales Miranda Sales⁶

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora-MG.

² Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH) – Belo Horizonte-MG.

³ Universidade de Vassouras (UV) – Vassouras-RJ.

⁴ Centro Universitário de Valença (UNIFAA) – Valença-RJ.

⁵ Faculdade Assis Gurgacz (FAG) – Cascavél-PR.

⁶ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) – Ouro Preto- MG.



INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1909, a doença de Chagas (DC) é classificada como uma doença tropical negligenciada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (BRITO *et al.*, 2019; LIDANI *et al.*, 2020; DIAS *et al.*, 2015). Causada pelo *Trypanosoma cruzi*, esta condição infecciosa é frequente no continente americano, em especial na América Latina, onde representa um problema de saúde pública, em razão dos elevados índices de morbimortalidade em países endêmicos, como o Brasil (DIAS *et al.*, 2015).

O *T. cruzi*, agente etiológico da doença, pertence à família Trypanosomatidae e à ordem Kinetoplastida, representada por protozoários flagelados, sendo a existência da organela cinetoplasto, um fragmento da mitocôndria que detém kDNA, sua característica principal (BRITO *et al.*, 2019). Este protozoário possui variadas morfologias (epimastigota, tripomastigota e amastigota) em seu ciclo biológico, a depender do tipo de hospedeiro que parasita (NEVES *et al.*, 2016). São relatadas mais de 142 espécies de vetores do *Trypanosoma cruzi*, entre silvestres e domiciliares, sendo os de maior importância epidemiológica o *Triatoma infestans*, popularmente conhecido como barbeiro, *T. dimidiata*, *T. sordida*, *T. brasiliensis*, *T. pseudomaculata*, *Panstrongylus megistus* e *Rhodnius prolixus* (BRITO *et al.*, 2019).

A DC pode ser transmitida aos seres humanos por meio de diversos mecanismos, sendo o habitual a penetração do *T. cruzi*, eliminado pelas fezes ou urina de triatomíneos hematófagos, em mucosas íntegras ou em pele com solução de continuidade (VERONESI, 1991). A infecção também pode ser transmitida por transfusões de sangue contaminado, por transplantes de órgãos, por via materno-fetal (forma vertical), por acidentes de laboratório e por via oral, através de alimentos contaminados. Esta última forma representa a principal via de infecção humana atualmente, em decorrência de campanhas que objetivam o controle vetorial, além de um maior

rigor nos bancos de sangue. Por fim, a transmissão sexual é considerada teoricamente possível, visto que foi demonstrada experimentalmente, mas não houve ainda comprovação na espécie humana (BRASIL, 2018; NEVES *et al.*, 2016; VERONESI, 1991; SOUZA e POVOA, 2016).

O curso clínico desta antropozoonose é constituído por duas fases: aguda e crônica. A fase aguda é mais frequente nos primeiros anos de vida e a maioria dos indivíduos são assintomáticos. Na ocorrência de sintomas, além de manifestações gerais, há a presença de manifestações locais, que correspondem aos sinais de porta de entrada, como o sinal de Romãna, quando a penetração do *T. cruzi* ocorre pela conjuntiva, ou o chagoma de inoculação, quando a penetração ocorre pela pele. Já a fase crônica pode ser classificada em assintomática, representada pela forma indeterminada da doença, e em sintomática, que engloba as formas cardíacas, digestiva, mista e nervosa, de modo que a sintomatologia varia de acordo com a forma que o indivíduo apresenta (NEVES *et al.*, 2016; VERONESI, 1991).

EPIDEMIOLOGIA

A DC apresenta caráter endêmico em diversos países do continente americano, sobretudo na América Latina. Estudos epidemiológicos mostram-se, desta forma, de extrema importância para acompanhar o comportamento da doença, considerando sua distribuição geográfica, taxa de mortalidade e formas de transmissão (DIAS *et al.*, 2015).

O Brasil é um dos países no qual o número de casos da doença mostra-se mais elevado. Segundo estimativas recentes, elaboradas com base em dados de 2010, o número de pessoas na América Latina infectadas pelo protozoário é de 5.742.167, das quais 1.156.821 (20,15%) residem no Brasil (OMS, 2015).

O contato com o agente etiológico da DC pode ocorrer de diferentes maneiras, dentre as quais, têm-

se, principalmente: a transmissão vetorial, a transmissão oral e a transmissão vertical. A transmissão vetorial ocorre por meio de Triatomíneos Hematófagos, os quais provocam a infecção por meio da liberação de fezes contaminadas pelo protozoário. A transmissão oral, por sua vez, ocorre pela ingestão de alimentos e bebidas contendo o protozoário ou o vetor contaminado, e a transmissão vertical ocorre por via transplacentárias (VERONESI, 1991).

Entre os anos de 2001 e 2018, a taxa de incidência anual para a doença, no Brasil, foi de 0,16 para 100.000 habitantes/ano, ou seja, cerca de 16 novos casos para cada 10.000.000 habitantes, ao ano. Até 2005, a transmissão vetorial mostrou-se mais comum, ao passo que, a partir deste ano, a transmissão oral passou a ser a mais presente. Ainda entre os anos de 2001 e 2018, foram reportados 5.184 novos casos da DC ao Sistema de Informação e Agravos de Notificação (SINAN). Destes, 2.607 (50,29%) em homens e 2.575 (49,57%) em mulheres. A distribuição dos casos em função da etnia dos indivíduos seguiu o seguinte padrão: pardos: 60,59%; brancos: 20,71%; pretos: 7,25%; indígenas: 0,98% e amarelos: 0,79%. A região norte apresentou o maior número de casos, com 55,62% do total (SANTOS *et al.*, 2020).

Outro fator de extrema relevância na análise epidemiológica da doença é seu componente social. A precariedade de adequadas condições de vida observada em algumas regiões do Nordeste, contribui para a disseminação da protozoose. Em algumas áreas rurais, observam-se casas de barro, sem estrutura em alvenaria. Isto possibilita ao vetor maior contato com os indivíduos, além de facilitar a permanência deste na habitação. A melhoria nas moradias é, portanto, uma importante ferramenta a ser utilizada pelas autoridades para reduzir a contaminação (SANTOS *et al.*, 2020).

Ao abordar-se a transmissão oral, é interessante considerar a influência que alimentos típicos de regiões endêmicas, tais como açaí, bacaba e caldo de cana, sobretudo em épocas de maior safra, exercem sobre as estatísticas. Estes, no entanto, não são os únicos responsáveis pela transmissão oral. Diversos

alimentos são identificados como possíveis fontes de infecção por conterem, por exemplo, partes do vetor contaminado ou suas dejeções. O aumento nas taxas de contaminação pelo consumo de alimentos e bebidas estimulou a adoção de medidas de prevenção, baseadas, principalmente, em protocolos de higienização e pasteurização dos produtos (DIAS *et al.*, 2016).

Além de migrações humanas descontroladas, outros fatores atuam como importantes determinantes sociais da doença. Dentre eles, pode-se citar a degradação do meio ambiente, alterações climáticas, ocupação populacional em áreas urbanas e precariedade de condições de moradia, de saneamento básico e de educação. As ações governamentais devem ser, portanto, ajustadas a esta realidade, considerando a complexidade da questão e atuando em todas as suas vertentes (DIAS *et al.*, 2016).

FISIOPATOLOGIA

A patogênese da DC envolve inflamação, dano celular e fibrose. Após infectar fibroblastos e macrófagos, um processo de proliferação ocorre em 3 a 5 dias e, eventualmente, as células são destruídas, e um processo inflamatório ocorre ao mesmo tempo. Com a destruição das células, haverá disseminação pela corrente circulatória, infiltração de células vizinhas ou invasão de restos celulares e parasitas mortos. Este é o gatilho da resposta inflamatória, com a infiltração transitória de neutrófilos (BRITO *et al.*, 2019).

O parasitismo na fase aguda é muito grave, levando a alguns focos inflamatórios e afetando o miocárdio e o sistema nervoso. Essas lesões podem convergir e expandir, tornando-se dispersas. Na terceira semana, haverá uma resposta imune envolvendo monócitos e linfócitos. A deterioração desse processo levará à degeneração celular com focos necróticos e áreas fibróticas. Entre a fase aguda e a crônica, os parasitas diminuem, há regressão das

lesões e o quadro clínico do paciente melhora. Mesmo assim, a invasão celular ainda existe, mas a intensidade é baixa (BRITO *et al.*, 2019).

Alterações no sangue

No sangue, eles podem sobreviver apenas nos períodos iniciais da infecção (fase aguda), antes que se desenvolva a reação imunitária, por volta da quarta ou quinta semana, quando cai rapidamente a parasitemia, pois os tripomastigotas a que se ligam os anticorpos específicos, ficam opsonizados, isto é, facilmente fagocitáveis, podendo ser digeridos pelos macrófagos. Na fase crônica, a presença de flagelados no sangue é raramente observada (REY, 2011; NEVES *et al.*, 2012).

Alterações no coração

Os parasitos formam “ninhos de amastigotas”, às vezes bastante grandes e de formato alongado, ao se multiplicarem no interior das fibras musculares. Posteriormente, as fibras cardíacas apresentam-se parcialmente dissociadas pelo edema intersticial. Em torno das que estão sendo destruídas, forma-se um infiltrado inflamatório que está presente também em outros pontos do miocárdio (REY, 2011; NEVES *et al.*, 2012).

Acredita-se que a miocardite crônica da DC se deva a dois processos patogênicos principais: dano miocárdico, associado diretamente à inflamação causada por parasitismo de fibras cardíacas, em múltiplos focos, mas de baixa intensidade; e agressão miocárdica causada por reação imune adversa direcionada e, continuamente alimentada, pela reiterada apresentação de antígenos, vinculada ao parasitismo cardíaco persistente (SIMÕES *et al.*, 2018).

O comprometimento do sistema autônomo regulador das contrações cardíacas (nódulo sinusal, nódulo atrioventricular e feixe de His), traz como consequência uma grande variedade de perturbações, tanto da formação dos estímulos cardíacos, como de sua propagação (CAMPO *et al.*, 2020).

Alterações do sistema digestório

Parasitas são encontrados em poucos números nos músculos lisos, células nervosas e outros elementos da parede do trato digestivo. As lesões podem ocorrer em qualquer lugar, mas principalmente no esôfago, cólon e cólon sigmóide ou intestino delgado. A destruição dos neurônios ganglionares parece desempenhar um papel importante nas alterações no esôfago e no transporte intestinal e hipertrofia muscular e, finalmente, na expansão e atonia desses órgãos, denominados megaesôfago e megacólon, respectivamente (REY, 2011; NEVES *et al.*, 2012).

Alterações do sistema nervoso

Pode-se encontrar congestão e edema, com escassos focos hemorrágicos, discreta infiltração ao redor dos vasos sanguíneos de células inflamatórias e formação de um grande número de nódulos (granulomas) disseminados pelo cérebro, cerebelo e pedúnculos cerebrais. A destruição dessas células e a disseminação dos flagelados causam uma meningoencefalite difusa (REY, 2011; NEVES, *et al.*, 2012).

Lesões em outros órgãos

A linfadenopatia e o aumento do baço e fígado devem-se à reação imunológica sistêmica e correlacionam-se com a elevada parasitemia. Nos músculos esqueléticos, há ninhos parasitários com amastigotas, focos inflamatórios e edema difuso (SIMÕES *et al.*, 2018).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A fase aguda apresenta-se de modo sintomático ou assintomático, e geralmente é representada por miocardite difusa, além de eventuais pericardites, derrame pericárdico,

tamponamento cardíaco, cardiomegalia, insuficiência cardíaca congestiva e derrame pleural. Assim, as manifestações clínicas recorrentes são: rash cutâneo, exantema, hepatomegalia e esplenomegalia, febre recorrente e prolongada, edema de membros inferiores e face, fraqueza e dores musculares (BRASIL, 2010).

O sinal de Romaña é uma manifestação local decorrente da penetração do *Trypanosoma cruzi* na conjuntiva, sendo caracterizado por edema bpalpebral unilateral, congestão conjuntival, linfadenite-satélite, com linfonodos hipertrofiados e palpáveis. No ponto de contágio da pele, ocorre o chagoma de inoculação, com inflamação aguda local na derme e hipoderme (NEVES *et al.*, 2016). Exibe-se como uma região avermelhada, endurecida, circundada por edema elástico e pode ficar ulcerado, geralmente ocorre em regiões corporais mais expostas (VERONESI, 1991).

É importante descrever que o aumento de volume dos linfonodos, principalmente os cervicais, axilares e inguinais é de aparecimento precoce e um dos sinais clínicos que perdura por mais tempo (VERONESI, 1991). Nessa fase, os problemas digestivos são caracterizados por diarreia, vômito e epigastralgia, somado a icterícia e manifestações digestivas hemorrágicas (BRASIL, 2010).

Os distúrbios neurológicos são raros e a meningoencefalite ocorre com mais frequência em jovens ou pacientes imunossuprimidos, tendendo à letalidade (VERONESI, 1991).

Na fase indeterminada, também denominada de latente, subclínica ou infecção inaparente em que o paciente se apresenta assintomático, de 10 a 30 anos, sendo a fase crônica assintomática. Essa fase é diferenciada em relação à intensidade das lesões, visto que a miocardite é muito discreta, observando-se, entretanto, intensa desnervação do sistema nervoso autônomo (NEVES *et al.*, 2016).

Na forma cardíaca, tem-se presença de arritmias, tromboembolismo e insuficiência cardíaca, progressiva ou fulminante, que podem ser apresentadas em simultaneidade ou em casos

isolados. Tais manifestações podem incluir palpitação, dor precordial difusa, a qual é pouco intensa e com duração variável, turgência jugular, hepatomegalia dolorosa e edema de membros inferiores. Ainda pode ser recorrente dispneia, dispneia paroxística noturna, tosse, tonturas, desmaios, desdobramento ou hipofonese de segunda bulha e sopro sistólico (BRASIL 2010).

A forma digestiva caracteriza-se pelo aparecimento do megaesôfago e megacólon, evidenciado pela falta de coordenação motora, com o aparecimento de aperistalse e discinesia (NEVES *et al.*, 2016). Os fatores que minuciam o megaesôfago variam de disfagia, epigastralgia, dor retroesternal, regurgitação, soluços, odinofagia, ptialismo, esofagite, fístulas esofágicas, até problemas pulmonares decorrentes de refluxo gastroesofágico (BRASIL, 2010). Por outro lado, no megacólon, que é designado como dilatação do cólon, especificamente sigmoide e reto, tem-se constipação intestinal, distensão abdominal, agravo de desnutrição, problemas com perfuração e obstrução que são as complicações mais graves (NEVES *et al.*, 2016).

A forma associada é a cardiodigestiva, apresentando manifestações clínicas das formas cardíaca e digestiva, respectivamente (BRASIL, 2010). Por ultimo, a forma congênita afeta o recém-nascido em relação ao baixo peso, prematuridade, hepatomegalia e esplenomegalia. Somado a isso, pode ter casos de icterícia, convulsões desencadeadas por eventos hipoglicêmicos, além de equimoses. A letalidade é encontrada pela clínica de meningoencefalite (BRASIL, 2010).

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar a DC, consoante o Brasil (2017), deve-se ter por base três critérios, os quais incluem analisar os sintomas do paciente, antecedentes epidemiológicos e os métodos diagnósticos para confirmar a suspeita.

No diagnóstico clínico, o sinal de Romana e/ou chagoma de inoculação são os principais sinais, por serem os de porta de entrada, além de febre irregular ou até ausente, adenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia. As alterações cardíacas podem ser confirmadas por eletrocardiograma e os problemas digestivos comprovados por raio-X (NEVES *et al.*, 2016).

O perfil epidemiológico também deve ser analisado. Segundo Brasil (2018), fatores de risco envolvem ter residido e/ou residir em área com presença do vetor que é o transmissor da DC, histórico epidemiológico sugestivo de ocorrência da transmissão da doença ou com transmissão ativa do *Trypanosoma cruzi*; realização de transfusão sanguínea ou hemocomponentes; possuir familiares com a doença, principalmente se for filho de mãe com infecção comprovada.

Segundo os preceitos de Neves *et al.* (2016), utilizando o diagnóstico laboratorial, na fase aguda, tem-se alta parasitemia com presença de anticorpos inespecíficos e consequente formação de anticorpos específicos (IgM e IgG), sendo recomendado pesquisa direta e indireta do parasito. Na fase crônica, ocorre baixa parasitemia, anticorpos específicos (IgG) e é importante métodos sorológicos, ELISA, hemaglutinação indireta, e indiretos, como o xenodiagnóstico e hemocultura.

TRATAMENTO

Na terapêutica da DC, inclui-se o tratamento sintomático e etiológico. Dessa forma, o tratamento sintomático engloba as manifestações da fase aguda e da fase crônica da doença (VERONESI, 1991).

No tratamento da insuficiência cardíaca, destacam-se o uso de diuréticos, sendo que uma vez interrompida, prontamente reaparecem as manifestações de congestão passiva. Também são usados os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e betabloqueadores. Quanto ao tratamento das extrassístoles, a amiodarona se

mostrou o fármaco mais eficaz para esta arritmia. Já nas bradiarritmias, é feito o implante de marca-passo cardíaco artificial (BRASIL, 2018; VERONESI, 1991).

Nas formas digestivas, pode ser indicado tratamento conservador (dietas, laxativos, lavagens), medicamentoso para tratamento de megaesôfago chagásico com o uso de nifedipino na dose de 10 mg, por via sublingual, 30 minutos antes de cada refeição. E o dinitrato de isossorbida é recomendado na dose de 2,5 a 5 mg, por via sublingual, 15 minutos antes de cada refeição. Há o tratamento cirúrgico, dependendo do estágio da doença (BRASIL, 2018).

Por outro lado, é observado que o tratamento etiológico desde a descoberta da DC, até os dias atuais, foi alvo de diversos estudos na tentativa de encontrar um tratamento específico para a doença, nos quais diversos medicamentos foram testados. Porém, nenhum conseguiu suprimir a infecção pelo *T. cruzi* e promover uma cura definitiva em todos os pacientes (NEVES *et al.*, 2016). Assim, o benzonidazol e o nifurtimox são atualmente recomendados tanto na fase crônica quanto aguda da doença, sendo que o benzonidazol apresenta taxas de cura menores durante a fase crônica, de acordo com uma metanálise de Pérez-Molina e Molina (2018). O benzonidazol é mais utilizado no contexto brasileiro, sendo o nifurtimox utilizado, principalmente, quando há intolerância ao benzonidazol (BRASIL, 2018; DIAS *et al.*, 2016).

Diante disso, segundo o Brasil (2018), quanto aos fármacos e forma de administração em adultos, o benzonidazol é usado na dose de 5 mg/kg/dia, em uma a três doses, por 60 dias, com dose máxima de 300mg. Em crianças, que têm melhor tolerância, a dose utilizada é de 5 a 10 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas diárias, por 60 dias. Já o nifurtimox é disponível em comprimidos de 120 mg. É utilizado na dose de 10 mg/kg/dia em adultos e 15 mg/kg/dia em crianças (BRASIL, 2018).

Entre efeitos adversos do benzonidazol, destacam-se os eventos dermatológicos (como *rash* cutâneo), intolerância gastrointestinal e parestesias.

Com menor frequência, foram observados artralguas e depressão da medula óssea, com neutropenia. Bem como, o nifurtimox possui frequência maior de eventos adversos, os mais comuns são intolerância gastrointestinal, eventos reumatológicos (artralguas) e acometimento dermatológico (BRASIL, 2018; KRATZ *et al.*, 2018).

PREVENÇÃO

A profilaxia da DC é considerada um desafio, haja vista a necessidade de uma educação ambiental e sanitária eficaz à população de risco. Assim, a prevenção baseia-se principalmente no combate ao barbeiro, que comumente invade as casas pela

destruição do seu habitat natural. Por isso, há grande necessidade de melhoria da condição das moradias para evitar que esses insetos façam colônias dentro das residências. Além da grande importância da manutenção da limpeza da casa, do quintal e arredores, sem acúmulos de lixo. Em áreas onde os insetos possam entrar nas casas voando pelas aberturas ou frestas, é recomendado usar mosquiteiros ou telas metálicas. Também são importantes as medidas de proteção individual (repelentes, roupas de mangas longas) durante a realização de atividades noturnas (caçadas, pesca ou pernoite) em áreas de mata. Outra medida preventiva, é consumir alimentos de origem vegetal, preferencialmente pasteurizados (BRASIL, 2018; NEVES *et al.*, 2016).

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças Infecciosas e Parasitárias - Guia de Bolso. Brasília - DF, 2010, 8ª ed. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_gui_bolso.pdf.
- BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas, Ministério da Saúde, 2018. Disponível em <http://conitec.gov.br/>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>. Acessado em: 15/02/2021.
- BRITO JS *et al.* Doença de Chagas: Aspectos Fisiopatológicos e Históricos. Revista Atenas Higeia, 2019; 1 (2): 54-60.
- CAMPOS FA *et al.* Estudo Comparativo da Doença Coronariana Microvascular Causada por Doença de Chagas e por Outras Etiologias. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2020; 115 (6):1094-1101.
- DIAS JCP *et al.* 2nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2016; 49 (1): 3-60.
- FABBRO *et al.* Trypanocide treatment of women infected with Trypanosoma cruzi and its effect on preventing congenital Chagas. PLOS Neglected Tropical Diseases, 2014; 8 (11): e3312.
- GARCIA L, DUARTE E. A contribuição do Consenso brasileiro em doença de Chagas no contexto epidemiológico nacional. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 2016; 25:5-6.
- KRATZ JM *et al.* Clinical and pharmacological profile of benznidazole for treatment of Chagas disease. Expert Review of Clinical Pharmacology, 11(10), 943-957, 2018.
- LIDANI KCF, *et al.* Clinical and epidemiological aspects of chronic Chagas disease from Southern Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2020; 53.
- MEIS J, CASTRO RSS. Manual para diagnóstico em doença de Chagas para microscopistas de base no estado do Pará. Rio de Janeiro, 2017, 1ª ed. Disponível em <http://chagas.fiocruz.br/wp-content/uploads/2018/08/02-Manual-de-Chagas-Diagramado.pdf>.
- MOSCATELLI G *et al.* Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2015; v. 110, n. 4, p. 507-9.
- NEVES DP *et al.* Parasitologia Humana, 13ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2016; 559p.
- NGUYEN T, WASEEM M. Doença de Chagas. In: National Library of Medicine. 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459272/?report=printable>.
- OMS. Organização Mundial da Saúde. Doença de Chagas na América Latina: uma análise epidemiológica baseada em estimativas de 2010. Weekly Epidemiological Record. 2015 Feb;90 (6):33-44.
- PEREZ-MOLINA JA MOLINA I. Doença de Chagas. Lanceta, 2018; 391:82-94.
- REY L. As Bases da Parasitologia Médica. 3ª. ed. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2011.
- SANTOS EF *et al.* Acute Chagas disease in Brazil from 2001 to 2018: A nationwide spatiotemporal analysis. PLOS Neglected Tropical Diseases, 2020; 14 (8).
- SIMÕES MV *et al.* Cardiomiopatia da doença de Chagas. International Journal of Cardiovascular Sciences, 2018; 31 (2): 173-189.

SOUZA DSM, POVOA RMS. Aspectos Epidemiológicos e Clínicos da Doença de Chagas Aguda no Brasil e na América Latina. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2016; 26 (4):222-9.

VERONESI R. Doenças infecciosas e parasitárias. São Paulo: Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 1991, 8ª ed; 33 (4): 286.

Capítulo 09

Enterobíase

Ilane Moreira Figueredo^{1*}

Ana Julia Morzelle²

Brenda Botelho Aiala Miranda³

Jessica Rayanni Martins Faria Goncalves⁴

Natalia Federle⁵

Thales Miranda Sales⁶

¹ Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) - Feira de Santana - BA.

² Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (FAG) - Cascavél-PR.

³ Universidade Federal de Viçosa (UFV) - Viçosa - MG.

⁴ Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN) - Mossoró -RN.

⁵ Centro Universitário de Maringá (UNICESUMAR) - Maringá-PR.

⁶ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) - Ouro Preto - MG.



INTRODUÇÃO

Desde a evolução dos hominídeos, o *Enterobius vermicularis*, pertencente aos nematóides, estabeleceu-se como um parasita intestinal patogênico estritamente humano, não compreendendo animais domésticos como reservatório (WENDT *et al.*, 2019). Segundo Wendt *et al.* (2019), a enterobíase é uma infecção benigna, uma vez que, aproximadamente 40% dos indivíduos infectados são assintomáticos. Contudo, ainda assim, permanece entre as infecções parasitárias intestinais que representam uma causa significativa de morbidade e mortalidade em países endêmicos (FARIA *et al.*, 2017). Nesse contexto, as enteroparasitoses mantêm-se como um problema sanitário no Brasil, uma vez que as infecções parasitárias intestinais persistem, mesmo que em menor frequência, devido às melhores condições sanitárias (NUNES, ROCHA, 2019).

Embora o enteróbio apresente variações na fisionomia entre machos e fêmeas, há características comuns aos dois sexos: são pequenos, filiformes e brancos. O macho mede cerca de 4 mm e tem a cauda recurvada sobre o ventre, já a fêmea mede cerca de 10 mm e apresenta a cauda filiada juntamente com dois úteros. A morfologia do ovo apresenta o aspecto da letra “D” por possuir um lado convexo e o outro levemente achatado, além de seu exterior apresentar uma substância que permite a aderência a outros ovos e substratos (NEVES *et al.*, 2016).

Para Forero *et al.* (2019), a enterobíase tem como fatores predisponentes baixas condições socioeconômicas e hábitos de higiene deficitários, frequentes em países em desenvolvimento. Embora o *E. vermicularis* seja encontrado em países tropicais, é mais comum em climas temperados e frios, assim como em países desenvolvidos, entretanto o aperfeiçoamento dos processos de saneamento promoveu melhorias nos níveis de saúde pública e

educação sanitária em muitos territórios, diminuindo expressivamente a prevalência deste parasita. Contudo, os países de baixa renda com menor IDH tiveram maior prevalência de enterobíase, quando comparados aos países de alta renda com IDH elevado (TAGHIPOUR *et al.*, 2020).

A transmissão de *E. vermicularis* ocorre, geralmente, através do contato direto entre pessoas infectadas e não infectadas, ingestão e inalação dos ovos (TAGHIPOUR *et al.*, 2020). Posto que os vermes adultos apresentam curto tempo de vida, a infecção é autolimitada caso não ocorra autoinfecção (WENDT *et al.*, 2019).

EPIDEMIOLOGIA

A enterobíase é uma das helmintíases mais comuns na infância, sendo mais incidente entre a idade escolar e em ambientes populosos, como asilos. Assim ela geralmente infecta mais de um membro da família, sendo espalhada apenas por contato humano. esse parasita não tende a provocar casos graves ou óbito, mas geralmente causa irritabilidade por conta do prurido, podendo levar a baixo rendimento escolar. (TRUSCOTT *et al.*, 2017).

Os fatores de risco para enterobíase costumam incluir, pessoas de 5 a 14 anos, que vivem em um clima temperado e tem convívio com muitas pessoas. Alguns dos fatores responsáveis por essa fácil transmissão é o fato da fêmea eliminar uma grande quantidade de ovos que se tornam infectantes em poucas horas, sendo que esses ovos resistem até três semanas. Além disso, essa é uma doença tratada mais frequentemente pela atenção primária de saúde (JILL, PETER, 2015).

A doença pode ser transmitida por várias formas diferentes: direta, indireta, heteroinfecção, retroinfecção e autoinfecção interna. A forma direta (ou autoinfecção externa) é caracterizada pela

transmissão dos ovos do ânus para a cavidade oral por meio das mãos e é realizada por grupos da população que tem precários hábitos higiênicos. Já a transmissão indireta é caracterizada pela contaminação dos alimentos pelas mãos sujas e ingestão dos ovos ou inalação dos ovos pelo mesmo hospedeiro que os eliminou. A heteroinfecção é definida pela ingestão ou inalação dos ovos por um hospedeiro que não estava previamente infectado. A reinfestação é quando as larvas migram do ânus para regiões superiores do intestino grosso, transformando-se em vermes adultos. Por fim, a autoinfecção interna é um processo raro e não aceito por todos, onde há eclosão das larvas ainda na mucosa retal e depois migram para o ceco, onde se tornam adultas (BRASIL, 2010). Esse nematódeo é parasita exclusivo do homem (FOCACCIA, VERONESI, 2015).

FISIOPATOLOGIA

O *Enterobius vermicularis* apresenta um ciclo biológico simples que ocupa o lúmen gastrointestinal (WENDT *et al.*, 2019). Após a ingestão ou inalação dos ovos (forma mais comum de transmissão), as larvas eclodem no intestino delgado. Logo após, ocorre a migração das larvas para a região do ceco no intestino grosso, onde transformam-se em vermes adultos e copulam. Depois da cópula, os machos morrem e são eliminados juntamente com as fezes do hospedeiro. Já as fêmeas, tem uma vida útil geral de cerca de 100 dias, alcançando a mucosa anal por meio de migração ativa predominantemente à noite, quando a temperatura do corpo do hospedeiro é baixa. O intervalo de tempo entre a ingestão dos ovos e a oviposição pela fêmea adulta é, em média, de 4 semanas (TRUSCOTT *et al.*, 2017). Ocorre então a postura dos ovos nas regiões anal e perianal, e em cerca de 6 horas, esses ovos se tornam infectantes.

O sintoma característico desta parasitose é o intenso prurido anal, que é causado pela presença do verme que irrita a região perianal. Como consequência deste sintoma, as crianças, em

particular, tendem a tentar aliviar o prurido com o ato de coçar a região perianal. Dessa forma, os ovos podem ficar aderidos ao leito ungueal, cair nas roupas íntimas, no chão e também misturar-se à poeira do ambiente e, assim, iniciar um novo ciclo (TAVARES, MARINHO, 2015). Os ovos podem resistir até 3 semanas no meio ambiente (NEVES *et al.*, 2016).

Em meninas, pode haver migração do verme para a região genital: vulva, uretra, vagina e região peritoneal. Assim, também podem causar prurido vulvar, corrimento vaginal e estimulação erótica (SBP, 2020). Geralmente, os casos de enterobiose evoluem de forma benigna, porém há casos de vermes adultos fora do trato gastrointestinal (lesões ectópicas) que causaram complicações, como doença inflamatória pélvica (DIP), granulomas e peritonite pélvica crônica. A relação de enterobiose com apendicite aguda ainda é debatida, sendo frágeis as evidências (NEVES *et al.*, 2016).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos infectados são assintomáticos ou apresentam manifestações clínicas leves (FOCACCIA, VERONESI, 2015; BRASIL, 2010). A principal queixa é o intenso prurido anal, principalmente à noite, devido à ativação dos enteróbios pelo calor do corpo acamado (NEVES *et al.*, 2016).

Tendo como sintomas associados: insônia, bruxismo e alterações neurocomportamentais, especialmente, irritabilidade (FORERO *et al.*, 2019; NEVES, *et al.* 2016). Secundário ao prurido, ainda podem ter infecções anais e perianais devido ao ato persistente de coçar o próprio ânus (Ministério da Saúde, 2010). Outros sintomas apresentados são: náuseas, vômitos, cólica abdominal, tenesmo e puxo (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2020).

Além das manifestações clínicas mais comuns, foram descritos padrões de infecção extra-intestinal (WENDT *et al.*, 2019). Tais padrões podem ser

justificados pela migração ectópica de ovos e larvas, a qual pode provocar apendicite crônica, hepatite, peritonite, lesões ulcerativas no intestino delgado e no grosso, favorecendo erros em diagnósticos (TAGHIPOUR *et al.*, 2020; NELSON *et al.*, 2018). No sexo feminino, pode causar prurido vulvar, corrimento vaginal, estimulação erótica e complicações anexiais como salpingite e DIP (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2020; NELSON *et al.*, 2018).

DIAGNÓSTICO

O principal dado clínico para diagnóstico de enterobíase é a história de prurido anal (FOCACCIA e VERONESI, 2015). Para complementar a anamnese, deve-se pesquisar outras queixas e a história epidemiológica como sintomatologia sugestiva de enterobíase em outros contactantes. Tem como diagnósticos diferenciais as vulvovaginites e as doenças do aparelho digestivo (NEVES *et al.*, 2016).

A confirmação diagnóstica é pela identificação de ovos ou parasitas (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2020). Sendo confirmado por: procura de vermes na região perianal duas a três horas após o infectado dormir e/ou método de Graham (fita gomada) (FOCACCIA e VERONESI, 2015; BRASIL, 2010). O teste da fita gomada consiste em pressionar uma fita adesiva contra a região perianal para coletar ovos de verme pela manhã, ao acordar, antes de fazer qualquer higiene local. Após a coleta, é realizada a leitura em microscópio (NEVES *et al.*, 2016). Também pode ser feita a análise das unhas das pessoas infectadas, por microscopia (BRASIL, 2010).

O exame parasitológico de fezes resulta positivo em apenas 5% dos casos, devido aos ovos e vermes serem escassos nas fezes (FOCACCIA e VERONESI, 2015). A eosinofilia não é um achado comum por não ter invasão tecidual (NELSON *et al.*, 2018).

TRATAMENTO

O tratamento é realizado através de terapia medicamentosa anti-helmíntica. Na primeira linha de tratamento, são administradas as medicações: albendazol, autorizado para o uso de 400 mg em maiores de 2 anos, com peso maior que 10 quilos, por via oral, em dose única e repetição da dose depois de 2 semanas. Tem boa tolerância, entretanto, pode ocasionar sintomas abdominais, teratogenicidade e hepatotoxicidade. Outra opção é o uso de mebendazol, aprovado para o uso em maiores de 2 anos, na dose única de 100 a 200mg, via oral, e repetição após 2 semanas. Pode, também, causar algumas reações como sintomas abdominais ocasionais (náusea, vômito, diarreia e flatulência). Ambas medicações, em infecções agudas, têm taxas de sucesso na eliminação da enterobíase de 90 a 100% (SBP, 2020; WENDT *et al.*, 2019).

Quanto aos medicamentos de segunda linha, entre eles estão: pamoato de pirantel, aprovado para uso a partir dos 7 meses, 10 mg/kg, na dose máxima de 1g, via oral, uma vez ao dia, por 3 dias; e a nitazoxanida, 7,5 mg/kg/dose, na dose máxima de 500mg, duas vezes ao dia, por 3 dias. Qualquer medicação deve ser repetida após 14 dias. Em suma, essa repetição é administrada a fim de eliminar os ovos que não foram mortos na primeira dose do tratamento e evitar reinfeções (SBP, 2020; WENDT *et al.*, 2019; FERNANDES *et al.*, 2012).

A ivermectina também pode ser usada como medicação, geralmente, quando há contaminação urogenital e/ou extra intestinal, para pessoas com mais de 15 kg, em dose única, de 200 ug/kg, via oral e repetição após 14 dias (WENDT *et al.*, 2019; NEVES *et al.*, 2016).

Deve ser dada maior atenção para pacientes que moram com a família e pacientes institucionalizados, uma vez que a enterobíase é uma doença facilmente transmissível, e devido a isso, é necessário também tratar, profilaticamente, as pessoas que convivem no mesmo local que o paciente contaminado (NEVES *et al.*, 2016). Ademais, quando mais de uma pessoa está

infectada ou ocorrem várias infecções reiteradas com sintomas, é recomendado o tratamento de todos os contactantes ao mesmo tempo (SBP, 2020).

Para a cura, é preciso que tanto os vermes adultos, quanto os ovos, tenham sido eliminados, para determinar que o tratamento foi efetivo. Para realizar esta constatação, 8 dias após o tratamento é necessário fazer swab anal (método de Grahamou), durante 7 dias seguidos (NEVES *et al.*, 2016; TAVARES e MARINHO, 2015).

PREVENÇÃO

A enterobíase, para que não seja transmitida, necessita de medidas profiláticas de higiene, a fim de

que os ovos que são deixados no ânus do contaminado, não sejam espalhados e transmitidos às pessoas que convivem no mesmo ambiente. Dentre as medidas profiláticas para o enterobius estão: tomar banho diariamente, evitar coçar a região anal e levar à boca, lavar as mãos frequentemente após coçar o ânus, após usar o banheiro e antes das refeições, lavar roupas, lençóis de cama e toalhas diariamente, nunca estender os lençóis, pois esse ato pode espalhar os ovos pelo local, cortar sempre as unhas bem curtas, para que não fiquem ovos do verme acumulados, evitar também a onicofagia, conservar os sanitários e ambientes frequentados pelo contaminado limpos e usar o aspirador de pó e desinfetantes a base de cloro para limpeza (CURRENT, 2020; TAVARES e MARINHO, 2015; BRASIL, 2010).

REFERÊNCIAS

- CURRENT. Medical Diagnosis and Treatment. 59ªed. United States of America. McGraw- Hill Education, 2020; 1560p.
- FARIA CP *et al.* Geospatial distribution of intestinal parasitic infections in Rio de Janeiro (Brazil) and its association with social determinants. PLOS Neglected Tropical Diseases, 2017; 11 (3): e0005445.
- FERNANDES *et al.* Protocolo de parasitoses intestinais. Acta Pediátrica Portuguesa. Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2012; 39p.
- FOCACCIA R, VERONESI R. Tratado de Infectologia. 5ª ed. São Paulo: Atheneu, 2015; 2380p.
- FORERO JCG *et al.* Prevalencia y variables asociadas a la transmisión de *Enterobius vermicularis* en niños en edad preescolar y escolar en dos municipios de Cundinamarca, Colombia. Revista Editorial Neogranadina Med, 2019; 27 (1): 17-27.
- JILL EW, PETER J. Hotez, Worm Infections in Children, Pediatrics in Review, 2015; 36 (8):341-354.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010 Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
- NELSON. Tratado de Pediatria. 20ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018; 3896 p.
- NEVES DP *et al.* Parasitologia Humana, 13ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2016; 559p.
- NUNES MO, ROCHA TJM. Fatores condicionantes para a ocorrência de parasitoses entéricas de adolescentes - Centro Universitário Cesmac (CESMAC), Journal of Health & Biological Sciences, 2019; 7 (3):265-270.
- SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. Guia prático de atualização: Parasitoses intestinais: diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: SBP, 2020.
- TAGHIPOUR A *et al.* The neglected role of *Enterobius vermicularis* in appendicitis: A systematic review and metaanalysis. PLoS ONE, 2020; 15 (4): e0232143.
- TAVARES W e MARINO LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 4ªed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015; 366p.
- TRUSCOTT J, *et al.* Recognizing common parasitic infestations. Journal of the American Academy of Physician Assistants, 2017; 30 (5):1-6.
- WENDT S, *et al.* The diagnosis and treatment of pinworm infection. Dtsch Arztebl. Int, 2019; 116: 213–9.

Capítulo 10

Esporotricose

Nathalia Di Mase Salgado^{1*}

Alice Crespo Brito²

Isadora Valeriano de Paula³

Letícia Farias Oliveira⁴

Marcela Chiriano⁵

Thales Miranda Sales⁶

¹ Centro Universitário das Américas (FAM) – São Paulo-SP.

² Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC) – Colatina-ES.

³ Centro Universitário de Caratinga (UNEC) – Caratinga- MG.

⁴ Centro Universitário Uninovafapi (UNINOVAFAPI) – Teresina-PI.

⁵ Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE) – Jaú-SP.

⁶ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) – Ouro Preto- MG.

*E-mail: nat.di.mase@gmail.com



INTRODUÇÃO

Os fungos são seres que vivem espalhados por diversos ambientes (água, solo, vegetais). Embora seja estimado a existência de mais de 250 mil espécies, apenas 150 foram catalogadas como patogênicas aos seres humanos (BRASIL, 2013).

O *Sporothrix schenckii* (gênero *Sporothrix*) é fungo sapróbio que está presente na natureza, vivendo nas vegetações ou no solo, sendo classificado como dimórfico pela capacidade de apresentar-se sob duas formas em seu ciclo evolutivo: a forma micelial (hifas), presente nos componentes do ambiente, onde encontra-se nas temperaturas entre 25 a 30°C. Na temperatura de 37°C, assume a forma de levedura, composta por uma complexa gama de espécies de interesse clínico, tais como: *S. brasiliensis*, *S. schenckii* (stricto), *S. globosa*, *S. luriei*, *S. mexicana*, entre outras. Evidências científicas apontam para uma maior virulência na espécie do *S. brasiliensis* (COVISA, 2020; FOCACCIA e VERONESI, 2015; SIZAR e TALATI, 2020).

A esporotricose é a principal micose subcutânea que acomete países tropicais, dentre eles, o Brasil (FALCÃO *et al.*, 2019). É uma infecção de caráter subagudo ou crônico, caracterizada por lesões polimórficas da pele e tecido subcutâneo, as quais podem acometer o tecido linfático subjacente (AZULAY e AZULAY, 2017). A disseminação do fungo para outros órgãos (ossos, olhos, pulmões e sistema nervoso central) é raríssima (MURRAY *et al.*, 2014) e acomete mais pacientes imunossuprimidos, como etilistas e HIV positivos (FALCÃO *et al.*, 2019).

A transmissão clássica ocorre por meio da inoculação traumática dos fungos existentes em plantas e solo por meio de uma fonte infectante (farpas ou espinhos, por exemplo). Entretanto, nos últimos anos, a transmissão zoonótica por meio de mordedura ou arranhadura de animais contaminados (principalmente gatos), tem sido notória (FALCÃO *et al.*, 2019; LIMA *et al.*, 2019).

A esporotricose revela-se de diversas formas clínicas: cutâneas (cutânea fixa, linfocutânea e cutânea disseminada) e extra cutâneas (pulmonar primária, ocular, articular e ósseo) e a sistêmica. As formas cutâneas (linfocutânea e a cutânea fixa) são as mais comuns no cenário clínico. Vale ressaltar que a apresentação clínica depende da virulência do patógeno, da condição imunológica do hospedeiro e da forma de infecção (LIMA *et al.*, 2019).

EPIDEMIOLOGIA

Nas últimas décadas, percebeu-se um crescente número de casos de esporotricose não somente no Brasil, bem como no mundo. O aumento dos casos se deve ao fato de que às afecções fúngicas, são disponibilizados menos recursos, investimentos e iniciativas públicas quando comparadas às demais doenças, fato que resulta no surgimento despercebido de epidemias desta classe (GREMIÃO *et al.*, 2020).

No passado, acreditava-se que tal enfermidade era causada por uma única espécie, a *Sporothrix schenckii*. Atualmente é sabido que o gênero *Sporothrix* abrange diversas espécies, sendo a *S. brasiliensis*, *S. globosa* e *S. schenckii* as de maior notabilidade clínica (TOMAZI, 2018; OROFINO-COSTA *et al.*, 2017).

A esporotricose tem um padrão mundial de disseminação. Todavia, em cada região, há prevalência de um agente infeccioso específico. Não é comum a concomitância equânime da doença por patógenos divergentes, uma vez que as espécies possuem um elevado nível de endemismo (LOPES-BEZERRA *et al.*, 2018). Nesse ínterim, a espécie *S. globosa* é majoritária no cenário asiático, ao passo que a *S. schenckii* predomina na África do Sul, nas Américas e na Austrália e, mais recentemente, a espécie *S. brasiliensis* predomina o endemismo no sul e sudeste nacionais (OROFINO-COSTA *et al.*, 2017).

Atualmente, estabeleceu-se um padrão entre as epidemias e suas respectivas regiões, no qual o fator climático foi crucial para a distribuição em larga escala dessa doença. Áreas com elevada umidade ambiental foram descritas como mais propensas à propagação da esporotricose, uma vez que a difusão do fungo se torna facilitada nesses meios (BENVEGNÚ *et al.*, 2020). Um exemplo disso são os números elevados de casos, sobretudo, na América Latina, Índia, África do Sul e Japão, locais cujos climas são predominantemente tropical, subtropical e temperado (LIMA *et al.*, 2019).

O perfil epidemiológico daqueles acometidos pela esporotricose é muito extenso, uma vez que se relaciona primordialmente à ocupação, estilo de vida e práticas de lazer dos indivíduos inseridos em diferentes culturas (LIMA *et al.*, 2019). No entanto, mundialmente, percebe-se que pessoas do sexo masculino são mais afetadas que as do sexo feminino, devido tanto ao caráter ocupacional, quanto a questões genéticas relacionadas ao cromossomo X (BROOKS *et al.*, 2014).

Os primeiros casos da doença de pele no Brasil foram registrados em 1907. Todavia, somente nas últimas duas décadas, o país foi palco para um número expressivo de casos, em humanos e em animais, principalmente nas regiões sul e sudeste nacionais (LIMA *et al.*, 2019). Os eventos entre 1998 e 2017 ocorreram majoritariamente no Rio de Janeiro e arredores e as características demográficas foram imprescindíveis na propagação dos casos, como a disparidade de renda da população, o déficit sanitário presente em diversos bairros, o desemprego e a falta de acesso adequado à saúde (GREMIÃO *et al.*, 2020). Em virtude disso, com início em 2013, a esporotricose passou a ser um agravo de notificação compulsória no Rio de Janeiro. Os outros estados não possuem tal obrigação, o que dificulta ações públicas de controle à doença (OROFINO-COSTA *et al.*, 2017; GREMIÃO *et al.*, 2020).

Ações de controle como o tratamento adequado de animais enfermos, castração dos que vivem em ruas e cremação dos que não sobrevivem (pois enterrá-los pode favorecer a perpetuação do ciclo da

doença), são eficazes para frear a disseminação da esporotricose (OROFINO-COSTA *et al.*, 2017). Quanto à propagação entre seres humanos, ações educacionais a indivíduos da área da saúde e à população geral, tratamento gratuito a fim de ter uma maior adesão e melhorias sanitárias em bairros endêmicos, seriam atuações eficientes para conter a transmissão (LIMA *et al.*, 2019).

FISIOPATOLOGIA

Causador da micose subcutânea, o *S. schenckii* normalmente é inoculado na pele ou tecido subcutâneo por um traumatismo com material contaminado, podendo, em casos mais raros, inalar propágulos do fungo dando origem à forma sistêmica da esporotricose. A esporotricose é considerada uma doença saproozoonose e antropozoonose que pode infectar tanto animais, quanto humanos. Em humano, geralmente é uma infecção benigna e se limita aos tecidos cutâneos e subcutâneos de curso subagudo à crônico (ROSSATO, 2017; COVISA, 2020; MURRAY, *et al.*, 2014).

Morris (2002) e Tabora *et al.* (2008) associaram o fator de virulência do fungo à capacidade de produção de melanina, que corrobora para a redução da resposta de defesa dos fagócitos frente à capacidade que esta produção de melanina tem de remover os radicais oxidativos destas células (ROSSATO, 2017).

A variação da composição da parede celular, juntamente com a presença de moléculas antigênicas, está relacionada com seu dimorfismo, ácido sialítico, termotolerância, adesinas, enzimas extracelulares e secreção de fatores tóxicos por vesículas extracelulares (ROSSATO, 2017; MURRAY *et al.*, 2014).

A adesina, glicoproteína 70 kDa (GP70), expressa na superfície do fungo, auxilia sua invasão, na qual é facilitada por componentes da parede celular, corroborando para a adesão da matriz extracelular às proteínas presentes na superfície

endotelial. Estão também relacionadas com a patogenicidade da doença, a sua capacidade de hidrolisar colágeno e elastina. Durante a fagocitose, o fungo utiliza-se do peróxido de ergosterol para evitar as espécies reativas de oxigênio (ROSSATO, 2017; SIZAR, TALATI, 2020).

A transmissibilidade de fungos dimórficos se dá através da forma miceliana presente na natureza e não da forma leveduriforme. Porém, nos casos de transmissibilidade gato/homem (zoonose), fugindo do pressuposto de um fungo dimórfico típico, a transmissibilidade passa a ser na forma de leveduras. Após a inoculação, o período de incubação da esporotricose pode variar em média de 3 semanas, podendo se estender até 6 meses (MURRAY *et al.*, 2014; COVISA, 2020).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Inicialmente, a lesão é observada nos membros, mas pode surgir em qualquer local do corpo. Em aproximadamente 75% dos casos, a lesão inicial desenvolve-se em forma de nódulo granulomatoso que pode evoluir para lesão necrótica ou ulcerativa, ou seja, a maioria dos casos são linfocutâneos. Os vasos linfáticos de drenagem tornam-se espessos e semelhantes a uma corda durante esse período, e são observados vários nódulos subcutâneos e abscessos (ZAITZ *et al.*, 2017).

Um nódulo não linfático solitário, limitado e menos progressivo, consiste na esporotricose fixa. Como a imunidade limita a propagação local da infecção, a lesão fixa é mais comum em áreas endêmicas, como no México, onde há nível elevado de exposição e imunidade na população (ZAITZ *et al.*, 2017).

Em pacientes debilitados pode haver disseminação, mas em geral, ocorre pouco comprometimento sistêmico associado a essas lesões. Esporotricose pulmonar primária ocorre em raras ocasiões em consequência da inalação de conídios, manifestação que imita a tuberculose cavitária

crônica e tende a ocorrer em pacientes com comprometimento da imunidade celular (ZAITZ *et al.*, 2017).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da esporotricose se dá através da história clínica, do exame físico, do exame citopatológico da secreção e do aspirado por agulha fina, do exame histopatológico da pele acometida e da cultura fúngica (TOMAZI *et al.*, 2018).

Coleta de material

O teste padrão de referência para o diagnóstico do fungo *S. schenckii*, é o isolamento em meio de cultivo, a partir de material biológico obtido do local da lesão por aspiração, por meio de “swab” ou biópsia (TOMAZI *et al.*, 2018).

Diagnóstico convencional

Através do exame direto corado com Gram, Giemsa, Panótipo ou Azul de Metileno, é possível visualizar blastoconídios da fase leveduriforme fúngica, embora em humanos e em lesões não ulceradas, as leveduras sejam pouco ou não encontradas (TOMAZI *et al.*, 2018).

Para o diagnóstico definitivo, é fundamental o cultivo micológico. Em placas de Petri ou tubos de ensaio contendo um dos meios como Sabouraud, Sabouraud com cloranfenicol ou Sabouraud com cloranfenicol e cicloheximida, são semeados o material biológico e incubados por uma média de 15 dias em temperaturas de 25°C e 37°C. Por meio desse processo, é possível visualizar a característica dimórfica do agente e analisá-lo macro e micromorfológicamente (TOMAZI *et al.*, 2018). O crescimento do fungo a 35° C e a sua conversão à forma de levedura, confirmam a identificação (ZAITZ *et al.*, 2017).

No soro de pacientes infectados, podem ser detectados títulos altos de anticorpos aglutinantes para suspensões de células leveduriformes, ou para partículas de látex recobertas com antígeno. Entretanto, geralmente, esses testes não são úteis, pois no início do curso da doença, os títulos elevados não ocorrem. Além disso, resultados falsos positivos podem ocorrer em indivíduos não infectados ou previamente expostos (ZAITZ C *et al.*, 2017).

TRATAMENTO

A conduta terapêutica da esporotricose varia com a forma clínica (localizada ou disseminada), com o estado imunológico do paciente e com a espécie do patógeno identificada, além de fatores como o custo do tratamento e a via de administração (OROFINO-COSTA *et al.*, 2017; ROSSATO, 2017).

As drogas atualmente utilizadas no Brasil são o itraconazol, o iodeto de potássio (KI), a anfotericina B e a terbinafina, e o tempo para tratamento varia de 3 a 6 meses, podendo ser prolongado em pacientes imunodeprimidos ou que manifestam a forma disseminada da esporotricose (LIMA *et al.*, 2019; OROFINO-COSTA *et al.*, 2017).

A primeira escolha terapêutica é o itraconazol, uma droga fungistática que apresenta maior eficácia, segurança e facilidade de administração. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese de ergosterol da parede celular do *S. schenckii*. Apesar de sua segurança, interage com muitos medicamentos devido ao seu metabolismo depender do CYP 3A4, podendo ter sua concentração sérica alterada, ou mesmo alterar a concentração de outros medicamentos que também dependem desse citocromo, e não é recomendado para as manifestações disseminadas e para casos de seps. Além disso, é um medicamento caro comparado ao iodeto de potássio (AZULAY *et al.*, 2017; LIMA *et al.*, 2019).

O itraconazol está disponível em cápsulas de 100mg e possui uma maior absorção com alimentos

e pH gástrico baixo, devendo, portanto, ser administrado no momento da alimentação. A posologia depende da proporção da infecção, variando de 100 a 400 mg/dia e em crianças, 5mg/kg/dia. Nos casos de manifestações cutâneo-linfáticas e localizadas, a posologia varia de 100 a 200 mg/dia. Quando é observada uma resistência ao itraconazol, recomenda-se o uso de fluconazol 400 mg/dia, durante 3 a 6 meses. Os efeitos adversos consistem em cefaleias e distúrbios gastrointestinais. O uso é contraindicado para pacientes com doenças hepáticas e gestantes, visto que é um medicamento hepatotóxico, teratogênico e embriotóxico (OROFINO-COSTA *et al.*, 2017; AZULAY *et al.*, 2017; LIMA *et al.*, 2019).

O iodeto de potássio (KI) é eficaz e barato, sendo por isso bastante escolhido para tratar esporotricose, principalmente a manifestação linfocutânea. Apesar de seu mecanismo de ação ainda não ser totalmente compreendido, sabe-se que tem participação na resposta imune e na fagocitose de células do *S. schenckii*. Pode se apresentar em solução saturada, onde cada gota contém 0,07g, ou concentrada, com cada gota contendo 0,05g, e o seu uso deve se iniciar com doses menores, aumentando gradativamente até que a posologia ideal seja atingida. Deve ser administrado via oral, em doses de 2 a 4g diários, 3 vezes/dia, durante 4 a 8 semanas para adultos, e para crianças, 1 a 2g/dia, 3 vezes/dia, durante 2 a 3 meses. Os efeitos colaterais incluem gosto metálico, erupção acneiforme e náusea, além de efeito Wolff-Chaikoff e fenômeno de Jod-Basedow. Seu uso é contraindicado para gestantes, lactentes, pacientes com disfunção tireoidiana, insuficiência renal, alergia ao iodo e doenças autoimunes. Ademais, o uso do KI não é recomendado para pacientes imunossuprimidos ou que apresentam a forma disseminada ou sistêmica da doença (MURRAY *et al.*, 2014; AZULAY *et al.*, 2017; OROFINO-COSTA *et al.*, 2017).

A anfotericina B é um polieno macrolídeo e seu uso é recomendado para as manifestações sistêmicas graves e em casos onde o uso do itraconazol é contraindicado. Nos casos onde há risco de vida, deve

ser utilizada até a melhora do quadro clínico do paciente, sendo substituída por outro medicamento em seguida. Seu mecanismo de ação consiste na ligação ao ergosterol encontrado na membrana celular do *S. schenckii*, formando poros e alterando sua permeabilidade. A posologia recomendada é de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia, e pode ser utilizado por gestantes com manifestação grave da doença, visto que não é uma droga teratogênica (AZULAY *et al.*, 2017; OROFINO-COSTA *et al.*, 2017; LIMA *et al.*, 2019; KATZUNG, TREVOR, 2017).

Outra opção terapêutica é a terbinafina, que é uma alilamina sintética que atua impedindo a síntese do ergosterol por meio da inibição da enzima fúngica esqualeno epoxidase. É bastante empregada como alternativa ao itraconazol e ao KI para pacientes que possuem contraindicações ou que sejam intolerantes a esses medicamentos. Devido ao seu metabolismo, não apresenta interações medicamentosas importantes, sendo proveitoso para idosos e pacientes que fazem uso de outros medicamentos, como estatinas por via oral. A terbinafina é oferecida em comprimidos de 125 e 250 mg e a posologia recomendada é de 250 mg/dia, podendo chegar até 500 mg/dia em adultos. Os efeitos colaterais desse medicamento são raros e incluem dores de cabeça e desconforto gastrointestinal. É contraindicada em casos de pacientes com lúpus eritematoso e seus benefícios só foram comprovados para a forma cutânea da esporotricose (AZULAY *et al.*, 2017; OROFINO-COSTA *et al.*, 2017; KATZUNG, TREVOR, 2017).

A termoterapia é considerada eficaz e é utilizada quando o tratamento farmacológico é contraindicado. Esse tipo de tratamento é fundamentado na sensibilidade do *S. schenckii* a determinadas

temperaturas. A criocirurgia e a eletrocirurgia também podem ser utilizadas em alguns casos como terapias adjuvantes (MURRAY *et al.*, 2014; AZULAY *et al.*, 2017; LIMA *et al.*, 2019; OROFINO-COSTA *et al.*, 2017).

PREVENÇÃO

A prevenção da esporotricose consiste em ações voltadas para cessar as formas de transmissões clássica e zoonótica. Desse modo, as estratégias que devem ser utilizadas incluem a remoção do patógeno da natureza, cremando animais infectados para evitar a disseminação do patógeno no solo, além do tratamento e a castração de gatos contaminados (LIMA *et al.*, 2019).

Outras medidas importantes para evitar o aparecimento da doença, consistem na educação em saúde da população das regiões endêmicas, conscientizando sobre as formas de transmissão da esporotricose, a importância de tratar as zoonoses e o risco que algumas atividades, como a caça aos tatus, a mineração e atividades agrícolas podem representar como via de infecção de *S. schenckii* para o organismo humano. Além disso, a população deve ser esclarecida sobre a criação responsável de animais domésticos, visto que foi constatada uma alta taxa de abandono de animais infectados (LIMA *et al.*, 2019; OROFINO-COSTA *et al.*, 2017).

Ademais, segundo Lima *et al.*, (2019), um serviço de saneamento básico adequado é uma medida imprescindível para prevenir a propagação do *S. schenckii*, pois diminui a quantidade de roedores que poderiam atuar como vetores deste patógeno.

REFERÊNCIAS

- AZULAY, Rubem David. Dermatologia / Rubem David Azulay, David Rubem Azulay, Luna Azulay-Abulafia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- BENVEGNÚ AM, *et al.* Case series of sporotrichosis at a teaching hospital in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2020; 53: 1-4.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 8: Detecção e identificação de fungos de importância médica /Agência Nacional de Vigilância Sanitária– Brasília: Anvisa, 2013. Acessado em 05/02/2021.
- COVISA. Coordenadoria de Vigilância em Saúde. Vigilância e manejo clínico da esporotricose humana no município de São Paulo. Nota Técnica, 2020. Acessado em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1102196>.
- BROOKS GF *et al.* Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg. 26. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014; 874p.
- FALCÃO EMM *et al.* Hospitalizações e óbitos relacionados à esporotricose no Brasil (1992-2015). *Cadernos de Saúde Pública*, 2019; 35 (4): e00109218.
- FOCACCIA R, VERONESI R. Tratado de Infectologia. 5ª ed. São Paulo: Atheneu, 2015; 2380p.
- GREMIÃO IF *et al.* Geographic Expansion of Sporotrichosis, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, 2020; 26: 621-624.
- KATZUNG BG, TREVOR AJ. Farmacologia Básica e Clínica. 13 ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.
- LIMA RM *et al.* Esporotricose brasileira: desdobramentos de uma epidemia negligenciada. *Revista de Atenção Primária à Saúde*. 2019, 22 (2):405–422
- LOPES-BEZERRA LM *et al.* Sporotrichosis between 1898 and 2017: The evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. *Medical Mycology*, 2018, 56:126-143.
- MORRIS-JONES R. Sporothichosis. *Clinical Experimental Dermatology*, 2002, 2:427-431.
- MURRAY PR. Microbiologia médica/ Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaller. [tradução Andreza Martins]. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- OROFINO-COSTA R *et al.* Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *Anais Brasileiro de Dermatologia*, 2017, 92 (5): 606-20.
- ROSSATO, L. Sporothrix brasiliensis: aspectos imunológicos e virulência. 2017. 137f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.
- SIZAR O, TALATI R. Esporotricose. Bethesda: Editora StatPearls, 2020. Acessado em: 15/02/2021.

TABORDA CP *et al.* Melanin as a Virulence Factor of *Paracoccidioides Brasiliensis* and Other Dimorphic Pathogenic Fungi: A Minireview. *Mycopathologia*, 2008, 165 (4-5):331–339.

TOMAZI I, Caracterização de novas espécies de *Sporothrix*. Monografia (Título de Médica Veterinária) - Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, 2018; 30p.

TORIELLO C *et al.* Sporotrichosis in Mexico. *Revista Brasileira de Microbiologia*, 2021, 52:49–62.

ZAITZ *Cet al.* *Compêndio de Micologia Médica*. 2.ed. Guanabara Koogan, 2017. 421p.

Capítulo 11

Esquistossomose

Mariana Oshiro Marques¹
Adriany Melissa Pinto Fernandes²
Cintia Oselame de Mello³
Júlia Andrade Marques⁴
Rodrigo Sávio Oliveira Melo⁵
Danielle Soares Gardone^{6*}

¹ Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) – Cuiabá - MT.

² Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC) – Ilhéus - BA.

³ Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC) – Joaçaba – SC.

⁴ Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora – MG.

⁵ Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) – Recife – PE.

⁶ Universidade Federal de Viçosa (UFV) – Viçosa- MG.

*E-mail: dani.gardone@gmail.com



INTRODUÇÃO

Historicamente, os primeiros sinais da origem dos esquistossomas remontam as Bacias do Nilo na África e Yangtze na China, de mais de 2000 anos atrás. A partir desses pontos, auxiliada pelo desenvolvimento dos meios de transporte e grandes fluxos migratórios, as esquistossomoses conseguiram ocupar outros continentes (BRASIL, 2014; SIQUEIRA *et al.*, 2017). No Brasil, a esquistossomose principiou através do tráfico de escravos e, aqui, encontrou condições favoráveis à sua transmissão e disseminação. Na atualidade, o país ainda é uma das mais importantes áreas de infecção da doença no mundo (SOUZA *et al.*, 2011; VERONESI-FOCACCIA, 2015; SIQUEIRA *et al.*, 2017; LEITE *et al.*, 2020).

Atualmente, estão documentadas seis espécies de *Schistosoma*, no entanto, nas Américas do Sul e Central é possível encontrar apenas o *S. mansoni*, devido a inexistência de hospedeiros intermediários suscetíveis (caramujos). O *S. mansoni* é um trematódeo de sexos separados: a fêmea é grande e delgada, já o macho é robusto e possui em seu ventre o canal ginecóforo, para abrigar a fêmea (SOUZA *et al.*, 2011; BRASIL, 2014; VERONESI-FOCACCIA, 2015).

A esquistossomose, também é popularmente conhecida como “xistose”, “barriga d’água” e “doença dos caramujos”, visto que o ciclo de vida do esquistossoma ocorre em dois hospedeiros: caramujos e mamíferos. O *S. mansoni* infecta especificamente caramujos do gênero *Biomphalaria*, nos quais acontece a reprodução assexuada, com o desenvolvimento do miracídio em esporocisto, que crescem e se tornam cercárias. A cercária atravessa a pele do hospedeiro humano e se transforma em schistossomula, a qual dissemina-se pelo sangue e aloja-se nos intestinos (NELWAN, 2019; SIQUEIRA *et al.*, 2017).

Alguns fatores contribuem para a propagação da doença, entre eles os recursos hídricos na agricultura, fluxos migratórios e hábitos de vida do homem. No

entanto, a falta de saneamento e o contato da população com água contaminada mostrou-se determinante para disseminação e manutenção da doença e observa-se que, apesar das estratégias implementadas para seu controle, principalmente através do Programa de Controle da Esquistossomose (PCE), a sua completa eliminação ainda está longe de ser atingida (BRASIL, 2014; GOMES *et al.*, 2016). Dessa forma, a doença continua em expansão no território brasileiro, atingindo locais até então ilesos, mostrando um padrão de mudança na epidemiologia tradicional e constitui importante problema de saúde pública, principalmente nas regiões Nordeste e Sudeste do país (BARRETO, 2018; LEITE *et al.*, 2020).

EPIDEMIOLOGIA

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a esquistossomose é classificada como uma das 17 doenças tropicais negligenciadas e, em 2015, acometia cerca de 218,2 milhões de pessoas no mundo. Essa parasitose é considerada um problema de saúde pública e possui alta relevância não somente pelo número de casos, mas também pelas sequelas e óbitos que pode causar (OMS, 2017).

A doença tem ampla distribuição geográfica, sendo mais prevalente em áreas tropicais e subtropicais (OMS, 2017). De acordo com o Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helminthoses (INPEG), a esquistossomose mansoni é endêmica em 54 países e possui focos principais em países da África e Ásia. Nas Américas, a doença tem maior incidência no Brasil, Venezuela, Suriname e Caribe. Além disso, possui como condicionantes o saneamento ausente ou inadequado, a presença de hospedeiros intermediários e a falta de informação à população exposta, os quais são responsáveis por favorecer a difusão da doença (BRASIL, 2018a).

O ciclo de transmissão da esquistossomose mansoni tem início quando indivíduos infectados por

Schistosoma mansoni em sua forma adulta eliminam em suas fezes ovos que podem contaminar lagos, córregos, represas e valas de irrigação (BRASIL, 2018). Esse contato com a água propicia a eclosão dos ovos e a liberação dos miracídios, favorecendo a penetração dessas larvas em caramujos do gênero *Biomphalaria*, hospedeiros intermediários, cujo habitat natural são corpos de água doce e parada. Após cerca de 20 a 30 dias, cada molusco inicia a expulsão diária de milhares de cercárias, as quais possuem uma cauda bifurcada que permite penetrar e atravessar a pele e as mucosas das pessoas que estejam em contato com a água infestada. Concluído esse processo, as cercárias se transformam em esquistossômulos e migram para a circulação sanguínea até alcançarem as veias mesentéricas, onde tornam-se adultos, acasalam e iniciam a postura de ovos, reiniciando o ciclo. O homem infectado pode eliminar ovos viáveis de *S. mansoni* a partir de 5 semanas após a infecção e por um período de 6 a 10 anos, podendo chegar até mais de 20 anos. Os caramujos infectados eliminam cercárias por toda a vida, que é aproximadamente de 1 ano (VERONESI-FOCACCIA, 2015; NELWAN, 2019; BRASIL, 2019).

No Brasil, apenas o *Schistosoma mansoni* é encontrado e são comprovadas três espécies de moluscos hospedeiros para esse parasita: a *Biomphalaria glabrata*, a *Biomphalaria tenagophila* e a *Biomphalaria straminea*. Conforme o INPEG, a transmissão autóctone da esquistossomose já foi relatada em todos os estados, porém as regiões endêmicas compreendem as Unidades Federadas de Alagoas, Bahia, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Paraíba, Sergipe, Espírito Santo, Minas Gerais, Pará, Maranhão, Piauí, Rio de Janeiro, São Paulo, Goiás e Distrito Federal. Neste Inquérito, os estados do Ceará, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, que anteriormente eram considerados endêmicos, foram negativados (BRASIL, 2018a).

A Portaria nº 204 do Ministério da Saúde, de 2016, recomenda a notificação compulsória da esquistossomose nas áreas não endêmicas e a notificação dos casos graves nas áreas endêmicas, as

quais são registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e servem para auxiliar na elaboração de estratégias para o combate da doença. De acordo com dados do SINAN, no período de 2010 a 2017 foram confirmados 79.603 casos de esquistossomose no Brasil. A faixa etária mais prevalente é a de 20 a 39 anos (28,3% dos casos), seguida do grupo de 40 a 59 anos (25,5%) e de 10 a 14 anos, com 9,9% dos casos. No tocante à distribuição dos casos por região brasileira, o Sudeste e o Nordeste são responsáveis pela maior parte dos casos, registrando 84,64% e 13,6%, respectivamente. Os estados com o maior número de casos foram Minas Gerais, com 55.115 casos, São Paulo, com 6.693 casos, e Bahia, com 5.279 casos (BRASIL, 2021).

FISIOPATOLOGIA

O desenvolvimento da patogênese da esquistossomose resulta da interação hospedeiro e helminto. Essa, por sua vez, depende das condições do parasito (cepa, intensidade, fase evolutiva) e do hospedeiro (idade, constituição genômica, órgão predominantemente lesado, padrão alimentar, etnia, reativação da doença, tratamento específico, infecções associadas e, sobretudo, o perfil imunitário antes, durante e após a infecção), constituindo esse o fator mais importante na determinação e evolução das distintas manifestações (BARRETO, 2018).

O contato com águas contaminadas por cercárias utilizadas para atividades profissionais ou de lazer, como banhos, pescas, lavagem de roupa e louça ou plantio de culturas irrigadas, com presença de caramujos infectados pelo *S. mansoni*, constitui risco para se adquirir a esquistossomose (BRASIL, 2019; OMS, 2020). Uma vez que as cercárias penetram a pele intacta do hospedeiro definitivo, uma parte morre e as que sobrevivem seguem por meio de algum pequeno vaso pela corrente sanguínea ou adentram um vaso linfático. Em indivíduos expostos pela primeira vez à infecção por esquistossomo, as larvas mortas e moribundas são alvos da resposta

imune inata resultando em uma reação de hipersensibilidade. A cauda das cercárias é deixada para trás ainda no momento da penetração e, desta forma, se transformam em esquistossômulo, processo que leva poucos minutos. Transformações começam a acontecer rapidamente a fim de possibilitar sua nutrição e evitar a resposta imune humoral do hospedeiro, mediada por anticorpos circulantes e componentes do sistema do complemento (MCMANUS *et al.*, 2018).

Os esquistossômulos sobreviventes atingem o coração e os capilares pulmonares. Posteriormente, por meio da circulação sistêmica, alcançam órgãos como o baço, intestino, sistema nervoso central, pulmões, onde podem permanecer e gerar sintomas específicos em cada local. No entanto, apenas os que atingem o sistema porta hepático, por volta de três semanas após a infecção, encontram-se aptos e capazes de amadurecer e, assim, originar vermes adultos (NELWAN, 2019).

Com a maturação dos sistemas reprodutores, ocorre o acasalamento, subsequente à migração do casal no contrafluxo da circulação sanguínea, atingindo as veias e vênulas do plexo mesentérico. A partir de então, o casal inicia a oviposição nas veias terminais e os ovos são liberados nas fezes em um período compreendido entre 6 e 8 semanas após a penetração das cercárias. Os ovos que não são eliminados e permanecem presos no fígado iniciam um processo lesivo aos hepatócitos por meio da liberação de enzimas proteolíticas e acarreta uma mudança da resposta imune (NONO *et al.*, 2017).

Atualmente, pesquisas vêm sendo realizadas com o intuito de elucidar e compreender a resposta imune humana aos helmintos. Há evidências de que certo grau de resistência à esquistossomose se faz presente na maioria dos indivíduos expostos em áreas hiperendêmicas, mas esse mecanismo não está perfeitamente esclarecido. Essa resistência, em grau variável, faz com que grande parte das pessoas continuamente expostas não desenvolvam infecções com grandes cargas parasitárias. Por isso, o número de pessoas com manifestações clínicas severas é

reduzido, em relação ao total de portadores (BRASIL, 2019; VERONESI-FOCACCIA, 2015).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Com base nos dados do exame físico, pode-se classificar clinicamente a esquistossomose em formas diversas.

À penetração das cercárias pela pele, segue-se quadro de prurido, caracterizando a dermatite cercariana, ou coceira do nadador. Esta manifestação, que tende a ser mais acentuada nas reexposições, é autolimitada, o que fundamenta a denominação popular de “lagoa de coceira” às coleções hídricas que contêm cercárias (SALOMÃO, 2017; CDC, 2018; VALE *et al.*, 2017).

A forma aguda da esquistossomose é aquela que se segue, em um período de seis a oito semanas e é caracterizada por ser assintomática, na maioria dos casos (VERONESI-FOCACCIA, 2015). Quando ocorrem sintomas, os mesmos podem apresentar-se repentinamente e incluem dor de cabeça, febre, mal-estar geral, fadiga, mialgia, tosse não produtiva e sintomas intestinais, como sensibilidade ou dor abdominal. No entanto, estes sintomas leves e transitórios podem levar a diagnósticos equivocados, devido às semelhanças com muitas outras doenças infecciosas que cursam com episódios febris de início agudo, incluindo hepatite aguda, salmonelose e malária (MCMANUS *et al.*, 2018).

Dependendo do número de parasitos e da sensibilidade do paciente, um quadro descrito como forma toxêmica ou febre de Katayama pode se desenvolver. Os sintomas surgem cerca de três a quatro semanas após a contaminação e incluem: linfadenopatia, mal-estar, febre, hiporexia, tosse seca, sudorese, dores musculares, dor na região do fígado ou do intestino, diarreia, cefaleia e prostração, entre outros. A intensidade dos sintomas aumenta entre a quinta e a sexta semana, coincidindo com o início da oviposição. Devido à infiltração celular e edema, o fígado pode apresentar-se doloroso à

palpação e aumentado de tamanho. Normalmente, o baço é palpável e pode se estender além da borda costal, mas nunca atinge o tamanho das formas crônicas avançadas. Mesmo sem tratamento, a hepatoesplenomegalia comumente apresenta remissão em alguns meses (BRASIL, 2019; NELWAN, 2019; VERONESI-FOCACCIA, 2015).

Nos indivíduos que evoluem das formas agudas para as formas crônicas ocorre a transformação do granuloma necrótico-exsudativo da forma aguda em granuloma produtivo com menor número de células inflamatórias, sem área de necrose em torno dos ovos e maior deposição de fibras colágenas. Dessa forma, as manifestações clínicas e patológicas estão relacionadas com a localização dos ovos presentes nos tecidos, à reação inflamatória que acontece em volta deles, bem como pela ação dos antígenos (BRASIL, 2014; ESPÍRITO-SANTO *et al.*, 2018). Dessa maneira, as formas crônicas são classificadas em:

Forma hepatointestinal: É a forma clínica mais frequente dentro da fase crônica da esquistossomose, sendo observada em mais de 90% dos casos. Compreende os pacientes com quadros classificados como assintomáticos ou intestinais. A diarreia é a manifestação mais comum e normalmente dura poucos dias, com intervalos semanais, podendo alternar com constipação. Pode ocorrer dor abdominal em fossa ilíaca esquerda e hipocôndrios, dificuldade em digerir alguns alimentos, náuseas, flatulência, e, raramente, vômitos. É uma forma benigna e com danos leves, mas pode ocorrer casos de forma hepatointestinal com lesões avançadas, tanto no fígado como intestinos (SALOMÃO, 2017; VERONESI-FOCACCIA, 2015).

Forma hepática: Ocorre fibrose hepática sem esplenomegalia e hipertensão portal. As manifestações clínicas desses pacientes podem ser com sintomas da forma hepatointestinal ou apenas assintomática. O fígado é palpável e endurecido no exame físico. Nessa forma clínica, os indivíduos não apresentam varizes no esôfago ou sangramento devido à ruptura de varizes (BRASIL, 2019).

Forma hepatoesplênica: apresenta-se nas formas compensada ou descompensada. A forma compensada, representa um modelo avançado de esquistossomose hepática, tendo como substrato anatômico a fibrose de Symmers. A característica básica dessa forma é a presença de hipertensão portal, que leva varizes esofágicas e a esplenomegalia. O fígado encontra-se aumentado no exame físico, predominando o lobo esquerdo. O baço encontra-se aumentado, endurecido, porém, indolor à palpação. A forma hepatoesplênica predomina em adultos jovens e adolescentes. No entanto, a funcionalidade do fígado está preservada, sem evidências de insuficiência hepática (BRASIL, 2019). A forma descompensada, por sua vez, inclui os modos mais graves da doença, que são responsáveis pelos óbitos. É caracterizada por uma acentuada diminuição das funções hepáticas além de surtos de hemorragia digestiva e consequente isquemia hepática e fatores associados. A ascite inscreve-se entre as manifestações mais comuns de descompensação nesses casos, iniciando-se frequentemente após episódio de hemorragia digestiva alta. A icterícia pode ser encontrada em alguns casos e, quando presente, deve-se suspeitar de associação com hepatite viral, infecções bacterianas associadas, alcoolismo ou hiperesplenismo com hemólise. Os sintomas e sinais de encefalopatia hepática geralmente surgem após sangramentos digestivos e, quando presentes, podem responder ao tratamento adequado ou evoluir para o coma hepático e a morte (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2014).

A esquistossomose pode apresentar, ainda, outras formas clínicas, como a forma vasculopulmonar, a hipertensão pulmonar e a glomerulopatia. Pode ocorrer também a neuroesquistossomose, caracterizada pela presença de ovos e de granulomas esquistossomóticos no sistema nervoso central. A doença pode, com menos frequência, apresentar-se em outras localizações como nos órgãos genitais femininos, testículos, pele, retina, tireoide e no coração, manifestando-se na forma pseudoneoplásica, onde a doença pode provocar tumores que parecem neoplasias e, ainda, apresentar

doença linfoproliferativa (BRASIL, 2019; OLIVEIRA, *et al.*, 2018).

DIAGNÓSTICO

A história clínica e epidemiológica, assim como o exame físico, pode orientar o diagnóstico. No entanto, como a esquistossomose em suas diversas formas clínicas se assemelha a muitas outras doenças, o diagnóstico de certeza só é feito por meio de exames laboratoriais. O diagnóstico laboratorial baseia-se na busca de ovos do parasito pelo exame de fezes ou em cortes de tecidos obtidos por biópsia. Anticorpos ou antígenos detectados em amostras de sangue também são indicações de infecção (BRASIL, 2014; OMS, 2020).

Várias técnicas de diagnóstico estão disponíveis, no entanto o Kato-Katz é o teste mais utilizado pois possibilita a visualização e contagem dos ovos por grama de fezes, fornecendo um indicador quantitativo que permite avaliar a intensidade da infecção e a eficácia do tratamento (SANTOS e CARDOSO, 2020; NELWAN, 2019). Além disso, é o método escolhido para inquéritos coproscópicos de rotina nas áreas endêmicas e em investigações epidemiológicas por se tratar de uma técnica barata, além de ser o método recomendado pela OMS para diagnóstico de infecção ativa, apesar de possuir baixa sensibilidade para infecções de baixa intensidade. Para fins de diagnóstico individual nas áreas de baixa endemicidade, recomenda-se a realização complementar de testes sorológicos. No Sistema Único de Saúde (SUS), estão disponíveis a Imunofluorescência Indireta (IFI) com pesquisa de IgM e o Ensaio imunoenzimático (ELISA) (SILVA-MORAES *et al* 2019; HINZ *et al.*, 2017; BRASIL, 2019).

Exames de imagem também são importantes métodos diagnósticos em alguns casos. A ultrassonografia, por exemplo, auxilia no diagnóstico da fibrose de Symmers e nos casos de hepatoesplenomegalia. A endoscopia digestiva alta

também pode ser utilizada no diagnóstico e tratamento das varizes gastroesofágicas. A biópsia retal ou hepática, apesar de não indicada para utilização na rotina, pode ser útil em casos suspeitos e na presença de exame parasitológico de fezes negativo (BRASIL, 2019). Nos casos de neuroesquistossomose, tomografia computadorizada e ressonância magnética são os métodos de escolha (MCMANUS *et al.*, 2018).

TRATAMENTO

Devido aos graves dados epidemiológicos das doenças negligenciadas e relacionadas com a pobreza, e por se tratar de importantes problemas para a saúde pública, o Ministério da Saúde desenvolveu um plano integrado de ações estratégicas para eliminação ou para redução drástica da carga dessas doenças. No que se refere à esquistossomose, esse plano sugere-se: tratar coletivamente o maior número de indivíduos acima de 5 anos de idade das localidades em que o inquérito tenha apresentado resultados > 25% de positividade; tratar os casos positivos em exames coprológico e os conviventes em localidades com prevalência entre 15 e 25%; e em localidades com prevalência abaixo de 15%, tratar somente os indivíduos com testes positivos para *S. mansoni* (BRASIL, 2013).

Atualmente, o único fármaco distribuído gratuitamente pelo Ministério da Saúde para o tratamento da esquistossomose é o Praziquantel (PZQ), apesar da Oxamniquina ter sido muito utilizado durante as décadas de 1970-1990. O PZQ foi introduzido em 1996 na rotina PCE pois observou-se que ele apresenta custo significativamente mais baixo, apesar de manter a mesma facilidade de apresentação, efeitos adversos, e eficácia terapêutica semelhantes, quando comparado à oxamniquina (BRASIL, 2014).

Dessa forma, o PZQ é utilizado para o tratamento da esquistossomose em todas as suas formas clínicas, com segurança e bons resultados. Respeitada as

contraindicações (insuficiências hepática, renal e cardíaca, lactentes e casos de hipertensão portal), ele é ofertado em comprimidos de 600 mg (via oral), em dose única de 50 mg/kg de peso para adultos e de 60 mg/kg de peso para crianças. Os efeitos adversos normalmente são leves, dentre eles dor abdominal, náusea, diarreia, vômito, astenia, cefaleia, sonolência, palpitações, distúrbios visuais e tremor. No entanto, esses efeitos costumam desaparecer espontaneamente em até 48 horas. O índice de cura varia entre 60 e 90% e é avaliado pela realização de seis exames parasitológicos de fezes, em intervalos mensais, sendo o primeiro deles feito de 45 a 60 dias após o tratamento (VITORINO *et al.*, 2012; SALOMÃO, 2017).

Devido à sua utilização a nível mundial e em larga escala como medicamento de primeira escolha para o tratamento da esquistossomose, a resistência ao PZQ é uma preocupação natural. Até o momento, entretanto, não houve relato de aparecimento de cepas resistentes a esse medicamento em áreas endêmicas no Brasil. De qualquer forma, a recomendação é que os profissionais de saúde deem atenção especial àqueles pacientes tratados várias vezes, mas sem sucesso (BRASIL, 2014). Entretanto, essa dependência de um único medicamento para o tratamento de uma doença com impacto importante na saúde pública global não é a situação ideal, e o desenvolvimento de novos compostos com potencial atividade antiesquistossomial estão sendo estudados (VALE *et al.*, 2017).

Para casos mais graves de esquistossomose, quando a doença está associada com hipertensão portal, hepatomegalia, esplenomegalia e varizes esofágicas, o tratamento cirúrgico pode ser empregado por diferentes técnicas. As principais intervenções em uso são a esplenectomia, em casos de hipertensão portal com hiperesplenismo, anastomose esplenorrenal, descompressão esofagogástrica, tratamentos específicos para a reparação de varizes esofagianas e, também, o transplante hepático, que vem mostrando bons resultados (VITORINO *et al.*, 2012).

PREVENÇÃO

O controle da esquistossomose é baseado no tratamento em larga escala de grupos populacionais de risco, acesso a água potável, saneamento básico, educação sobre higiene e controle de caramujos (OMS, 2020). Dessa forma, a metodologia preventiva utilizada para reduzir a morbidade e o percentual de positividade da esquistossomose deve incluir ações como delimitar áreas endêmicas e focais, identificar e monitorar áreas vulneráveis, diagnosticar e tratar precocemente populações humanas parasitadas, investigar e classificar casos da doença, reduzir a densidade populacional de caramujos, fomentar a participação da comunidade na luta contra a doença, implantar sistemas de eliminação de dejetos e de abastecimento de água e promover a educação em saúde (BRASIL, 2014).

Uma vez que a esquistossomose é transmitida pelo contato com água contaminada com larvas do parasito, o ideal, como estratégia de prevenção, é interromper o ciclo de transmissão por meio de uma disposição adequada dos esgotos, incluindo coleta e tratamento. Além disso, ações específicas para o combate aos planorbídeos hospedeiros também são efetivas e podem ser realizadas com a aplicação de substâncias moluscidas em seus criadouros ou por meio da introdução, nesses ambientes, de espécies animais que apresentem comportamento competitivo ou que sejam predadores de planorbídeos (BRASIL, 2018b; SALOMÃO, 2017).

As ações educativas no controle da esquistossomose também são importantes e não podem ser desvalorizadas. A transmissão da esquistossomose está relacionada a hábitos, práticas e atitudes das populações, portanto, o seu controle requer a participação da comunidade. Nesse contexto, atividades de educação em saúde e de mobilização comunitária devem preceder e acompanhar todas as atividades de busca de casos, com o objetivo de promover atitudes e práticas que modifiquem as condições favorecedoras e mantenedoras da transmissão (BRASIL, 2019).

REFERÊNCIAS

BARRETO, AS. Estudo de biomarcadores para morbidade e acompanhamento pós-terapêutico em pacientes com esquistossomose mansoni. Dissertação (Doutorado em Biociências e Biotecnologia em Saúde) - Instituto Aggeu Magalhães. Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2018; 89p.

BRASIL. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). 2021. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=30314472&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinan/pce/cnv/pce>. Acessado em: 5 de fevereiro de 2021.

BRASIL. Guia de Vigilância em Saúde. 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/25/guia-vigilancia-saude-volume-unico-3ed.pdf>. Acessado em: 04 de fevereiro de 2021.

BRASIL. Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helminthoses/Naftale Katz. 2018a. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/25662/2/Inqu%20Nacional%20de%20Preval%20da%20Esquistossomose%20mansoni%20e%20Geo-helminthoses.pdf>. Acessado em: 5 de fevereiro de 2021.

BRASIL. Educação em saúde para o controle da esquistossomose. 2018. Disponível em: <https://repositorio.observatoriodocuidado.org/handle/handle/2177>. Acessado em: 08 de fevereiro de 2021.

BRASIL. Vigilância da Esquistossomose Mansoni: diretrizes técnicas. 2014. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf. Acessado em: 02 de fevereiro de 2021

BRASIL. Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelminthiases: plano de ação 2011-2015. 2013. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_integrado_acoes_estrategicas_hanseniaze.pdf. Acessado em: 5 de fevereiro de 2020

BRASIL. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html. Acessado em: 10 de fevereiro de 2020.

BRASIL. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>. Acessado em: 03 de fevereiro de 2021.

CDC. Parasites - Schistosomiasis. 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/>. Acessado em: 21 de fevereiro de 2021.

ESPÍRITO-SANTO MC *et al.* Clinical-epidemiological and laboratory profiles of severe Schistosomiasis mansoni infections at a university hospital. *Clinics*, 2018;21 (73):e340.

- GOMES ES *et al.* Transmissão urbana da esquistossomose: novo cenário epidemiológico na Zona da Mata de Pernambuco. *Caderno de Saúde Pública*, 2016; 19 (4):822-834.
- HINZ R *et al.* Serological approaches for the diagnosis of schistosomiasis – A review. *Molecular and cellular probes*. 2017; 31: 2-21.
- LEITE WJ *et al.* Disfunções Decorrentes da Esquistossomose. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, 2020; 10 (1): 129-134.
- MCMANUS DP *et al.* Schistosomiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2018; 4 (1):1–19.
- NELWAN ML. Schistosomiasis: Life Cycle, Diagnosis, and Control. *Current Therapeutic Research*, 2019. 91: 5-9.
- NONO JK *et al.* Host regulation of liver fibroproliferative pathology during experimental schistosomiasis via interleukin-4 receptor alpha. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2017;11 (8):1–22.
- OLIVEIRA EA *et al.* Investigação sobre os casos e óbitos por esquistossomose na cidade do Recife, Pernambuco, Brasil, 2005-2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2018;27 (4):e2017190.
- OMS. Fact sheets - Schistosomiasis. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. Acessado em: 22 de fevereiro de 2021.
- OMS. Integrating neglected tropical diseases in global health and development - WHO report on neglected tropical diseases. 2017. Disponível em: https://www.who.int/neglected_diseases/resources/9789241565448/en/. Acessado em: 2 fev. 2021.
- SALOMÃO R. *Infectologia: Bases clínicas e tratamento*. 1nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017; 1973p.
- SANTOS LA, CARDOSO ACC. Internações por esquistossomose mansônica no estado da Bahia entre 2012 e 2016. *Revista Enfermagem Contemporânea*, 2020;9 (2):231-237.
- SILVA-MORAES V *et al.* Diagnosis of *Schistosoma mansoni* infections: what are the choices in Brazilian low-endemic areas? *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*,2019;114:e180478.
- SIQUEIRA LP *et al.* Schistosomiasis: Drugs used and treatment strategies. *Acta tropica*, 2017; 176: 179-187.
- SOUZA FC *et al.* Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, 2011; 9 (4): 300-7.
- VALE N *et al.* Praziquantel for schistosomiasis: single-drug metabolism revisited, mode of action, and resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2017, 61:e02582-16.
- VERONESI-FOCACCIA. *Tratado de infectologia*. 5ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015; 2489p
- VITORINO RR *et al.* Esquistossomose mansônica: diagnóstico, tratamento, epidemiologia, profilaxia e controle. *Revista Brasileira de Clínica Médica*,2012;10 (1):39-45.

Capítulo 12

Estrongiloidíase

Amanda de Oliveira^{1*}

Cristiana Andrade Coelho Dias²

Daniel Goncalves Bazzette Colucci Coelho³

Fernanda Lopes Bessa³

João Victor Moraes Santos⁴

Thales Miranda Sales⁵

¹ Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí (UNIDAVI) - Rio do Sul-SC.

² Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH) - Belo Horizonte-MG.

³ Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME/FUNJOB) - Barbacena- MG.

⁴ Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO) - Rio de Janeiro - RJ.

⁵ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) - Ouro Preto - MG.



INTRODUÇÃO

O nematódeo do gênero *Strongyloides stercoralis* se caracteriza como um agente etiológico de uma das doenças endêmicas de grande relevância para áreas tropicais e subtropicais (NEVES *et al.*, 2016). De acordo com as diretrizes do WGO (2018), estima-se que 370 milhões de pessoas possam estar infectadas, sendo esse número não preciso em decorrência da falta de dados sólidos sobre a prevalência em países endêmicos.

Com um ciclo de vida complexo, o *S. stercoralis* é capaz de desenvolver diversas formas larvais filarióides e rhabditiformes, infectantes ou não e com a possibilidade de vida livre e, além disso, ainda possui facilidade de penetração através do tegumento e mucosa intestinal (HUNT *et al.*, 2016). Esse geohelminto coloniza o intestino e, através do desenvolvimento de larvas infectantes dentro do lúmen desse órgão, surge a capacidade de gerar o mecanismo de auto infecção (NEVES *et al.*, 2016). Associada a uma clínica comum de indivíduos infectados assintomáticos (NUTMAN, 2016), a doença pode se perpetuar por anos no organismo (VASQUEZ-RIO *et al.*, 2019), sem que seja instituído um tratamento efetivo. Estes dois fatores relacionados demonstram a gravidade da doença e explicam o motivo de sua classificação como negligenciada (NUTMAN, 2017).

Para Santana ATT e Loureiro (2016), a estrongiloidíase pode se apresentar em formas graves e disseminadas em pacientes com imunossupressão, seja aqueles portadores dos vírus HIV e HTLV-1, transplantados e os que fazem terapia imunossupressora com o uso de corticosteróides. Recentemente, a doença retornou a ser abordada na literatura como uma co-infecção parasitária diante do contexto atual de uso de tratamento com corticoterapia para manejo da COVID-19 (LIER *et al.*, 2020).

EPIDEMIOLOGIA

Strongyloides Stercoralis é um gênero de nematoides parasitas prevalentes no Brasil, principalmente nas regiões de Minas Gerais, Amapá, Goiás e Rondônia, diversificando-se em relação às características socioeconômicas da região e diferenças geográficas. Ocasiona grande impacto à qualidade de vida da população. Não é uma patologia de notificação compulsória (BRASIL, 2010).

A estrongiloidíase humana é causada por duas espécies de nematoides *Strongyloides*, sendo o *S. stercoralis* o mais frequente em humanos e o *S. fuelleborni* identificado ocasionalmente em Nova Guiné e África (WGO, 2018).

Bisoffiet *al.* (2013), relata que, afetando regiões tropicais e subtropicais, existem, aproximadamente, 370 milhões de indivíduos infectados ao redor do mundo. Segundo Puthiyakunnonet *al.* (2014), a estrongiloidíase é considerada endêmica (infecção de 1% a 5%), principalmente na África Subsaariana, América Latina, sudeste da Ásia e Europa Central, representando um dos helmintos mais comumente distribuídos e de grande importância médica.

Segundo Walzer *et al* (1982), são classificados como populações de risco, indivíduos vivendo em regiões endêmicas, portadores de má nutrição crônica, alcóolatas, imigrantes, viajantes, portadores de malignidades, indivíduos transplantados, portadores de diabetes mellitus, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, falência renal crônica, mãe infectada que amamenta e ocupações envolvendo o solo. Os indivíduos com risco aumentado para a síndrome de hiperinfecção são os que utilizam corticosteróides ou outras drogas imunossupressoras, possuem HTLV-I ou HIV (SCHAR *et al.*, 2013).

Segundo Brasil (2010), por ser uma patologia fortemente influenciada pelas condições de higiene da população, tem-se como medidas de controle a redução da fonte de infecção com tratamento sanitário e uso de calçados, além de tratar os animais domésticos que estiverem infectados.

Percebe-se, principalmente em crianças, o pouco investimento em estudos epidemiológicos na estrongiloidíase, sendo que a forma aguda pode permanecer oculta durante décadas e as formas crônicas sendo uma grande causa de morbidade não declarada (WGO, 2018). Informações epidemiológicas dessa parasitose são escassas e com limitadas estatísticas, visto que é uma patologia negligenciada e muito subdiagnosticada (SCHAR *et al.*, 2013).

FISIOPATOLOGIA

O ciclo de vida do *Strongyloides stercoralis* causador da estrongiloidíase, têm características singulares, podendo ser descrito em três etapas: direto, indireto e de autoinfecção (GONZALES *et al.*, 2020).

No ciclo direto, a larva rãbitiforme de vida livre (não infectante), sob as condições ambientais que caracterizam as regiões tropicais e subtropicais, amadurece no solo para a forma filariforme (infectante), tornando-se apta para infectar um indivíduo através do contato da pele com o solo contaminado, via penetração transcutânea, podendo, em alguns casos, penetrar pela mucosa oral e gástrica (NUTMAN, 2017).

Em seguida, ocorre a migração da larva por meio dos vasos linfáticos e das vênulas, até alcançar a circulação pulmonar e, posteriormente, os alvéolos pulmonares. A larva então migra até a traquéia, de onde vai para a epiglote e, ocorrendo sua deglutição, segue para o trato gastrointestinal (GONZALES *et al.*, 2020). Chegando ao intestino, a reprodução da fêmea parasita ovovivípara e partenogenética (não necessita do macho para fecundação), leva ao ciclo indireto, depositando seus ovos na mucosa intestinal, que podem eclodir no intestino ou serem excretados através das fezes, liberando larvas rãbitiformes no interior do intestino ou no meio externo pela defecação (NEVES *et al.*, 2016; SCHAR *et al.*, 2013; GONZALES *et al.*, 2020).

As larvas liberadas no exterior podem desenvolver-se para a forma infectante ou para adultos de vida livre não infectantes, e na ocorrência do acasalamento destes, podem gerar prole de forma infectante. Algumas larvas rãbitiformes conseguem amadurecer no lúmen intestinal para a forma filariforme, que consegue reinvasar o hospedeiro pela parede intestinal ou pela região anal ou perianal, onde reinfectam novamente o organismo do hospedeiro, perfazendo assim o ciclo de autoinfecção (NEVES *et al.*, 2016; SCHAR *et al.*, 2013; GONZALES *et al.*, 2020).

A autoinfecção pode submeter a síndrome de hiper infecção em hospedeiros que já se encontram imunocomprometidos ou assim se tornem em decorrência da ação parasitária no organismo. A síndrome ocorre com a infecção crônica e acelerada das larvas, o que pode gerar a estrongiloidíase disseminada em diversas partes do organismo, que normalmente não fazem parte do ciclo de vida das larvas (rins, coração, fígado e sistema nervoso central), podendo serem encontradas também no escarro ou no lavado gástrico. O período de incubação geralmente acontece no decorrer de 2 a 4 semanas entre a infecção pela pele e o surgimento das larvas rãbitiformes nas fezes (SCHAR *et al.*, 2013; GONZALES *et al.*, 2020).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A sintomatologia registrada por indivíduos infectados costuma variar sua intensidade devido a relação entre o parasito e o hospedeiro (NEVES *et al.*, 2016). Em mais da metade dos casos, o portador será assintomático ou oligossintomático. Na fase crônica, a infecção pode acometer múltiplos órgãos, sendo comum o comprometimento do sistema gastrointestinal e dermatológico. Acometimentos do trato respiratório ocorrem com menor frequência. No estágio agudo, representado pela fase inicial da infecção, a sintomatologia ocorre em resposta ao percurso do patógeno, onde inicialmente apresenta sintomas cutâneos, representado pelo local de

penetração e, posteriormente, na primeira semana após a infecção, ao chegar nos pulmões, pode apresentar sintomas pulmonares. Por fim, ao chegar por volta da terceira semana, pode apresentar sintomas gastrointestinais (GONZALES *et al.*, 2020).

Sintomas cutâneos

Frequentemente, no local de penetração na pele, surge rapidamente uma irritação ocasionada pelas larvas mortas que não conseguiram entrar no sistema circulatório. Essa irritação, muitas vezes, evolui para erupção cutânea ou urticária, com duração de até 3 semanas (NEVES *et al.*, 2016). Um mês após a infecção, quando vermes adultos iniciam a produção larval, um novo ciclo se inicia, onde ocasionalmente pode ocorrer autoinfecção (seja na mucosa intestinal ou na pele perianal), gerando uma reação de hipersensibilidade com formação de edema, eritema, prurido, pápulas hemorrágicas e urticárias. Outro sintoma importante é o surgimento da *Larva currens*, resultado da migração de larvas no tecido subcutâneo, sinal patognomônico da doença, definido como estrias lineares pruriginosas ou serpiginosas, urticariforme, com formação de prurido, ao longo da parte inferior do tronco, coxas, nádegas e virilha (WOODRING *et al.*, 1994).

Sintomas respiratórios

Presente em todos os indivíduos, no entanto, de intensidade variável. Inicialmente ocorre a instalação de larvas filarióides no capilar pulmonar, e ocasionalmente, formação de ovos causando sintomas como tosse seca com ou sem expectoração, estertores e sibilos (NEVES *et al.*, 2016). Durante a fase migratória, as larvas atravessam o capilar pulmonar em direção ao alvéolo, podendo induzir a formação de infiltrado inflamatório com a presença de eosinófilos e linfócitos, pneumonite inflamatória, broncopneumonia e hemorragia pulmonar. Nessa fase de migração, ocasionalmente, pode-se encontrar larvas filariformes recuperadas do escarro. Além

disso, o sangue periférico se torna eosinofílico e pode estar presente em 83 a 92% dos pacientes com autoinfecção (WOODRING *et al.*, 1994).

Sintomas intestinais

Após as larvas realizarem a migração pelo tecido pulmonar, ascende a árvore traqueobrônquica até a faringe, são deglutidas e alcançam o duodeno e a parte superior do intestino delgado (WOODRING *et al.*, 1994). Fêmeas que reproduzem ovos e larvas no intestino, podem ocasionar, eventualmente, inflamação, sangramento e ulceração, podendo provocar dores abdominais, diarreia aquosa, constipação, anorexia, disfagia, náuseas, vômitos, ruídos hidroaéreos aumentados, íleo paralítico com alças intestinais dilatadas e ascite, como resultado de alterações hidroelétricas proveniente dos distúrbios gastrointestinais (KROLEWIECKI A e NUTMAN, 2019).

Podem ocorrer, ainda, distúrbios como: enterite catarral, causada pela reação inflamatória com aumento de células caliciformes, acompanhado de aumento de muco com caráter reversível; enterite edematosa, causada pela reação inflamatória e consequente desaparecimento do relevo mucoso, quadro que pode levar à síndrome da má absorção alimentar; enterite ulcerosa, quadro com maior gravidade, uma vez que provoca inflamação com eosinofilia intensa e invasão bacteriana, onde o tecido lesado é substituído por tecido fibrótico, aumentando a rigidez intestinal. Este quadro irreversível costuma ocasionar dor epigástrica antes das refeições, que melhora com a alimentação e piora com o excesso; esteatorreia, podendo ocasionar desidratação e choque hipovolêmico, podendo ser, muitas vezes, fatal (NEVES *et al.*, 2016).

Síndrome de hiperinfecção

A síndrome de hiperinfecção por *S. stercoralis* (SHS) é a forma mais grave da doença, com mortalidade próxima a 100%, quando não tratada (MEJIA, NUTMAN, 2012). A hiperinfecção é

definida por um grande aumento do número de larvas, porém restritas ao ciclo pulmonar de autoinfecção. Esta pode estar associada à infecção disseminada que ocorre devido a migração das larvas para outros órgãos além do trato gastrointestinal e pulmões, como coração, fígado e sistema nervoso central (NUTMAN, 2017).

Seu desenvolvimento está fortemente relacionado a diferentes condições que prejudicam a resposta imunológica do hospedeiro e predispõe o aumento da proliferação do helminto. A mais frequente é o uso de drogas imunossupressoras como corticosteroides sistêmicos, agentes antineoplásicos e regimes pós-transplante. O alcoolismo, desnutrição e a infecção pelo vírus linfotrópico das células T humanas (HTLV- I), também apresentam fatores de risco significativos. No entanto, existem casos relatados em indivíduos imunocompetentes (KROLEWIECKI e NUTMAN, 2019; VASQUEZ-RIOS *et al.*, 2019).

A exacerbação dos sintomas gastrointestinais e pulmonares, associada ao aumento da quantidade de larvas nas fezes e expectoração, é característico da hiperinfecção. A bacteremia, pneumonia e meningite também podem ser sinais da SHS, uma vez que ocorre transporte de bactérias gram-negativas junto com a migração do *Strongyloide* do intestino para a corrente sanguínea. Os sintomas gerados pela disseminação dependem dos órgãos acometidos (KROLEWIECKI e NUTMAN, 2019; VASQUEZ-RIOS *et al.*, 2019).

DIAGNÓSTICO

Como boa parte dos portadores são assintomáticos, o diagnóstico clínico se torna bastante difícil, visto que o diagnóstico laboratorial possui baixa sensibilidade (KROLEWIECKI e NUTMAN, 2019), e quando presentes, pode-se confundir com outras helmintíases intestinais. A tríade sugestiva de diarreia, dor abdominal e urticária associada à eosinofilia e aos achados radiográficos e

sorológicos, podem auxiliar na suspeita diagnóstica. Nos casos de hiperinfecção ou infecção disseminada por *S. stercoralis* o diagnóstico é mais fácil, devido a sintomas mais evidentes e ao grande número de larvas frequentemente encontradas nas excretas, como escarro, fezes e fluidos corporais (líquido cefalorraquidiano e líquido de lavagem broncoalveolar), aumentando a sensibilidade do diagnóstico (NEVES *et al.*, 2016).

Diagnóstico Laboratorial

A excreção esporádica de larvas nas fezes, torna o exame microscópico bastante imprevisível e de baixa sensibilidade quando isolado. No entanto, a sensibilidade em amostragens seriadas, pode chegar até 100% quando feito em 7 amostras testadas em dias diferentes, utilizando principalmente, o método de cultura em placa de ágar, podendo chegar a 96% de sensibilidade comparada a outros métodos de diagnóstico (GONZALES *et al.*, 2020). Este método apresenta como vantagens, a simplicidade e a velocidade de execução. Por outro lado, o fato de necessitar de fezes frescas aumenta o risco de contaminação do manipulador devido à motilidade das fezes. É possível a realização da visualização microscópica e outros fluidos corporais, como: broncoalveolar, líquido pleural e biópsia duodenal. Pode-se utilizar, ainda, a reação de cadeia polimerase em tempo real (GONZALES *et al.*, 2020).

Outra forma de aumentar a sensibilidade diagnóstica é a combinação de exames de fezes com exames sorológicos, como o Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), por possuir alto valor preditivo negativo, podendo auxiliar a descartar a infecção. No entanto, por identificar apenas IgG, não é possível distinguir se a infecção é atual ou antiga. O anticorpo igG pode ser detectado pelos testes de imunofluorescência indireta (IFAT), método importante na triagem do paciente. Esse diagnóstico possui sensibilidade de 97,4% e especificidade de 97,9%. O exame de imunoprecipitação de luciferase (LIPS), possui alto

valor preditivo positivo, com especificidade de 100% (GONZALES *et al.*, 2020).

Diagnóstico por imagem

No exame de imagem do tórax, é possível visualizar a síndrome de Loeffler. No trato digestivo, é possível visualizar aumento da motilidade intestinal com hipertransparência difusa do relevo da mucosa-duodenojejunal, não possuindo sinal patognomônico (NEVES *et al.*, 2016). Na endoscopia digestiva alta, é possível visualizar larvas ou sinais de inflamação crônica na mucosa intestinal, onde se apresenta edemaciada, com vilosidade esbranquiçada e eritematosa (GONZALES *et al.*, 2020).

TRATAMENTO

O tratamento tem como objetivo, a erradicação completa da carga do *S. stercoralis* para prevenir a progressão da doença, uma vez que esse helminto se replica indefinidamente dentro do hospedeiro humano, gerando um contexto de autoinfecção crônica (WGO, 2018; AGBATA *et al.*, 2018). Dessa forma, todos os indivíduos com estrongiloidíase, mesmo assintomáticos, devem receber terapia anti-helmíntica, independente do estado imunológico, devido ao risco de hiperinfecção (WGO, 2018; VARATHARAJALU e KAKUTURU, 2016).

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendam a ivermectina como droga de escolha para todas as formas clínicas de estrongiloidíase (VASQUEZ-RIOS *et al.*, 2019). Este fármaco é um macrolídeo semi sintético, que atua gerando paralisia e morte celular do invertebrado por meio da ligação seletiva de canais de cloreto dependentes de glutamato presentes nas células nervosas e musculares. A ivermectina na dose de 200 µg/kg/dia por 1 ou 2 dias é a droga ideal para o tratamento de infecções não complicadas por *S. stercoralis* (KROLEWIECKI e NUTMAN, 2019). Para

pacientes imunodeprimidos, recomenda-se o regime de quatro doses: 200 mcg/Kg/dia por dois dias, repetindo o tratamento em duas semanas (WGO, 2018; NEVES *et al.*, 2016). O estudo de Buonfrate e colaboradores (2019), demonstrou que nos imunocompetentes, não há necessidade de se realizar esse esquema.

Existem algumas contra-indicações relativas ao uso da ivermectina. A droga não deve ser prescrita para gestantes e lactentes, uma vez que é categoria C para gravidez (GONZALES *et al.*, 2020). Para indivíduos com peso corporal inferior a 15 kg, não há eficácia estabelecida com essa medicação, sendo o albendazol recomendado (WGO, 2018). Também deve ser evitada em pacientes com microfilaremia *Loa loa*, pelo risco de precipitar encefalopatia. Outras opções de terapia devem ser exploradas em pacientes com insuficiência hepatobiliar, já que a ivermectina é metabolizada pela via do citocromo P450 3A4 no fígado (RAMANATHAN e NUTMAN, 2008).

Como tratamentos alternativos, podem ser utilizados o tiabendazol 25mg/kg/dia por 3 dias, e albendazol 400mg/kg/dia durante 3-7 dias (KROLEWIECKI e NUTMAN, 2019). O estudo comparativo de Henriquez-Camacho *et al.* (2016), demonstrou que a ivermectina e o tiabendazol apresentam eficácia relativamente próxima e efetividade maior que o albendazol, porém o tiabendazol apresenta vários efeitos adversos gastrointestinais, que dificultam seu uso.

Para as formas graves de estrongiloidíase, hiperinfecção e disseminação, recomenda-se a ivermectina oral diariamente até a negativação do exame microscópico dos líquidos corporais que deram positivo por, pelo menos, duas semanas (LUVIRA *et al.* 2014; KROLEWIECKI e NUTMAN, 2019). Além disso, a terapia anti-helmíntica deve ser associada a antibióticos de amplo espectro, com cobertura para gram negativos, uma vez que a migração das larvas pelo organismo, pode favorecer a disseminação de enterobactérias levando à bacteremia (NEVES *et al.*, 2016). Também deve ser avaliada a possibilidade de redução da terapia

imunossupressora (KROLEWIECKI e NUTMAN, 2019).

O controle de cura é realizado por meio de três exames parasitológicos de fezes, após 7, 14 e 21 dias do tratamento (BRASIL, 2010).

PREVENÇÃO

A profilaxia deve ser pautada na melhoria da educação e engenharia sanitária, de forma a evitar o contato dos indivíduos com as larvas infectantes, ou seja, interrompendo o ciclo de transmissão. O estudo de Forrer *et al.* (2016), evidenciou a importância da melhoria sanitária na prevenção da doença, ao mostrar que a associação do tratamento com ivermectina a medidas de saneamento, foi efetiva na redução do risco de infecção nas comunidades rurais no Camboja; aproximadamente 85% dos aldeões se

mantiveram negativos mesmo 1 ano após o tratamento.

É interessante que as equipes de saúde das regiões endêmicas realizem programas de orientação sobre a doença. A educação da população sobre a importância do destino adequado das fezes, utilização de calçados, lavar bem as mãos e os alimentos, é fundamental para prevenção e controle não só do *Strongyloides stercoralis*, mas também de outras diversas patologias (NEVES *et al.*, 2016).

Além disso, é importante identificar pacientes em risco e realizar testes diagnósticos antes de iniciar terapia imunossupressora, já que a imunossupressão constitui um risco elevado para o desenvolvimento da disseminação e hiperinflação da estrongiloidíase, que têm alta mortalidade. Para indivíduos imunocomprometidos, deve ser considerado o uso profilático de tiabendazol por 2 a 3 dias mensalmente, com o objetivo de evitar recidivas da doença (NEVES *et al.*, 2016).

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 8. ed. Ministério da Saúde, 2010.
- HENRIQUEZ-CAMACHO C *et al.* Ivermectina contra albendazol ou thiabendazole para infecção por *Strongyloides stercoralis*. Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas, 2016; 1.
- HUNT VL *et al.* The genomic basis of parasitism in the *Strongyloides* clade of nematodes. *Nature genetics*, 2016; 48 (3): 299-307.
- LIER AJ *et al.* Case Report: Disseminated Strongyloidiasis in a Patient with COVID-19. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 2020; 103 (4):1590-1592.
- OLIVEIRA BB. Métodos de diagnóstico para estrongiloidíase humana: uma revisão literária. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2019.
- VASQUEZ-RIOS G *et al.* Síndrome de hiperinfecção strongyloides stercoralis: uma compreensão mais profunda de uma doença negligenciada. *Journal of Parasitic Diseases*, 2019; p. 1-9.
- NEVES DP *et al.* Parasitologia Humana. 13ª edição. São Paulo: Atheneu, 2016. p. 313-323.
- NUTMAN TB. Human infection with *Strongyloides stercoralis* and other related *Strongyloides* species. *Parasitology*, 2017. 144(3): 263-273.
- SANTANA ATT, LOUREIRO MB. Síndrome de hiperinfecção e/ou disseminação por *Strongyloides stercoralis* em pacientes imunodeprimidos. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 2017; 49 (4):351-8.
- SCHÄR F *et al.* *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2013; 7 (7): e2288.
- WGO. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Manejo da estrongiloidíase. Fev, 2018.
- KROLEWIECKI A, NUTMAN TB. “Strongyloidiasis: A Neglected Tropical Disease.” *Clínicas de doenças infecciosas da América do Norte*, 2019; 33 (1):135-151.
- AGBATA EN *et al.* Eficácia das abordagens de triagem e tratamento para esquistossomose e estrongiloidíase em migrantes recém-chegados de países endêmicos na UE/EEE: uma revisão sistemática. *International journal of environmental research and public health*, 2018; 16 (1):11.
- FORRER A *et al.* Ivermectin treatment and sanitation effectively reduce *Strongyloides stercoralis* infection risk in rural communities in Cambodia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2016; 10 (8): e0004909.
- GONZALES D, *et al.* Strongyloidiasis. *Stats Pearls Publishing*, 2020.
- BISOFFI Z *et al.* *Strongyloides stercoralis*: a plea for action. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2013; 7 (5):2214.
- PUTHIYAKUNNON S *et al.* Estrongiloidíase - uma visão sobre a sua prevalência global e gestão *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2014; 8 (8):3018.
- WALZER PD *et al.* Epidemiologic features of *Strongyloides stercoralis* infection in an endemic area of the United States. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1982; 31 (2):313-319.
- VARATHARAJALU R, KAKUTURU R. *Strongyloides stercoralis*: current perspectives. *Reports in Parasitology.*, 2016; 5:23-33.

BUONFRATE D *et al.* “Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial.” *The Lancet. Infectious diseases*, 2019; 19 (11):1181-1190.

RAMANATHAN R, NUTMAN T. *Strongyloides stercoralis* infection in the immunocompromised host. *Current Infectious Disease Reports*, 2008; 10 (2):105-110.

LUVIRA V *et al.* Management of *Strongyloides stercoralis*: a puzzling parasite. *International Health*, 2014; 6:273–281.

MEJIA R, NUTMAN TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2012; 25 (4):458-63.

WOODRING JH, *et al.* Pulmonary strongyloidiasis: clinical and imaging features. *American Journal of Roentgenology*, 1994; 162 (3):537-42.

Capítulo 13

Febre Amarela

Ana Vitória Rodrigues de Sá¹
João Vitor Lisboa Antonieto²
Giovanna Antonelli Melo Viol³
Davi Heringer Coelho Bisi⁴
Yasmin Borges Weber²
Thales Miranda Sales⁵

¹ Universidade de Uberada (UNIUBE), Uberaba-MG.

² Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga-MG.

³ Centro Universitário de Volta Redonda (UNIFOA), Volta Redonda-RJ.

⁴ Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha-ES.

⁵ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto-MG.



INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma doença infecciosa, febril, aguda e de curta duração, inicialmente não contagiosa e com gravidade variável. Seu agente etiológico consiste em um arbovírus do gênero *Flavivírus*, o qual é transmitido por vetores artrópodes. Atualmente a febre amarela silvestre (FA) é uma doença endêmica no Brasil, que ocorre principalmente na região amazônica e, de modo geral, afeta pacientes predominantemente do sexo masculino e de idade economicamente ativa, haja vista que esses indivíduos são submetidos a locais e situações de risco no período de realização das atividades ocupacionais. Os períodos epidêmicos têm padrão temporal sazonal, com surtos de continuidade irregular, que ocorrem quando o vírus possui condições favoráveis para a propagação como altas temperaturas, pluviosidade e baixas coberturas vacinais (BRASIL, 2018; DOURADO *et al.*, 2020; XAVIER *et al.*, 2018).

No Brasil, apesar da erradicação da febre amarela em locais urbanos, o vírus ainda é mantido na natureza por epizootia, ou seja, por transmissão entre primatas não humanos (PNH) e mosquitos silvestres arbóreos. Dessa forma, a presença de seres humanos no ciclo enzoótico natural, seja para turismo ou trabalho, pode ocasionar em infecção, decorrente da picada de um mosquito silvestre infectado, manifestando a denominada febre amarela silvestre que posteriormente pode gerar surtos pequenos ou grandes, de acordo com a imunização das pessoas do local. Assim sendo, é essencial se atentar aos “eventos sentinela”, onde uma elevada quantidade de PNH adoecem e morrem, servindo como alerta à população (DOURADO *et al.*, 2020; BRASIL, 2018).

A transmissão da febre amarela silvestre não é sujeita a eliminação, pelo fato de se classificar como uma zoonose, sendo necessárias medidas para vigilância e controle da doença, principalmente através da cobertura vacinal apropriada. Atualmente, o surto da doença em

humanos no Brasil aconteceu, majoritariamente, em regiões metropolitanas, onde se analisa uma extensa distribuição do vetor *Aedes aegypti* (KLITLING *et al.*, 2018). Dessa forma, é importante salientar que indivíduos que apresentam febre amarela silvestre podem ser fonte para reintrodução da febre amarela urbana, a qual é transmitida predominantemente pelo *Aedes aegypti*, mosquito presente nas cidades, ressaltando ainda mais a necessidade de atenção aos casos da doença no país (BRASIL, 2018).

A febre amarela difere desde infecções assintomáticas até a quadros graves e fatais podendo alcançar 50% em casos graves, com manifestação icterohemorrágica e hepatorenal, sendo interessante salientar que a expressão da doença é independente do contexto de transmissão. No que se refere ao diagnóstico clínico, é considerado caso suspeito indivíduos com exposição recente a local em surto ou em ambientes silvestres, chegando até sete dias de quadro febril agudo seguido de dois ou mais sintomas como mialgia, cefaleia, náuseas, lombalgia, mal-estar, calafrios, icterícia e/ou manifestações hemorrágicas. Podendo se realizar também diagnóstico laboratorial específico ou inespecífico, para auxiliar na identificação (Brasil, 2018; BRASIL, 2017).

Não há fármacos específicos contra o vírus da febre amarela, se o caso for grave, deverá ser acompanhado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Portanto, a manutenção da eliminação dos casos urbanos e a redução do número dos casos silvestres são de suma importância para o controle da febre amarela no Brasil. Em relação a prevenção da reurbanização da febre amarela é importante aplicar ações emergenciais de eliminação do *A. aegypti*, especialmente em casos internados, fortalecendo ações de combate vetorial em municípios localizados ao redor de áreas de transmissão, com objetivo de zerar os índices de infestação (BRASIL, 2017).

EPIDEMIOLOGIA

Modo de transmissão

A transmissão da Febre Amarela se dá pela picada de um mosquito fêmea infectado, sendo eles dos gêneros *Haemagogus*, *Sabethes* e *Aedes*, principalmente. Na forma silvestre do ciclo, no que tange à América do Sul, há um predomínio da transmissão através do *Haemagogus* e do *Sabethes*. Além disso, o ciclo silvestre possui a presença de PNH no processo de amplificação viral e é a forma recorrente no Brasil (CAVALCANTE e TAUIL, 2016).

O ciclo urbano da Febre Amarela ocorre sem a presença de primatas não humanos e, na América do Sul, o seu principal vetor é o *Aedes*, também responsável por ser vetor de doenças como a Dengue e o Zika. Embora o último caso de transmissão urbana tenha sido registrado no Acre na década de 40, a prevalência do *Aedes* em regiões onde não existe ocorrência da doença, associado à uma cobertura vacinal pouco eficiente, pode trazer de volta o ciclo urbano dessa zoonose (CAVALCANTE e TAUIL, 2016).

Distribuição geográfica

A Febre Amarela é uma zoonose característica de regiões tropicais como a América do Sul e a África. No Brasil, é mais frequente em regiões amazônicas. Nos últimos anos ocorreu um espalhamento da doença causando uma epidemia responsável por várias mortes no país. As principais regiões acometidas foram Minas Gerais e Espírito Santo, sendo a primeira, líder no número de casos registrados (FREIRE *et al.*, 2018).

Distribuição relativa à pessoa

Durante a primeira década do século XXI, foram registrados 326 casos e a letalidade foi em torno de 47,8%. Do total de casos confirmados, mais de 80% eram de pessoas de sexo masculino, sendo a letalidade também maior nesse gênero (cerca de 50%). Além disso, foi constatado que

trabalhadores rurais foram os grupos mais acometidos pela zoonose. Por fim, adultos jovens (entre 30 e 40 anos) foram predominantes em relação à faixa etária dos acometidos (CAVALCANTE e TAUIL, 2016).

Susceptibilidade e resistência

A vacina contra Febre Amarela é uma importante forma de prevenção da doença. As doses fracionadas da vacina são comprovadamente seguras por 8 anos. Além disso, a OMS ressalta que apenas uma dose da vacina, quando em dose plena, é necessária para uma proteção por toda a vida (FREIRE *et al.*, 2018).

Considerações finais

A epidemia que ocorreu entre 2016 e 2018 alcançou um número de casos de 2104 infectados, sendo eles de fora da região amazônica. A detecção recente do vírus em mosquitos do *Aedes albopictus* na região de Minas Gerais abre um alerta para o risco da forma urbana da doença. Além disso, a pandemia da COVID-19 está contribuindo para uma diminuição da população vacinada, o que pode aumentar a transmissão da doença pelo país. (MELO *et al.*, 2020).

FISIOPATOLOGIA

Processo infeccioso

O vírus amarílico, após ser inoculado pelo vetor na pele do hospedeiro, é fagocitado pelas células dendríticas do tecido subcutâneo. Em seguida, por meio do sistema linfático, as partículas virais são encaminhadas ao linfonodo adjacente, onde as mesmas iniciam o processo de replicação. Após infestarem os nódulos linfáticos, os vírus são lançados na corrente sanguínea demonstrando tropismo por vísceras como o fígado, rins, pâncreas e baço. Além disso, o patógeno pode acometer o coração e pulmões. A viremia aumenta em alta velocidade em até 96h de infecção, e em seguida

também diminui rápido, de modo que após 120h é quase indetectável (SALOMÃO, 2017; LOPES *et al.*, 2019).

Fígado

De acordo com Salomão (2017), o fígado é o primeiro órgão a ser afetado pela febre amarela. O patógeno chega às células de Kupffer onde realiza sua replicação viral, retorna à corrente sanguínea e atinge órgãos como baço, rins e coração.

A lesão hepatocítica provocada pelo vírus amarelíco é caracterizada pela necrose eosinofílica e mediozonal, e pela presença de considerável degeneração gordurosa, com micro e macroesteatose. Além disso, há duas importantes características patológicas da doença que é a presença dos denominados corpúsculos de Councilman – o qual corresponde à apoptose de hepatócitos –, e a necrose por liquefação. Há um predomínio de lesão por apoptose em relação a necrose por liquefação, fato que parece explicar a moderada ausência de infiltrado inflamatório e a manutenção do arcabouço de reticulina, de modo que permite que a lesão seja recuperada sem o desenvolvimento de fibrose. Em autópsias realizadas em uma pesquisa observacional em 20 pacientes vítimas da doença, foi notado que apenas 2 pacientes apresentavam fibrose no órgão. Essas características demonstram que o dano no órgão por febre amarela se difere bastante de outras hepatites virais (SALOMÃO, 2017; DUARTE-NETO *et al.*, 2019).

Rins, pulmões e pâncreas

A patologia renal na febre amarela se configura por degeneração das células epiteliais tubulares do órgão e, como no fígado, por apoptose, necrose eosinofílica e relativa ausência do infiltrado inflamatório. Desse modo, ocorre alteração da função glomerular, justificando, provavelmente, a presença de uma significativa albuminúria. Em casos severos, pode ser evidenciado necrose

tubular e depósitos de proteína, os quais podem alterar a hemodinâmica renal e até provocar falência do órgão (SALOMÃO, 2017; LOPES *et al.*, 2019).

Em relação aos pulmões, segundo Duarte-Neto *et al.* (2019), biópsias realizadas no órgão dos pacientes acometidos demonstraram que hemorragia e pneumonia supurativa são importantes complicações da febre amarela, influenciando na letalidade. Já o pâncreas, no estudo de coorte realizado por Hoy *et al.* (2019), foi observada uma prevalência de pancreatite aguda nos pacientes afetados pela doença, sendo que alguns deles desenvolveram a forma hemorrágica da patologia. Além disso, foi encontrado no estudo altas taxas de lipase nos mesmos. Deve-se realçar que a pancreatite aguda também é relacionada com outras hepatites fulminantes virais.

Imunologia e choque

A resposta imunológica do hospedeiro começa quando é iniciado o processo de replicação viral do patógeno no sistema linfático. Com o decorrer da infecção, as citocinas pró-inflamatórias como IL-2, IL-6, fator de necrose tumoral e interferons, favorecem a formação de radicais livres colaborando com os danos celulares, lesão endotelial, microtromboses e alterações hemodinâmicas. Em consequência disso, provoca-se hipóxia tecidual e até coagulação intravascular disseminada e choque. É digno de nota que a lesão direta no coração pelo vírus amarelíco, pode favorecer a ocorrência do choque e falência dos órgãos. O acometimento no órgão é caracterizado por apoptose com imuno-histoquímica positiva para antígenos virais. Em um estudo de coorte com 79 pacientes acometidos pela febre amarela de forma severa, foi observado que em 6% desses houve uma alteração significativa no ECG, incluindo disfunção do ventrículo esquerdo. Quanto à resposta humoral, ela é a mais importante para o combate à infecção, visto que os anticorpos

se desenvolvem com rapidez, havendo presença de IgM já na primeira semana da doença (SALOMÃO, 2017; HO *et al.*, 2019).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Aspectos gerais

O período de incubação é de cerca de 3 a 6 dias. A infecção pode se dar de diversas formas, desde quadros assintomáticos até quadros sintomáticos de evolução fulminante. As vertentes oligossintomáticas são responsáveis por até 70-80% dos casos, de modo que, apenas o restante corresponde às apresentações moderadas e graves. Na maioria dos pacientes a doença resolve-se espontaneamente em poucos dias. No entanto, a outra parcela de indivíduos desenvolve uma síndrome febril aguda, com tendência a sangramentos, além de lesão hepática, havendo muitas vezes extensa necrose desse órgão (SALOMÃO, 2017).

Formas leves

Nas formas leves da doença há, frequentemente, febre com sinais e sintomas inespecíficos, como náusea, cefaleia, mialgia e artralgia, possivelmente associado a alterações laboratoriais brandas: plaquetopenia, elevação discreta de aminotransferases e bilirrubina normal ou pouco alterada. Alguns doentes desenvolvem bradicardia relativa acompanhada de febre, o chamado sinal de Faget (BRASIL, 2018).

Formas moderadas e graves

Nas formas moderadas e graves, além dos sintomas inespecíficos, há manifestações hemorrágicas: gengivorragia, epistaxe e hematêmese, e icterícia intensa associada a elevação das aminotransferases (decorrentes da lesão hepática). Em alguns pacientes, há

surgimento de insuficiência renal aguda por necrose tubular e, possivelmente, miocardite. A disfunção plaquetária e endotelial pode levar, especialmente nas formas fulminantes, a coagulação Intravascular disseminada (CIVD). Os exames laboratoriais evidenciam: plaquetopenia intensa, aumento importante das aminotransferases e da bilirrubina, e achados característicos de lesão renal, como azotemia e proteinúria (HO *et al.*, 2019).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico deve ser considerado em indivíduos que residem em áreas endêmicas e apresentem quadro febril agudo acompanhado de cefaleia supra orbital, mialgia, lombalgia, mal-estar, calafrios, náuseas, icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, que não tenha vacinação de febre amarela comprovada ou a primeira dose tenha sido feita em no máximo 30 dias (SALOMÃO, 2017).

Exames laboratoriais inespecíficos

Os exames laboratoriais inespecíficos são úteis, particularmente, para estratificar os pacientes quanto à gravidade da doença. No hemograma é possível visualizar as seguintes alterações: leucopenia, neutropenia, plaquetopenia (devido ao consumo plaquetário) e anemia (devido aos sangramentos). O D-dímero, um marcador da degradação de fibrina, encontra-se aumentado, o que evidencia estado pró-trombótico, e a velocidade de Hemossedimentação (VHS) aproximando-se de zero, um marco característico da doença. As aminotransferases, bilirrubina e o tempo de protrombina, marcadores de função hepática, estão aumentados em decorrência do processo lesivo nos hepatócitos. Além disso, o EAS pode evidenciar proteinúria, hematúria e bilirrubinúria (XAVIER *et al.*, 2018).

Exames laboratoriais específicos

O diagnóstico específico é feito por detecção direta do vírus por isolamento em culturas ou detecção do genoma através da técnica de reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* – PCR), até o 5º dia de sintoma, ou por detecção indireta, do 6º dia em diante, via dosagem de anticorpos IgM e/ou IgG, neste caso, geralmente são realizadas amostras pareadas (2 amostras com intervalo de 14-21 dias) com intuito de evidenciar a soroconversão (BRASIL, 2018).

Diagnóstico diferencial

Nas formas leves da doença, esta deve ser diferenciada de qualquer processo infeccioso agudo febril, o que torna o diagnóstico um desafio. As arboviroses, como dengue, zika e chikungunya, são importantes diagnósticos diferenciais, particularmente, em períodos endêmicos. Nas formas moderadas a graves, os principais diferenciais são: leptospirose, dengue grave e hepatites virais (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2018; XAVIER *et al.*, 2018).

TRATAMENTO

Apesar de ser uma doença já bem conhecida pela ciência, ainda não há um tratamento medicamentoso específico contra Febre Amarela, uma vez que os medicamentos conhecidos não agem diretamente contra o vírus. De modo geral, os pacientes são manejados apenas com sintomáticos e suporte. No entanto é importante ressaltar que anti-inflamatórios e ácido acetil salicílico (AAS) não devem ser utilizados (BRASIL, 2018; FREIRE *et al.*, 2018).

Pacientes com quadros leves podem seguir atendimento ambulatorial. Por outro lado, é indicado que pacientes que desenvolveram as formas moderada e grave da doença sejam internados em enfermaria e, se houver piora do

quadro, como a forma maligna, em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). No manejo em seguimento ambulatorial, é importante a prescrição de sintomáticos, como analgésicos simples e antipiréticos, e de hidratação oral. Nas enfermarias, segue o cuidado com sintomáticos e hidratação, agora, enteral. Além disso, inicia-se o controle da diurese, a vigilância de parâmetros clínicos e a realização diária de exames laboratoriais de modo a diagnosticar as formas grave e maligna o mais precocemente possível (BRASIL, 2018; BRASIL, 2014).

O encaminhamento para UTI está indicado em casos com qualquer alteração clínica ou laboratorial de formas graves e malignas, para que sejam implementados os cuidados de modo mais precoce, dentre eles: ventilação mecânica protetora, hemodiálise e suporte hematológico. Ainda assim, o desfecho é, na grande maioria, fatal. Além disso, é necessária vigilância de infecções bacterianas concomitantes (BRASIL, 2018).

Em relação aos pacientes internados, existem critérios de alta hospitalar que preconizam principalmente ausência de febre nas últimas 24h com melhora clínica e laboratorial. Nesses casos, é imprescindível orientar o paciente que retorne ao pronto atendimento em caso de sintomas (BRASIL, 2018).

PREVENÇÃO

A profilaxia da febre amarela pode ser feita de várias formas. A principal e mais eficaz é a vacinação (BRASIL, 2018). No Brasil, o esquema vacinal para a doença é dose única, via subcutânea, a partir dos 9 meses de idade. Esse está indicado para frequentadores, sejam residentes ou viajantes, de áreas com recomendação vacinal como as regiões Norte e Centro-Oeste; estados como Minas Gerais, Espírito Santo e Maranhão; municípios dos estados de Piauí, Bahia, São Paulo, Rio de Janeiro, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Sergipe

e Alagoas. Em caso de viagem para essas áreas, é necessário que o indivíduo seja vacinado com, no mínimo, 10 dias de antecedência, pois esse é o tempo necessário para que o nível de anticorpos esteja adequado para a proteção (BRASIL, 2018; BRASIL, 2017).

Existem critérios de contraindicação para a vacinação contra febre amarela. São eles: crianças de idade inferior a 6 meses, indivíduos acometidos pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) sintomáticos ou com dosagem de Linfócitos CD4 abaixo de 200 células/mm³, pacientes com neoplasia em tratamento (quimioterapia ou radioterapia), pacientes transplantados em terapia imunossupressora, indivíduos com alergia a ovo de galinha e seus derivados, pacientes com histórico de doença do timo, entre outras. (BRASIL, 2017)

Os efeitos adversos da vacina contra a febre amarela são diversos. É possível que ocorra dor e

eritema local, febre, mialgia e cefaleia leves, reações de anafilaxia com hipotensão e manifestações respiratórias ou cutâneas, meningismo, convulsões, torpor e Doença Viscerotrópica aguda (hepatite, insuficiência renal e hemorragias) (BRASIL, 2018).

Além da vacinação, é importante ressaltar a profilaxia por meio de medidas de proteção individual, já que são necessárias para os expostos em áreas de recomendação. É altamente indicado o uso de camisas de mangas compridas e calças, permanecer em locais fechados com ar condicionado ou que tenham janelas e portas com tela, para evitar a entrada de mosquitos, utilizar mosquiteiros impregnados com permetrina durante a noite, e utilizar repelentes registrados oficialmente (BRASIL, 2017).

REFERÊNCIAS

ESCOSTEGUY CC *et al.* Febre amarela: perfil dos casos e fatores associados ao óbito em hospital referência no estado do Rio de Janeiro, 2017-2018. *Revista de Saúde Pública*, [s. l.], 22 mar. 2019.

FREIREFD *et al.* Febre amarela: uma nova doença, mas com velhos desafios. *Conexão Ciência*, [s. l.], 11 maio 2018.

ALBUQUERQUE, CFC *et al.* The obscurance of the greatest sylvatic yellow fever epidemic and the cooperation of the Pan American Health Organization during the COVID-19 pandemic. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s. l.], 16 nov. 2020.

CAVALCANTE KRLJ, TAUIL PL. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, [s. l.], 20 mar. 2016.

XAVIER AR *et al.* Yellow Fever: laboratorial diagnosis and clinical manifestations. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, vol.54, no.5, Rio de Janeiro, Sept./Oct., 2018.

PAULES CI, FAUCI AS. Yellow Fever: Once Again on the Radar Screen in the Americas. *New England Journal of Medicine*, vol.376, no.15, April 13, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Febre amarela: Guia para profissionais de saúde. 1 ed., Brasília, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual de Vigilância epidemiológica de Febre amarela. 1 ed., Brasília, 2014

SBI. Sociedade Brasileira de Infectologia filiada a Associação Médica Brasileira. Recuperado de <https://amb.org.br/noticias/informativo-febre-amarela-sociedade-brasileira-de-infectologia/>. Acessado em: 06 de fevereiro de 2021.

FREIRE FD *et al.* Febre amarela: uma velha doença, mas com novos desafios. *Conexão Ciência*, Minas Gerais, vol. 13, no.1, p. 79-86, 2018.

SALOMÃO R. *Infectologia: Bases Clínicas e Tratamento*. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanaraba Koogan, 2017.

LOPES RL *et al.* Kidney involvement in yellow fever: a review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, São Paulo, 22 jul. 2019. Disponível em: <<http://doi.org/10.1590/S1678-9946201961035>>. Acesso em: 20 jan. 2021.

DUARTE-NETOAN *et al.* Ultrasound-guided minimally invasive autopsy as a tool for rapid post-mortem diagnosis in the 2018 Sao Paulo yellow fever epidemic: Correlation with conventional autopsy. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, [s. l.], 22 jul. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007625>>. Acessado em: 20 jan. 2021.

HOY-L *et al.* Severe yellow fever in Brazil: clinical characteristics and management. *Journal of Travel Medicine*, [s. l.], 31 maio 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jtm/article/26/5/taz040/5509466>>. Acessado em: 28 jan. 2021.

SIQUEIRA PC *et al.* Completude das fichas de notificação de febre amarela no estado do Espírito Santo, 2017. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [online]. 2020, vol.29, n.3.

Capítulo 14

Febre Maculosa

Gabriela Benedini Strini Portinari Beja^{1*}
Hiann Werner Braun Oliveira de Melo²
Júlia Mariano Leiael Nascimento³
Mariane de Matos Reis²
Nathan Shuenck Silva de Oliveira⁴
Thales Miranda Sales⁵

¹ Centro Universitário Barão de Mauá (CBM), Ribeirão Preto-SP.

² Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga - MG.

³ Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), Volta Redonda-RJ.

⁴ Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte- MG.

⁵ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto - MG.



INTRODUÇÃO

A Febre Maculosa (FM) foi descrita pela primeira vez em 1988 nos Estados Unidos. No Brasil, ela surgiu em 1929 na cidade de São Paulo, sendo conhecida como Febre Maculosa Brasileira (FMB) (DUARTE PO *et al.*, 2019). Segundo Filho JM (2017), foi descoberto, em 1906, o agente etiológico *Rickettsia rickettsii* (riquettsia), bactéria responsável pela doença, que utiliza como agente transmissor, o carrapato (DONALISIO *et al.*, 2020; FRYXELL *et al.*, 2017).

Os principais reservatórios da bactéria são os carrapatos do gênero *Amblyomma*, tais como o *A. cajennense*, *A. cooperi* (*dubitatum*) e o *A. aureolatum*; equinos, capivaras e gambá. No Brasil, o *A. cajennense* é conhecido como “carrapato estrela”, “carrapato de cavalo” ou “rodoleiro” (DONALISIO *et al.*, 2020).

No ponto de vista da microbiologia, a FM é causada por eubactérias intracelulares obrigatórias, *Rickettsia rickettsii*, pertencente à classe *Schizomycetes*, à ordem *Rickettsiales*, à família *Rickettsiaceae* ao gênero *Rickettsia* (FACCINI-MARTINEZ *et al.*, 2018); são bactérias gram-negativas, que multiplicam por divisão binária tanto nas células do hospedeiro vertebrado, quanto nas células do vetor invertebrado (TAVARES e MARINHO, 2015).

A FM é considerada uma doença infecciosa aguda, com transmissão pela picada do carrapato infectado com a bactéria, de evolução variável, com período de incubação de 2 a 14 dias, com sintomas iniciais pouco específicos (BRASIL, 2016; DUARTE *et al.*, 2019).

Existem vários casos confirmados e suspeitos de FM que se distribuem pelo território brasileiro, principalmente nos estados da região sudeste (NASSER *et al.*, 2015). Em 2014 passou a ser considerada uma doença de notificação compulsória, com alta relação sazonal, tendo maior número de casos nos meses de junho a outubro,

devido à alta taxa de reprodução dos carrapatos e seu contato com os vertebrados (SILVA *et al.*, 2014).

EPIDEMIOLOGIA

A FM é uma zoonose de distribuição cosmopolita. Sua distribuição é predominante nas Américas, particularmente no Brasil, Estados Unidos, Canadá, México, Panamá, Costa Rica, Argentina e Colômbia (DEL FIOL *et al.*, 2010). No Brasil, a doença se concentra nas regiões sudeste e sul, principalmente nos estados de São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Santa Catarina (DUARTE *et al.*, 2019).

Essa zoonose, apesar de ter sido descrita no Brasil em 1929, no estado de São Paulo, foi incluída na Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória do Ministério da Saúde em 18 de outubro de 2001, por meio da Portaria GM/MS nº 1.943 e no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN - NET) em 2007, período no qual a doença passou a apresentar seus dados registrados e acompanhados (FILHO *et al.*, 2017).

De acordo com o SINAN-NET, entre 2012 e 2017, 975 casos foram notificados no país, sendo que o Estado de São Paulo apresentou a maior incidência, com o correspondente a 48,4% de todas as notificações nesse período. Além disso, indivíduos do sexo masculino, residentes de zonas rurais e com idade entre 20-69, correspondem à parcela da população mais afetada pela doença, já que este grupo participa com maior frequência de atividades de trabalho em áreas de risco, resultando em maior exposição aos vetores (DUARTE *et al.*, 2019).

Apesar de existirem notificações acerca dos suspeitos de FM em 20 unidades federativas do Brasil, apenas nos estados de Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia, Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Distrito

Federal, Goiás, Ceará e Mato Grosso do Sul, obtiveram a confirmação dos casos de acordo com os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde (BARROS e SILVA *et al.*, 2014).

A taxa de mortalidade da doença está em torno de 2% em crianças e 9% em idosos, quando o tratamento é iniciado nos primeiros três dias. Porém, o diagnóstico e a terapia, quando feitos de forma tardia, elevam esse número. No Brasil, por exemplo, esse valor varia de 20% a 30% (DEL FIOL *et al.*, 2010).

FISIOPATOLOGIA

A transmissão da patologia ocorre pela picada do carrapato infectado em um indivíduo, reativando, assim, a *Rickettsia rickettsii*, sendo disseminada pelos vasos linfáticos e pequenos vasos sanguíneos. A partir disso, as células endoteliais vasculares que revestem os vasos pequenos e médios de todo o corpo, são os primeiros locais de ataque da bactéria, sofrendo tumefação (aumento de volume em algum tecido do corpo), proliferação e degeneração das células endoteliais, com formação de trombos e oclusão vascular (DEL FIOL *et al.*, 2010).

Após a replicação da bactéria no endotélio vascular dos tecidos acometidos, as fibras musculares lisas podem ser atingidas. As lesões vasculares levam a alterações nos tecidos próximos, como a pele, o cérebro, a musculatura esquelética, os pulmões e os rins (DEL FIOL *et al.*, 2010). Essas alterações podem incluir exantema máculo-papular, exantema, edema de membros inferiores, hepatoesplenomegalia, torpor, confusão mental, edema pulmonar, pneumonia intersticial, derrame pleural, petéquias e sangramento mucocutâneo (SESA, 2021).

Dentro desse cenário, ao penetrar por fagocitose induzida nas células do hospedeiro, as riquetsias ligam-se a receptores que contêm colesterol, fixando-se às células do endotélio

através de proteínas específicas (ompA e ompB) e interagindo com um receptor celular, a proteína quinase (Ku70). Posteriormente, é produzida uma resposta inflamatória aguda, mediada pela produção de citocinas como Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF-alfa) e Interferon-gama (IFN-gama), ocasionando um aumento da permeabilidade vascular, consequente hipovolemia e hipoalbuminemia (ocasionada pela perda de proteínas e pode refletir reação de fase aguda mediada por citocinas durante um evento inflamatório) e, paralelamente, a hiponatremia, que resulta da liberação do hormônio antidiurético como uma resposta adequada à hipovolemia e diminuição da perfusão tecidual. É possível notar uma resposta imunomediada por subgrupos Th1 e Th2 de linfócitos TCD4, que constituem uma resposta de defesa contra bactérias, sendo importante na contenção da patologia pelo indivíduo (DEL FIOL *et al.*, 2010).

Devido à extensa lesão endotelial, o indivíduo acometido pela patologia pode alcançar um estado de pró-coagulação que ativa a cascata da coagulação, a liberação de trombina, consequente aumento de agregação plaquetária e aumento de fatores antifibrinolíticos, possibilitando a piora do quadro com a trombose de pequenos vasos. Ademais, em virtude do bloqueio de pequenos vasos, pode ocorrer necrose tecidual e isquemia cerebral (DEL FIOL *et al.*, 2010).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sinais iniciais da FMB são inespecíficos. Os pacientes apresentam mialgia, cefaleia, febre alta, mal-estar generalizado e hiperemia das conjuntivas. Sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal também podem estar presentes na maioria das pessoas (DEL FIOL *et al.*, 2010).

Geralmente, entre o segundo e o sexto dia ocorre o aparecimento do exantema máculo-

popular, de evolução centrípeta, que acomete principalmente os membros inferiores. Entretanto, pode aparecer nas regiões palmar e plantar em vários pacientes que apresentam esta manifestação. Em casos mais graves, esses exantemas se transformam em petequial e, posteriormente, em hemorrágico, constituído principalmente por equimoses ou sufusões. Neste sentido, em pacientes não tratados, as equimoses propendem à confluência, podendo evoluir para necrose, principalmente nas regiões de extremidades (BRASIL, 2016). Não obstante, em casos de alta gravidade, a doença pode causar sepse, com comprometimento pulmonar e renal, podendo levar a insuficiência respiratória e renal agudas. Além disso, diátese hemorrágica e lesões neurológicas com meningite, encefalite e icterícia podem estar presentes nesses pacientes (FILHO *et al.*, 2017).

DIAGNÓSTICO

Devido às manifestações clínicas da FMB serem inespecíficas, seu diagnóstico torna-se mais difícil, principalmente nos primeiros dias. A FMB pode ser facilmente confundida com outras doenças infecciosas, tais como: dengue, zika, rubéola, sarampo, sífilis, meningite, leptospirose, febre amarela, viroses exantemáticas, lúpus, febre purpúrica brasileira, doença de Lyme, sepse, entre outras (BRASIL, 2010). Por esse motivo, há a possibilidade de atraso na identificação e tratamento. A anamnese torna-se essencial para delinear a epidemiologia e os riscos, facilitando assim o diagnóstico e a terapia específica (FILHO *et al.*, 2017).

DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO

Reação de Imunofluorescência Indireta

É considerado padrão-ouro para o diagnóstico da FM. Tal método é utilizado para identificar e

quantificar imunoglobulinas específicas das classes IgM e IgG. Os anticorpos IgM podem apresentar reação cruzada com outras doenças como a dengue, leptospirose, entre outras e, portanto, são analisados de forma criteriosa. Já os anticorpos IgG aparecem logo após os IgM e são os mais específicos e indicados para a interpretação diagnóstica. O diagnóstico laboratorial por RIFI é estabelecido pelo surgimento de anticorpos específicos no soro dos pacientes, que aumentam em título com o progresso da doença. Ademais, deve-se coletar duas amostras, a primeira logo no início dos sintomas (fase aguda), e a segunda entre 14 e 21 dias após a primeira coleta. A confirmação diagnóstica pela sorologia ocorre com a presença do seguinte requisito: aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos, observado em amostras pareadas de soro (FACCINI-MARTINEZ *et al.*, 2018).

Técnicas de biologia molecular – reação em cadeia da polimerase (PCR)

É realizado em amostras de sangue, coágulos formados após centrifugação do sangue coletado, soro, escara de inoculação (crosta da escara e/ou *swab* da base da escara) e em tecidos de biópsia ou necrópsia. Apesar de ser um método rápido, não apresenta um padrão específico, e a sensibilidade e a especificidade diagnóstica podem variar de acordo com os testes e o tipo de amostra coletada. As amostras contendo células endoteliais apresentam uma sensibilidade diagnóstica maior, posto que, as riquetsias patogênicas se multiplicam, principalmente, nessas células. No entanto, amostras de sangue, soro ou coágulo possuem menor sensibilidade na PCR, uma vez que o resultado positivo depende do grau de destruição endotelial, o que proporciona a liberação de um grande número de riquetsias na corrente sanguínea (FACCINI-MARTINEZ *et al.*, 2018).

TRATAMENTO

A droga de escolha para o tratamento da Febre Maculosa (FM) em adultos e crianças é a doxiciclina, medicamento semissintético derivado da tetraciclina. Deve-se administrá-la empiricamente em pacientes que apresentem quadro clínico favorável e apresentem contexto epidemiológico sugestivo. A doxiciclina é administrada via oral, 100mg, 2 vezes ao dia. Em pacientes alérgicos à essa tetraciclina, é considerada a dessensibilização (LONGO *et al.*, 2013).

No Brasil, em casos mais severos, utiliza-se o cloranfenicol (pela ausência de uma tetraciclina endovenosa). Sua posologia, em adultos, é a administração de 50 a 75 mg/kg/dia, de 6 em 6 horas. De maneira geral, é utilizado 1 g de cloranfenicol de 6 em 6 horas até que o paciente apresente alguma melhora do seu estado geral. Posteriormente, substitui a terapêutica endovenosa pela oral, com 500mg de 6 em 6 horas. Normalmente o tratamento dura 1 semana (DEL FIOLE *et al.*, 2010).

No caso de pacientes grávidas, o tratamento é feito com cloranfenicol, que demonstrou ser mais

seguro. O fármaco deverá ser utilizado até que o paciente esteja afebril e com melhoras clínicas. Em pacientes graves, o tratamento é feito de forma direcional, como: nos casos de hipóxia, necessita-se de ventilação mecânica e intubação; na insuficiência renal, requer hemodiálise; a anemia necessita de transfusões de hemácias; e as convulsões são tratadas com anticonvulsivantes (LONGO *et al.*, 2013).

PREVENÇÃO

A única medida profilática aplicável é a prevenção das picadas de carrapatos. O uso de roupas protetoras e repelentes para carrapatos, a inspeção do corpo uma ou duas vezes ao dia e a retirada dos carrapatos antes que eles possam inocular as riquetsias, reduzem o risco de infecção. O tratamento preventivo das picadas de carrapato com doxiciclina não tem papel comprovado na profilaxia da FM (LONGO *et al.*, 2013).

Além disso, o uso da antibioticoterapia em pacientes que sofreram a picada do carrapato, mas ainda não desenvolveram a patologia, não minimiza os prejuízos da doença, apenas retarda o surgimento dos sintomas (DEL FIOLE *et al.*, 2010).

REFERÊNCIAS

- BARROS E SILVA PMR *et al.* Febre maculosa: uma análise epidemiológica dos registros do sistema de vigilância do Brasil. *Scientia Plena*, 2014; 10 (4):047501.
- BRASIL. Ministério da saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Ministério da saúde, volume único. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 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.
- DEL FIOLE FS *et al.* A febre maculosa no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2010; 27 (6):461–6.
- DONALISIO MR *et al.* Mapping Brazilian spotted fever: Linking etiological agent, vectors, and hosts. *Acta tropica*, 2020; 207: 105496.
- DUARTE PO *et al.* Febre Maculosa Brasileira. Embrapa Gado de Corte-Capítulo em livro científico (ALICE), 2019.
- SESA. Nota Técnica Febre Maculosa Brasileira. 2015. Disponível em: <https://saude.es.gov.br/febre-maculosa>. Acessado em: 04/02/2021.
- FATTINI-MARTINEZ AA *et al.* Febre Maculosa por *Rickettsia parkeri* no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento. *Journal of Health & Biological Sciences*, 2018; 6 (3):299-312.
- FILHO JM. Febre maculosa brasileira. *Revista de Educação continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, 2017; 15 (1).
- FRYXELL RTT *et al.* Investigating the adult ixodid tick populations and their associated *Anaplasma*, *Ehrlichia*, and *Rickettsia* bacteria at a Rocky Mountain spotted fever hotspot in Western Tennessee. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 2017; 17 (8): 527-538.
- LONGO DL *et al.* *Medicina Interna de Harrison*. 18th ed. Porto Alegre, RS: AMGH Ed. 2013. 2v. 1305-1307.
- NASSER JT *et al.* Urbanização da febre maculosa brasileira em município da região Sudeste: epidemiologia e distribuição espacial. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2015; 19: 299-312.
- REY, Luis. *Parasitologia*. Rio de Janeiro: Gen, 2008; 884 p.
- SILVA PB *et al.* Febre maculosa: uma análise epidemiológica dos registros do sistema de vigilância do Brasil. *Scientia Plena*, 2014; 10 (4):1-9.
- TAVARES W, MARINHO LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 4. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015; 952p.

Capítulo 15

Filariose

Guilherme Pesolitto Hubinger¹
Bryan Victor Serafim Brígido²
Jaqueline Maria de Azevedo Chagas³
Laís Maria Borges Marins⁴
Matheus Rodrigues da Silva⁵
Danielle Soares Gardone⁶

¹ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Campus Guarulhos, Guarulhos-SP.

² Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte-MG.

³ Universidade de Rio Verde (UniRV), Formosa-GO.

⁴ Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Gama-DF

⁵ Centro universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga-MG.

⁶ Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa-MG.



INTRODUÇÃO

A Filariose Linfática (LF) é uma doença causada em humanos pelos helmintos nematódeos da ordem dos filarídeos, cujos parasitas de interesse médico são os da espécie *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *Brugia timori*. É uma parasitose encontrada em 52 países e com 886 milhões de pessoas em risco de infecção, estimando-se que mais de 120 milhões são portadores desta doença, sendo mais prevalente em países pobres e em desenvolvimento. Além disso, trata-se de uma doença negligenciada que afeta principalmente as populações que vivem em situação de pobreza, sem saneamento adequado e em contato próximo com vetores infecciosos (OMS, 2015).

O ciclo da doença se inicia com a contaminação de mosquitos fêmeas do *Aedes*, *Anopheles* e *Culex*, que ingerem microfírias no sangue periférico de pessoas contaminadas e que, posteriormente, infectam outros indivíduos. Os vermes adultos vivem nos vasos linfáticos e deformam sua morfologia e funcionamento de forma aguda e crônica. Boa parte das infecções é assintomática, porém, mesmo estas podem acarretar lesões no sistema linfático e nos rins. Milhões de pessoas sofrem com as manifestações clínicas estigmatizantes e incapacitantes da doença, como linfedema (elefantíase) e o edema urogenital em homens, principalmente hidrocele escrotal (VERONESI-FOCACCIA, 2015; OMS, 2019).

No ano 2000, a Organização Mundial da Saúde (OMS) iniciou o Programa Mundial para Eliminação da Filariose Linfática (PMEFL), baseado em dois grandes objetivos: interrupção da transmissão da FL e controle de sua morbidade e prevenção da invalidez. O programa consiste no tratamento em massa de casos assintomáticos e de pessoas em risco de contaminação, além da prevenção da forma crônica e diminuição do sofrimento de pacientes com a forma desfigurante

da doença, diminuindo o impacto na saúde mental e física destes indivíduos (PEREIRA, 2016; OMS, 2015).

Hodiernamente, a FL encontra-se em fase de remissão no Brasil e o único foco endêmico no país é a região metropolitana do estado de Pernambuco. No entanto, a região encontra-se em análise para averiguar a extinção da doença, apresentando resultados parciais satisfatórios que indicam a eliminação da doença nessa última área de transmissão ativa no país (FONTES *et al.*, 2021; BRASIL, 2016).

EPIDEMIOLOGIA

A FL é considerada doença negligenciada de ocorrência mundial em zonas tropicais e subtropicais, nas quais predominam climas quentes e úmidos. A maior parte dos casos encontra-se no continente asiático, destacando-se a Índia, China, Indonésia, Malásia e República das Filipinas. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) e, no continente americano, somente quatro países são classificados como regiões endêmicas, sendo eles: Brasil, Haiti, República Dominicana e Guiana. Sabe-se que a doença pode ser ocasionada por três espécies de nematódeos. No entanto, a principal espécie responsável pela ocorrência da enfermidade em níveis globais é a *Wuchereria bancrofti*, tratando-se da única espécie encontrada ocasionando a FL na América Latina, na África e no Caribe (CDC, 2019; KLION, 2019a; FONTES *et al.*, 2021).

No Brasil, o único vetor da doença são as fêmeas do mosquito *Culex quinquefasciatus*, conhecido popularmente como pernilongo ou muriçoca. Ele é encontrado com maior facilidade em épocas quentes e chuvosas, devido ao aumento das reservas de água parada que funcionam como criadouros, e a transmissão da doença se dá, exclusivamente, pela picada do inseto. O vetor adquire capacidade de transmissibilidade após

realizar hematofagia em hospedeiros infectados (BRASIL, 2019).

Em âmbito nacional, a notificação da enfermidade não é de caráter compulsório, com exceção dos casos verificados na região endêmica. Após estudo epidemiológico acerca da FL realizado na década de 1950, onze estados brasileiros foram considerados áreas de transmissão da doença. No entanto, quando foi implementado pela OMS o PMEFL, no ano 2000, apenas três estados permaneciam como áreas de transmissão. Atualmente, subsiste apenas uma região endêmica composta pelo município e região metropolitana de Recife, onde atua o Serviço de Referência Nacional em Filariose (SRNF), responsável pela investigação, atendimento, monitoramento e controle da doença (RAMESH *et al.*, 2018; FONTES *et al.*, 2021).

Entretanto, desde 2013 não foram diagnosticados casos novos e o Brasil começou a seguir a metodologia definida pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS), denominada TAS (*transmission assessment survey*), para validar a interrupção da transmissão de FL nas áreas submetidas à estratégia de tratamento coletivo. Essa pesquisa deve ser repetida pelo menos duas vezes, com intervalos de dois a três anos, para assegurar que não haja recrudescência. O estudo tem previsão de ser finalizado em 2021, porém, os resultados parciais são satisfatórios e indicam a eliminação da doença na última região considerada como área de transmissão ativa no país (SANTANA *et al.*, 2016; BRASIL, 2016).

FISIOPATOLOGIA

O ciclo biológico da filariose é definido como heteroxênico. A transmissão se dá unicamente

mediante a picada do inseto vetor fêmea do *Culex quinquefasciatus* e a consequente deposição de larvas no hospedeiro. A fêmea do mosquito infectado é responsável por inocular as larvas infectantes no ser humano suscetível durante o processo de alimentação. Posteriormente, as larvas realizam a migração para o sistema linfático, se diferenciando em vermes adultos. Esses vermes, por sua vez, se alojam nas pernas, escroto, mamas e braços, de forma que, nesses locais, irá acontecer o acasalamento e posteriormente a liberação de microfilárias que irão migrar para o sangue periférico. O mosquito, ao realizar novamente sua alimentação, irá ingerir as microfilárias que em cerca de 15 a 20 dias dentro do vetor, se desenvolvem à larva infectante e migram para a probóscide do inseto, para que o ciclo tenha seu reinício (NEVES, 2016; BRASIL, 2019).

É constatado que o calor presente no ser humano estimula a saída das larvas da probóscide do mosquito. Em contrapartida, o suor e alta umidade do ar favorecem a penetração das larvas. Portanto, sabe-se que as manifestações alérgicas tendem a aparecer após um mês de infecção e as microfilárias são verificadas no sangue periférico do paciente de 6 a 12 meses após a infecção, caracterizando um processo de cronicidade. A microfilaremia pode perseverar por um período superior a 10 anos e durante esse período a transmissibilidade torna-se possível. O único reservatório do parasito é o ser humano que apresenta microfilárias no sangue. Homens jovens, na faixa etária entre 18 e 25 anos, apresentam a maior prevalência de infecção por microfilárias e, dessa forma, podem estar associados com a maior taxa de transmissão. Pacientes com formas crônicas avançadas da doença, incluindo elefantíase, não apresentam microfilaremia e, portanto, não transmitem a doença (BRASIL, 2009).

Sabe-se que o sistema linfático apresenta um papel essencial para manutenção do volume correto de líquido extracelular, com o objetivo de eliminar patógenos que ultrapassam as barreiras da

pele e adentram em compartimentos extravasculares. As filárias adultas, vivas ou mortas, são agressoras do sistema linfático e promovem alterações dos vasos e linfonodos com reações teciduais de variável intensidade, dependentes do ritmo e da frequência de reinfecções (BABU *et al.*, 2019).

A filariose pode apresentar diferentes fenótipos clínicos, sendo distintos de acordo com a resposta imune envolvida. Alguns pacientes podem se apresentar imunes, permanecendo livres de infecção e da doença mesmo com a exposição contínua a larvas transmitidas pelo mosquito vetor. Existem também pacientes designados como um fenótipo hiper-reativo que apresenta quadros de cronicidade em suas patologias linfáticas como linfedema ou elefantíase. Em casos de hiperreatividade, o organismo induz uma resposta imune exagerada T Helper 1 (Th1) e T Helper 17 (Th17) responsável por eliminar o estágio microfilarial e, por outro lado, induz a elevada produção de fatores angiogênicos como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que está diretamente relacionado ao desenvolvimento de linfedema filarial (BABU *et al.*, 2019).

Há, ainda, um terceiro grupo que engloba pacientes assintomáticos, ou seja, com a infecção latente, porém positivos para antígenos filariais circulantes. Esse fenótipo em específico integra grande parte dos indivíduos infectados e está relacionado a perfis hiporresponsivos. A baixa responsividade do sistema imunológico faz com que se tenham poucas manifestações clínicas visíveis, mesmo com um elevado número de microfilárias circulantes no sangue periférico. Os indivíduos do terceiro fenótipo apresentam um perfil de resposta T Helper 2 (Th2) com direcionamento de resposta para parasitas, propiciando a presença de vermes adultos e microfilárias (O'REGAN *et al.*, 2014; PRODJINOTO *et al.*, 2017; LOURENS *et al.*, 2019).

Logo, a patogênese da doença baseia-se na resposta imunológica contra o parasita,

promovendo uma resolução inflamatória exacerbada no sistema linfático, porém, com diferentes manifestações clínicas. O quadro mais comum é a linforragia que culmina em edema, hipertrofia da epiderme e aumento do volume do órgão acometido, sendo essa uma característica marcante da fase crônica. Tais manifestações podem cursar para a incapacidade permanente, sendo a segunda causa de incapacidade física no trabalho em todo mundo (SANTANA *et al.*, 2016).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A FL pode ser assintomática (subclínica) ou associada a manifestações clínicas agudas ou crônicas. Entre os fatores que determinam a variedade de manifestações clínicas estão: o estágio de desenvolvimento do parasita, a resposta imunológica apresentada pelo paciente, o número de vermes adultos e sua localização no sistema linfático, bem como o tratamento prévio com drogas antifilarias (LOURENS *et al.*, 2019; KLION, 2019a).

Os vermes adultos lesam primariamente o vaso linfático, enquanto as ações das microfilárias são, em sua maioria, extralinfáticas. Mesmo havendo circulação do antígeno filárico e de microfilárias no sangue periférico, a maioria dos infectados mantêm-se assintomáticos. No entanto, mesmo sem comprometimento clínico, esses indivíduos podem cursar com danos linfáticos, hematúria microscópica ou proteinúria. O período agudo, por sua vez, caracteriza-se pelo aparecimento de fenômenos inflamatórios, entre os quais o mais característico é o linfedema, comum nos membros inferiores e escroto, com tendência à superinfecção bacteriana e podendo progredir para elefantíase. Além disso, pode cursar com patologia testicular (hidrocele, epididimite) ou renal (quilúria e hematúria). Os pacientes geralmente apresentam um histórico de dor, eritema e sensibilidade na região do linfonodo afetado por horas ou um dia

antes do início da linfangite (FOX e KING, 2021; MARRIOTT *et. al.*, 2018).

As manifestações crônicas da FL se desenvolvem após meses ou anos de episódios agudos, após reinfecção ou na ausência destes. A base desta cronicidade é a obstrução linfática levando ao aparecimento de linfedema, hidrocele, quilocele, quilúria e envolvimento urogenital, tal como hérnia inguinal, orquite, linfedema de bolsa escrotal e varicocele. As consequências clínicas são diversas e codependentes da situação socioambiental do indivíduo, sendo importantes tanto a resposta inflamatória individual, as infecções bacterianas superpostas às partes edemaciadas, quanto a área de residência ou permanência em sítios endêmicos possibilitando a reinfecção (PÉREZ-ARELLANO *et. al.*, 2010; OMS, 2015).

A manifestação clínica extra linfática mais comumente associada à filariose aguda é a Eosinofilia Pulmonar Tropical (EPT), decorrente de uma reação imunológica desencadeada por microfilárias presentes nos pulmões. A EPT se apresenta com tosse paroxística não produtiva, sibilância, febre baixa, adenopatia, mal-estar generalizado e perda de peso, acompanhada por eosinofilia pronunciada no sangue periférico, IgE sérica elevada e elevação de anticorpos antifilariiais. Em casos avançados não tratados, a doença pode progredir para doença pulmonar restritiva crônica com fibrose intersticial difusa. (FOX e KING, 2021; KLION, 2019a).

DIAGNÓSTICO

No diagnóstico da FL é importante considerar a relação entre infecção e doença. Em algumas formas clínicas crônicas não se evidencia infecção ativa, sendo a expressão clínica da doença uma consequência de infecção passada. Por outro lado, a maioria dos casos é confirmada por diagnóstico parasitológico, sorológico ou, ainda, molecular (VERONESI-FOCACCIA, 2015). Além disso, a

escolha das ferramentas diagnósticas deve se basear na sensibilidade e especificidade dos testes, assim como na viabilidade de implementação em campo, habilidade técnica requerida e custo (OMS, 2015).

Diagnóstico laboratorial

A busca sorológica de microfilárias (MF) é realizada no sangue periférico ou em outros fluidos biológicos (urina, sangue menstrual, líquido hidrocélico, quilocélico ou sinovial) de pessoas parasitadas, por meio das técnicas do exame a fresco (EF), gota espessa (GE), concentração de Knott (CK) e filtração em membrana de polycarbonato (FMP). A amostra biológica utilizada nas duas primeiras técnicas é sangue capilar ou venoso e nas duas últimas utiliza-se apenas sangue venoso. A filariose bancroftiana demonstra periodicidade noturna, assim, o maior número de microfilárias pode ser encontrado no sangue entre 22h e 2h, que é o horário de pico das picadas dos mosquitos vetores (BRASIL, 2019; KLION, 2019a).

A técnica GE é o teste de rotina para análise quantitativa das microfilárias presentes em uma gota de sangue periférico e tem como vantagem a alta especificidade e a simplicidade na execução do exame, bem como seu baixo custo. Entre as limitações da GE está o fato de que, em áreas onde as pessoas infectadas apresentam baixa parasitemia, a GE pode subestimar a real prevalência (OMS, 2015; KLION, 2019a).

Já a técnica de CK permite a quantificação de microfilárias pré e pós-tratamento, podendo ser adotada como critério de cura parasitológica e, por meio da concentração sanguínea, aumenta-se a sensibilidade do diagnóstico laboratorial. Já a técnica de filtração em membrana de polycarbonato (FMP) é considerada o “padrão ouro” para investigação e quantificação da microfilaremia antes, durante e após tratamento. Entretanto, tanto as técnicas de CK quanto de FMP são pouco

utilizadas devido ao elevado custo (BRASIL, 2009; OMS, 2015; VERONESI-FOCACCIA, 2015).

Diagnóstico sorológico

Existem também técnicas sorológicas que usam a detecção tanto de anticorpos como de antígeno filarial. A busca de anticorpos tem baixa especificidade devido à não diferenciação dos indivíduos com infecção ativa daqueles com infecção passada ou os indivíduos que já tenham sido expostos às larvas infectantes de forma esporádica ou contínua, mesmo que não se tornem infectados. Já o teste para detecção do antígeno filarial circulante, detecta antígenos liberados por vermes adultos, então eles podem ser positivos mesmo em indivíduos amicrofilarêmicos, ou seja, aqueles com ausência de microfíliarias no sangue periférico. Além disso, pode ser executado a qualquer momento já que os níveis antigênicos permanecem estáveis durante o dia e a noite (MARRIOTT *et. al.*, 2018; KLION, 2019a).

O diagnóstico molecular é realizado a partir da pesquisa de DNA do parasita. O teste da reação em cadeia da polimerase é uma técnica específica e tem sido usado como ferramenta de pesquisa para detectar infecção filarial em humanos e para avaliar a prevalência de infecção microfilarial entre os mosquitos, por meio de seus DNAs. Esse diagnóstico ainda não é utilizado em larga escala, por não ter sido validado perante as diversas formas clínicas, no entanto, a sua aplicação no diagnóstico é bastante promissora (VERONESI-FOCACCIA, 2015; KLION, 2019a).

Técnicas de imagem

Técnicas de ultrassonografia e linfocintilografia podem ser usadas para detectar a presença de vermes adultos nos vasos linfáticos, uma vez que estes possuem movimentos ativos e ininterruptos durante todo o dia, denominado “dança das filárias”. Uma vantagem dessa técnica é que pode ser implementada com treinamento

mínimo e pode fazer a identificação mesmo que os testes laboratoriais sejam negativos, sendo definidos esses casos como “infecção oculta” (BRASIL, 2019; MARRIOTT *et. al.*, 2018).

TRATAMENTO

O tratamento da FL visa a cura da infecção do indivíduo, a interrupção da transmissão comunitária e a resolução ou minimização das repercussões clínicas dessa infecção. O tratamento medicamentoso é indicado para aqueles com infecção ativa, independente de apresentarem ou não manifestações clínicas. No Brasil, o fármaco de escolha é o citrato de dietilcarbamazina (DEC), disponibilizado gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e em geral, os pacientes respondem bem ao tratamento (AL-TAMEEMI e KABAKLI, 2019; VERONESI-FOCACCIA, 2015).

Segundo a OMS, o esquema padrão recomendado para tratamento com DEC baseia-se na dosagem de 6mg/kg/dia, via oral, no intervalo de 12 dias, podendo-se dividir a dose total diária em três subdoses. Esse tratamento poderá ser repetido várias vezes, se necessário, até o desaparecimento da parasitemia (BRASIL, 2019). Pode haver reações adversas, justificadas pela morte das microfíliarias circulantes e dos vermes adultos e as mais comuns são febre, mal-estar, hematúria transitória, cefaleia, dor em articulações, e também reações locais como linfangite, funiculite e orquite. A DEC também é o medicamento de escolha para os casos de EPT, na qual verifica-se acentuada melhora clínica poucos dias após o início do tratamento e a função pulmonar retorna ao normal se os danos no órgão não foram extensos (AL-TAMEEMI e KABAKLI, 2019; NEVES, 2016).

Outras drogas e esquemas terapêuticos alternativos têm sido avaliados para o tratamento da parasitose, principalmente pelo uso combinado

de DEC. A ivermectina tem sido utilizada em diferentes regiões endêmicas para a FL e é um medicamento eficaz na redução da microfilaremia, mas não atua sobre os vermes adultos, não eliminando completamente a infecção. Além disso, observa-se que a redução da microfilaremia não é sustentada sem a repetição da dosagem. Outro medicamento que tem sido estudado, o albendazol, não tem efeito direto sobre as microfilárias, mas leva a um lento declínio na microfilaremia devido à atividade macrofilaricida contra os vermes adultos. Além disso, o uso do albendazol associado à DEC é recomendado pelo seu largo espectro anti-helmíntico, uma vez que pacientes com FL frequentemente apresentam coinfeção com parasitos intestinais (KLION, 2019b; NEVES, 2016).

No ano 2000, a OMS lançou o Programa Mundial para Eliminação da Filariose Linfática (PMEFL) com o objetivo de interromper a transmissão da infecção por administração em massa de medicamentos (MDA) e para aliviar o sofrimento entre os pacientes afetados, principalmente, pelo linfedema, assegurando melhoria na qualidade de vida (TAYLOR *et al.*, 2020; OMS, 2019). Em 2017, 465,4 milhões de pessoas foram tratadas por MDA, em 37 países com casos notificados. Dessa forma, o programa conseguiu alterar os determinantes epidemiológicos da Filariose de modo que se verificou a interrupção da transmissão da doença em mais de 20 países, como no Egito, Sri Lanka e Tailândia. O Brasil conduziu o MDA entre 2003 e 2017 em três municípios do estado de Pernambuco, com o uso exclusivo de DEC e, atualmente, o país está em análise para averiguar a extinção da doença (SANTANA *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2019).

No tratamento em massa, a depender da localidade com alta endemicidade, deve-se adotar dose única de DEC na concentração de 6mg/kg a cada seis meses, ou a possibilidade de um intervalo anual. Porém, em relação aos grupos de risco, o profissional de saúde deve-se atentar para evitar a administração do medicamento em crianças com

menos de 2 anos de idade, gestantes, pacientes portadores de doenças crônicas (cardiopatas e renais crônicas) e mulheres no período de lactação. Em 2017, a OMS publicou uma nova diretriz sobre regimes alternativos de MDA para eliminar a FL e recomendou um regime combinado de ivermectina, DEC e albendazol (IDA) para acelerar o impacto do MDA na transmissão dos parasitas (VERONESI-FOCACCIA, 2015; OMS, 2020; BRASIL, 2019).

Além do tratamento farmacológico, outras medidas terapêuticas se fazem fundamentais na abordagem e manejo da filariose, objetivando a prevenção de incapacidade e redução do sofrimento dos pacientes acometidos. Entre elas, prover o acesso a cuidados básicos de saúde de qualidade e adequados para esses pacientes. Para o linfedema, as medidas mais importantes são o repouso do membro afetado, com fisioterapia para drenagem linfática, instituição de hábitos de higiene e cuidados com a epiderme das áreas afetadas, para evitar infecções microbianas oportunistas. No caso de infecções, no entanto, orienta-se a administração de antimicrobianos e antifúngicos tópicos ou antimicrobianos sistêmicos. No caso de hidrocele, o tratamento cirúrgico poderá ser indicado. Já nos quadros avançados de elefantíase de membros, escroto ou mama, a correção cirúrgica é indicada, mas o resultado normalmente é insatisfatório (SANTANA *et al.*, 2016; BRASIL 2019; KLION, 2019b).

PREVENÇÃO

A meta estabelecida pelo PGEFL em 2000 para eliminar a FL como um problema de saúde pública globalmente até 2020 não foi alcançada, no entanto novas metas foram instituídas até o ano de 2030. A MDA mantém-se como a principal estratégia para interromper a transmissão de LF, associada ao controle de vetores e medidas de proteção pessoal contra mosquitos (ex.: telas e uso de repelentes)

(OMS, 2020, TAYLOR *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2019).

No Brasil, a Vigilância Epidemiológica tem como objetivo principal agir na prevenção, interrompendo a transmissão da FL e proporcionando assistência aos doentes portadores de morbidade filarial. Uma série de ações de controle apresentam importância significativa, entre elas, a eliminação dos criadouros do

mosquito, caracterizados principalmente por reservatórios de água parada. Além disso, deve-se atentar aos cuidados para evitar a reintrodução da FL nas áreas sob controle ou introdução nas demais regiões do território, visto que existem países ainda endêmicos com migração constante para o Brasil, sendo necessário manter uma vigilância sensível e eficaz a fim de que haja a investigação precoce e o tratamento adequado dos casos (BRASIL, 2019).

REFERÊNCIAS

- BABU S *et al.* Filarial lymphedema is characterized by antigen-specific Th1 and th17 proinflammatory responses and a lack of regulatory T cells. *PLoS neglected tropical diseases*, 2009; 3: e420.
- BRASIL. Guia de Vigilância em Saúde. 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/25/guia-vigilancia-saude-volume-unico-3ed.pdf>. Acessado em 01 de fevereiro de 2021.
- BRASIL. Boletim epidemiológico: Situação epidemiológica da filariose linfática no Brasil. 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/341255383_Situacao_epidemiologica_da_Filariose_linfatica_no_Brasil_Boletim_Epidemiologico_Secretaria_de_Vigilancia_em_Saude_-_Ministerio_da_Saude. Acessado em: 20 de fevereiro de 2021.
- BRASIL. Guia de Vigilância e Eliminação da Filariose Linfática. 2009. Disponível em http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/guia_vigilancia_filariose_linfatica.pdf. Acessado em 02 de fevereiro de 2021.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Parasites - Lymphatic Filariasis. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/epi.html>. Acessado em: 01 fev. 2021.
- FONTES G *et al.* Progress towards elimination of lymphatic filariasis in the Americas region. *International Health*, 2021; 13 (Supp.1):33-38.
- FOX ML, KING LC. Lymphatic Filariasis. *Hunter's tropical medicine and emerging infectious disease. Section B*, 2021; 815-822.
- KANAAN A, RAIKAN K. Lymphatic filariasis: An overview. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2019; 12 (12):1-5.
- KLION AD. Lymphatic filariasis: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate. 2019a. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/lymphatic-filariasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Acessado em: 03 de fevereiro de 2021.
- KLION AD. Lymphatic filariasis: Treatment and prevention. UpToDate. 2019b. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/lymphatic-filariasis-treatment-and-prevention>. Acessado em: 14 de fevereiro de 2021.
- ALBUQUERQUE A *et al.* Development of a xenomonitoring protocol to assess filariasis transmission. *Experimental Parasitology*, 2020,215:107918.
- LOURENS GB, FERRELL DK. Lymphatic Filariasis. *Nursing Clinics of North America*, 2019; 54: 181–92.
- MARRIOTT AE *et al.* Validation of ultrasound bioimaging to predict worm burden and treatment efficacy in preclinical filariasis drug screening models. *Scientific Report*, 2018; 8: 5910.
- NEVES DP. *Parasitologia humana*. 13. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2016; 559p.
- OMS. Global programme to eliminate lymphatic filariasis: progress report. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9441-457-472>. Acessado em: 25 de fevereiro de 2021.

- OMS. Lymphatic filariasis: reporting continued progress towards elimination as a public health problem. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/29-10-2020-lymphatic-filariasis-reporting-continued-progress-towards-elimination-as-a-public-health-problem>. Acessado em: 28 de fevereiro de 2021.
- OMS. Monitoramento e avaliação epidemiológica da intervenção com tratamentos coletivos: manual para programas nacionais de eliminação da filariose. 2015. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44580/9789248501487_por.pdf?sequence=8. Acessado em: 01 de fevereiro de 2021.
- O'REGAN NL *et al.* Filariasis asymptotically infected donors have lower levels of disialylated IgG compared to endemic normals. *Parasite Immunology*, 2014; 36: 713–720.
- PEREREIRA H *et al.* Terapia complexa descongestiva com uso de material alternativo na redução e controle do linfedema em pacientes de área endêmica de filariose: um ensaio clínico. *Fisioterapia e Pesquisa*, 2016; 23 (3): 268-277.
- PÉREZ-ARELLANO JL *et al.* Nematodosis I: filariasis. *Enfermedades infecciosas VII. Medicine*, 2010; 10 (55): 3729-38.
- PRODJINOTOUF *et al.* Pathological Manifestations in Lymphatic Filariasis Correlate with Lack of Inhibitory Properties of IgG4 Antibodies on IgE-Activated Granulocytes. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2017; 11 (7): e0005777.
- RAMESH A *et al.* Development of an urban molecular xenomonitoring system for lymphatic filariasis in the Recife Metropolitan Region, Brazil. *PLoS neglected tropical diseases*, 2018; 12 (10): e0006816.
- SANTANA JR *et al.* Perfil de pacientes com linfedema atendidos no serviço de referência nacional em filarioses da Fundação Oswaldo Cruz. *Revista de patologia tropical*, 2016; p. 387-397.
- SILVA E *et al.* Evaluation of lymphatic filariasis in endemic area of Brazil where mass drug administration is not required. *Pathogens and Global Health*, 2019; 113 (3): 143-148.
- TAYLOR M *et al.* Mass drug administration for filariasis: community views and programme design influences - a qualitative evidence synthesis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020; 6:1-16.
- VERONESI-FOCACCIA. *Tratado de infectologia*. 5ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015; 2489p.

Capítulo 16

Hanseníase

Leonardo Feliciano Souza¹

Luana Caetano Barbosa¹

Maressa Melo Oliveira²

Gabriela de Matos Reis^{1*}

Samara Lopes Mendes³

Mônica Isaura Corrêa¹

¹ Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga-MG.

² Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC), Colatina-MG.

³ Centro Universitário UNIFAMINAS, Muriaé-MG.



INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo intracelular obrigatório, e pertence ao grupo das doenças tropicais negligenciadas. Sua manifestação compreende sinais e sintomas neurodermatológicos, ocasionados por processos patológicos e imunológicos que ocorrem diretamente nos nervos periféricos, podendo cursar com alterações de sensibilidade térmica, dolorosa, tátil, motora, autonômica e afecções aos olhos, nariz, articulações, nódulos linfáticos, órgãos internos e medula óssea (BINHARDI *et al.*, 2020; CRUZ *et al.*, 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que houve redução global na prevalência de casos de hanseníase no ano de 2000. Entretanto, na última década, observou-se grande incidência de casos de acordo com pesquisas mais recentes realizadas pela OMS. Análogo a isso, nos anos posteriores à primeira pesquisa foram registrados mais de 15 milhões de casos de hanseníase, em que o Brasil possui lugar de destaque sendo um dos países com a maioria dos novos casos (MAYMONE *et al.*, 2020; MUNGROO *et al.*, 2020).

Destarte, embora os avanços no combate a hanseníase sejam consideráveis, ainda é indubitável que o Brasil possui importantes desafios a serem superados no que concerne à vigilância em saúde e aos aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos, terapêuticos e preventivos da doença, tornando-se necessário o desenvolvimento de estratégias eficazes para a redução do número de casos a partir do diagnóstico precoce e prevenção da hanseníase (SOUZA *et al.*, 2020).

FISIOPATOLOGIA

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa de evolução lenta, causada pelo agente etiológico

Mycobacterium leprae, um bacilo gram-positivo álcool-ácido resistente (BAAR). Essa micobactéria intracelular obrigatória possui preferência em se replicar em células epiteliais, em macrófagos e nas células de Schwann do Sistema Nervoso Periférico (SNP). E como consequência disso pode acarretar lesão nos nervos, pele e culminar em quadros de cegueira e perda de membros (SANTOS *et al.*, 2020).

A doença é transmitida principalmente pelas vias respiratórias ao inalar gotículas contendo a micobactéria, sendo os seres humanos os principais portadores, mas há relatos de animais como tatus e esquilos infectados pela *Mycobacterium leprae* causando doenças análogas à hanseníase (CRUZ *et al.*, 2017).

Estudos mostram que a transmissão ocorre pelo fato de a superfície da bactéria possuir adesinas, como a hemaglutinina ligante de heparina (HBHA) e a proteína semelhante à histona (Hlp). Estas adesinas se agregam em células epiteliais alveolares e nasais para ter acesso a outros tecidos e assim chegar até seu alvo celular que são principalmente as células de Schwann (PINHEIRO *et al.*, 2018).

A lâmina, que envolve as células de Schwann, é conhecida como isoforma laminina-2, ela possui as cadeias $\alpha 2$, $\beta 1$ e $\gamma 1$, sendo a primeira cadeia onde o componente *M. leprae* se liga preferencialmente. A cadeia α é expressa principalmente em músculo e células de Schwann, já as cadeias $\beta 1$ e $\gamma 1$ se distribuem de forma ampla nos tecidos (MUNGROO *et al.*, 2020).

Nesse sentido, as células de Schwann possuem o receptor de membrana α -dístroglicano no qual interage com o domínio G da laminina $\alpha 2$. Na superfície da *M. leprae* há ligantes extracelulares específicos para o receptor α -dístroglicano, que interagem com esse apenas com a presença do domínio G da laminina $\alpha 2$. Além disso, na parede celular da bactéria contém glicolípido-1 (PGL-1) que se liga ao domínio G da laminina $\alpha 2$ fortalecendo ainda mais a ligação da bactéria na célula (MUNGROO *et al.*, 2020).

As células de Schwann possuem um complexo receptor de tirosina quinase, ErbB2 e ErbB3, responsável pela diferenciação e proliferação dessas células. A *M. leprae* se liga a ErbB2, ativando-o e induzindo a desmielinização precoce e em seguida ativa a via de sinalização Erk1/2 dependente de MEK, levando à quebra da mielina. Ao ativar o ErbB2 ocorre divisão celular sendo regulado pela ciclina D1. Dessa forma, a bactéria estimula o acúmulo desta ciclina e desativa os genes relacionados à mielinização, ocorrendo a perda da sensibilidade (MUNGROO *et al.*, 2020).

Ademais, a presença de bacilos nas células nervosas, causa uma resposta imunológica mediada por macrófagos que libera citocinas, como TNF- α , IL-6 e IL-17 podendo acarretar lesões imunomediadas, causando a neuropatia (AARÃO *et al.*, 2018).

EPIDEMIOLOGIA

Com a implantação do tratamento multimedicamentoso, entre os anos de 1990 e 2000, observou-se redução da incidência de novos casos de hanseníase no país. Dessa forma, o esquema terapêutico constitui um importante fator para o declínio da prevalência de tal enfermidade no território brasileiro. Contudo, ressalta-se que, mesmo após a instituição de drogas eficazes, não houve a exclusão total de novos casos, constatando assim a manutenção da hanseníase como problema de saúde pública no Brasil (CRUZ *et al.*, 2017).

Atualmente, 80% dos casos mundiais de hanseníase estão concentrados na Índia, Brasil e Indonésia, sendo a Índia responsável por 60% desses eventos. No cenário global, o Brasil ocupa o segundo lugar com mais casos de hanseníase (SARODE *et al.*, 2019).

De acordo com o Boletim epidemiológico sobre hanseníase (2020), entre os anos de 2014 a 2018, foram diagnosticados 140.578 novos casos de hanseníase no Brasil, mantendo assim o país no

parâmetro de alta endemicidade. Apesar da doença não ter predileção por idade ou sexo, ao comparar entre os gêneros, observou-se que frequentemente o sexo masculino é o mais acometido com 55,2% enquanto 44,8% referem ao sexo feminino; já a faixa etária com maior predominância foi a de indivíduos entre 50 e 59 anos (SARODE *et al.*, 2019; BRASIL, 2020).

Todas as regiões do país apresentaram redução de cerca de 30% na taxa de detecção de novos casos. No entanto, este decréscimo no diagnóstico sugere subnotificação, visto que, essa situação não condiz com a realidade retratada. A taxa de detecção de casos novos com grau 2 de incapacidade física (GIF2) também sofreu diminuição. Entretanto, em oposição a esse dado, o Centro-Oeste foi a única região brasileira com aumento desses casos, o que propõe falha no diagnóstico precoce da hanseníase (SANTOS *et al.*, 2020; BRASIL, 2020).

Devido a sua importância epidemiológica, a hanseníase se encontra na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, por isso, todo novo caso diagnosticado por profissionais da saúde deve ser informado ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN. A coleta de dados pelo SINAN ajuda a reconhecer a atual situação nacional e quais áreas são mais suscetíveis a essa afecção (BRASIL, 2016).

Apesar de se tratar de uma epidemia, avaliar a incidência da hanseníase é uma tarefa difícil devido aos casos de subnotificação no SINAN e a dificuldade de diagnosticar a doença. De forma geral, os números apresentados de novos casos nem sempre traduzem a real situação daquela região (SARODE *et al.*, 2019).

Levando em conta os aspectos abordados, a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou a Estratégia Global 2016-2020 com medidas que contribuem na investigação epidemiológica. Essa estratégia tem por base o desenvolvimento de planos governamentais, detecção precoce da hanseníase e suas complicações e intervenções

contra o estigma de pessoas com hanseníase (SOUZA *et al.*, 2020; BRASIL, 2020 apud OMS, 2016).

Ainda, uma importante meta desenvolvida pela OMS estabelece a proporção de novos casos com GIF 2 para 1 caso por 1.000.000 de habitantes e pretende chegar a zero crianças com deficiências pela hanseníase. Assim, esse objetivo tem em vista uma redução global da epidemia por hanseníase (SOUZA *et al.*, 2020; BRASIL, 2020 apud OMS, 2016).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas observáveis na hanseníase possuem diversas variantes, que estão diretamente relacionadas tanto à própria susceptibilidade genética de cada indivíduo acometido, e sua imunidade em relação ao *Mycobacterium leprae*, quanto ao tropismo observado pelo microrganismo causador da doença pela pele e pelas células do sistema nervoso periférico, sendo esses fatores os responsáveis pela gama de diferentes situações observáveis quando se analisa a clínica de um paciente afetado pelo agente patogênico. Tendo em vista esses aspectos, as formas clínicas apresentadas por essa doença no geral são classificadas como indeterminada, tuberculóide, dimorfa ou virchowiana (MAYMONE *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2019).

A hanseníase indeterminada é caracterizada clinicamente pelo aparecimento de uma ou mais máculas hipopigmentadas em qualquer parte do corpo, que podem ou não estarem mal demarcadas. No início da doença, não se observa infiltração ou eritema na pele, todavia, ao final do quadro, o paciente pode apresentar déficits neurológicos mais leves, como por exemplo a perda da termossensibilidade e a diminuição da sudorese, sendo mantida a sensibilidade à dor (FISCHER, 2017).

Em relação à hanseníase tuberculóide, que ocorre na maioria das vezes quando o hospedeiro possui uma imunidade relativamente boa, é possível se observar placas solitárias e pápulas na pele do indivíduo acometido, que podem se aglutinar e formar de maneira mais demarcada placas eritematosas, que apresentam a forma anular e as suas bordas elevadas. Nesse caso é possível verificar ao centro das lesões uma área hipopigmentada e atrófica, sendo a sua distribuição assimétrica, afetando na maior parte dos casos as extremidades do corpo. É necessário pontuar também que, nessa situação, mesmo em fases mais iniciais já é possível observar nas áreas da pele afetadas uma diminuição da sensibilidade térmica, da dor e do toque, além da frequente anidrose ao centro das lesões, sendo essas alterações neurológicas assimétricas (FISCHER, 2017).

Em contrapartida, quando o hospedeiro possui uma imunidade relativamente ruim, observa-se de forma mais predominante a ocorrência da hanseníase virchowiana, que se caracteriza clinicamente pela ocorrência de múltiplos infiltrados nodulares possuindo a cor marrom-avermelhados, que são os chamados lepromas. Esses infiltrados difusos ocorrem na pele e mucosas, se desenvolvendo principalmente na face, e nos lóbulos das orelhas, sendo lesões simétricas. Nesse caso é possível verificar também a perda das sobrancelhas e dos cílios, além de que o envolvimento da mucosa nasal acaba desencadeando a destruição do septo, que visivelmente faz com que haja deformidades no nariz. Em estágios mais avançados, esse processo inflamatório pode afetar toda a nasofaringe, sendo de forma clínica observado ulcerações da mucosa do palato e da laringe, além de que, caso haja o envolvimento ocular, pode desencadear cegueira (FISCHER, 2017).

De maneira geral, a hanseníase acaba assumindo uma forma intermediária na maior parte dos indivíduos que são acometidos, sendo essa conhecida como hanseníase dimorfa, que apresenta características clínicas tanto da hanseníase

tuberculóide, quanto da hanseníase virchowiana, sendo que as manifestações clínicas que poderão ser observáveis variam conforme o estado imunológico do indivíduo. Dessa forma, caso um indivíduo possua uma imunidade relativamente boa, possivelmente irá apresentar mais traços da clínica relacionada à hanseníase tuberculóide, enquanto aquele que possuir a imunidade mais comprometida terá mais traços da clínica relacionada à hanseníase virchowiana (FISCHER, 2017).

DIAGNÓSTICO

Para que seja feito o diagnóstico correto da hanseníase, é necessário que, durante a anamnese, o médico identifique a presença de lesões ou áreas da pele com alterações de sensibilidade térmica, dolorosa e/ou tátil, avalie se há espessamento de nervos periféricos, associado a alterações motoras, sensitivas e/ou autonômicas, além de obter um histórico completo do paciente, incluindo viagens ou residência em países onde a hanseníase é endêmica, para que assim solicite os devidos exames para confirmar se há a presença do bacilo *M. leprae*. Dessa forma, observa-se que um diagnóstico de hanseníase é baseado principalmente nos achados clínicos que apontam para essa doença (BINHARDI *et al.*, 2020; MAYMONE *et al.*, 2020).

O exame mais comum utilizado nesses casos é a baciloscopia, que ainda é o único exame laboratorial exigido pelo Ministério da Saúde e que é oferecido pela rede de Saúde Pública. Todavia, em casos em que não se pode fazer o diagnóstico diferencial da hanseníase por meio da baciloscopia, a biópsia é uma alternativa muito utilizada pelos profissionais da saúde. Além disso, outros exames laboratoriais como os exames sorológicos (PGI-1) tem um papel essencial no que tange à diferenciação da hanseníase de outras enfermidades com sinais e sintomas parecidos, ao passo que colaboram na decisão de um tratamento

mais adequado, fato que evita a ocorrência da insuficiência terapêutica, da reinfecção e também da resistência medicamentosa (BINHARDI *et al.*, 2020).

Um dos desafios mais importantes em relação ao diagnóstico da hanseníase é incluir essa doença nos diagnósticos diferenciais de forma mais abrangente, principalmente em países desenvolvidos, onde essa doença já foi erradicada ou é extremamente rara (MAYMONE *et al.*, 2020).

TRATAMENTO

O tratamento da hanseníase é igual mundialmente e inspirado nas recomendações da OMS com datações emitidas em 1982. Como a tuberculose, o tratamento da hanseníase conta com a terapia multi-medicamentosa (MDT). Os três medicamentos de principal escolha são: dapsona, rifampicina e clofazimina. A monoterapia com apenas um desses medicamentos não tem eficácia por conta do desenvolvimento de resistência sobre o medicamento (FISCHER, 2017).

As diretrizes da OMS de 2018 recomendam o tratamento para a hanseníase com o uso da rifampicina, dapsona e clofazimina por 12 meses para hanseníase multibacilar e por 6 meses para a hanseníase paucibacilar. A MDT é o pilar do tratamento para hanseníase e inclui rifampicina, dapsona e clofazimina. Ela previne que ocorra a resistência à dapsona, faz com que haja uma rápida diminuição na infecciosidade e diminui a sua taxa de recorrência (MAYMONE *et al.*, 2020).

Nos Estados Unidos, o tratamento indicado pelo Programa Nacional de Doença de Hansen (NHDP) conta com uma maior duração por conta de menos restrições de custo e tira a clofazimina no tratamento com a PB (hanseníase paucibacilar). Tratamentos alternativos sugeridos pelo NHDP podem incluir minociclina (100 mg / dia) como um sucessor para a dapsona, claritromicina (500 mg /

dia) como um sucessor para qualquer um dos medicamentos, ou ofloxacina (400 mg) ao invés da clofazimina. O monitoramento laboratorial indicado inclui valores laboratoriais, e também contagens sanguíneas e testes de função hepática (MAYMONE *et al.*, 2020).

PREVENÇÃO

Por conta de não haver uma proteção específica para a hanseníase, as ações preventivas a serem desenvolvidas para que haja a redução da carga da doença incluem medidas como a educação em saúde, a qual visa excluir falsos conceitos relativos à hanseníase, informar quanto aos sinais e sintomas da doença, a adoção de medidas de prevenção de incapacidades, além de orientar o paciente quanto às medidas de autocuidado (BRASIL, 2016).

As campanhas de detecção de novos casos e programas de rastreamento de contato são medidas realizadas em casos endêmicos da hanseníase em alguns países, que visam detectar e tratar casos ainda não identificados para que haja a diminuição da fonte de infecção, prevenindo que mais pessoas se contaminem. Contatos desses novos casos podem ser direcionados com a quimioprofilaxia, que é a administração de drogas, como antibióticos, que vão prevenir o desenvolvimento ou a progressão da hanseníase quebrando a "cadeia de transmissão", sendo assim uma profilaxia após a exposição à bactéria. A quimioprofilaxia pode ser usada para contatos individuais com grande risco, ou como uma medida preventiva geral de toda a população em torno de um novo caso detectado (PALITE KAR, 2019).

As pessoas treinadas para ajudarem em medidas de prevenção da hanseníase, contribuem registrando o local exato de residência dos pacientes. Caso houver um aumento da incidência da doença em bairros ou algumas regiões, eles

juntamente com as autoridades de saúde locais, iniciarão medidas para que seja transmitido à população informações sobre a doença. Essas informações podem ser alcançadas através de pôsteres, distribuição de material informativo, além de aulas especiais em escolas públicas e instituições, na televisão e na Internet. A avaliação dermatológica em locais de triagem permite com que haja uma detecção precoce da doença, gerando uma maior proteção das pessoas com riscos de serem infectadas, mesmo em regiões remotas sem dermatologistas (FISCHER, 2017).

Além da participação de vários agentes que visam à prevenção da Hanseníase, os dermatologistas no Brasil também estão corroborando com o sucesso na prevenção, atuando como tutores para clínicos gerais e outras especialidades médicas, trazendo informações dermatológicas sobre a doença a eles. Os dermatologistas atuam fornecendo um treinamento inicial para médicos que atuam na clínica geral, em instituições dermatológicas, visando familiarizar os médicos, especialmente os que atuam em áreas rurais, com os casos dermatológicos da região, fornecendo aos clínicos gerais características lógicas e neurológicas da hanseníase e seu potencial diagnóstico diferencial. Um exemplo dos benefícios de tal ato, é que no Brasil, esta contribuição está sendo bem-sucedida com o apoio de dermatologistas para formação médica, o que resultou em uma queda geral na prevalência da doença, e o número de novos casos de hanseníase diagnosticados permaneceu estável nos últimos anos, levando a uma detecção precoce da doença sendo bem sucedida (FISCHER, 2017).

REFERÊNCIAS

- AARÃO TLS *et al.* Nerve Growth Factor and Pathogenesis of Leprosy: Review and Update. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9:1-8.
- BINHARD FMT *et al.* Diagnóstico da rede de atendimento laboratorial de hanseníase. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, 2020; 29 (5):e2020127.
- BRASIL. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2016, 58p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico de Hanseníase 2020. Disponível em:<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-hansenia-se-2020>. Acessado em: 11 de fevereiro de 2021.
- CRUZ RCSet al. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients*. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2017; 92 (6); 761-73.
- FischerM. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2017; 15 (8): 801–827.
- Silva JSR, Palmeira IP, Sá AMM, Nogueira LMV, Ferreira AMR. Variáveis clínicas associadas ao grau de incapacidade física na hanseníase. *Revista Cuidarte*. 2019; 10 (1): e618.
- MAYMONE MBCet al. Leprosy: Clinical Aspects and Diagnostic Techniques. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 83 (1):1-14
- MAYMONE MBCet al. Leprosy: Treatment and Management of Complications. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 83 (1):17-30
- MUNGROO MRet al. *Mycobacterium leprae*: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Microbial Pathogenesis*, 2020; 149, 104475.
- Palit A, Kar HK. Prevention of transmission of leprosy: The current scenario. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 2020;86:115-23.
- Pinheiro ROet al. Innate Immune Responses in Leprosy. *Frontiers in Immunology*. 9:518.
- SANTOS NA et al. Epidemiological profile and tendency of leprosy in people younger than 15 years. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 2020; 54; 1-8.
- SARODE Get al. Epidemiological aspects of leprosy. *Disease-a-Month*, 2019; 15 (14):1-8.
- SOUZA CDFet al. Leprosy in Brazil in the 21st century: analysis of epidemiological and operational indicators using inflection point regression. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2020;95 (6):743-747.

Capítulo 17

Hepatite A e E

Tamyres Souza Máximo^{1*}
Alice Fernandes de Almeida Batista²
Camila Carolina Ueda³
Isabella Pereira Sabino⁴
Rafaella Gomes Caldas⁵

¹ Centro Universitário UNIFACIG (UNIFACIG), Manhuaçu - MG.

² Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM),
Téofilo Otoni - MG.

³ Universidade Cesumar (UNICESUMAR), Maringá - PR.

⁴ Centro Universitário Claretiano (CEUCLAR), Rio Claro - SP.

⁵ Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha - ES.

* E-mail: tamyres.maximo@gmail.com



INTRODUÇÃO

A hepatite viral é uma infecção que atinge o fígado, possui distribuição universal e significativos índices de morbidade e mortalidade, registrando milhares de mortes a cada ano, seja por infecção aguda, câncer hepático ou cirrose associada às hepatites (LANINI *et al.*, 2019; WEBB *et al.*, 2020). O impacto dessas infecções, são provocados por vários agentes etiológicos, com importantes diferenças evolutivas e uma ampla variedade clínica, que vai desde formas assintomáticas e anictéricas até insuficiência hepática fulminante (FHF). Os agentes etiológicos da hepatite são representados por 5 tipos de vírus hepatotópicos, sendo eles: o vírus da hepatite A (HAV), da hepatite B (HBV), da hepatite C (HCV), da hepatite D (delta) (HDV) e da hepatite E (HEV) (BRASIL, 2018). Em raras condições ela também pode ser causada por vírus não hepatotrópicos, como o herpes vírus (HSV), o citomegalovírus (CMV), o vírus Epstein-Barr (EBV) e o vírus Influenza. Esses vírus, diferentemente dos demais, não têm como alvo o fígado, se comportando como parte de uma doença viral aguda generalizada (CHILAKA e KONJE, 2021).

Com relação às infecções causadas pelos HAV e HEV, responsáveis pela maioria dos surtos epidêmicos locais, sabe-se que ambas ocupam nichos ecológicos semelhantes, desenvolvendo características e estratégias parecidas (ARAÚJO *et al.*, 2020; CHILAKA e KONJE, 2021). Quanto ao HAV, ele é um vírus de RNA positivo e cepa única, pertencente ao gênero *Hepatovirus*, que possui 6 genótipos distintos (I, II, III, IV, V e VI). Desses, apenas 3 infectam os humanos, levando, normalmente, ao surgimento de sintomas autolimitados, como colúria, fezes cor de argila e icterícia. Já o HEV é um vírus de RNA positivo pertencente ao gênero *Orthohepevirus* e que possui 8 tipos de genótipos, sendo o HEV-1 e HEV-2 vírus humanos. Os dois últimos geralmente levam a uma infecção autolimitada com características bastante

inespecíficas, entre elas o aumento do nível de aminotransferases séricas (LANINI *et al.*, 2019; CHILAKA e KONJE, 2021).

Apesar das notáveis conquistas no que se refere à prevenção e ao controle das hepatites virais, os vírus hepatotrópicos ainda representam um problema significativo em termos de custos e saúde pública. Nos últimos anos, as infecções culminadas pelos HAV e HEV são consideradas as causas mais comuns de insuficiência hepática aguda (IHA) nos países em desenvolvimento. Como consequência, a carga global de doenças hepáticas causadas pelo HAV estagnou e o número de infecções pelo HEV se elevou de forma global (VINE e DALTON, 2019; LEMON e WALKER, 2019; ARAÚJO *et al.*, 2020).

EPIDEMIOLOGIA

As características epidemiológicas das hepatites virais A e E estão associadas à deficiência de saneamento básico e às condições de higiene pessoal. O contágio do HAV e do HEV pode ocorrer por meio da ingestão de água e de alimentos contaminados, por relação sexual desprotegida (contato oro-anal), por transmissão parenteral e por transmissão vertical (BRASIL, 2019; GOEL e AGGARWAL, 2020). Na esfera global, essas enfermidades agudas virais são muito relevantes e a incidência de HAV e de HEV varia de acordo com a situação social e econômica dos países (NUNES *et al.*, 2016). Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), têm-se por ano cerca de 1,4 milhões de casos de infecções por HAV e 20 milhões de casos por HEV, resultando em aproximadamente 7 mil e 44 mil mortes respectivamente. A hepatite A apresenta elevada diversificação nos números e no padrão de contaminação entre regiões distintas do mundo (WEBB *et al.*, 2020).

O HEV não proporciona imunidade vitalícia, diferentemente do HAV, e não existe vacina

disponível mundialmente para a hepatite E, o que favorece a ocorrência de surtos periódicos quando se tem uma queda no índice de soroprevalência na região (WEBB *et al.*, 2020; NUNES *et al.*, 2016). Há considerável variação das taxas de soroprevalência, sendo, normalmente, até 70% em populações menos favorecidas financeiramente e menor que 20% em populações com mais recursos financeiros (GOEL e AGGARWAL, 2020). Na África e na Ásia, a infecção pelos HEV-1 e o HEV-2 apresenta alto índice endêmico, enquanto os casos de doença acarretada pelos HEV-3 e o HEV-4 concentram-se em partes da Europa e dos Estados Unidos (GOEL e AGGARWAL, 2020).

No Brasil, as hepatites virais (HV) são responsáveis por grande parte das mortes por doenças infecciosas, perdendo apenas para a tuberculose e tendo maior número de confirmações do que pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (NOVAES *et al.*, 2021). De acordo com dados do Sistema de Informações e Agravos de Notificação (Sinan), foram registrados quase 674 mil casos de HV no período entre 1999 e 2019. As confirmações de hepatite A representam 25% destes casos, com número de infecções e o coeficiente de mortalidade por HAV maiores nas regiões Nordeste e Norte, e a faixa etária acima de 60 anos sendo responsável pelo maior número de óbitos. No Brasil, de 2009 a 2019, a proporção de contaminação por HAV em indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino apresentou pequena diferença e houve queda de 93% dos casos de hepatite A. Sendo assim, demonstrando a tendência de redução e observando-se endemicidade baixa a intermediária. No estado de Minas Gerais, estudos apontaram que a transmissão do HAV ocorre predominantemente em ambientes de indivíduos institucionalizados, por exemplo, escolas, creches e hospitais (BRASIL, 2019; FURLAN e CASTRO, 2019).

Gestantes e indivíduos imunocomprometidos são considerados grupos de risco para hepatite E. Sabe-se que, possivelmente, devido à situação

imunológica e hormonal, a contaminação pelo HEV em grávidas é frequentemente mais grave, podendo desenvolver icterícia aguda, levar à falência hepática fulminante e ocasionar até mesmo o óbito, uma vez que no terceiro trimestre gestacional o índice de mortalidade por hepatite E é de aproximadamente 25% (NUNES *et al.*, 2016). Além disso, pessoas imunocomprometidas, por exemplo, os receptores de transplante de órgãos que estão sendo medicados com imunossupressores e os portadores de HIV, são considerados grupos de alto risco. Embora normalmente o HEV é eliminado do organismo em algumas semanas, nesses indivíduos o vírus pode permanecer por meses a anos, ficando suscetível à inflamação persistente do fígado e levando o paciente à cirrose (GOEL e AGGARWAL, 2020).

FISIOPATOLOGIA

Existem diversas semelhanças entre o vírus da hepatite A e o vírus da hepatite E. Ambos são vírus hepatotrópicos de RNA (ácido ribonucleico) de fita simples positiva que, geralmente, causam doença inflamatória aguda e autolimitante no fígado. Além disso, tanto o HAV quanto o HEV não são envelopados e possuem o capsídeo icosaédrico. A falta de um envelope lipídico oferece a ambos uma vantagem significativa em termos de sua capacidade de propagação no meio ambiente, como demonstrado pelos surtos de origem alimentar e hídrica, que são comuns nas hepatites A e E. Isso ocorre porque um capsídeo não envelopado não oferece proteção ao RNA, tornando-o frágil contra condições ambientais adversas (LEMON, WALKER, 2019; WEBB *et al.*, 2020).

O HAV é um membro do gênero *Hepatovirus*, na família *Picornaviridae* (WEBB *et al.*, 2020). O genoma viral apresenta uma única fase de leitura aberta, chamada de ORF (Fase de Leitura Aberta), com três regiões distintas (P1, P2 e P3) e descontínuas que codificam uma poliproteína. A região P1 codifica três proteínas do capsídeo viral

(VP1, VP2 e VP3), já as regiões P2 e P3 codificam as proteínas não estruturais necessárias para replicação viral. O HAV possui 6 genótipos, porém, somente os genótipos de um a três infectam humanos (BRASIL, 2018; LANINI *et al.*, 2019).

O HEV é um membro da família do gênero *Orthohepevirus*, na família *Hepeviridae* (LANINI *et al.*, 2019; WEBB *et al.*, 2020). O genoma viral apresenta três fases de leitura aberta (ORF) descontínuas e parcialmente sobrepostas. A ORF1 codifica proteínas não estruturais que estão envolvidas na replicação do vírus, como metiltransferase, RNA helicase, RNA polimerase dependente de RNA, cisteína protease e guanilil protease. A ORF2 possui epítomos G, que podem induzir a produção de anticorpos neutralizantes, e codifica as proteínas do capsídeo viral. A ORF3 codifica uma fosfoproteína que se expressa intracelularmente capaz de se ligar ao citoesqueleto das células hepáticas, auxiliando na estruturação do nucleocapsídeo viral, e um canal iônico que auxilia na liberação de partículas virais infecciosas. O HEV possui 8 genótipos, porém, somente os genótipos dos HEV-1 e HEV-2 infectam humanos (BRASIL, 2018; LANINI *et al.*, 2019).

Em ambos os casos, após a ingestão, o vírus sobrevive ao ácido gástrico, atravessa a mucosa intestinal e atinge o fígado pela veia porta, onde é captado pelos hepatócitos. Nos hepatócitos, as partículas virais se replicam, se reúnem e são secretados nos canalículos biliares, onde passam para o ducto biliar e retornam ao intestino delgado, com sua eventual excreção nas fezes. Os ciclos enterohepáticos do vírus continuam até que os anticorpos neutralizantes apareçam, o que, juntamente com outros mecanismos imunológicos, os interrompem. O vírus é eliminado nas fezes como vírions sem envelopes otimizados para transmissão através do ambiente, mas circula no sangue de pessoas infectadas como vírions quase envoltos em membranas das células hospedeiras que os protegem de anticorpos neutralizantes (CORRALES e GARCÍA, 2019; LANINI *et al.*, 2019).

O HAV causa uma hepatite aguda autolimitante, que normalmente se resolve espontaneamente, e em 90% dos pacientes infectados não apresentam sintomatologia clínica. O período médio de incubação é de duas a seis semanas e, em geral, não se cronifica e raramente tem curso fulminante (BRASILEIRO FILHO, 2016; LANINI S *et al.*, 2019). Durante a fase aguda, ocorre replicação viral inicial e a eliminação fecal do vírus. Com isso, a fase de transmissão da infecção pode acontecer a partir de duas semanas antes, até pelo menos uma semana após o início dos sintomas clínicos, como a icterícia, ou da elevação dos níveis das enzimas hepáticas. A infecção induz a formação de anticorpos protetores anti-HAV da classe IgG (BRASILEIRO FILHO, 2016; BRASIL, 2018).

O HEV geralmente está associado à hepatite autolimitada aguda, sendo a maioria silenciosa e resolvida rapidamente. O período de incubação é curto (em média seis semanas) e a doença geralmente é benigna (BRASILEIRO FILHO, 2016; LANINI *et al.*, 2019). Durante as fases iniciais, um antígeno específico (AgHE) pode ser identificado no soro, no parênquima hepático, na bile e nas fezes, e os vírions são eliminados nas fezes durante a doença aguda. O seu marcador de maior importância é o anticorpo anti-HEV (BRASILEIRO FILHO, 2016; BRASIL, 2018). Os HEV-1 e HEV-2 geralmente estão associados à hepatite autolimitante aguda; porém, HEV-1 pode causar uma grave infecção na gravidez (normalmente no terceiro trimestre), associando-se a insuficiência hepática fulminante e natimorto. Além disso, HEV-1 e HEV-3 podem causar diversas manifestações extra-hepáticas, como doenças neurológicas agudas, doenças renais, pancreatite aguda, artrite, tireoidite autoimune e miocardite (LANINI *et al.*, 2019; LEMON e WALKER, 2019).

Em ambas hepatites, a detecção da imunoglobulina da classe IgM (anti-HAV ou anti-HVE) ocorre no período inicial da fase aguda de infecção e a imunoglobulina da classe IgG (anti-

HAV ou anti-HVE) surge logo após o aparecimento da IgM. O que difere a hepatite A da E é que, no caso da hepatite A, a IgG pode persistir indefinidamente, conferindo imunidade ao indivíduo, dessa forma, na fase aguda de infecção, são encontradas ambas IgM e IgG, e, em indivíduos previamente infectados, encontra-se somente a IgG. Já no caso da hepatite E, menos da metade dos indivíduos infectados conseguem manter níveis detectáveis de IgG por longos períodos; o IgG anti-HEV detectável após 30 anos é raro (BRASILEIRO FILHO, 2016; BRASIL, 2018).

Tanto HAV quanto HEV, na maioria dos casos, não são citopáticos; portanto, as apresentações clínicas causadas pela infecção dos vírus, tanto hepática como extra-hepática, são consequências das respostas imunes, humoral e celular do hospedeiro. A imunidade celular pode ser responsável pela depuração viral após a infecção primária, enquanto a resposta humoral tem papel direto na prevenção da infecção. Ainda, no caso de HEV, os déficits da resposta imune celular, como a infecção pelo HIV, podem produzir uma eliminação e infecciosidade mais longa (LEMON e WALKER, 2019; LANINI *et al.*, 2019; WEBB *et al.*, 2020).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas associadas às hepatites virais agudas são, em geral, inespecíficas, podendo apresentar-se através de sintomas gastrointestinais, icterícia e colúria (BRASIL, 2020). Em relação à hepatite A, o quadro clínico pode variar entre assintomático até um quadro de hepatite fulminante (CORRALES e GARCÍA, 2019). Na hepatite E também pode ocorrer a hepatite fulminante, sendo mais frequente quando a infecção pelo HEV está associada à gravidez (PISCHKE *et al.*, 2017; LANINI *et al.*, 2019). Além disso, cabe destacar-se que a faixa etária do paciente interfere na sintomatologia dessas

doenças: a infecção pelo HAV é frequentemente assintomática em crianças menores que 6 anos, mas evolui para formas mais graves e sintomáticas em pacientes adultos, principalmente acima de 60 anos (BRASIL, 2018; RANDAZZO e SÁNCHEZ, 2020). Na Hepatite E, as crianças também podem apresentar-se assintomáticas ou com sintomas leves sem icterícia (BRASIL, 2020).

Quando o quadro clínico é sintomático, tanto a hepatite A quanto a hepatite E apresentam manifestações clínicas associadas à infecção viral aguda, como inapetência, febre, cefaleia, náusea, vômitos, constipação ou diarreia, desconforto abdominal, mialgia, colúria e icterícia (BRASIL, 2020). O desenvolvimento de sintomas geralmente ocorre após o período de incubação de até 50 dias após a exposição. A evolução clínica da hepatite A percorre uma fase prodrômica, com duração entre 1 e 2 semanas, constituída de sinais inespecíficos, seguindo pela fase icterica, que pode ocorrer juntamente com o período de pico das aminotransferases, e que possui duração variável, em média de 2 a 3 semanas. Na fase de convalescença, a maioria das manifestações clínicas desaparece (CORRALES e GARCÍA, 2019), os mesmos sintomas ocorrem na evolução clínica da Hepatite E (GOEL e AGGARWAL, 2020).

Alguns pacientes com hepatite A podem apresentar prolongamento do período icterico, apresentando sintomas como perda de peso e prurido. Outra pequena parcela de pacientes pode apresentar recidivas de 6 meses após a infecção primária, podendo ou não ser acompanhada de deterioração clínica. Além disso, pacientes com hepatite A - cerca de menos de 1% - podem evoluir para insuficiência hepática, e pacientes com hepatite E raramente evoluem para esse quadro, somente quando há doenças hepáticas pré-existentes (WEBB *et al.*, 2020). Geralmente, a hepatite A dura em média menos de dois meses enquanto a hepatite aguda E tem duração aproximada de 2 a 6 semanas, sendo, portanto, autolimitadas (BRASIL, 2020). A infecção

provocada pelo vírus HAV provoca imunidade duradoura, não resultando em infecção crônica ou doença hepática crônica (RANDAZZO e SÁNCHEZ, 2020). A infecção por HEV pode evoluir para forma crônica, relatada principalmente em imunossuprimidos (PISCHKE *et al.*, 2017; BRASIL, 2018). O quadro clínico da infecção crônica por HEV é amplo, incluindo assintomáticos, insuficiência hepática subaguda e sintomas semelhantes à infecção aguda (GOEL e AGGARWAL, 2020). As manifestações extra-hepáticas da infecção pelo HAV são pouco frequentes, sendo praticamente restritas ao fígado mesmo com a existência da possibilidade da replicação viral extra-hepática (ABUTALEB e KOTTILIL, 2020; BRASIL, 2018). Já as infecções pelo HEV não se limitam somente ao fígado, podendo alcançar outros órgãos, e se desenvolvem durante ou após a infecção aguda ou crônica. São relatadas frequentemente manifestações como síndrome de Guillain-Barré, amiotrofia nevrálgica, glomerulonefrite, pancreatite aguda, linfoma, meningite, tireoidite, miocardite, trombocitopenia grave e anemia hemolítica (PISCHKE *et al.*, 2017).

DIAGNÓSTICO

Para investigação clínica das hepatites virais A e E, a anamnese é indispensável. Deve-se colher durante a entrevista dados fundamentais como idade, história pregressa e fatores de risco, principalmente, em relação às condições de saneamento básico e de higiene. Não é possível identificar qual a etiologia viral somente com esses dados, no entanto, o exame clínico irá direcionar a pesquisa laboratorial que será realizada para suspeita de hepatites virais (BRASIL, 2016).

O diagnóstico da hepatite A poderá ser confirmado através de sorologia. A presença de anticorpos anti-HAV e IgM em amostras sorológicas indica infecção recente e aguda, podendo haver resultados falsos negativos no início da infecção, e falsos positivos em pacientes

com doenças autoimunes. Anticorpos IgG estarão presentes após 1 semana de infecção e vão persistir por toda a vida do paciente, limitando-se apenas em casos de imunossupressão. A técnica de detecção sérica de RNA do HAV também pode ser feita. Entretanto, raramente é usada no diagnóstico, sendo mais utilizada em investigação molecular de grupos epidêmicos (ABUTALEB e KOTTILIL, 2020; LANINI *et al.*, 2019).

Para o diagnóstico da hepatite E é utilizada a pesquisa de anticorpos IgM anti-HEV, para pesquisa de infecção recente. Anticorpos IgG anti-HEV são encontrados no início da infecção e podem persistir por mais de 10 anos. A utilização da transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para detecção da viremia também pode ser importante para diagnóstico em casos de hepatite E aguda (BRASIL, 2018). Em imunossuprimidos, a sorologia pode não ser confiável, tornando o PCR o melhor método de investigação nesse caso (VINE e DALTON, 2019).

TRATAMENTO

Para hepatite A não há terapia medicamentosa específica. É importante orientar aos pacientes portadores dessa doença, causada pelo vírus HAV, evitar a automedicação para o alívio dos sintomas, visto que o uso de medicamentos desnecessários ou tóxicos ao fígado pode sobrecarregar a função hepática, tornando-se um fator de piora para o quadro clínico do paciente. Nos casos de indivíduos com insuficiência hepática, está indicada a hospitalização para garantir a reposição de fluidos que foram perdidos devido à diarreia e ao vômito, além do uso de medicações que garantam o conforto do paciente (BRASIL, 2020).

Na hepatite E, os medicamentos utilizados são os mais adequados para garantir o bem estar e o balanço nutricional do paciente, visto que essa doença também não possui tratamento específico. A internação é indicada aos pacientes que

apresentam um quadro clínico mais grave, principalmente, se forem mulheres grávidas. (BRASIL, 2020; LANINI *et al.*, 2019).

PREVENÇÃO

Em relação à prevenção contra a infecção pelo HAV, considera-se importante a profilaxia pré-exposição, na qual está disponível dois tipos de vacinas, sendo uma inativada por formaldeído e outra vacina por vírus atenuado. O esquema de vacinação, recomendado em indivíduos saudáveis, pode fornecer alta imunidade como uma única dose. A forma inativada da vacina contra HAV pode estar disponível combinada com a vacina contra HBV ou febre tifoide, sendo normalmente administrada em 2 doses com 6 meses de intervalo. A profilaxia pós-exposição é feita pela vacina inativada ou específica anti-HAV IgG, sendo eficaz quando administrado dentro de 2 semanas pós exposição ao HAV (LANINI *et al.*, 2019). A vacina está incluída no calendário de vacinação infantil no esquema de 1 dose aos 15 meses de idade, podendo ser utilizada a partir dos 12 meses até 4 anos, 11 meses e 29 dias com as seguintes condições:

1. Hepatopatias crônicas de qualquer etiologia, inclusive infecção crônica pelo HBV e/ou pelo HCV;
2. Pessoas com coagulopatias, hemoglobinopatias, trissomias, doenças de depósito ou fibrose cística (mucoviscidose);
3. Pessoas infectadas com HIV;
4. Pessoas submetidas à terapia imunossupressora ou que vivem com doença imunodepressora;
5. Candidatos a transplante de órgão sólido, cadastrados em programas de transplantes, ou transplantados de órgão sólido ou de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea);
6. Doadores de órgão sólido ou de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea),

cadastrados em programas de transplantes (BRASIL, 2020).

As medidas de saneamento básico e higiene também desempenham um papel importante na prevenção da infecção tanto pelo HAV quanto pelo HEV. Algumas medidas são necessárias para a prevenção, como:

1. Lavar as mãos;
2. Lavar com água tratada, clorada ou fervida, os alimentos que são consumidos crus, deixando-os de molho por 30 minutos;
3. Cozinhar bem os alimentos antes de consumi-los;
4. Lavar adequadamente pratos, copos, talheres e mamadeiras;
5. Usar instalações sanitárias;
6. No caso de creches, pré-escolas, lanchonetes, restaurantes e instituições fechadas, adotar medidas rigorosas de higiene, tais como a desinfecção de objetos, bancadas e chão utilizando hipoclorito de sódio a 2,5% ou água sanitária;
7. Não tomar banho ou brincar perto de valões, riachos, chafarizes, enchentes ou próximo de onde haja esgoto;
8. Evitar a construção de fossas próximas a poços e nascentes de rios;
9. Usar preservativos e higienização das mãos, genitália, períneo e região anal antes e após as relações sexuais (BRASIL, 2020).

Devido ao fato do HEV ser incapacitado de se multiplicar em sistemas de cultura para desenvolvimento de vacinas contra HEV, é uma tarefa desafiadora. Porém, permanecem as tentativas de desenvolver sub-vacinas unitárias. Na China foi aprovada a vacina para uso em pessoas na faixa etária de 16 a 65 anos para a prevenção da infecção por HEV, em que são recomendadas três doses intramusculares em um intervalo de 0,1 e 6 meses (GOEL e AGGARWAL, 2020).

REFERÊNCIAS

- ABUTALEB A, KOTILIL S. Hepatitis A: Epidemiology, natural history, unusual clinical manifestations, and prevention. *Gastroenterology Clinics*, 2020; 49 (2): 191-199.
- ARAÚJO DCA *et al.* Declining prevalence of hepatitis A and silent circulation of hepatitis E virus infection in southeastern Brazil. *International Journal for Infectious Diseases*, 2020; 101:17-23.
- BRASILEIRO FILHO, Geraldo. *Bogliolo, patologia* – 9. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- BRASIL. Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais. 2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>. Acessado em: 2 de fevereiro de 2021.
- BRASIL. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 2019. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf. Acessado em: 4 de fevereiro de 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/manual-tecnico-para-o-diagnostico-das-hepatites-virais>. Acessado em: 2 de fevereiro de 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. O que são hepatites virais. 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/hv/o-que-sao-hepatites-virais>. Acessado em 5 de fevereiro de 2021.
- CHILAKA VN, KONJE JC. Viral Hepatitis in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2021; 256: 287-296.
- CORRALES JAH, GARCÍA JB. Hepatitis A. *Revista Medicina Legal de Costa Rica*, 2019; 36 (2).
- GOEL A, AGGARWAL R. Hepatitis E: Epidemiology, Clinical Course, Prevention, and Treatment. *Gastroenterology Clinics of North America*, 2020; 49 (2): 315–330.
- LANINI S *et al.* Viral hepatitis: etiology, epidemiology, transmission, diagnostics, treatment, and prevention. *Infectious Disease Clinics. Infectious Disease Clinics of North America*, 2019; 33 (4): 1045-1062.
- LEMON SM, WALKER CM. Hepatitis A Virus and Hepatitis E Virus: Emerging and ReEmerging Enterically Transmitted Hepatitis Viruses. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2019; 9 (6).
- NOVAES *et al.* Hepatites virais no contexto brasileiro: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 2021; 10 (1).
- NUNES HM *et al.* Soroprevalência da infecção pelos vírus das hepatites A, B, C, D e E em município da região oeste do Estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 2016; 7 (1).
- PISCHKE Set *al.* Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *Journal of hepatology*, 2017; 66 (5): 1082-1095.
- RANDAZZO W, SÁNCHEZ G. Hepatitis A infections from food. *Journal of Applied Microbiology*, 2020; 129 (5): 1120-1132.
- VINE LJ, DALTON HR. *Hepatitis E, A and othe hepatotropic viroses*. Elsevier Ltd., 2019.
- WEBB GW *et al.* Hepatitis A and Hepatitis E: Clinical and Epidemiological Features, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Clinical Microbiology Newsletter*, 2020; 42 (21): 171-179.

Capítulo 18

Histoplasmose

Gláucia Maria Senhorinha^{1*}

Daniel Pereira Pena²

Renata Caldas Ribeiro³

Thaís Oliveira Bergamasco⁴

Thuany Montes de Almeida⁵

Gabriela Gonçalves Campos²

¹ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto- MG.

² Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga - MG.

³ Universidade Estácio de Sá (UNESA), Angra dos Reis - RJ.

⁴ Centro Universitário FAMETRO, Manaus - Amazonas.

⁵ Centro Universitário FAMINAS (UNIFAMINAS), Muriaé - MG.



INTRODUÇÃO

A histoplasmose é uma micose endêmica, infecciosa e sistêmica que é resultado da contaminação pelo *Histoplasma capsulatum*, um agente fúngico cujo habitat natural é o solo constituído de dejetos de pássaros, morcegos e aves contaminadas. Esses excrementos fazem com que o pH do meio se torne ácido, que em junção com condições ambientais de clima e umidade compõem o ambiente ideal para proliferação deste fungo (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Existem duas variantes desse microrganismo que são patogênicas ao ser humano, sendo *H. capsulatum var. capsulatum* e *H. capsulatum var. duboisii*. Este último tem uma distribuição mais limitada (LINDER e KAUFFMANN, 2019). O agente *H. capsulatum var. capsulatum* é endêmico nas partes Centrais da América do Sul, América do norte, Sul da Europa, Sudeste da Ásia e Oceania, enquanto a histoplasmose africana, causada por *H. capsulatum var. duboisii*, é endêmica nas regiões central e ocidental do continente (AZAR e HAGE, 2017). Sendo assim, o principal fator de risco para a histoplasmose é viver ou viajar para uma região endêmica para o fungo.

Esse agente etiológico é um fungo dimórfico, ou seja, apresenta-se sobre duas formas. A primeira consiste na saprofítica ou miscelânea, no qual, desenvolve-se no solo, cresce em temperatura ambiente (em torno de 25° graus) e é nessa fase que os esporos desse agente podem ser inalados pelos seres humanos, sendo então, responsável por causar a infecção pulmonar. Enquanto a segunda forma que o fungo pode assumir, é a leveduriforme, que se desenvolve sob 37°C, onde é responsável por causar a estabilização da infecção humana (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

A infecção pelo *H. capsulatum* é um sério problema de saúde pública, pois pode causar doenças graves e possui um risco significativo de mortalidade. Essa infecção ocorre após exposição acidental a solo contaminado ou excrementos em

decomposição de morcegos ou de certas espécies de pássaros (ROTH *et al.*, 2019). No geral, a histoplasmose é tipicamente assintomática e autolimitada em hospedeiros imunocompetentes. Uma pequena porcentagem desenvolve histoplasmose pulmonar aguda, que se manifesta com febre, mal-estar, tosse seca, infiltrado pulmonar irregular, linfadenopatia (LINDER e KAUFFMAN, 2020) e dificuldade para respirar. No que diz respeito à população com o sistema imune deprimido, é comum desenvolver as formas mais graves dessa micose, sendo elas, a crônica e a disseminada (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

A gravidade da histoplasmose depende muito do grau de exposição e do estado imunológico do paciente. Fatores como virulência do agente, faixa etária e doença de base contribuem para o aparecimento e intensidade dos sintomas, uma vez que a doença está relacionada, principalmente, a alterações na imunidade celular. Portanto, durante a investigação de lesões pulmonares cavitárias e granulomatosas, deve-se atentar também para a possibilidade dessa infecção (OLIVEIRA *et al.*, 2019), que pode assumir diferentes estágios (aguda, subaguda e crônica), inícios (doença primária ou reativação), distribuições (pulmonar, mediastinal, disseminação do e extrapulmonar isolado) e gravidades (assintomático, leve e moderado-grave) (AZAR e HAGE, 2017). Com isso, percebe-se que o seu espectro clínico é muito amplo, e em países não endêmicos é dificultado pela falta de suspeita clínica e pela escassez de ferramentas diagnósticas disponíveis adequadas para oferecer resultados rápidos, o que contribui para atrasos no diagnóstico (BUITRAGO e GÓMEZ, 2020).

EPIDEMIOLOGIA

A histoplasmose é uma micose endêmica relativamente comum. O *Histoplasma capsulatum*, organismo causador desta patologia, tem maiores chances de ser encontrado em solos que estejam úmidos e que possuam o pH por volta de 7,4, nível

de acidez propício para a manutenção desse organismo. Estudos indicam que solos com grande quantidade de excrementos de pássaros e sobretudo morcegos, são locais de crescimento eficiente do causador de histoplasmose. Os casos dessa patologia em geral são esporádicos, e normalmente só há estado de alerta quando ocorrem muitos casos em um curto espaço de tempo, que podem estar ligados a apenas uma única origem ou a atividades que espantam um grande número de mitósporos, envolvendo mais de 100 ou até mais de 1000 indivíduos (LINDER e KAUFFMAN, 2019).

As atividades laborais que envolvem práticas como construção com movimentação do solo, demolição, limpeza e presença em estruturas antigas, podem gerar risco de contaminação por meio da exposição a inóculos de *Histoplasma capsulatum*. Vale ressaltar também o risco pelo qual praticantes de espeleologia (estudo de cavernas naturais e outros fenômenos cársticos) passam, por frequentarem locais extremamente propícios para a contaminação por essa doença (LINDER e KAUFFMAN, 2019).

Nos dias de hoje a histoplasmose é uma das principais infecções sistêmicas, com índice de ocorrência na faixa de 0,1 a 1 caso por 100.000 habitantes por ano em locais que possuem climas temperados, 10 a 100 casos por 100.000 nos trópicos úmidos e mais de 100 casos por 100.000 em grupos de alto risco e durante surtos (COLOMBO *et al.*, 2011; ADENIS *et al.*, 2018). Os mamíferos, como nós seres humanos, se infectam através da inalação de esporos liberados pelo fungo, o que comumente gera uma infecção pulmonar primária, que não traz riscos para o infectado (EISSENBURG e GOLDMAN, 1991). Já outros casos menos comuns, os atingidos desenvolvem doença pulmonar crônica progressiva, sistêmica crônica ou doença crônica e até possivelmente uma infecção sistêmica aguda fulminante, que pode rapidamente levar ao óbito (KAUFFMAN, 2007; OLADELE *et al.*, 2018).

A histoplasmose já foi relatada ao redor do mundo em muitos lugares diferentes, mas observa-

se na América do Norte e na Latina uma maioria de números de casos. Mais especificamente nos vales dos rios do Mississipi e Ohio, é onde se encontra a maior taxa de infecção por essa patologia, lugares em que taxa de infecção por histoplasma chega a 6,1 casos por 100.000 habitantes e estima-se que até 90% das pessoas que ali habitam já foram expostas ao *Histoplasma capsulatum* em sua trajetória de vida (AZAR *et al.*, 2020; RODRIGUES *et al.*, 2020).

Apesar do maior foco estar na América do Norte, muitas áreas da América Latina, como por exemplo Brasil, Argentina, Venezuela e Colômbia também são muito endêmicas para a histoplasmose. No Brasil, existem estudos de soroprevalência que mostram taxas de exposição da população de 90% a *H. capsulatum*. A histoplasmose, no âmbito da epidemiologia, ganhou destaque na América do Sul com o surgimento da epidemia de AIDS (Síndrome da imunodeficiência adquirida) no continente. A histoplasmose disseminada progressiva (PDH) é a forma mais comum associada a AIDS, alcançando prevalência de 41% na Guiana Francesa e 70% na Columbia. Existem lugares no Caribe, como Trinidad, Guiana, Barbados e a República Dominicana que também possuem endemicidade. Observando Trinidad, vemos que a positividade da histoplasmina pode atingir 60% em pessoas com menos de 60 anos (AZAR *et al.*, 2020; RODRIGUES *et al.*, 2020).

Já no continente asiático, como por exemplo na China, a reatividade do teste cutâneo por meio de histoplasmina oscila de 6 a 50%. Em sua maioria, os casos ocorrem nas províncias existentes nas margens ao longo do rio Yangtze, região que foi berço de um grande surto em 2013. O causador da histoplasmose também é endêmico em certas regiões do subcontinente indiano, em especial na região dos estados de West Bengal e Uttar Pradesh, situados no nordeste do país. Foram relatados casos, além dos lugares já citados, no Nepal, Bangladesh, Sri Lanka, Paquistão e outros diversos. A Afrohíspalmose, variante causada

por *H. capsulatum* var. *Duboisii*, é de exclusiva existência na África, em especial na África Ocidental e Central, como também na ilha de Madagascar. Essa espécie diferente coexiste com a variedade mais comum no continente (AZAR *et al.*, 2020; RODRIGUES *et al.*, 2020).

A maioria dos casos de *H. capsulatum* var. *Duboisii* (a variante causadora da Afrohistoplasmose) foi observada no Níger, Nigéria, Zaire, República Democrática do Congo, Senegal e Uganda. Já o *H. capsulatum* var. *capsulatum* (a variante mais comum no restante do mundo) é endêmico na Tanzânia, Zimbábue, e África do Sul, e pode ser encontrado de forma menos comum no restante do continente africano. Recentemente, um estudo do qual fizeram parte 814 indivíduos imunocompetentes que viajaram e contraíram histoplasmose, observou que o destino de viagem mais procurado foi a América Central e do Sul com 57% e em segundo lugar a América do Norte, com 21%. Observou-se que o fator de risco mais abundante foi a prática de espeleologia ou a exposição ao guano de morcego, com 61%. Já nas áreas que se acredita não serem endêmicas, as taxas de histoplasmose-specific são baixas, o que muitas vezes leva a falta de atenção e a negligência com relação a essa patologia, gerando lentidão no diagnóstico e resultados ruins no tratamento (AZAR *et al.*, 2020; RODRIGUES *et al.*, 2020).

FISIOPATOLOGIA

No ambiente, o solo contaminado por dejetos de morcegos e aves, apresentam o *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, fungo termicamente dimórfico, ou seja, que apresenta duas formas, primeiro na forma de hifas aéreas que produzem esporos macroconídios e microconídios, em temperatura ambiente em torno de 25°C. Desse modo, quando o solo contaminado sofre algum tipo de ação, os esporos microconídios são dispersos sob a forma de aerossol, possibilitando a inalação. Nos pulmões, quando inalados, os esporos

microconídios são depositados nos alvéolos, provocando uma estimulação da resposta inflamatória, que ativará o sistema imune do hospedeiro, como resultado do reconhecimento dos padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) e, conseqüentemente, na ativação de células de defesa do organismo. Macrófagos, células dendríticas e/ou neutrófilos entre outros, capturam e fagocitam os microconídios e em seqüência, devido a temperatura corporal normal do hospedeiro, o fungo assume sua segunda forma: a leveduriforme, sob temperatura de 37°C, propiciando a instalação da infecção pulmonar (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

As leveduras no interior dos macrófagos, podem proliferar como patógenos intracelulares facultativos e disseminar-se do pulmão, para via linfática, via hematogênica e outros órgãos, em especial fígado e baço, por intermédio do sistema reticuloendotelial do hospedeiro, podendo ser detectado nos tecidos, em laboratório (SANTOS e OLIVEIRA, 2019). Após a fase inicial ser controlada por macrófagos, desenvolve-se a imunidade específica mediada por células contra o *H. capsulatum*, sendo incluído na ação os linfócitos T CD4, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interferon- γ (IFN - γ), fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), promovendo a destruição do patógeno. De outro modo, ao longo do processo infeccioso os locais infectados sofrem necrose caseosa, fibrose, calcificação (AZAR e HAGE, 2020; ROTH *et al.*, 2019; HORWATH *et al.*, 2015).

A resposta imunológica do hospedeiro, bem como o nível de exposição frente ao agente etiológico, *Histoplasma capsulatum*, e seus fatores de virulência é que determinará o curso da infecção. Sendo assim, é possível que indivíduos imunocompetentes expostos a uma baixa intensidade de esporos microconídios, não desenvolvam a doença ou desenvolvam as formas clínicas assintomáticas ou sintomáticas de curso agudo ou crônico. Somando-se a isso, temos o risco de reativação anos após a infecção inicial, que

possui relação com possível imunocomprometimento adquirido (SANTOS e OLIVEIRA, 2019). Tratando-se de imunocomprometidos, qualquer tipo de exposição é capaz de promover uma infecção grave com disseminação generalizada, que tem resultado letal. Por esse motivo, fatores de risco para uma infecção disseminada envolvem crianças, por não apresentarem um sistema imunológico totalmente desenvolvido, portadores de HIV com contagem de células CD4 menores que 150/mL, usuários de corticosteróides e outros agentes imunossupressores etc., (BUITRAGO e MARTÍN-GÓMEZ, 2020; AZAR e HAGE, 2017).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A forma como a doença vai se desenvolver no organismo do hospedeiro dependerá da quantidade de partículas inaladas de aerossóis contendo *Histoplasma capsulatum*, do mecanismo de virulência do fungo e da resposta imunológica que a pessoa desenvolverá. Além disso, a Histoplasmose pode cursar de várias formas clínicas, como assintomática, pulmonar aguda, pulmonar crônica e disseminada, podendo ainda gerar complicações, resultando na Mediastinite granulomatosa e na Fibrose mediastinal (OLIVEIRA *et al.*, 2020; AZAR e HAGE, 2017).

Forma assintomática

A forma assintomática desta doença acontece com alta frequência, ocorrendo principalmente em indivíduos com o sistema imunológico hígido, sendo descoberta, apenas, por meio da realização eventual de algum exame, como, por exemplo, de uma tomografia do tórax (OLIVEIRA *et al.*, 2020; AZAR e HAGE, 2017).

Forma pulmonar aguda

A Histoplasmose pulmonar aguda fica restrita ao sistema respiratório, durando um curto tempo. Essa forma acomete 85% das pessoas infectadas pelo fungo, sendo que somente 5% dessas pessoas desenvolvem sintomas, sendo estes muito parecidos a um quadro gripal, como cefaleia, tosse seca, febre, dispneia, calafrios e dor torácica. Esses sintomas aparecem após 14 dias da incubação do fungo e são regressivos na maioria das vezes por volta de 2 a 4 semanas. Em situações mais raras, a Histoplasmose pulmonar aguda pode causar lesões na pele, como o eritema nodoso ou multiforme, e acometer articulações e músculos, gerando uma artrite e mialgia (OLIVEIRA *et al.*, 2020; AZAR e HAGE, 2017).

Forma pulmonar crônica

Já a Histoplasmose pulmonar crônica é mais comum de acontecer em pessoas tabagistas, idosas, portadoras de doença pulmonar obstrutiva crônica e/ou com sistema imunológico deficiente, por possuir um caráter progressivo. O paciente geralmente apresenta um quadro semelhante a tuberculose pulmonar, tanto nos achados radiológicos, como nos sintomas, o que dificulta o diagnóstico. Os sintomas mais presentes são a fadiga, tosse com expectoração hemoptóica, dor torácica, sudorese noturna, perda de peso, febre baixa e dispneia. Em exames de imagem, os lobos superiores pulmonares são os mais acometidos, que ao decorrer do tempo, vão sofrendo cavitações, fibroses e consolidações. O diagnóstico precoce é fundamental nesse estágio da infecção, uma vez que a forma clínica evolui para a insuficiência respiratória e caquexia, sendo fatal em 80% dos casos (OLIVEIRA *et al.*, 2020; AZAR *et al.*, 2020).

Forma disseminada

A Histoplasmose disseminada, é caracterizada pela disseminação do fungo por todo o organismo,

principalmente pelos órgãos ricos em macrófagos, como o baço, fígado, medula óssea e os linfonodos. Mesmo sendo uma infecção generalizada, a maioria dos indivíduos passa anos sem apresentar quaisquer sintomas, pois o próprio sistema imune consegue controlar a infecção. Geralmente, essa forma acomete pessoas portadoras de AIDS, neoplasias, transplantadas e imunodeficientes. O paciente pode apresentar febre persistente, tosse, fadiga, perda de peso, palidez, lesões cutâneas, sepse, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, coagulopatia disseminada intravascular e falência múltipla de órgãos. A Histoplasmose disseminada é a forma clínica mais grave da histoplasmose e pode levar o paciente a óbito rapidamente (OLIVEIRA *et al.*, 2020; AZAR *et al.*, 2020).

Complicações

Além disso, complicações resultantes da histoplasmose podem resultar no desenvolvimento de uma Mediastinite granulomatosa, na qual o tecido que recobre o mediastino fica inflamado, porém, sendo na maioria das vezes, assintomático. As complicações também podem ocasionar uma fibrose mediastinal, em que se tem uma proliferação de fibrose no mediastino, causando falta de ar progressiva, tosse com hemoptise crônica, dispneia, linfonodos aumentados, desenvolvimento de granulomas calcificados, colapso pulmonar, síndrome da veia cava e óbito (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da histoplasmose é dado pela anamnese colhida do paciente, atribuindo maior ênfase nas manifestações clínicas e possíveis locais de contágio, por radiologia e através de exames laboratoriais. Porém, a confirmação do diagnóstico só se dará pela identificação da espécie fúngica, que é realizada através de técnicas laboratoriais, sendo elas: micológicas, histopatológicas,

moleculares e imunológicas/sorológicas (LINDER e KAUFFMAN, 2020; AZAR *et al.*, 2020).

A técnica micológica é considerada o padrão-ouro na detecção do *Histoplasma capsulatum*, na qual tem o objetivo de fazer a cultura do fungo, podendo assim, identificá-lo. A cultura é feita através de amostras do paciente, geralmente colhidas do trato respiratório, lavado broncoalveolar e do sangue. Essa técnica tem um baixo custo, é rápida, de fácil execução e de confiança, uma vez que se baseia na visualização microscópica das estruturas morfológicas do fungo para dar o resultado. Nesse tipo de processo é possível identificar o fungo *Histoplasma capsulatum* sobre duas formas, pois ele é dimórfico, estando na forma de hifas hialinas septadas e ramificadas aos 25°C e sobre a forma levedura oval aos 37°C (LINDER e KAUFFMAN, 2020; AZAR *et al.*, 2020; LINDER e KAUFFMAN, 2019).

O exame histopatológico consiste na análise microscópica de tecidos, como a pele, mucosa, pulmão e entre outros, obtidos através de uma biópsia. Consiste em uma técnica segura e rápida, sendo muito útil para diagnósticos precoces. Através desse exame é possível visualizar o *Histoplasma capsulatum* na forma de levedura nos tecidos, além de detectar a extensão dos danos causados no tecido (LINDER e KAUFFMAN, 2020; AZAR *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Já a técnica molecular tem o objetivo de detectar e sequenciar o DNA e o RNA do fungo, conseguindo, assim, identificá-lo. Dentre as técnicas presentes neste meio, a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) é a mais utilizada, sendo segura e rápida, na qual é feita uma degradação do patógeno por meio de uma amostra de material genético, permitindo um diagnóstico antes mesmo da cultura se tornar positiva, diminuindo, dessa forma, os riscos de contaminações laboratoriais (AZAR *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2020).

O teste imunológico, também conhecido como sorológico, detecta antígenos e/ou anticorpos

específicos em amostras biológicas. Esse teste além de identificar o fungo responsável pela infecção, também serve para acompanhar o andamento do tratamento do paciente. Trata-se de uma técnica não invasiva e que tem o resultado com maior rapidez quando se comparada ao prazo necessário para realizar uma cultura (AZAR *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2020).

TRATAMENTO

O tratamento dessa patologia é individualizado, dependendo do quadro clínico e estado imunológico do paciente. O fungo é vulnerável aos antifúngicos disponíveis na prática terapêutica, sendo a anfotericina B, a droga de primeira escolha (SANTOS, 2019).

Indica-se o tratamento da histoplasmose pulmonar aguda quando há sintomas moderados ou graves, acometimento pulmonar em exames de imagem, estado imunológico comprometido. Dando escolha ao itraconazol para doença moderada, na dose de 200 a 400 mg/dia, durante 6 a 12 semanas, e anfotericina B em casos graves, na dose de 0,5 a 1 mg/Kg/dia, com a dose máxima de 50 mg/dia, por 1 a 2 semanas, seguida de

Itraconazol, na dose de ataque de 200 mg, 3 vezes ao dia, durante 3 dias e manutenção de 200 mg, 2 vezes ao dia, durante 12 semanas. Nas formas cavitárias pulmonares crônicas, usa-se o Itraconazol, 200 mg, 3 vezes ao dia, por 3 dias, mais 200 a 400 mg durante pelo menos 12 meses, totalizando 18 ou 24 meses de tratamento. Nos casos de histoplasmose pulmonar subaguda, seu quadro clínico usualmente é autolimitado, não necessitando de tratamento medicamentoso (MARWAN, 2017).

PREVENÇÃO

Devido a contaminação dessa doença se dar por meio da inalação do fungo suspenso em aerossóis, se torna difícil evitar sua exposição, não havendo medidas preventivas específicas. Mas para pessoas imunocomprometidas, indica-se evitar locais potencialmente contaminados como obras, galinheiros e criadouros de aves em geral. Caso a manipulação desses locais seja necessária, como trabalhadores, a pulverização do solo com água é indicada para evitar que os esporos fiquem no ar, assim como o uso de máscaras apropriadas (BRASIL, 2010).

REFERÊNCIAS

AZAR MM, CHADI AH. Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of Histoplasmosis. *Clinics in chest medicine*, 2017; vol. 38,3: 403-415.

ALMEIDA MA *et al.* The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 2019; vol. 86: 147-156.

AZAR MM *et al.* Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 2020; vol. 41,1: 13-30.

BRASIL. Manual do Ministério de Saúde. 2010. Disponível em https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf. Acessado em: 01 de fevereiro de 2021.

ROTH MT *et al.* Immunization Strategies for the Control of Histoplasmosis. *Current tropical medicine reports*, 2019; vol. 6,2: 35-41.

LINDER KA, CAROL AK. Current and New Perspectives in the Diagnosis of Blastomycosis and Histoplasmosis. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 2020; vol. 7,1 12.

MITTAL J *et al.* Histoplasma Capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis. *Current topics in microbiology and immunology*, 2019; vol. 422: 157-191.

DIAZ JH. Environmental and Wilderness-Related Risk Factors for Histoplasmosis: More Than Bats in Caves. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2018; 29 (4):531-540.

TORRES PPTS *et al.* Avaliação tomográfica de doenças fúngicas torácicas: uma abordagem de padrões e sinais. *Radiologia brasileira*, São Paulo, 2018; v. 51, n. 5, pág. 313-321.

OLIVEIRA PB *et al.* Importância da abordagem multidisciplinar no diagnóstico da histoplasmose. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2016; 91 (3), 362-364.

HORWATH MC *et al.* Histoplasma capsulatum, lung infection and immunity. *Future microbiology*, 2015; vol. 10, 6: 967-75.

BENEDICT K *et al.* Histoplasmosis-related Healthcare Use, Diagnosis, and Treatment in a Commercially Insured Population, United States. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2020; vol. 70,6: 1003-1010.

BENEDICT K, RAJAL KM. Epidemiology of Histoplasmosis Outbreaks, United States, 1938-2013. *Emerging infectious diseases*, 2016; vol. 22, 3: 370-8.

ARMSTRONG PA *et al.* Multistate Epidemiology of Histoplasmosis, United States, 2011-2014. *Emerging infectious diseases*, 2018; vol. 24, 3: 425-431.

RODRIGUES AM *et al.* The global epidemiology of emerging *Histoplasma* species in recent years. *Studies in mycology*, 2020; vol. 97 100095.

SANTOS LA, OLIVEIRA AM. Histoplasmose pulmonar: uma revisão. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, 2019; v. 17, n. 1, p. 1-4.

AZAR MM, CHADI AH. Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. Journal of clinical microbiology, 2017; vol. 55,6: 1612-1620.

LINDER KA, KAUFFMAN CA. Histoplasmose: Epidemiologia, Diagnóstico e Manifestações Clínicas. Relatórios atuais de infecção fúngica. 2019.

BUITRAGO MJ, MARTÍN-GÓMEZ MT. Diagnóstico oportuno de histoplasmose em países não endêmicos: um desafio laboratorial. Frontiers in Microbiology, 11. 2020.

FALCIDR *et al.* Progressive disseminated histoplasmosis: a systematic review on the performance of non-culture-based diagnostic tests. The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases, 2017; vol. 21,1: 7-11.

AZAR MM *et al.* Endemic Fungi Presenting as Community-Acquired Pneumonia: A Review. Seminars in respiratory and critical care medicine, 2020; vol. 41, 4: 522-537.

OLIVEIRA DG *et al.* Clinical and laboratory aspects of histoplasmosis: a bibliographic review. Research, Society and Development, 2020; 9 (7), e476974353.

RICKERTS V. Klimawandel und Epidemiologie systemischer Pilzinfektionen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2019.

Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 8. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

Capítulo 19

Leishmaniose Tegumentar

Sibeli Cristina Scheuermann^{1*}

Alice Assunção Silva²

Barbara Mafalda Robbiati²

Henrique Ulisses Duarte de Castro³

Lorena Ferreira da Silva⁴

Thales Miranda Sales⁵

¹Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (FAG), Cascavel-Paraná.

²Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga- Minas Gerais.

³Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte- Minas Gerais.

⁴Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC), Colatina - Espírito Santo

⁵ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto- Minas Gerais.



INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana, também conhecida como Úlcera de Bauru, Botão do Oriente ou Nariz de Tapir, é uma doença não contagiosa, causada pelo protozoário do gênero *Leishmania*, que acomete pele e mucosas. No Brasil, foram encontradas 7 espécies diferentes do protozoário, sendo as três principais: *Leishmania (leishmania) amazonensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensi* e, *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Além disso, a Leishmaniose é uma doença infecciosa, transmitida vetorialmente pela picada do inseto flebotomíneo, essencialmente das fêmeas infectadas. Morfologicamente, os parasitos do gênero *Leishmania* podem se encontrar de três formas: amastigota, que são ovóides ou esféricas, no qual não há flagelo livre; promastigotas, alongada com flagelo livre e granulações azurófilas e pequenos vacúolos no citoplasma; e por fim, as paramastigotas, que se apresentam ovais ou arredondadas com pequeno flagelo livre e cinetoplasto às margens do núcleo. A reprodução é por divisão binária, sendo considerada clonal, mas de acordo com pesquisas recentes, pode ter ocorrência de troca genética com a observação de híbridos naturais (BRASIL, 2017a; NEVES *et al.*, 2016).

A doença tem três perfis de transmissão: silvestre, ocupacional e rural, ademais existe uma ampla distribuição mundial da doença, principalmente nas Américas. Além disso, é uma doença de notificação compulsória, já que, conforme dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), são 350 milhões de pessoas com risco de infecção por *Leishmania* no mundo. Essa enfermidade tem algumas características que torna difícil o controle, visto que tem uma diversidade de vetores, agentes e reservatórios. Nesse sentido, é notório que o controle da doença tenha pouca efetividade, já que não se tem o conhecimento pleno sobre todos os aspectos da doença,

possibilitando novos casos todos os anos (BRASIL, 2017b; AZULAY *et al.*, 2015).

Consoante Oliveira RS *et al.* (2020) ressalta que, das Américas, o Brasil é o país mais afetado pela Leishmaniose, uma vez que é uma doença tropical negligenciada. Ainda, os autores afirmam que o diagnóstico e o tratamento são difíceis, o que permite que as lesões agravem e interfiram na qualidade de vida dos acometidos. Nesse contexto, é evidente a necessidade de um maior comprometimento, pesquisa, conhecimento e disseminação de informação sobre a Leishmaniose, para que seja possível evitar o agravamento das lesões e também diminuir a incidência de novos casos. Dessa forma, esse capítulo vai discorrer sobre a doença e todos os seus aspectos mais importantes, como dados epidemiológicos, as principais manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento da doença e a profilaxia.

EPIDEMIOLOGIA

A Leishmaniose Tegumentar atualmente é classificada como uma doença tropical negligenciada de acordo com a análise da Organização Mundial da Saúde. A OMS estima cerca de 0,7-1 milhão de casos anuais da infecção globalmente, todavia esse número pode estar muito abaixo da real incidência devido a erros de diagnósticos e falta de diretrizes consistentes. Os países com maior quantidade de notificações incluem Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Etiópia, Irã, Sudão, Peru e Síria, os quais representam em média de 70-75% de todos os casos de Leishmaniose Tegumentar relatados mundialmente (BURZA *et al.*, 2018; KARIMKHANI *et al.*, 2016; TORRES-GUERRERO *et al.*, 2017).

Segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), o Brasil apresentou uma média de 16.305 casos anuais de Leishmaniose Tegumentar entre 2015 e 2019. A

região Norte é a que mais contribui para a elevação da incidência em território nacional, contando com uma média anual de 7.102 casos calculada no mesmo período. Em seguida, a região Nordeste apresentou uma média de casos por ano significativa de 3.800, bem como o Centro-Oeste, com 2.306. Com as menores médias nacionais nos anos estudados, tem-se o Sudeste, com 1588 e Sul, com 229 (BRASIL, 2020).

A enfermidade em questão acomete ambos os sexos e todas as faixas etárias, contudo, na média do país a incidência é aumentada entre indivíduos maiores de 10 anos de idade, constituindo 92,5% dos casos do País. Ademais, o sexo masculino é o mais acometido, correspondendo a 74% dos casos brasileiros no ano de 2014. No Brasil, os principais vetores responsáveis pela transmissão são *L. whitmani*, *L. intermedia*, *L. umbratilis*, *L. wellcomei*, *L. aviscutellata* e *L. migonei*. Tais insetos pertencem ao gênero *Lutzomyia* e são popularmente denominados mosquito-palha. A distribuição geográfica dos vetores no território brasileiro depende de aspectos como clima e vegetação (BRASIL, 2017b).

Diante do exposto, Oliveira *et al.* (2020) destacou que os serviços de saúde devem dispor de maior atenção para a Leishmaniose Tegumentar, visto que há bastante dificuldade diagnóstica e terapêutica, além de subnotificação e negligência. Com isso, essas características podem corroborar a evolução de formas deformantes e incapacitantes da doença, causando prejuízos para a vivência social e qualidade de vida do paciente.

FISIOPATOLOGIA

A Leishmaniose tegumentar é transmitida por flebotomíneos conhecidos popularmente como mosquito-palha, tatuquira ou asa dura, que pertencem ao gênero *Lutzomyia* na América do Sul. Os mosquitos que infectam humanos são fêmeas, possuem hábitos alimentares noturnos e

durante o dia, eles se escondem em locais escuros e úmidos. Na região latino-americana o principal reservatório doméstico de *Leishmania* é o cão (*Canis familiaris*). O homem desempenha um papel secundário como reservatório de *Leishmania*, sendo um hospedeiro acidental. O agente causal é um protozoário unicelular obrigatório da família *Trypanosomatidae*, subordem *Trypanosomatina* e do gênero *Leishmania*. Geralmente o ciclo de vida no vetor tem duração média de 4 a 18 dias, em que o vetor possui duas fases de vida: A fêmea infectada chamada de *Phlebotomus* (hematófago), ao picar o animal infectado, absorve as formas amastigotas do sangue do reservatório. No intestino do inseto, o parasita começa um processo que dentro de 4 a 25 dias, apresentará um segundo estágio como amastigota (não flagelado), sendo um parasita intracelular obrigatório localizado nas células fagocíticas do hospedeiro e os amastigotas mudam para promastigotas procíclicos e depois, para promastigotas metacíclicos; este último tem capacidade infecciosa e, ao morder um animal não infectado, o vetor o transmite as promastigotas. A partir da inoculação das formas promastigotas na pele, inicia-se uma complexa interação entre o parasito e a resposta imunológica do hospedeiro, que determinará a expressão clínica da doença. Vários setores do sistema imunológico são ativados, mas há resposta imune celular, específica para a *Leishmania* (TORRES-GUERRERO *et al.*, 2017; BURZA *et al.*, 2018).

Resposta inflamatória e imunológica do hospedeiro

A presença das formas promastigotas desencadeia, no local da inoculação, uma resposta inflamatória inespecífica através do recrutamento de células *natural killer*, polimorfonucleares (macrófagos, eosinófilos e neutrófilos) e sistema complemento. Dessa forma, a maioria das promastigotas são rapidamente destruídas. Quando ocorre a ativação do sistema complemento, na resposta celular gera fragmentos da cascata C3 e

C3bi, esses se ligam a membrana do macrófago que promovem diminuição do metabolismo oxidativo do macrófago e fagocitose de *Leishmania*, beneficiando-a para a continuidade de seu ciclo biológico. A membrana superficial das leishmânias é composta principalmente por glicoproteínas e glicolipídios, fundamentais para sua interação com os macrófagos, sendo a gp63 e o lipofosfoglicano as principais moléculas ligantes. Uma pequena fração do inóculo infectante consegue incorporar-se nos macrófagos, ocorrendo reações bioquímicas que podem levar à ativação ou à inibição das funções da célula hospedeira. Essa ativação leva à deflagração de processos oxidativos e produção de óxido nítrico. À medida que ocorre o processo de fagocitose, os lisossomas das células fundem-se aos vacúolos parasitóforos formados, que induz à transformação da forma promastigota para amastigota, nessa forma, o parasito apresenta-se mais resistente e aumentando sua sobrevivência no hospedeiro. A resposta imune específica é mediada principalmente por células TCD4+. Nas células de Langerhans, ocorre o transporte dos parasitos e seus antígenos aos linfonodos regionais, visando apresentar o antígeno às células TCD4+ que, ao liberarem citocinas, como o fator de necrose tumoral-alfa, promove indução da resposta humoral com produção de anticorpos anti-*Leishmania* e desencadeando a resposta inflamatória da leishmaniose (CAMPOS *et al.*, 2017; CONCEIÇÃO-SILVA e ALVES, 2014).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A LTA (Leishmaniose Tegumentar Americana) é uma doença que apresenta um amplo espectro de sinais e sintomas que podem variar de acordo com o estado imunológico do paciente ou de acordo com espécie do parasito envolvido. As manifestações podem ser divididas em dois grupos: Leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa (BRASIL, 2017b).

Leishmaniose cutânea

O período de incubação da doença varia, na maioria dos casos, de 1 semana a 2 meses. Após a picada infectante ocorre a formação de uma mácula que evolui para pústula que de forma progressiva se torna uma úlcera. A úlcera da LTA possui um padrão típico: indolor, eritematosa, infiltrada, consistência firme, bordas delimitadas e elevadas, fundo avermelhado e com presença de grânulos grosseiros. Na maioria dos casos está localizada na derme e pode medir milímetros ou até centímetros. É possível encontrar outros tipos menos frequentes da lesão cutânea, tendo como lesão inicial nódulos que se localizam abaixo da derme ou pequenas pápulas que evoluem aumentando em tamanho e profundidade e com úlceras no vértice. Também podem ser encontradas lesões vegetantes ou até lesões verrucosas (BRASIL, 2017b).

De acordo com o Manual de vigilância da Leishmaniose tegumentar do Ministério da saúde (2017) a lesão cutânea pode ser dividida em subgrupos relacionados a sua apresentação clínica:

Forma cutânea localizada: caracterizada por lesões ulcerosas, únicas ou múltiplas (até 20 lesões em um mesmo segmento corporal). Na maioria dos casos é de resolução espontânea, mas se houver necessidade de tratamento, possuem boa resposta. É a mais comum e geralmente está relacionada ao acometimento primário da pele. A forma localizada pode vir ou não acompanhada de linfadenopatia regional e de linfangite nodular.

Forma cutânea disseminada: caracterizada pela presença de múltiplas lesões papulares e de aparência acneiforme que acometem vários segmentos corporais, principalmente face e o tronco. A lesão surge de forma clássica e ocorre disseminação hematogênica ou por via linfática, gerando lesões distantes do local da picada infectante. É rara, em torno de 2% dos casos.

Forma recidiva cútis: caracterizada por reativação da lesão apenas nas bordas após cicatrização. Não possui boa resposta ao tratamento.

Forma cutânea difusa: é uma forma rara e grave caracterizada pela deficiência da resposta imune celular a antígenos de *Leishmania*. Resposta terapêutica é muito pobre ou até ausente.

Leishmaniose mucosa

É mais rara em relação à Leishmaniose cutânea (LC), acometendo apenas 3 a 6% de todos os casos de LTA. É caracterizada por lesões nas mucosas e nas vias aéreas superiores. A maioria dos casos é uma complicação secundária da LC, pacientes com histórias clínicas de LC curada sem tratamento ou com tratamento inadequado. No entanto, existem casos sem cicatrizes de LC prévia, o que sugere uma lesão inicial. Além disso, pode ocorrer casos de LC e Leishmaniose mucosa (LM) concomitantes. É mais prevalente no sexo masculino e na faixa etária mais alta (BRASIL, 2017b).

A lesão típica é indolor e a mucosa nasal é a mais acometida. Mas pode haver lesões em orofaringe, palato, lábios, língua, laringe, traquéia e árvore respiratória superior. Também pode ocorrer, de forma mais rara, comprometimento das conjuntivas oculares e mucosas de órgãos genitais e ânus. As lesões de pele, próximas aos orifícios naturais, também podem, por contiguidade, atingir mucosas (BRASIL, 2017b).

A apresentação clínica do paciente, na maioria dos casos é através de queixas de obstrução nasal, eliminação de crostas, epistaxe, disfagia, odinofagia, rouquidão, dispneia e tosse. No exame físico pode ser observado eritema, infiltração, crostas, sangramento, erosão e ulceração com fundo granuloso (BRASIL, 2017b).

Segundo o Manual de vigilância da Leishmaniose tegumentar do Ministério da saúde (2017) pode-se classificar a leishmaniose mucosa de acordo com as seguintes apresentações clínicas:

Forma mucosa tardia: é a mais comum, sendo caracterizada pelo surgimento após vários anos da cicatrização de uma LC. Na maioria dos

casos é marcada por lesões múltiplas ou de longa duração, a curas espontâneas ou a tratamento ineficientes.

Forma mucosa sem lesão cutânea prévia: caracterizada por lesão isolada, sem histórico prévio de LC. Geralmente relacionadas a lesões subclínicas ou a lesões que não deixaram cicatrizes.

Forma mucosa concomitante: a lesão mucosa ocorre ao mesmo tempo que uma LC ativa. Deve-se investigar imunodeficiência nesses casos.

Forma mucosa contígua: ocorre por propagação direta de lesão cutânea localizada para as mucosas.

Forma mucosa primária: ocorre pela picada do vetor na mucosa.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico-epidemiológico

É feito através da combinação da anamnese e do exame físico. Na anamnese é possível estabelecer se o paciente é procedente de áreas endêmicas ou se esteve presente em lugares onde há casos confirmados da doença. Já o exame físico é capaz de, através da inspeção e palpação, evidenciar lesões típicas da LC e da LM. No entanto, esse diagnóstico deve ser complementado por pesquisa direta ou IDRM (Intradermorreação de Montenegro ou da *Leishmania*) e, eventualmente, pela prova terapêutica. Tendo em vista o número de doenças que faz diagnóstico diferencial com a LT (BRASIL, 2017b).

Exames imunológicos

O teste intradérmico (IDRM) tem como base a visualização da resposta de hipersensibilidade retardada. Pode ser negativa nas primeiras quatro a seis semanas após o surgimento da lesão cutânea. Após esse período, 90% dos testes são positivos.

Um teste negativo após 6 semanas de evolução clínica, faz-se necessário outros exames para diagnóstico de LTA e a investigação de diagnósticos diferenciais. Pacientes com LM possuem uma resposta exacerbada a esse teste, enquanto na leishmaniose cutânea difusa, a IDRМ geralmente é negativa. Após a cura espontânea ou o tratamento adequado da LTA a IDRМ pode permanecer positiva durante vários anos, sendo utilizada para o diagnóstico de reativação. Em áreas endêmicas podem ser feitas diversas interpretações frente a um IDRМ positivo como: leishmaniose anterior ou mesmo aplicação anterior de antígeno de IDRМ, exposição ao parasito sem doença (infecção), alergia ao diluente do teste ou reação cruzada com outras doenças (doença de Chagas, esporotricose, hanseníase virchowiana, tuberculose, cromomicose, entre outras) (BRASIL, 2017b).

Exames parasitológicos:

1- Demonstração direta do parasito

É o método de escolha devido ao melhor custo benefício, fácil realização e mais rápida execução. É importante a realização do exame o mais rápido possível após o aparecimento da lesão cutânea, pelo fato de quanto maior o tempo de evolução da doença, menor a probabilidade de se encontrar o parasito. Esse exame é realizado através da escarificação do bordo da lesão, biópsia com impressão do fragmento cutâneo em lâmina por aposição e punção aspirativa. A sensibilidade pode ser aumentada aplicando-se repetição do exame e através de leitura de várias lâminas (BRASIL, 2017b).

2- Isolamento em cultivo *in vitro* (meios de cultivo)

Método que confirma a presença do parasita e através do qual é possível a identificação da espécie de *Leishmania* envolvida. É realizado retirando-se pequenas amostras cutâneas ou de

mucosas obtidos por biópsia da borda da úlcera, são inoculados em meios de cultivo agar sangue modificado – Neal, Novy e Nicolle (NNN) e Liver Infusion Triptose (LIT), entre 24°C e 26°C, temperatura que favorece o crescimento do parasito. O resultado definitivo da negatividade da presença do parasito é dado após 30 dias. No entanto, após 5 dias já é possível a visualização de formas promastigotas (BRASIL, 2017b).

3- Isolamento *in vivo* (inoculações animais)

É um método que possui alta sensibilidade, porém não é muito utilizado devido ao seu alto custo. Tal método consiste na avaliação de material obtido por biópsia das lesões cutâneas ou da mucosa, que passará por um processo de trituração em solução salina estéril e será inoculado via intradérmica, no focinho e/ou patas de hamster (*Mesocricetus auratus*). As lesões do animal demoram cerca de 30 dias para se desenvolverem e eles devem ser acompanhados por no mínimo 3 a 6 meses (BRASIL, 2017b).

4- Reação em cadeia da polimerase (PCR)

É um teste realizado pela amplificação do DNA do parasito em diferentes tipos de amostras, tais como nas lesões de pele e lesões da mucosa. Possui alta sensibilidade e alta especificidade, além de permitir a detecção de DNA do parasito mesmo quando há baixa carga parasitária. No entanto, não é tão utilizado devido ao alto custo, a necessidade de um laboratório especializado nesta técnica e o risco de contaminação (BRASIL, 2017b).

Exames histopatológicos

O que se espera encontrar nesse exame é dermatite granulomatosa difusa ulcerada típica da LTA. Podem ser encontrados os "tuberculóides", mais classicamente, que são granulomas com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário associado. Ou as "clareiras de Montenegro" que

são granulomas mal formados, constituídos de agregados mal delimitados de macrófagos ativados, embora mais raros, são também muito encontrados. O exame é afetado pelo tempo de evolução da doença, aspecto macroscópico da lesão, amostra do tecido analisada, estado imunológico do paciente, o que permite o encontro de padrões menos específicos como granulomas “supurativos”, “sarcoides” e “em paliçada” e dermatites inespecíficas. No entanto, o diagnóstico de certeza da LTA depende da visualização de formas amastigotas (arredondadas ou ovaladas, com núcleo e cinetoplasto) de *Leishmania sp.* intra ou extracelulares (BRASIL, 2017a).

TRATAMENTO

Tendo em vista a prevalência e a incidência da leishmaniose tegumentar no Brasil, é de suma importância que a terapia seja bem direcionada. Nesse sentido, o tratamento varia de acordo com a observação da severidade das lesões, espécie causadora e o seu potencial em gerar a forma mucosa, sendo que no Brasil destaca-se a *L. braziliensis* (CHAKRAVARTY e SUNDAR, 2019).

O antimonialo de meglumina (glucantime) é a droga de escolha, tanto em crianças quanto em adultos, administrado por via intramuscular ou via endovenosa, sendo utilizado 15 mg/kg/dia nas formas cutâneas e 20 mg/kg/dia nas formas mucosas, em doses diárias por 10 a 20 dias, com 15 dias de intervalos entre as séries. Vale ressaltar que o glucantime é cardiotóxico, podendo gerar arritmias, alargamento de QTe distúrbios de condução, sendo contraindicado em pacientes portadores de miocardite, QTc>450, uso de outras drogas que prolongam o QT e gestantes até o 6º mês. Por esse motivo, é imprescindível o monitoramento eletrocardiográfico durante o tratamento, realizado uma vez por semana em indivíduos com menos de 50 anos e duas vezes por semana em indivíduos com mais de 50 anos. A

doença é considerada refratária à antimonialo quando não há resposta clínica após duas séries de tratamento, sendo indicado drogas alternativas, como desoxicolato de anfotericina endovenosa, 1 mg/kg/dia (máximo diário de 50 mg) até atingir 1 a 1,5 g na forma cutânea e 2,5 a 3 g na forma mucosa, e anfotericina B lipossomal endovenosa, 1 a 4mg/kg/dia até atingir 1 a 1,5 g de dose total. Por fim, existe uma peculiaridade no esquema de tratamento de pacientes com coinfeção *Leishmania-HIV*, sendo iniciado com o desoxicolato de anfotericina endovenosa, necessitando de monitoramento diário durante o tratamento (CHAKRAVARTY e SUNDAR, 2019; BRASIL, 2017a; ARONSON e JOYA, 2019; ARONSON *et al.*, 2016).

Além disso, fatores como presença de comorbidades, necessidade de abstenção ao trabalho, custos elevados e necessidade do uso de transporte público impactam negativamente na qualidade de vida do paciente durante o tratamento, algo que deve ser levado em consideração ao longo da terapia a fim de estabelecer um planejamento de saúde pública consciente (GALVÃO *et al.*, 2019). Dessa forma, é possível avaliar que, apesar de existir um tratamento bem estruturado, cada caso deve ser individualizado e monitorado de acordo com suas peculiaridades.

PREVENÇÃO

As ações de prevenção envolvem hábitos individuais e coletivos, buscando evitar a construção de casas com distância menor que 500 m de regiões de mata, bem como manter terrenos, praças públicas e quintais nas proximidades limpos a fim de evitar umidade e acúmulo de resíduos sólidos orgânicos que facilitariam a procriação de mosquitos e moscas.

Além disso, o uso de repelentes e mosquiteiros nos locais onde o mosquito-palha é encontrado são

indicados, principalmente nos horários de maior intensidade de atividade dos mosquitos (CHAKRAVARTY e SUNDAR, 2019; BRASIL, 2017a).

Por fim, é necessário garantir o controle do principal reservatório doméstico, os cães, evitando

que fiquem soltos nas áreas onde o mosquito está presente, além do uso de coleiras com inseticida e a realização de consultas veterinárias periódicas (CHAKRAVARTY e SUNDAR, 2019; BRASIL, 2017a).

REFERÊNCIAS

- ARONSON N *et al.* Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clinical Infectious Diseases*, 2016; 63 (12).
- ARONSON NE e JOYA CA. Cutaneous Leishmaniasis Updates in Diagnosis and Management. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2019; 33, 101-107.
- AZULAY RD *et al.* *Dermatologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 533-541p.
- BRASIL. LEISHMANIOSE TEGUMENTAR. 2020. In: Ministério da Saúde. Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/l/leishmaniose-tegumentar-lt>. Acessado em: 4 de fevereiro de 2021.
- BRASIL. Guia de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. 2017a. Disponível em: https://www.hc.ufu.br/sites/default/files/tmp//volume_3_guia_de_vigilancia_em_saude_2017.pdf. Acessado em: 02 de fevereiro de 2021.
- BRASIL. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar. Ministério da Saúde. 2017b. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf. Acessado em: 4 de fevereiro de 2021.
- BURZA S *et al.* Leishmaniasis. *Seminars*, 2018; 392 (10151): 951-970.
- CAMPOS TM *et al.* Cytotoxicity in cutaneous leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2017; 112 (11): 733-740.
- CHAKRAVARTY J e SUNDAR S. Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019; 20 (10): 1251-1265.
- CONCEIÇÃO-SILVA, F e ALVES CR. *Leishmanioses do continente americano*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014, 511 p.
- GALVÃO EL *et al.* How cutaneous leishmaniasis and treatment impacts in the patients' lives: A cross-sectional study. *Plos one*, 2019; 14 (1).
- KARIMKHANI C *et al.* Global burden of cutaneous leishmaniasis: a cross-sectional analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infectious Disease*, 2016; 16 (5): 584-591.
- NEVES DP *et al.* *Parasitologia Humana*. 13ª ed, São Paulo, Editora Atheneu, 2016.
- OLIVEIRA RS *et al.* Clinical, epidemiological and climatic factors related to the occurrence of cutaneous leishmaniasis in an endemic area in northeastern Brazil. *Brazilian Journal of Biology*, 2020.
- TORRES-GUERRERO E *et al.* Leishmaniasis: a review. *F1000Research*, 2017; 6:750.

Capítulo 20

Leishmaniose Visceral

Antero Taqueti Neto^{1*}
Fernanda Meneses Monteiro²
Lais Pimenta Lopes³
Leonardo Nogueira Campos⁴
Thaynan Oliveira Nunes⁵
Gabriela Gonçalves Campos⁶

¹Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC), Colatina-ES.

²Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME/FUNJOB), Barbacena-MG.

³ Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte-MG.

⁴Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto-MG.

⁵Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Alfenas-MG.

⁶Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga-MG.

*E-mail: anterotaquetineto@gmail.com



INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, esplenomegalia tropical e febre dundun, é uma doença infecciosa que tem como agente etiológico principalmente os protozoários *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*. As espécies dermatópicas também podem causar LV, porém, isso ocorre apenas em situações excepcionais, por exemplo em imunossuprimidos. (SALOMÃO, 2017; VAN GRIENSVEN e DIRO, 2019) O *Leishmania infantum* é mais comumente percebido nas regiões dabacia do Mediterrâneo, na China, Oriente Médio e América do Sul, enquanto que o *L. donovani*, na África Oriental, Bangladesh, Índia e Nepal. (VAN GRIENSVEN e DIRO, 2019)

É uma doença disseminada em várias regiões do mundo, havendo o maior número de casos na Índia e África Oriental, e, normalmente, está associada a más condições de vida. No Brasil, representa um sério problema de saúde pública, por ser uma doença endêmica rural, que diversas vezes tomou proporção de epidemia nas zonas urbanas do país, e também por ter aumentado sua incidência nos últimos anos, e que possui altas taxas de mortalidade. (AZEVEDO *et al.*, 2019; VAN GRIENSVEN e DIRO, 2019)

A transmissão ocorre por meio da picada de flebotomíneos. No Brasil, as espécies mais comuns relacionadas à transmissão são *Lutzomyia longipalpis*, *Lutzomyia cruzi* e *Lutzomyia migonei*, também conhecidos como mosquito-palha, tatuquira, birigui e outras variantes a depender da região. Esses flebotomíneos possuem hábitos crepusculares e noturnos. Podem ser encontrados no interior de domicílios e em abrigos de animais domésticos, por exemplo. (SALOMÃO, 2017) A transmissão ainda pode ocorrer, de modo excepcional, por meio de transfusão de sangue, injeção intravenosa de drogas, transplante de órgãos ou acidentes congênitos e laboratoriais. (VAN GRIENSVEN e DIRO, 2019). Os principais

reservatórios são o cão doméstico, as raposas silvestres e, fortuitamente, alguns marsupiais. (AZEVEDO *et al.*, 2019).

A LV é uma doença crônica e sistêmica que acomete principalmente a medula óssea, o fígado e o baço. Desse modo, os sintomas apresentados incluem hepatoesplenomegalia e anemia, bem como febre de longa duração, perda de peso, astenia, adinamia e leucopenia. Quando não tratada, mais de 90% irá evoluir para óbito. Nas manifestações assintomáticas o paciente não deve ser tratado (SUNDAR e SINGH, 2018) No decorrer deste capítulo exploraremos as manifestações clínicas da doença com mais detalhes, bem como os critérios utilizados para o diagnóstico, maneiras de tratar e de se prevenir a doença.

TRANSMISSÃO E RESPOSTA IMUNE

Os principais mecanismos de transmissão para a leishmaniose visceral se apresentam por meio dos ciclos zoonótico e antroponótico, diferindo entre si pelo reservatório em que o vetor adquire o parasita. O primeiro, refere-se ao flebotomíneo que contrai o protozoário através da picada de um animal infectado. Já no segundo ciclo citado, a transmissão para o vetor se faz mediante a picada do homem contaminado (LISBOA *et al.*, 2016). A fêmea do hospedeiro invertebrado transmite a forma infectante – promastigota - ao homem, por meio do repasto sanguíneo através da inoculação cutânea, juntamente com fatores pró-inflamatórios que mobilizam células fagocitárias para o local da lesão, sendo este um fator desencadeante para instalação da infecção.

Com isso, as formas flageladas promastigotas se ligam aos receptores dos macrófagos locais da corrente sanguínea e são internalizadas, onde se diferenciam em formas amastigotas – parasitas intracelulares obrigatórios. Depois de endocitadas, há sucessivas divisões binárias dentro do

fagossomo, rompendo o macrófago, com a liberação das amastigotas que poderão parasitar novas células. A disseminação hematogênica para outros órgãos deve-se ao comprometimento do Sistema Fagocitário Mononuclear (SFM), e as manifestações clínicas mais características da LV dá-se, principalmente, ao acometimento do fígado, baço e medula óssea (LISBOA *et al.*, 2016; FILHO, 2016; NEVES, 2016).

É importante destacar que o curso da infecção está associado à resposta imunológica do hospedeiro. No pólo hiperérgico, o processo inflamatório reacional é resolvido com a destruição das *leishmanias* pelo sistema micro e macrófágico. Já no pólo anérgico, as manifestações clínicas da LV se apresentam de maneira mais acentuada, existindo também a versão oligossintomática (LISBOA *et al.*, 2016; FILHO, 2016). A forma infectante do homem, ao penetrar na epiderme, pode ser destruída pelo sistema imune, através do complemento ativado (C'), sobretudo, pelo complexo de ataque a membranas (C5b-C9) e por outros peptídeos antimicrobianos (FILHO GB, 2016). Além disso, macrófagos, células dendríticas, linfócitos T e B e neutrófilos reconhecem o parasita, através do *toll-like receptors* (TLR), com produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, entre elas o TNF- α (Fator de Necrose Tumoral – α), gerando uma resposta de combate a infecção, destruindo esse microrganismo.

Ademais, pode-se haver resposta dependente de Th1, com ativação de células Natural Killer e de células apresentadoras de antígenos, promovendo diferenciação em linfócitos T CD4+, CD8+ e de memória e de linfócitos B, aumentando a produção de interleucina-12 e interferon- γ , que estimula a produção de radicais livres de oxigênio e de nitrogênio pelos macrófagos, matando os parasitas endocitados, o que determina as formas assintomáticas ou oligossintomáticas. Já a resposta dependente de Th2, cursa com um agravamento da LV, uma vez que aumenta a expressão de IL-4 e IL-5, diminuindo a formação de IFN- γ e reduzindo

a ativação de macrófagos, além de estimular citocinas anti-inflamatórias e a produção de anticorpos, que resultam em uma maior vulnerabilidade à infecção (FILHO, 2016; NEVES, 2016).

EPIDEMIOLOGIA

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença parasitária de transmissão vetorial sendo a forma mais grave da infecção, podendo levar à morte caso não seja tratada. Essa zoonose apresenta ampla distribuição mundial endêmica, com a maior incidência de casos em países como o Brasil, Índia, Sudão do Sul, Sudão, Etiópia, Quênia e Somália. (BRASIL, 2020).

No que tange ao Brasil, o país apresenta um número de casos elevado da LV, sendo 14% resultante dos casos globais e 97% referente aos casos nas Américas. (BRASIL, 2020). Segundo Brasil (2019), a LV é encontrada em 21 Unidades da Federação, alcançando as 5 regiões brasileiras, destacando-se inicialmente nos estados do Nordeste e expandindo posteriormente para os Estados de São Paulo, Mato Grosso do Sul, Tocantins e Pará.

A intensificação dos casos de LV no Brasil, considerada anteriormente como uma doença rural, alcançou municípios de médio e grande porte, acentuando o processo de urbanização da doença no país. Tal situação é bem significativa, visto que a área urbana tem como a principal fonte de infecção o cachorro (*Canis familiaris*) e no ambiente silvestre, apresenta como reservatório as raposas (*Dusicyon vetulus e Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*). (BRASIL, 2019).

Diante desse cenário, Brasil (2020) complementa ainda que os vetores, os insetos flebotômíneos, cuja atividade é crepuscular e noturna, são popularmente conhecidos como birigui, mosquito palha ou tatuquiras, sugam o sangue de mamíferos infectados contribuindo para

a transmissão da LV. Assim sendo, no Brasil, destaca-se duas espécies fundamentais para essa transmissão, evidenciando a *Lutzomyia longipalpis* encontrada no interior de domicílios e abrigos de animais e a *Lutzomyia cruzi* (BRASIL, 2019).

A LV, cujo o agente etiológico é o protozoário tripanosomatídeo do gênero *Leishmania*, comumente afeta crianças menores de 10 anos de idade, do sexo masculino, pela relativa imaturidade imunológica celular intensificada pela desnutrição e uma maior exposição ao vetor no peridomicílio, natural em áreas endêmicas. (BRASIL, 2019). Dessa maneira, ressalta-se alguns fatores que facilitam a ocorrência de epidemias da LV como o processo de urbanização do meio, a expansão de áreas endêmicas, áreas com um menor nível socioeconômico, períodos de chuvas onde haverá um crescimento populacional do inseto e da adaptação do vetor em áreas urbanas e periféricas de cidades.

FISIOPATOLOGIA

Alterações hepáticas

O fígado é um dos órgãos que se comprometem com a manifestação da LV, principalmente em seu quadro sintomático. Existem alguns padrões da doença que correspondem a alterações morfológicas hepáticas distintas que serão descritos a seguir (FILHO, 2016).

O padrão típico, associado ao quadro de LV grave, sintomático e disseminado, geralmente apresenta-se com um fígado aumentado, com superfície lisa e manutenção das bordas e consistência do órgão. Na via microscópica há focos de infiltrados plasmocitários nos ácinos hepáticos, com a presença de macrófagos com parasita em seu citoplasma, além de esteatose nos hepatócitos. Há também apresentação de linfócitos, plasmócitos e macrófagos no espaço porta, com preservação da placa limitante lobular e ductos biliares. Pode ser observado hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer, geralmente

parasitadas com a forma amastigota. Nos espaços de Disse também há aparecimento de antígenos livres, assim como no estroma portal (FILHO, 2016; NEVES, 2016).

O padrão nodular é comum em pacientes com manifestação de poucos sintomas, indivíduos que apresentavam a forma típica e foi tratado, ou aqueles que têm controle da infecção sem desenvolvimento da doença disseminada. Demonstra uma boa resposta do hospedeiro frente ao parasita. Este padrão tem como características a agregação aleatória, nos ácinos, de células mononucleadas contendo pouca quantidade de amastigotas endocitadas. Há também hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer não parasitadas. Pode ocorrer modesto infiltrado inflamatório nos espaços portais (FILHO, 2016).

O padrão fibrinogênico é caracterizado por diversos focos de fibrose peri-hepatocitária e intralobular. O espaço de Disse encontra-se aumentado e com imunoglobulinas e a leishmania, além de fibroplasia detectada à microscopia eletrônica. Através desse método de imagem também é perceptível a ausência de microvilos dos hepatócitos. É observado também infiltrado inflamatório intralobular e portal. Vale ressaltar que esse padrão compreende os pacientes tratados que não costumam evoluir para cirrose nem para hipertensão portal. No entanto, também abrange aqueles que possuem a LV de longa duração, porém com um grau mais acentuado de fibrose, acometendo o espaço de Disse e hepatócitos – caracterizando a cirrose de Rogers, com insuficiência hepática e hipertensão portal (FILHO, 2016).

O padrão reacional associa-se às complicações da doença, relacionado às infecções sistêmicas, particularmente à sepse, apresentando necrose centrolobular (FILHO, 2016).

Alterações esplênicas

Esplenomegalia é um achado comum na LV, e se manifesta devido congestão dos sinusóides

esplênicos, no entanto, na fase inicial da doença pode não ocorrer ou estar levemente alterado. A cápsula apresenta-se espessa e com infiltrados inflamatórios. Ocorre hipertrofia e hiperplasia do sistema reticuloendotelial, com a polpa vermelha e branca – esta, menos parasitada – com macrófagos e células plasmáticas infectadas com leishmania. Pode haver também uma diminuição de linfócitos nas zonas T e B dependentes e uma redução do volume dos folículos linfóides (FILHO, 2016; NEVES, 2016; AGUIAR e RODRIGUES, 2017).

Alterações hematopoiéticas

A medula óssea apresenta-se com hipocelularidade da série granulocítica e bloqueio da maturação de granulócitos da linhagem neutrofílica. Devido também a redução da reserva medular, sequestro esplênico e reações autoimunes, há neutropenia periférica. Também pode ocorrer anemia em razão da hemólise imunitária, sequestro esplênico e bloqueio da produção medular. Há hiper celularidade relativa da série vermelha, com dominância de microeritroblastos. A série megacariocítica mostra-se hipo ou normocelular, mas hipoplaquetopênica. A plaquetopenia decorre-se da redução da maturação de megacariócitos medulares e destruição imunitária periférica de plaquetas. Os macrófagos encontram-se em maior quantidade e com volume aumentado, demasiadamente ocupados pela forma amastigota. Há plasmocitose e eosinófilos ausentes ou escassos (FILHO, 2016; AGUIAR e RODRIGUES, 2017).

Alterações dos linfonodos

Os linfonodos estão aumentados, não de forma expressiva na LV. Os pacientes apresentam linfonodos com reatividade dos seios com hipertrofia, hiperplasia, macrófagos parasitados e plasmocitose. Devido a reatividade dos centros germinativos, os folículos linfóides encontram-se volumosos. Em casos mais graves, na zona

paracortical, há redução de linfócitos. Na infecção pelo HIV, a perda progressiva das células foliculares dendríticas é identificada (FILHO, 2016; AGUIAR e RODRIGUES, 2017).

Alterações pulmonares

Ao exame macroscópico, dos pulmões apresentam-se congestionados, consistentes, textura elástica e com volume aumentado. Há um quadro típico de pneumonite intersticial, demonstrando espessamento septal – com ou sem fibrose, com proliferação celular septal e infiltrado inflamatório. Além disso, pode apresentar também áreas pulmonares com aumento de células intersticiais com vacúolo de gordura, congestão de capilares septais e edema – de baixo grau (FILHO, 2016; AGUIAR e RODRIGUES, 2017).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

De todos os pacientes infectados pela *Leishmania infantum*, apenas 5% desenvolverão a forma clínica da leishmaniose visceral, em virtude da resposta imune celular (Th1) adequada à supressão da doença, após o período de incubação (SALOMÃO, 2017; FERREIRA, 2021).

A forma assintomática é identificada em inquéritos populacionais, quando identificados anticorpos ou reação positiva de hipersensibilidade tardia ao antígeno de *Leishmania* (BRASIL, 2020). O período de incubação do parasita após a inoculação do protozoário é de 2 a 6 meses, com variações que abrangem desde duas semanas, a anos - quando na presença de HIV-Aids, devido a ocorrência de imunossupressão (CHAPPUIS *et al.*, 2007; SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2020; FERREIRA, 2021). Formas oligossintomáticas possuem sintomas inespecíficos como febrícula, sudorese, tosse, diarreia e hepatoesplenomegalia discreta, podendo regredir espontaneamente ou evoluir para a doença classicamente manifesta (FILHO, 2016).

Embora o nome da doença tenha sido dado devido ao escurecimento da pele (*kala-azar*, “febre negra”), este sinal é muito presente entre os indianos, mas pouco encontrado no Brasil. Nas Américas, é mais comum que o tegumento se torne pardacento (CHAPPUIS *et al.*, 2007; SALOMÃO, 2017; FILHO, 2016). Existem outras diferenças clínicas entre as áreas endêmicas descritas, são elas: lesões cutâneas papulares e nodulares após o fim da doença causada pela *Leishmania donovani*, que caracterizam a leishmaniose dérmica pós-calazar, comum na Índia, Etiópia e Sudão; enquanto na América Latina, descreveu-se leishmaniose dérmica para-calazar, cuja etiologia deriva da infecção pelo *Leishmania infantum* (BRASIL, 2020). Além disso, a linfadenopatia é raramente encontrada na Índia e no Brasil, sendo descrita nessas regiões como responsável apenas pelo aumento discreto dos linfonodos (CHAPPUIS *et al.*, 2007; SALOMÃO, 2017).

O quadro clínico em pacientes com a forma clássica de Calazar tem início insidioso. Quando instalada, apresenta febre alta e intermitente, anorexia, perda de peso, adinamia, astenia, fadiga, sintomas gastrointestinais como diarreia, aumento progressivo do volume abdominal decorrente da hepatomegalia - acompanhada ou não de esplenomegalia em que o baço pode ser palpado na fossa ilíaca esquerda ou direita e o fígado pode ser palpado a vários centímetros do rebordo costal direito, ultrapassando a cicatriz umbilical com frequência (CHAPPUIS *et al.*, 2007; FILHO, 2016; SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2020; FERREIRA, 2021). A doença leva a uma das piores esplenomegalias nos adultos e é a pior entre as crianças. (SALOMÃO, 2017). O hiperesplenismo é causa de anemia por destruição periférica de hemácias, o que agrava os sintomas de fraqueza e fadiga do quadro clínico (CHAPPUIS *et al.*, 2007). A icterícia em quadros de longa evolução é sinal de mau prognóstico (FILHO, 2016).

Fatores hemorrágicos como gengivorragias, epistaxes e hemorragia digestiva ocorrem com frequência devido à plaquetopenia comum, ou

ainda, devido à coagulação intravascular disseminada, encontrada em menor frequência (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2019). Hemorragia na retina ou sistema nervoso central, bem como petéquias e púrpuras são manifestações não habituais (FILHO, 2016).

Infecções bacterianas secundárias, enquanto nos momentos iniciais da doença, podem levar à confusão do diagnóstico (CHAPPUIS *et al.*, 2007), em formas avançadas da doença podem levar à otite, infecções do trato urinário, infecções cutâneas graves, pneumonia, broncopneumonia e ao quadro séptico que, se não tratado com antimicrobianos concomitantes, evolui de forma fatal (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2019).

O tratamento da leishmaniose visceral deve ser assertivo, tendo em vista a alta taxa de mortalidade da doença. Se não tratado adequadamente, o Calazar pode evoluir para óbito em 90% dos pacientes (FILHO, 2016; BRASIL, 2019). Dessa forma, torna-se imperativo o diagnóstico diferencial com patologias infecciosas como: malária, esquistossomose hepatoesplênica, febre tifóide, forma aguda da doença de Chagas, brucelose e tuberculose miliar; e ainda, de patologias não infecciosas como: leucemias agudas e crônicas, hipertensão portal, hepatopatias crônicas e linfomas (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2019).

DIAGNÓSTICO

Devido ao alto índice de letalidade associada à leishmaniose visceral, os testes para diagnóstico devem ser altamente sensíveis e específicos, uma vez que os medicamentos utilizados no tratamento da doença apresentam alta toxicidade (CHAPPUIS *et al.*, 2007; BRASIL, 2019). Desse modo, a instituição do tratamento não está autorizada em pacientes assintomáticos com testes positivos (BRASIL, 2019).

Testes sorológicos para pesquisa direta do antígeno são limitados, pois oferecem reação cruzada com outros parasitas, causadores da forma tegumentar da doença (FILHO, 2016). Em contrapartida, a visualização de amastigotas em aspirados da medula óssea – comuns na Europa, Brasil e Estados Unidos –, fígado ou, ainda mais sensível, do baço, confirmam o diagnóstico (CHAPPUIS *et al.*, 2007; FILHO, 2016; VAN GRIENSVEN e DIRO, 2019; CARVALHO, 2020; FERREIRA, 2021). Deve-se observar, no entanto, que o aspirado esplênico exige ambiente hospitalar e técnica apurada, devido aos riscos de hemorragia, principalmente diante de plaquetopenia severa (SALOMÃO, 2017; BRASIL, 2019).

Ensaio imunoenzimático, como o ELISA, também são utilizados na confirmação diagnóstica, embora, no Brasil, não sejam ofertados pelo serviço público de saúde (CHAPPUIS *et al.*, 2007; FILHO, 2016; SALOMÃO, 2017; VAN GRIENSVEN e DIRO, 2019; BRASIL, 2019). Testes de imunocromatografia vêm sendo amplamente utilizados pela facilidade de aplicação em campo, dentre os quais, a proteína recombinante rK39, que apresenta sensibilidade entre 94 e 96% e especificidade de 98% (CHAPPUIS *et al.*, 2007; FILHO, 2016; SALOMÃO, 2017; VAN GRIENSVEN e DIRO, 2019; BRASIL, 2020). Outros testes moleculares, disponíveis apenas em centros de pesquisa, como a reação em cadeia de polimerase, e de pesquisa de anticorpos como a imunofluorescência indireta também são utilizados com fins diagnósticos (CHAPPUIS *et al.*, 2007; SALOMÃO, 2017; VAN GRIENSVEN e DIRO, 2019; BRASIL, 2019).

TRATAMENTO

Considerando a indisponibilidade de vacinação para a LV, doença que quando não tratada tem uma letalidade próxima a 100% e mesmo quando tratada pode recidivar, recomenda-se o seguimento farmacológico prolongado, sobretudo nos casos de

recidiva. (SALOMÃO, 2017; CARVALHO *et al.*, 2019; SUNDAR e SINGH, 2018; MS, 2006). O tratamento tem início após a confirmação parasitológica, entretanto, quando essa não for possível ou demandar muito tempo, deve ser dispensada. Além do tratamento específico são empregadas medidas adicionais como suporte nutricional, hidratação, antieméticos, antibióticos e hemoterapia. Também é de fundamental importância acompanhar a evolução e identificar eventual toxicidade por medicamento (MS, 2019).

O antimoniato de N-metil glucamina é a recomendação do Ministério da Saúde como droga de primeira escolha, uma das vantagens da mesma é a diminuição dos riscos advindos da hospitalização, uma vez que pode ser administrada em caráter ambulatorial. No entanto, há situações em que o uso Anfotericina B é indicado como o medicamento mais adequado. A posologia do N-metil glucamina é de 20mg/antimônio pentavalente/kg/dia, uma vez ao dia por no mínimo 20 e no máximo 40 dias, a via de preferência é a endovenosa com infusão lenta, mas pode-se administrar por via intramuscular (IM). A dose máxima não deve ultrapassar 3 ampolas ao dia. Cada ampola tem um volume de 5 ml contendo 300mg/mL de N-metil glucamina equivalente a 81 mg/mL de antimônio pentavalente. Sua alta toxicidade exige acompanhamento eletrocardiográfico e laboratorial (CARVALHO *et al.*, 2019; MS, 2019).

A forma lipossomal é a preferível para a anfotericina B, sua posologia é de 3 mg/kg/dia, por 7 dias, ou 4 mg/kg/dia, durante 5 dias, em apenas uma dose diária por infusão endovenosa durante 30 a 60 minutos. As indicações para o seu uso são: gestação, falha terapêutica, infecção pelo HIV, quadros que comprometem a imunidade, uso de imunossupressores, idade menor que 12 meses, intervalo QT corrigido acima de 450ms, uso de fármaco que altere o intervalo QT, paciente acima dos 50 anos, hipersensibilidade às outras drogas empregadas no tratamento de LV, escore de gravidade clínico maior que 4 ou clínico-

laboratorial acima de 6 e insuficiência cardíaca, hepática ou renal.

É recomendado monitorar função renal, potássio e magnésio séricos nos pacientes em uso da anfotericina B lipossomal. Outro tipo de anfotericina é o desoxicolato de anfotericina B, prescreve-se em casos de pacientes hipersensíveis à N-metil glucamina ou em falha terapêutica com esse antimoniato, salvo exceções, quando a forma lipossomal da anfotericina B for preconizada. A intervenção com desoxicolato de anfotericina B é feita com 1mg/kg/dia por infusão venosa com duração de 2 a 6 horas, por 14 a 20 dias com dose máxima diária de 50 mg e as recomendações de monitoração são as mesmas do composto lipossomal. (MS, 2019)

PROFILAXIA

Os objetivos das medidas de profilaxia primária são: estimular ações educacionais em saúde e mobilização social, diagnosticar e tratar casos humanos precocemente, diminuir o contato entre vetores e possíveis hospedeiros, bem como reduzir as fontes de infecção para o vetor. A proteção individual pode ser feita com as seguintes medidas: evitar o habitat do mosquito, evitar

exposição no crepúsculo e noite (horários de atividade do vetor), uso de repelentes, telagem de portas, janelas e uso de mosquiteiro.

Ações que visam reduzir a proliferação de insetos são as focadas em diminuição de meios de acúmulo de água, descarte adequado de resíduos sólidos orgânicos e limpeza urbana. O cuidado com os animais também faz parte do controle da doença, devem os mesmos passarem por triagem sorológica antes da adoção, os cães devem ter telas, recomenda-se o uso de coleiras impregnadas com deltametrina (4%) e ressalta-se a importância da não permanência dos animais no interior da residência. Animais que foram a óbito por Leishmaniose ou por eutanásia deverão ser considerados resíduos de serviço de saúde. (MS, 2019)

A profilaxia secundária é feita por meio de medicamentos anti LV, destinada para prevenção da recorrência de infecção e está recomendada aos pacientes portadores de HIV (vírus da imunodeficiência humana) após alcançarem a cura da LV quando seus níveis de linfócitos TCD4 estiverem abaixo de 200 células/ml, até alcançar 350 células/ml sustentado por 3 a 6 meses ou em caso de comprovada resposta celular. (VAN GRIENSVEN e DIRO, 2019; IBARRA-MENESES *et al.*, 2020).

REFERÊNCIAS

- AZEVEDO TS *et al.* Risk mapping of visceral leishmaniasis in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2019; 52.
- SALOMÃO R. *Infectologia: Bases clínicas e tratamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- SUNDAR S, SINGH, OP. Molecular diagnosis of visceral leishmaniasis. *Molecular diagnosis & therapy*, 2018; 22 (4), 443-457.
- VAN GRIENSVEN J, DIRO E. Visceral leishmaniasis: recent advances in diagnostics and treatment regimens. *Infectious Disease Clinics*, 2019; 33 (1), 79-99.
- LISBOA AR *et al.* Leishmaniose visceral: Uma revisão literária. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, 2016. 6: 35-43.
- FILHO GB. *Bogliolo, patologia*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016; 2038 p.
- NEVES DP. *Parasitologia humana*. 13ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2016; 559 p.
- AGUIAR PF, RODRIGUES RK. Leishmaniose visceral no Brasil: Artigo de revisão. *Revista Unimontes Científica*, 2017. 19: 191-204.
- BRASIL. Conselho Federal de Medicina Veterinária. Guia de bolso Leishmaniose Visceral, 2020. Disponível em: <https://www.cfmv.gov.br/guia-de-bolso-sobre-leishmaniose-visceral/comunicacao/publicacoes/2020/11/02/#1>. Acessado em: 04 de fevereiro de 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 2019. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf. Acessado em: 04 de fevereiro de 2021.
- CARVALHO FHG *et al.* Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to visceral leishmaniasis in an endemic area in the north of Minas Gerais, Brazil, 2020; 53.
- CHAPPUIS F *et al.* Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nature Reviews Microbiology*, 2007; 5, 873-882.
- FERREIRA MU. *Parasitologia contemporânea*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.
- CARVALHO IPSF *et al.* Treatment for human visceral leishmaniasis: a cost-effectiveness analysis for Brazil. *Tropical Medicine & International Health*. 2019;24 (9):1064-1077.
- IBARRA-MENESESAV *et al.* New Strategies and Biomarkers for the Control of Visceral Leishmaniasis. *Trends in parasitology* vol. 36,1 (2020): 29-38.
- 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] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 740 p.: il.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. 120 p.

Capítulo 21

Leptospirose

Beatriz Amancio Rodrigues^{1*}
Gabrielle Baía Pimenta de Moraes²
Jacqueline Yamahata Barbosa Shiro³
Luana Batista Faria⁴
Wilgner Ricardo Rail Silva⁵
Thales Miranda Sales⁶

¹ Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN), São João Del Rei-MG.

² Faculdade de Minas (FAMINAS), Belo Horizonte-MG.

³ Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo-SP.

⁴ Faculdade Dinâmica Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova-MG.

⁵ Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH), Belo Horizonte-MG.

⁶ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto- MG.

*E-mail: beatriz.amancio1@gmail.com



INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma zoonose de abrangência mundial, causada por bactérias do filo espiroquetas, gênero *Leptospira*, que compreende as espécies *Leptospira biflexa*, que consiste como não patogênica e de vida livre e a *Leptospira interrogans*, que é considerada a espécie patogênica, ou seja, o agente causador da leptospirose. Essa última espécie é dividida em quatro sorogrupos, que difere conforme os animais e regiões geográficas (BRASIL, 2014).

No meio urbano no Brasil, os roedores, principalmente os ratos, são os principais reservatórios da leptospira. Porém, existem outros reservatórios como os suínos, bovinos, equinos, ovinos e cães (BRASIL, 2014). Segundo Álvarez Leonardo (2011), a bactéria encontra-se principalmente nos túbulos renais dos roedores, logo, após colonizar o local, são excretadas pela urina, em que contaminam a água e o solo. O homem, ao entrar em contato com a leptospira por meio da exposição à água de enchentes ou esgotos contaminados, através das mucosas, intactas ou não, ou pela pele não íntegra, contamina-se (BRASIL, 2014).

Sabe-se que esta infecção geralmente ocorre de forma acidental e o homem encontra-se como hospedeiro terminal do ciclo (BRASIL, 2014). No Brasil, considera-se uma doença de distribuição endêmica e de notificação compulsória (MARTELI *et al.*, 2020), que apresenta maior incidência em épocas de chuvas e inundações e acomete mais indivíduos que possuem condições precárias de moradia e trabalho (BRASIL, 2014).

EPIDEMIOLOGIA

A leptospirose é uma zoonose difundida por todo o mundo, mas tem uma predominância mais alta em países tropicais, uma vez que são países úmidos e quentes, predispondo a uma propagação favorável dos agentes etiológicos (MARTELI *et*

al., 2020). No Brasil, é considerada uma doença endêmica e epidêmica. Torna-se epidêmica devido às inundações ocasionadas pelas chuvas, principalmente em locais de vulnerabilidade social, gerando um problema de saúde pública (FLORES *et al.*, 2020). Atualmente, a leptospirose é considerada uma doença de área urbana, principalmente nas cidades em que o crescimento foi desordenado, gerando locais com estruturas sanitárias precárias e conglomerados humanos de baixa renda, facilitando a proliferação de roedores. Portanto, a leptospirose está relacionada tanto às questões sociais, quanto espaciais das cidades mais acometidas (MARTELI *et al.*, 2020).

A leptospirose é conhecida desde o século XIX, mas as primeiras notificações no Brasil foram em 1917. Os primeiros episódios no Brasil aconteceram em concordâncias com as chuvas de verão. Desde então, vem se tornando um problema de saúde pública, pois a maioria dos casos acontece em locais precários de infraestrutura sanitária. A principal via de contaminação, em área urbana, é o contato do ser humano com a água contaminada com a urina dos animais infectados (MARTELI *et al.*, 2020).

Devido à gravidade e ao modo de disseminação da doença, ações da vigilância em saúde tornam-se extremamente necessárias para identificar e intervir nestes locais em situação de risco à saúde, principalmente porque a incidência da doença é alta no Brasil, com uma média de 13.000 casos notificados por ano, com 3.500 confirmados e porcentagem de 10,8% de letalidade média. Esta doença atinge, principalmente, pessoas entre 20 e 49 anos, período de maior produtividade empregabilística, destacando ainda mais a necessidade do diagnóstico e tratamento precoce, além das medidas de prevenção (MACHADO *et al.*, 2020).

Os valores de casos notificados são menores do que os números realmente existentes, pois quando a doença se apresenta de forma leve, ocorre confundimento com outras doenças como síndrome gripal, virose, influenza ou dengue. O

sistema de vigilância relata uma média de internações em 7,5%, comprovando a gravidade da maioria dos casos detectados, além de gerar um alto custo hospitalar. A letalidade da doença é alta e pode chegar até a 40% dos casos (CHAIBLICH *et al.*, 2017).

Nos últimos 10 anos no Brasil, a média anual de casos confirmados foi de 3.600, com prevalência nas regiões Sul e Sudeste e média de 375 óbitos a cada ano. Além disso, a doença possui um coeficiente médio de incidência anual de 1,9 para 100.000 habitantes (MACHADO *et al.*, 2020).

FISIOPATOLOGIA

Sabe-se que a infecção pela *Leptospira spp.* pode ocorrer tanto por meio da exposição direta, quanto por meio da exposição indireta de reservatórios animais ou ambientes contaminados. Pelo contato direto, a transmissão pode ocorrer pela exposição de feridas com tecidos ou urina de animais infectados, ingestão de alimentos e água contaminados com ratos infectados e inalação de aerossóis de fluidos contaminados (CHIN *et al.*, 2019). Já pela via indireta, a transmissão pode se dar através das membranas mucosas (boca, nariz e olhos) com solo ou água contaminados (MAGALHAES e ACOSTA, 2019, ZANZIMUNOZ *et al.*, 2020). É importante ressaltar que as *Leptospiras spp.* são equipadas com adaptações específicas que visam permitir a sua sobrevivência dentro e fora do hospedeiro (CHIN *et al.*, 2019).

Na fase inicial da infecção, a imunidade inata do hospedeiro é a primeira linha de defesa contra leptospiras patogênicas (CHIN *et al.*, 2019), destacando-se a resposta mediada por reconhecimento padrão de receptores, fagocitose por macrófagos, indução de armadilhas de neutrófilos extracelulares e intervenção do sistema do complemento. Sendo assim, a resposta imune em humanos desempenha um papel essencial no desenvolvimento dos sinais clínicos, assim como os fatores de virulência de algumas cepas patogênicas (RAMÍREZ-GARCÍA *et al.*, 2019).

Quando as leptospiras encontram um hospedeiro, elas colonizam-se nos rins, mais especificamente nos túbulos proximais, que são o principal sítio de lesões importantes. Uma vez dentro do hospedeiro, a disseminação hematogênica das leptospiras ocorre através dos capilares glomerulares, persistindo durante a fase septicêmica da doença, que dura até os primeiros oito dias de febre. Posteriormente, os estudos experimentais têm sugerido que as leptospiras encontram seu caminho para o interstício quando elas conseguem passar pelas células endoteliais após um tipo de insulto à célula, como um dano direto à membrana endotelial (BRITO *et al.*, 2018).

O rim é o alvo preferencial durante a infecção, sendo que seu envolvimento pode variar de insuficiência renal não oligúrica leve a insuficiência renal completa, com a apresentação típica da Síndrome de Weil. Sabe-se que os dois principais fatores que contribuem para a patogênese da lesão renal aguda na leptospirose, são a resposta imune induzida por toxinas e a ação nefrotóxica direta do agente patogênico. Sendo assim, os principais achados histológicos são a nefrite intersticial aguda e a necrose tubular (CHIN *et al.*, 2019).

O fígado é um dos órgãos afetados durante a infecção por leptospiras, com a gravidade variando de disfunção hepática leve a grave. Segundo Thales de Brito (2018), na leptospirose, a expressão de E-caderina nas células do fígado está diminuída e/ou ausente em áreas do lóbulo, contribuindo, assim, para a falta de uma adesão intercelular estável, provocando um desarranjo no citoesqueleto das células hepáticas. Além disso, em relação aos danos hepáticos, a icterícia pode aparecer como uma manifestação marcada pela distrofia dos hepatócitos e alterações necróticas, colestase intra-hepática e elevação da bilirrubina e transaminase, sendo uma característica comum durante a leptospirose (CHIN *et al.*, 2019).

Em relação à patogênese que envolve o pulmão, ainda não está muito bem esclarecida. Porém, há estudos mostrando que pode ser devido

a um mecanismo mediado por toxinas e/ou às respostas imunes do hospedeiro. Essas toxinas seriam responsáveis por inibir a bomba de Na^+/K^+ presente nos pulmões, que tem papel crucial na remoção de sódio do líquido alveolar para eliminação do edema e regulação homeostática, a fim de manter a integridade pulmonar, podendo então provocar insuficiência pulmonar em casos graves de leptospirose (CHIN *et al.*, 2019).

Devido ao fato da leptospirose ser uma doença sistêmica, é possível que diversos órgãos e tecidos no organismo do hospedeiro sejam acometidos. Por exemplo, lesões no músculo esquelético, sendo a panturrilha o mais gravemente acometido, também são descritos na literatura. Os estudos mostram relação de uma proteína presente na membrana da leptospira patogênica (Lp25) induzindo danos musculares focais, variando de alterações citoplasmáticas hialinas que podem progredir para hipercontração excessiva de fibras isoladas e necrose antes da fagocitose, ou danos intermediários caracterizados por alterações de coloração de miofibrilas, produzindo células necróticas pálidas (BRITO *et al.*, 2018).

O achado de danos vasculares tem se mostrado como uma lesão muito comum e importante na leptospirose, sendo geralmente caracterizada por lesões segmentares nas paredes da artéria coronária e seus ramos. Assim, depósitos de antígenos leptospirais são frequentemente encontrados em grupos de células endoteliais. Além disso, pequenos ramos intramiocárdicos podem apresentar edema subintimal e infiltrado inflamatório perivascular inespecífico, geralmente constituído de células mononucleares. Ademais, o processo de adesão das células epiteliais é afetado como um todo. Os componentes das células epiteliais, como VE-caderina, que são responsáveis por regular a permeabilidade endotelial, sofrem alterações no contexto da doença, aumentando a permeabilidade do endotélio e, conseqüentemente, gerando um quadro de perda maciça de sangue (BRITO *et al.*, 2018).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A leptospirose é uma doença que apresenta manifestações clínicas muito variáveis, com diferentes graus de severidade. Seu curso clínico varia desde formas assintomáticas e subclínicas, oligossintomáticas, até quadros mais graves, associados a manifestações fulminantes. O seu período de incubação varia de 01 a 30 dias, com uma média de 05 a 14 dias. Sendo dividida em duas fases: fase precoce (leptospirêmica) e fase tardia (imune) (BRASIL, 2014).

A doença pode manifestar-se sobre duas formas: anictérica e icterica (sendo considerada a forma mais grave). Diante disso, na fase precoce, a forma anictérica está presente, com processo de instalação de início súbito de febre alta, no qual corresponde cerca de 90% da forma clínica, acompanhada de cefaleia, mialgia, anorexia, náuseas e vômitos. Pode, ainda, apresentar dor torácica, diarreia e tosse seca. Além disso, a doença tende a ser autolimitada e pode regredir de 3 a 7 dias sem deixar sequelas, sendo confundida com o diagnóstico de algumas patologias, como síndrome gripal e virose (BRASIL, 2014).

Já a fase tardia tem início após a primeira semana da doença, e corresponde cerca de 10 a 15% das manifestações. Pode, ainda, ocorrer mais cedo, como por exemplo em casos de evolução fulminante (OLIVEIRA *et al.*, 2017). Na fase mais grave da patologia, pode ocorrer a Síndrome de Well, com a tríade de icterícia, insuficiência renal aguda (IRA) e hemorragia (CAGLIERO *et al.*, 2018), na forma mais comum, a pulmonar. Pode ocorrer ainda, cefaleia mais intensa, sinais de irritação meníngea, miocardite, arritmias, distúrbios neurológicos e petéquias (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Diante dos quadros de gravidade, percebe-se uma alta letalidade na forma pulmonar, probabilidade de até 50% de evoluir para insuficiência respiratória aguda, hemorragia maciça ou síndrome da angustia respiratória no adulto. Ademais, pode vir associado a um quadro

de icterícia e IRA, sendo que, na icterícia, o sintoma apresentado é utilizado para auxiliar no diagnóstico, tendo seu curso entre o terceiro e sétimo dia. Caso evolua rapidamente e apresente comprometimento pulmonar, pode ocorrer óbito em 24 horas de internação hospitalar (BRASIL, 2014).

DIAGNÓSTICO

A suspeita clínica deve ser confirmada através da anamnese, que deve ser a mais detalhada possível, e realizar exames laboratoriais. O ideal é que realize uma anamnese para investigação se a pessoa teve contato com ratos, exposição a enchentes ou animais, icterícia rubínica, mialgia na panturrilha e/ou petéquias conjuntivais. Deve-se realizar exames laboratoriais específicos para confirmar a suspeita clínica: anemia, leucocitose com desvio à esquerda, plaquetopenia; transaminase normal ou elevada; aumento da bilirrubina direta; CPK elevada; aumento de ureia e creatina; potássio sérico normal ou diminuído; tempo de protrombina alargado; fibrinogênio elevado; leucocitúria, proteinúria; acidose metabólica e hipoxemia (BRASIL, 2016).

Tem-se, ainda, exames para confirmar a patologia nas fases precoces (PCR) e na fase tardia (urina, cultivados ou inoculados). Porém, os métodos sorológicos são a melhor alternativa, tendo como padrão ouro a microaglutinação, com alta sensibilidade, e a reação de macroaglutinação, com baixa sensibilidade, porém de rápida execução. Deve-se colher a partir do sétimo dia de manifestação da doença. O ELISA também é coletado a partir do sétimo dia (BRASIL, 2016).

TRATAMENTO

A assistência médica ao paciente com leptospirose inicialmente se baseia na gravidade da doença. Nos pacientes graves, a hospitalização é uma medida de segurança para condução do caso,

com objetivo de reduzir complicações e a letalidade, enquanto nos casos leves, a condução pode ser feita ambulatorialmente. O tratamento se inicia com antibioticoterapia, independente do período da doença, apesar de evidências mostrarem que sua eficácia é maior no início da doença. Após o início da antibioticoterapia, pode surgir a reação de Jarisch-Herxheimer, que consiste no início súbito de febre, calafrios, cefaleia, mialgia, exacerbação de exantemas e choque refratário ao volume, decorrente da liberação de toxinas pela morte das leptospiros. O tratamento dessa reação se baseia no uso de sintomáticos, que tende a envolver espontaneamente em 12 a 48h (OLIVEIRA *et al.*, 2017; FERREIRA *et al.*, 2014).

Os diferentes antimicrobianos têm indicação conforme a fase da doença. Na fase precoce, em adultos, há indicação de uso de Amoxicilina (500 mg, VO, 8/8h, por 5 a 7 dias) ou Doxiciclina (100 mg, VO, 12/12h, por 5 a 7 dias). Já em crianças, deve-se prescrever Amoxicilina (50 mg/kg/dia, VO, 8/8h, por 5 a 7 dias). A Doxiciclina não deve ser prescrita para crianças menores de 9 anos, gestantes e pacientes nefropatas ou hepatopatas, devido ao risco de pigmentação dentária nas crianças e mal-formações ósseas e dentárias no feto. Como alternativa para pacientes com contraindicações para amoxicilina e doxiciclina, pode-se usar azitromicina ou claritromicina. Na fase tardia, os antimicrobianos indicados em adultos, são a Penicilina G Cristalina (1.5 milhões UI, IV, de 6/6 horas) ou Ampicilina (1 g, IV, 6/6h) ou Ceftriaxona (1 a 2g, IV, 24/24h) ou Cefotaxima (1 g, IV, 6/6h). Em crianças, pode-se utilizar Penicilina Cristalina (50 a 100.000 U/kg/dia, IV, em quatro ou seis doses) ou Ampicilina (50-100 mg/kg/dia, IV, dividido em quatro doses) ou Ceftriaxona (80-100 mg/kg/dia, em uma ou duas doses) ou Cefotaxima (50-100 mg/kg/dia, em duas a quatro doses) (BRASIL, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Conforme a gravidade do caso, as medidas terapêuticas de suporte são muito relevantes, uma vez que objetivam evitar complicações, principalmente as renais, e óbito. Na fase precoce,

deve-se orientar repouso e uso de sintomáticos, além de hidratação hídrica. Já na fase tardia, deve-se avaliar no manejo respiratório, a presença de insuficiência respiratória e hemorragia pulmonar, podendo-se utilizar ventilação mecânica invasiva. No manejo sistêmico, deve-se avaliar desidratação, e em caso de necessidade, utilizar Soro Fisiológico 0,9%. No manejo renal, deve-se avaliar diurese e níveis séricos de creatinina e ureia, além de avaliar a necessidade de uso de furosemida ou de diálise. Por fim, no manejo cardíaco, avalia-se a presença de arritmias cardíacas, disfunção miocárdica, ICC ou choque cardiogênico (BRASIL, 2014).

PREVENÇÃO

As medidas de prevenção e controle são relacionadas às fontes de infecção, fontes de exposição e vias de transmissão. Estas devem visar o controle dos reservatórios, melhoria das

condições de trabalhadores expostos, avanço nas condições de higiene e saneamento da população, além do controle ambiental de roedores. Assim, o controle da população de roedores pode-se fazer com desratização nas áreas de maior risco para contrair a doença. Além disso, armazenamento de alimentos em locais adequados tanto nas casas quanto em estabelecimentos, além de tratamento adequado do lixo e manutenção e limpeza de terrenos. Com relação a transmissão, deve-se monitorar as condições climáticas e tomar conhecimento das regiões propícias à enchente, para assim haver notificação antecipada da situação de enchentes. Além disso, um estudo epidemiológico sobre uma região determinada pode ajudar a traçar estratégias na prevenção. Por fim, com relação às vias de transmissão, a garantia de água potável à população faz-se imprescindível na prevenção, além de limpeza da região após enchente e limpeza de caixas d'água e cisternas (MARTINS e SPINK, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2017; HAAKE e LEVETT, 2015).

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Leptospirose: diagnóstico e manejo clínico. Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL. Manual de vigilância, prevenção e controle de zoonoses: normas técnicas e operacionais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- BRITO T *et al.* Patologia e patogênese da leptospirose humana: a resenha comentada. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 2018; 60:1-10.
- CAGLIERO J *et al.* Leptospirosis Pathophysiology: into the storm of cytokines. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2018; 8 (204): 1-8.
- CHAIBLICH JV *et al.* Estudo espacial de riscos à leptospirose no município do Rio de Janeiro (RJ). *Saúde Debate*, 2017; 41:225-240.
- CHIN VK *et al.* Pathology and Host Immune Evasion During Human Leptospirosis: a Review. *International Microbiology*, 2019; 23:127–136.
- FERREIRA T *et al.* Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento de Leptospirose. Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, UFRJ, 2014.
- FLORES DM *et al.* Epidemiologia da Leptospirose no Brasil 2007 a 2016. *Brazilian Journal of health Review*, 2020; 3 (2): 2675-2680.
- HAAKE DA e LEVETT PN. *Leptospira e Leptospirose. Tópicos Atuais em Microbiologia e Imunologia*, 2015; 65-97.
- MAGALHAES VS e ACOSTA LMW. Human leptospirosis in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, 2007-2013: characterization of confirmed cases and spatial distribution. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2019; 28(2):e2018192.
- MARTELI AN *et al.* Análise espacial da leptospirose no Brasil. *Saúde Debate*, 2020; 44 (126):805-817.
- MARTINS MHM e SPINK MJP. A leptospirose humana como doença duplamente negligenciada no Brasil. *Ciência e Saúde Coletiva*, 2020; 25 (3):919-928.
- OLIVEIRA SV *et al.* Leptospirose - 2ª edição do Guia de Vigilância em Saúde -2017. Ministério da Saúde, volume único.
- RAMÍREZ-GARCÍA R *et al.* Inmunología de la leptospirosis. *CES Medicina*, 2019; 33 (3): 192-200.
- ZANZI-MUNOZ C *et al.* Uma revisão sistemática da literatura sobre surtos de leptospirose em todo o mundo, 1970–2012. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2020; 44: 1-9.

Capítulo 22

Malária

Mariana Presot Elias¹
Alice Rugani Camargos¹
Bárbara Oliveira Vieira²
Luanna Bastos de Souza Eller³
Maria Fernanda Campos²
Gabriela Gonçalves Campos²

¹ Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH), Belo Horizonte-MG

² Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga-MG

³ Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha-ES

*E-mail: marianapresot2000@gmail.com



INTRODUÇÃO

A malária configura-se como uma doença parasitária infecciosa febril aguda, cujo principal reservatório é o homem. Os agentes etiológicos representam os protozoários do gênero *Plasmodium* (*P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*), porém, no Brasil, apenas as três primeiras espécies citadas estão associadas à malária em seres humanos. Os vetores da malária são os mosquitos, conhecidos popularmente como “carapanã”, “muriçoca”, “sovela”, “mosquito-prego” e “bicuda” (BRASIL, 2019). Tais vetores pertencem ao gênero *Anopheles meigen*, que compreende cerca de 400 espécies, das quais aproximadamente 60 são encontradas no Brasil, sendo a espécie *Anopheles darlingi* o maior vetor da malária no país (SIQUEIRA *et al.*, 2018).

É uma doença de grande impacto e relevância social. Sua maleficência está associada à grande incidência da doença no país e à sua potencial gravidade clínica. O Brasil foi descrito, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como área endêmica da doença, sendo 99% dos casos autóctones compreendidos na região amazônica. Já na região extra-amazônica, os casos autóctones ocorrem, principalmente, em áreas cobertas pela Mata Atlântica nos estados do Espírito Santo, São Paulo, Minas Gerais, Bahia e Rio de Janeiro (BRASIL, 2019).

A transmissão da malária ocorre de forma vetorial por meio da picada da fêmea do mosquito *Anopheles*, quando infectada pelo *Plasmodium spp.* O ciclo do parasito pode variar, tendo duração média de 12 a 18 dias, assim como o período de incubação, que perdura por volta de 15 dias. Tais divergências ocorrem de acordo com a espécie de plasmódio envolvida. Não há transmissão direta da doença (de pessoa a pessoa), entretanto outras formas de contágio podem ocorrer, mas são raras, como transfusão sanguínea, compartilhamento de agulhas contaminadas ou transmissão congênita (BRASIL, 2019).

As medidas de controle envolvem estratégias de proteção individual e ações em Saúde Pública. Considerando que a malária é a causa mais comum de morte evitável entre as doenças infecciosas em viajantes, além de compreender as formas de diagnóstico e tratamento, é de suma importância conhecer medidas de prevenção (BRASIL, 2020).

EPIDEMIOLOGIA

A malária é uma doença que atinge um grande contingente da população global, sendo descrita principalmente na África Subsaariana, responsável por 80% dos casos mundiais (LEÃO *et al.*, 2020) e o restante dos casos encontram-se distribuídos na região da América Central e do Sul e na região asiática (NEVES, 2016). A maioria dos casos de malária na América do Sul ocorre majoritariamente em quatro países: Brasil, Venezuela, Colômbia e Peru (RECHT *et al.*, 2017).

Segundo o Ministério da Saúde (2020), no Brasil, a doença é endêmica da região da Amazônia Legal, que compreende os estados do Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, sendo que essas áreas são responsáveis por cerca de 99% da transmissão da moléstia, enquanto os outros estados do país representam uma taxa de 1% de casos notificados.

O *Plasmodium falciparum* e o *Plasmodium vivax* são os dois gêneros mais presentes de agentes etiológicos causadores da doença. No Brasil e na América do Sul, em geral, o *P. vivax* é o agente predominante (RECHT *et al.*, 2017). Especificamente no Brasil, o *P. vivax* foi o responsável por 84% dos casos notificados, enquanto o *P. falciparum* limitou-se a 16% do total de casos (NEVES, 2016).

Em alinhamento com diretrizes propostas pela Organização das Nações Unidas (ONU), o item 3.3 dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, propõe acabar com as epidemias causadas pela

malária até o ano de 2030, por meio do objetivo final de interromper a transmissão da doença. Para isso, seriam lançadas estratégias como garantir o acesso universal à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento da malária e acelerar os esforços para eliminação da moléstia (BRASIL, 2020).

Um dos grandes desafios para o controle e erradicação da doença no Brasil, causada pelo *P. vivax*, principalmente, é a dificuldade de controle e eliminação da malária nas regiões endêmicas devido à baixa densidade parasitária, dando origem a casos indetectáveis. Isso contribui para o subdiagnóstico e tratamento da doença, e a grande rapidez de proliferação do mosquito vetor do gênero *Anopheles* (RECHT *et al.*, 2017).

Neste sentido, é importante lembrar quais são as populações mais afetadas pelo agente. As crianças e adolescentes, os trabalhadores expostos, como garimpeiros e seringueiros, além de populações que se aglomeram na periferia das grandes cidades, combinada com a higiene precária de certos locais, são um contingente populacional bastante suscetível à transmissão (NEVES, 2016).

FISIOPATOLOGIA

Concomitantemente à picada da fêmea do *Anopheles* em humanos para sugar o sangue necessário para a maturação de seus ovos, ela introduz dezenas ou centenas de esporozoítos na circulação. Estes esporozoítos chegam ao fígado em 30 a 60 minutos e penetram nos hepatócitos para se reproduzir. Após 6 a 16 dias, dependendo da espécie de *Plasmodium*, as células infectadas do fígado se rompem e cada uma libera milhares de merozoítos no sistema circulatório. Na infecção por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*, os esporozoítos, após penetrarem nas células do fígado, podem dar origem a formas que podem permanecer quiescentes por um longo tempo no órgão, levando à recorrência tardia da doença. Os merozoítos liberados no fígado penetram nas

hemácias por meio de receptores de membrana, transformam-se em trofozoítos e sofrem divisão esquizogônica, produzindo assim, os esquizontes que dão origem aos merozoítos (FILHO e BOGLIOLO, 2016).

Depois de 48 a 72 horas, a esquizogonia é completa, as hemácias se rompem e milhões de merozoítos são liberados na circulação. Essas células irão penetrar nas novas hemácias, reiniciar a circulação e expandir a população de parasitas (FILHO e BOGLIOLO, 2016).

Após vários ciclos de divisão dos glóbulos vermelhos, as células dos gametas masculinos e femininos surgem no sistema circulatório, e ao serem ingeridos pelo mosquito durante a ingestão de sangue, transformam-se em gametas, que se fertilizam e dão origem aos oocinetos, que por sua vez, originam os oocistos, e estes produzem os esporozoítos, que ao migrarem para as glândulas salivares do mosquito, são inoculados no hospedeiro vertebrado no momento em que ocorre a nova picada. O ciclo dos parasitas da malária dura de 10 a 14 dias, dependendo da espécie de parasita da malária e do mosquito (FILHO e BOGLIOLO, 2016).

A destruição das hemácias e a consequente liberação de parasitas e seus metabólitos para a circulação, estimulam a resposta do hospedeiro, determinando as alterações morfológicas e funcionais dos portadores de malária. Os possíveis mecanismos que determinam as diferentes formas clínicas da doença, baseiam-se, principalmente, na interação dos seguintes fenômenos patogênicos: destruição dos glóbulos vermelhos parasitas presente em todos os tipos de malária; toxicidade causada pela liberação de citocinas; isolamento dos glóbulos vermelhos parasitas na rede capilar no caso específico do *Plasmodium falciparum* e doença capilar causada pela deposição de imunocomplexos, no caso de *Plasmodium malariae* (FILHO e BOGLIOLO, 2016).

Na fase aguda da malária, a ativação e mobilização de células imunocompetentes produz

citocinas, que atuarão direta ou indiretamente sobre o parasita, mas podem ser prejudiciais ao hospedeiro. Por exemplo, a febre é causada por monócitos e macrófagos, ativados por produtos do parasita, que liberam pirogênios endógenos. Nos casos de malária causada por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum*, a concentração de várias citocinas, especialmente fator de necrose tumoral (TNF- α), é elevada. Sua associação com o mau prognóstico da malária falciparum foi confirmada por diferentes estudos, mas é impossível estabelecer uma relação causal para as complicações observadas. Acredita-se que essa citocina atue diretamente no endotélio e induz indiretamente moléculas de adesão celular. Como resultado do dano endotelial, o fluido pode vazar para os espaços de estruturas nobres, como alvéolos e glomérulos, causando malária pulmonar e renal grave, respectivamente (FILHO e BOGLIOLO, 2016).

Além disso, na malária grave, já foram encontradas outras ações tóxicas das citocinas, pois por inibir a gliconeogênese, tem-se hipoglicemia e seu efeito na placenta é prejudicial para a mãe e o feto durante a gravidez. Ademais, as citocinas mostraram aumentar a produção de glóbulos brancos e óxido nítrico nos músculos. Por meio da enzima sintase, a microglia e o endotélio vascular são suavizados. Uma vez que o óxido nítrico é um inibidor eficaz da função celular, esta substância esteve recentemente envolvida na patogênese de certas complicações da malária grave (especialmente coma) (FILHO e BOGLIOLO, 2016).

No processo de divisão do sangue, o *Plasmodium falciparum* induz uma série de alterações na superfície da célula parasitária, fazendo-a aderir à parede endotelial capilar. Esse fenômeno de adesão celular é mediado por uma proteína do parasita (proteína da membrana do eritrócito *Plasmodium falciparum* ou PfEMP1) expressa na superfície das hemácias infectadas, formando protrusões ou nódulos. Diferentes moléculas do hospedeiro estão envolvidas no

processo de adesão celular, sendo as mais importantes o antígeno de diferenciação de leucócitos (CD36), a molécula de adesão intercelular (ICAM-1) e o sulfato de condroitina A (CSA). ICAM-1 é aparentemente o principal ligante no cérebro, CD36 na microcirculação de diferentes órgãos e CSA, na placenta. Diferentes parasitas podem se ligar a diferentes números de combinações de receptores de hospedeiro. O TNF- α e outras citocinas podem estimular a expressão de moléculas de adesão (principalmente ICAM-1) nos capilares cerebrais (FILHO e BOGLIOLO, 2016).

A adesão celular também é observada em hemácias parasitadas e não parasitadas, formando o chamado "eritema". As moléculas envolvidas na formação de "rosetas" incluem certos carboidratos dos grupos sanguíneos A e B e CD36. A adesão das células endoteliais e a formação de rosetas ocorrem, principalmente, nas pequenas veias dos capilares de órgãos importantes (cérebro, coração, fígado, rim, substância branca do intestino). Dependendo da intensidade, podem causar obstrução da microcirculação, resultando em redução do fluxo de oxigênio, levando ao metabolismo anaeróbico e acidose láctica. Os alvos da agressão são o cérebro, os rins e o fígado, e seus danos são a causa de complicações como malária cerebral, insuficiência renal aguda e hepatite, tão comum na malária grave (FILHO e BOGLIOLO, 2016).

Quanto ao comprometimento de órgãos e sistemas, poucos minutos após a picada por um mosquito infectado, os esporozoítos que estiveram nos capilares dérmicos, alcançam o fígado e penetram nos hepatócitos, onde sofrem diferenciação e esquizogonia, formando milhares de merozoítos que são liberados no rompimento das células do fígado. No entanto, devido ao número relativamente pequeno de células hepáticas destruídas, não há expressão clínico-patológica da esquizogonia hepática (FILHO e BOGLIOLO, 2016).

O hiperparasitismo que ocorre no caso da malária grave, causa o acúmulo de hemácias

parasitas nos sinusóides do fígado, e as células de Kupffer causam fagocitose parasitária e pigmento malárico (hemozoína). Esses fatores e a subsequente hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer, podem levar à congestão do órgão e hepatomegalia, ao retardo da circulação local, hipóxia, degeneração de hepatócitos e necrose lobular. Na fase aguda, a hemólise intravascular dos eritrócitos parasitados e a função hepática anormal podem causar hiperbilirrubinemia secundária e, ocasionalmente, pode ocorrer hemólise devido à coagulação intravascular difusa (FILHO e BOGLIOLO, 2016).

A coagulação do sangue também pode ser anormal, o que pode ser devido à produção insuficiente de fatores de coagulação pelas células do fígado, hipoalbuminemia e depuração insuficiente de muitas substâncias, como alanina, lactato e substâncias antimaláricas pelo fígado. O aumento dos níveis séricos de bilirrubinas totais está diretamente relacionado à proliferação de células de Kupffer que possuem hemozoína, com inflamação nas cavidades portais e congestão sinusoidal. Dessa forma, as trabéculas hepáticas podem estar estruturalmente danificadas, enquanto as células hepáticas podem apresentar edema leve, degeneração e necrose lobular central. Vale ressaltar que nos casos de malária com parasitemia baixa ou moderada, comumente as lesões dos hepatócitos são discretas além de serem menos frequentes (FILHO e BOGLIOLO, 2016).

Além do fígado, o baço desempenha funções importantes durante a infecção por malária, pois entre outros fatores, é o principal órgão de retirada da circulação de eritrócitos infectados e não infectados, além de parasitos livres durante o curso da doença, sendo um dos órgãos mais precocemente e frequentemente atingidos na infecção pela malária. Ademais, é um órgão bastante eficaz na indução da resposta imunitária por ativação dos linfócitos B e T, dos macrófagos e das células dendríticas, e indivíduos que realizaram a esplenectomia e adquirem malária posteriormente, apresentam tendência a

desenvolver uma parasitemia mais elevada, justamente por causa da retirada insuficiente dos eritrócitos parasitados da circulação (FILHO e BOGLIOLO, 2016)

Além de se acumular nos macrófagos, a hemozoína também se localiza na trabécula, o que pode levar à formação de cistos linfáticos devido ao bloqueio da via linfática. Durante o processo de infecção podem ocorrer infarto e inflamação periesplênica, portanto, o baço pode aderir à parede abdominal, ao músculo diafragma ou a órgãos próximos (FILHO e BOGLIOLO, 2016)

Na infecção aguda pelo *P. falciparum* e pelo *P. vivax*, podem ocorrer sintomas respiratórios, como tosse, estertores, broncoespasmo e de maneira mais grave, edema pulmonar. De maneira microscópica, os edemas alveolar e intersticial predominam e pode-se observar também congestão, espessamento dos septos alveolares, com eritrócitos parasitados e macrófagos que contêm hemozoína, áreas focais de hemorragia intra-alveolar e membranas hialinas. O endotélio das arteríolas e dos capilares se edemacia, fazendo com que o lúmen capilar diminua. Macrófagos contendo pigmento malárico se acumulam nos vasos sanguíneos e no interstício. Pode-se verificar que os glóbulos vermelhos parasitados aderem ao endotélio capilar. Geralmente, macrófagos e neutrófilos ativados são encontrados nos vasos sanguíneos e por meio da produção de citocinas, podem desempenhar um papel na patogênese do acometimento pulmonar (FILHO e BOGLIOLO, 2016).

O dano renal da malária pode afetar os túbulos renais e glomérulos, e se manifesta em uma ampla variedade de formas: necrose tubular renal com insuficiência renal, dano grave causado por alterações hemodinâmicas, acompanhado por eritrócitos parasitários elevados, na malária falciparum as infecções por protozoários são mais comuns, mas também podem estar presentes em infecções por *Plasmodium vivax*; glomerulopatia mediada por complexo imune, que se desenvolve lentamente e está relacionada a infecções crônicas

de *Plasmodium malariae* e *Plasmodium vivax*. Outras alterações também associadas ao *Plasmodium falciparum*, como nefrite intersticial aguda e glomerulonefrite proliferativa aguda. Quando há insuficiência renal por infecção por *Plasmodium falciparum*, o rim se manifesta como glomerulopatia, acompanhada por aumento moderado de células e, às vezes, espessamento irregular da membrana basal. O aumento da celularidade deve-se principalmente ao acúmulo de macrófagos contendo hemoglobina e ao aumento do número de células mesangiais (FILHO e BOGLIOLO, 2016).

Quanto ao sistema nervoso, a malária causada por *Plasmodium falciparum*, por vezes afeta a medula espinhal e os nervos periféricos, mas os danos cerebrais (principalmente a substância branca) são os danos mais comuns, importantes e graves. Macroscopicamente, o tamanho e o peso do cérebro aumentam, os vasos sanguíneos das meninges ficam congestionados, a rotação aumenta e se achata e o sulco se estreita. Devido ao pigmento malárico, o tecido nervoso apresenta edema, congestão e coloração azul claro, acompanhados de hemorragias petequiais difusas e sangramento, principalmente na substância branca, que ocorre em cerca de 80% dos pacientes com comprometimento do sistema nervoso (FILHO e BOGLIOLO L, 2016).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A manifestação da doença é dependente do tempo de contágio, da quantidade e espécie do parasito e do grau de imunidade do paciente (BRASIL, 2020). O sintoma mais sugestivo da doença, a febre, juntamente com tremores e sensação de frio, surge na fase eritrocítica, momento no qual as hemácias infectadas se rompem e gera a liberação de merozoítos e pirógenos endógenos na corrente sanguínea. Além da febre e tremores que marcam a primeira fase do acesso malárico, pode ocorrer sensação de mal

estar, náuseas, vômitos, cefaleia e artralgia. Após a elevação da temperatura, o paciente começa a relatar sensação de calor, marcando a segunda fase. Na fase final, é observada sudorese acompanhada da diminuição da febre. A febre periódica é uma característica da doença, porém, na malária *falciparum* pode ocorrer uma falta de periodicidade clara, por isso não é um padrão para descartar a hipótese diagnóstica de malária (SALOMÃO *et al.*, 2017).

DIAGNÓSTICO

Todo paciente que frequentou uma área de transmissão da malária com queixa de síndrome febril, deverá ser investigado. A partir desta informação, deverão ser analisados os aspectos epidemiológicos, juntamente com o diagnóstico diferencial com a análise clínica e os aspectos laboratoriais. A investigação pode ser feita através do diagnóstico diferencial, microscópico, teste diagnóstico rápido e por técnicas moleculares (SIQUEIRA *et al.*, 2018).

No diagnóstico diferencial, é levado em conta outras doenças as quais podem ser confundidas com a malária. Entretanto, para descartar as demais, a epidemiologia clínica e os testes laboratoriais são de suma importância (SALOMÃO *et al.*, 2017).

Dentro do diagnóstico microscópico, é utilizado a microscopia de gota espessa com a finalidade de encontrar o parasito no sangue. É possível observar a diferenciação de *Plasmodium* e sua evolução. A eficácia deste teste vai depender da qualidade do reagente, da competência e experiência da equipe e da supervisão (BRASIL, 2020).

Os testes de diagnósticos rápidos (TDR), são disponíveis por kits que permitem o diagnóstico entre 15 a 20 minutos, através da detecção por anticorpos mono e policlonais, os antígenos dos parasitos. Contudo, possui algumas desvantagens

como, por exemplo, não conseguir medir o nível de parasitemia e caso sejam armazenados por muitos meses, uma provável perda de qualidade. No Brasil, esse método é utilizado quando não há possibilidade de realizar um diagnóstico microscópico devido a situações de precariedade ou até mesmo localização geográfica (BRASIL, 2020). O diagnóstico por técnicas moleculares não é rotineiro devido ao alto custo, ao prazo de projeção do resultado, à falta de infraestrutura e de pessoas qualificadas. Entretanto, é frequente com a finalidade de controle de qualidade do exame microscópico e em unidades as quais são referência. Os mais utilizados são o Nested PCR ou o PCR convencional e o PCR em tempo real (BRASIL, 2019).

TRATAMENTO

De modo geral, quando realizado de forma correta e precoce, o tratamento da malária é bastante eficaz. Inicialmente, o objetivo é inibir o ciclo reprodutivo sanguíneo do parasito, interrompendo as manifestações clínicas agudas da doença e diminuindo os riscos de eventuais complicações (VERONESI e FOCACCIA *et al.*, 2015). Além disso, o tratamento também visa a erradicação das formas latentes no ciclo tecidual, fundamental para a cura radical da doença, assim como a eliminação das formas sexuadas do parasito (gametócitos), o que impede a transmissão da parasitose em áreas endêmicas (MARTINS *et al.*, 2016).

O tratamento é realizado com drogas antimaláricas que só podem ser prescritas mediante resultado laboratorial confirmatório. Em caso de dúvida diagnóstica, o exame pode ser repetido a cada 24 horas até que um diagnóstico seja definido (BRASIL, 2020).

Recomenda-se a utilização de medicamentos que atuem nas diferentes fases do ciclo, assim como associações medicamentosas, quando

necessário. Dentre os antimaláricos, aqueles com ação esquizonticida sanguínea agem nas formas eritrocíticas do parasito promovendo a cura clínica (VERONESI e FOCACCIA *et al.*, 2015). As drogas esquizonticidas teciduais atuam nas formas exoeritrocíticas, impedindo a invasão das hemácias, o que promove a cura radical. São empregados fundamentalmente para infecções por *P. vivax* e *P. ovale* (MARTINS *et al.*, 2016). As drogas de ação gametocitocida eliminam os gametócitos, e têm como objetivo interromper o ciclo de transmissão da doença. Atualmente, não existem medicamentos eficazes que atuem sobre os esporozoítos de forma a evitar a infecção humana, uma vez que atuariam na forma inicial do ciclo biológico do plasmódio (VERONESI e FOCACCIA *et al.*, 2015).

PREVENÇÃO

São duas as principais situações nas quais devem ser aplicadas medidas de prevenção contra a malária: viajantes que têm como destino uma área endêmica na qual permanecerão por curto período, e habitantes de áreas de transmissão contínua da doença. As medidas devem ser voltadas ao combate ao vetor e ao parasita e incluem: informação aos viajantes sobre as principais manifestações da doença e orientação de procura à assistência médica imediatamente caso apresente qualquer sinal ou sintoma, uso de medidas de barreira como mosquiteiros e telas em portas e janelas, uso de repelente à base de DEET (N-N-dietilmetatoluamida), informação sobre o horário de maior atividade do mosquito vetor (do pôr-do-sol ao amanhecer) e uso de ar-condicionado na residência. Uma das medidas que permitiram o controle da malária na maior parte do território nacional foi o uso do DDT (inseticida de ação residual) em ciclos de borrifação semestrais (VERONESI e FOCACCIA *et al.*, 2015; BRASIL, 2020; MARTINS *et al.*, 2016).

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de vigilância em saúde. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Guia de Tratamento da malária no Brasil [recurso eletrônico]. 1 ed. rev. - Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

FILHO GB; BOGLIOLO L. Patologia. 9. ed. Rio de Janeiro: Gen, Guanabara Koogan, 2016.

LEÃO L *et al.* Association of cerebral malaria and TNF- α levels: a systematic review; BMC Infectious Diseases, 2020; 20: 442.

MARTINS MA *et al.* Clínica médica. USP, 2016; 7.

NEVES DP. Parasitologia Humana. 13ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2016; 170p.

RECHT J *et al.* Malaria in Brazil, Colombia, Peru and Venezuela: current challenges in malaria control and elimination. Malaria Journal, 2017; 16: 273.

SALOMÃO R. Infectologia: Bases clínicas e tratamento. 1. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

SIQUEIRA A *et al.* Malária na Atenção Básica. Ministério da Saúde. Sistema Universidade Aberta do SUS. Fundação Oswaldo Cruz. Universidade Federal de Minas Gerais. Núcleo de Educação em Saúde Coletiva, 2018.

VERONESI R; FOCACCIA R. Tratado de Infectologia. 5ª edição, 2015.

Capítulo 23

Mayaro

Agnes Zanotto Manoel^{1*}

Ana Karoline Santos Losada²

Carolina Nunes Caro Varela³

Julia Oliveira Santos⁴

Poliana Zanotto Manoel¹

Mônica Isaura Corrêa⁵

¹Faculdade Evangélica Mackenzie Paraná (FEMPAR), Curitiba - MG.

²Faculdades Integradas do Norte de Minas (FUNORTE), Montes Claros - MG.

³ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Osasco - MG.

⁴ Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba - MG.

⁵ Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO), Ipatinga- MG.

*E-mail: agneszmx@gmail.com



devido à diversidade de ecossistemas e ao número de hospedeiros vertebrados e vetores. Além disso, existe uma preocupação com os residentes e trabalhadores em áreas rurais, que são suscetíveis, e com um grau desconhecido de imunidade ao MAYV (PILATTI *et al.*, 2018).

A transmissão para os humanos ocorre, principalmente, pela picada de artrópodes hematófagos (ABDELNABI *et al.*, 2020). Alguns surtos foram associados a chuvas e estações de verão, período em que os artrópodes se reproduzem e o vírus começa seu ciclo entre o vetor viral e seu alvo (ACOSTA-AMPUTIA *et al.*, 2018). A transmissão inicialmente era restrita a áreas florestais, principalmente na região amazônica, porém, é cada vez maior a disseminação do MAYV para outras regiões do Brasil, tornando-o uma ameaça emergente junto com outros arbovírus endêmicos, como os vírus dengue, zika e chikungunya (MOTA *et al.*, 2020). Portanto, o MAYV está cada vez mais prevalente em áreas urbanas, o que se deve às interferências e modificações realizadas pela ação humana, como a atuação nos ecossistemas, o crescimento populacional urbano desordenado, o processo de globalização, a ampliação do intercâmbio internacional e as mudanças climáticas (LIMA-CAMARA, 2016).

FISIOPATOLOGIA

A febre do Mayaro é uma arbovirose aguda ocasionada pelo vírus Mayaro. Os pacientes acometidos por este vírus apresentam síndrome febril aguda com comprometimento articular, sendo este último a principal manifestação clínica para determinar a arbovirose. Até o momento o MAYV ainda é negligenciado, por esse motivo poucos estudos sobre sua patogênese foram realizados, tornando sua patogenia mal definida. No entanto, sabe-se que sua etiopatogenia está relacionada a um vírus artritogênico, capaz de ocasionar uma incapacidade motora prolongada e

comprometer a articulação (NAVARRO *et al.*, 2016; DIAGNE *et al.*, 2020).

O vírus Mayaro tem seu material genético constituído por um RNA de fita simples, sentido positivo. Estas características fornecem ao vírus a capacidade de conter alta taxa de mutação, e sendo assim, alta capacidade de adaptação em diferentes organismos. Após a picada de um vetor infectado, o MAYV adentra o corpo do hospedeiro e se espalha através dos vasos sanguíneos. O vírus alcança as células brancas do sistema imune, local em que ocorre a replicação viral, tais como monócitos e macrófagos. A partícula viral percorre o baço e fígado, que são os principais locais de replicação, e logo após alcançam os órgãos e tecidos-alvo, que neste caso, são as articulações, ossos e músculos (NAVARRO *et al.*, 2016; DIAGNE *et al.*, 2020).

Os principais sintomas da infecção são erupção cutânea exantemática, febre, mialgia, cefaleia, diarreia, dor retro-orbitária e artralgia. A artralgia usualmente possui distribuição simétrica e atinge principalmente punhos, dedos, tornozelos e pés. Rash ou petéquias acompanham a artralgia ao final da fase febril. A dor na articulação pode durar meses ou anos, e é resultante de uma resposta ineficaz de anticorpos neutralizantes que atuam contra o vírus, em conjunto com a contínua expressão de citocinas imunológicas pró-inflamatórias. Os anticorpos neutralizantes por si só não são suficientes para prevenir a ocorrência de artrite crônica, sendo assim torna-se necessário a presença de anticorpos IgG, pois suas funções efetoras possuem uma utilidade terapêutica contra o MAYV (ESPOSITO e DA FONSECA, 2017; MARTINS *et al.*, 2019; DIAGNE *et al.*, 2020).

Os principais tipos de células envolvidas na artralgia são os condrócitos, osteoblastos e sinoviócitos. Estas células podem estar envolvidas na patogênese da doença pois são suscetíveis a infecção pelo MAYV, resultando na superexpressão de genes relacionados à artrite. A partícula viral promove a ativação de monócitos e induz a atividade osteoclastogênica, com isso há

erosão óssea e danos à cartilagem (DIAGNE *et al.*, 2020).

A febre do Mayaro é capaz de induzir estresse oxidativo, fator responsável pela produção de mediadores solúveis como espécies reativas do oxigênio (EROs), além de induzir apoptose e inflamação. A artrite envolve fatores moleculares, tais como replicação viral nas células alvo, ativação da resposta imune inflamatória com atuação de mediadores inflamatórios, macrófagos, células NK, e linfócitos T, e persistência do vírus nos tecidos. Constata-se que ao entrar em contato com o tecido-alvo a partícula viral promove a ativação de mediadores inflamatórios tais como macrófagos e mastócitos, dessa forma há o aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de células do sistema imune, como o neutrófilo. A inflamação nas articulações e músculos decorre da replicação do vírus nos macrófagos, fibroblastos e órgãos alvo. Os macrófagos propiciam a secreção de TNF- α e EROs, dessa forma, é possível detectar altos níveis séricos de TNF- α em pacientes infectados pelo MAYV. Os antígenos liberados provocam dor de forte intensidade, e comprometimento articular do tipo agudo, subagudo e crônico, o qual pode persistir por diversos meses (NAVARRO *et al.*, 2016; DIAGNE *et al.*, 2020).

O período de incubação varia de 7 a 12 dias, e o período de viremia é curto e transitório, com duração de 3 a 7 dias, o que torna difícil realizar o isolamento do vírus. Ele permanece no órgão alvo mesmo após ter sido eliminado da corrente sanguínea, e como resultado da resposta inflamatória, o paciente apresenta leucopenia e tecidos com linfomonocitose (MOTA *et al.*, 2016; NAVARRO *et al.*, 2016).

O MAYV compõe o Complexo Semliki, um grupo sorológico formado por oito vírus do gênero Alphavirus que possuem alguns sítios antigênicos em comum. Desta forma, ao realizar testes sorológicos as espécies podem gerar reatividade cruzada com soros imunes, e os vírus podem provocar as mesmas manifestações clínicas, como

febre, artrite e erupção cutânea. A filogenia do MAYV está intimamente relacionada ao vírus chikungunya (CHIKV), com isso a doença causada pelo MAYV torna-se indistinguível da febre Chikungunya. Por pertencerem ao mesmo grupo sorológico há dificuldade em realizar o diagnóstico correto destas infecções virais, sendo assim, em casos de infecções provocadas pelo CHIKV, as infecções pelo MAYV podem passar despercebido (MOTA *et al.*, 2016; ESPOSITO e DA FONSECA, 2017; DIAGNE *et al.*, 2020).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A sintomatologia causada pelo Mayaro virus (MAYV) geralmente apresenta-se como sendo moderada, autolimitada, não específica e similar a de outras arboviroses. Além disso, pode ser dividida em duas fases: aguda e de convalescência. Na fase aguda ocorre uma efêmera viremia, a qual dura aproximadamente de 3 a 4 dias. Após isso, há o período de incubação que dura em média de 7 a 12 dias e que propicia sintomas sistêmicos mais perceptíveis. De acordo com vários estudos é possível notar na fase aguda uma tríade de sintomas: febre repentina, artralgia/artrite e rash maculopapular que frequentemente se relaciona com sangramentos. Em adição a esses sintomas, diversos outros estudos também relataram na sintomatologia a presença de dor retro-orbitária, tonturas, vômitos, diarreia, anorexia, cefaleia, mialgia, icterícia, linfadenopatia, calafrios e mal-estar. Em outras situações alguns sintomas menos comuns como tosse, náusea, prurido, sangramento gengival, dor abdominal e congestão nasal também foram relatados (MOTA *et al.*, 2015; ESPOSITO e DA FONSECA, 2017; ACOSTA-AMPUDIA *et al.*, 2018; IZURIETA *et al.*, 2018; ARENÍVAR *et al.*, 2019).

É importante ressaltar que a febre se apresenta de maneira abrupta com valores entre 39 e 40.2° C, podendo persistir por 10 dias e, após um período sem manifestação, a mesma pode retornar. Isso

constitui um padrão que pode ser útil para distinguir a infecção causada pelo MAYV de outras arboviroses. Com relação à artralgia, observa-se que é altamente incapacitante e pode persistir por vários meses em mais de 50% dos indivíduos acometidos. Já os outros sintomas que ocorrem na infecção decorrente do Mayaro vírus, geralmente duram de alguns dias (3-5 dias) a até algumas semanas. Apesar de a artralgia se iniciar com os outros sintomas, também pode ocorrer na fase de convalescência juntamente com artrite. A artralgia pode acometer articulações das mãos, pulsos, cotovelos, pés, joelhos e menos comumente articulações dos quadris e articulações axiais, e os membros afetados podem apresentar fraqueza e sensibilidade ao toque aumentada. Já a artrite é um achado clínico mais infrequente, porém quando presente também pode se estender por meses (MOTA *et al.*, 2015; ACOSTA-AMPUDIA *et al.*, 2018; IZURIETA *et al.*, 2018).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico da infecção por MAYV pode ser desafiador, uma vez que sua sintomatologia se sobrepõe a de várias outras arboviroses tais como dengue, chikungunya e também a de doenças de outras etiologias sejam elas bacterianas (leptospirose) ou mesmo propiciadas por protozoários (malária). A suspeita diagnóstica para infecção por MAYV, deve ser iniciada pela análise dos achados clínicos, em especial de pacientes que se apresentem com febre, rash e poliartralgia. Somado a esses achados também deve-se procurar saber na anamnese se o local de moradia do paciente é endêmico ao MAYV ou mesmo se o paciente viajou para locais endêmicos do vírus. Após avaliação de sinais e sintomas, o diagnóstico deve ser confirmado por meio de testes laboratoriais (IZURIETA *et al.*, 2018; ARENÍVAR *et al.*, 2019).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O exame padrão ouro para o diagnóstico de infecção por MAYV consiste no isolamento do vírus a partir do sangue, contudo devido ao curto período de viremia, o processo de isolar o vírus pode se tornar mais complexo. No entanto, outros exames também podem ser executados a fim de diagnosticar a infecção por MAYV. Métodos moleculares tais como RT-PCR (reverse-transcriptase polymerase chain reaction) e PCR (polymerase chain reaction) em tempo real, são ótimas opções para o diagnóstico de MAYV, uma vez que apresentam alta sensibilidade e especificidade especialmente na fase inicial de viremia, pois através da utilização de primers de *Alphavirus* ou de primers para vírus específicos buscam detectar o RNA viral que já pode se encontrar no sangue do indivíduo acometido cerca de 2 a 6 dias após o estabelecimento da infecção. É importante ressaltar que há maior precisão diagnóstica quando os exames de PCR e isolamento do vírus são realizados na fase aguda da doença (MOTA *et al.*, 2015; ACOSTA-AMPUDIA *et al.*, 2018).

Outra opção de método diagnóstico consiste nos testes sorológicos que se constituem como sendo muito adequados para detectar anticorpos produzidos contra o MAYV. Esses testes podem ser ensaios imuno-enzimáticos, os quais apresentam rapidez e sensibilidade para detectar e diferenciar os anticorpos imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG), ademais, testes de imunofluorescência também podem ser utilizados. Já o teste de inibição da hemaglutinação, além de ser utilizado para diagnosticar dengue, também é utilizado como teste sorológico de rotina para detectar MAYV devido ao seu baixo custo e simples execução. Outros testes que podem ser realizados são o de fixação do complemento e o teste de neutralização. Ressalta-se que a IgM pode ser detectada 3 dias após o início da sintomatologia e permanecer por até 3 meses, enquanto que a IgG

pode permanecer por um período de anos. Apesar da utilidade dos testes sorológicos, todos estão sujeitos à reação cruzada com outros arbovírus, principalmente em locais onde o MAYV é endêmico, logo é importante executar uma combinação de testes diagnósticos diferentes para se estabelecer um diagnóstico diferencial apropriado (MOTA *et al.*, 2015; ESPOSITO e DA FONSECA, 2017; ACOSTA-AMPUDIA *et al.*, 2018).

Apesar de achados laboratoriais não serem muitos discutidos, observa-se que a leucopenia se constitui como um achado comum na infecção por MAYV, pode-se encontrar também discreta albuminúria e trombocitopenia, leve aumento da velocidade de hemossedimentação e dos níveis séricos de alanina aminotransferase e um moderado grau de linfocitose (MOTA *et al.*, 2015).

TRATAMENTO

Por se tratar de uma arbovirose, ainda não há tratamento específico para a doença, apenas o tratamento de sintomas que é baseado no uso de analgésicos e de antiinflamatórios não esteroidais (AINES), como Naproxeno e Ibuprofeno, visando diminuir os sintomas como dores e hipertermia, assim como também promover mais conforto ao paciente acometido. A duração do tratamento sintomático é realizada enquanto os sintomas persistirem, sendo então variável para cada doente (ACOSTA-AMPUDIA *et al.*, 2018).

O uso de antimaláricos como Cloroquina 150 mg (de base) ao dia foi considerado eficaz para tratar a artralgia persistente que pode durar meses

causada pelo Mayaro. Outros tratamentos como uso de corticoesteroides e imunização passiva continuam sendo estudados, não tendo sua eficácia totalmente comprovada (MOTA *et al.*, 2015).

PREVENÇÃO

Para prevenir a contaminação deve-se evitar exposição em regiões endêmicas, fazer uso de repelentes, utilizar telas que evitem entradas de mosquitos em moradias, utilizar permetrina (piretroide sintético) em roupas, vestir-se com calças e camisas compridas que cubram a maior área corporal possível. Para diminuir o número de infecções é essencial controlar o vetor (mosquito), esse controle pode ser feito, por exemplo, através da prática de fumigação, técnica que consiste no controle químico de pragas através de pesticidas voláteis (ARENÍVAR *et al.*, 2019). Deve-se também evitar se expor em locais endêmicos no início e fim do dia. Além disso, a mídia desempenha um papel importante de disseminar informações corretas sobre o surgimento de epidemias relacionadas ao vírus. Outro fator indispensável é o de educar a população sobre as medidas profiláticas para que seja possível controlar da maneira mais adequada possível o número de casos (NAVARRO *et al.*, 2016).

Ainda não há uma vacina estabelecida ou medicamentos antivirais aprovados para serem utilizados no combate dessa virose (ABDELNABI e DELANG, 2020). No entanto, existe uma vacina sendo desenvolvida, ainda em testes, que utiliza o vírus vivo atenuado (ARENÍVAR *et al.*, 2019).

REFERÊNCIAS

- ABDELNABI R, DELANG L. Estratégias antivirais contra Alphavírus Arthritogênicos. *Microrganismos*, 2020; 8 (9): 1365.
- ACOSTA-AMPUTIA Y *et al.* Mayaro: an emerging viral threat? *Emerging Microbes & Infections*, 2018; 7 (1): 1-11.
- ARENÍVAR C *et al.* Manifestações osteoarticulares da infecção pelo vírus Mayaro. *Opinião atual em reumatologia*, 2019; 31 (5): 512-516.
- DIAGNE CT *et al.* Mayaro Virus Pathogenesis and Transmission Mechanisms. *Pathogens*, 2020; 9 (9): 1-23.
- ESPOSITO DLA, DA FONSECA BAL. Será que o vírus Mayaro será responsável pelo próximo surto de um vírus transmitido por artrópode no Brasil? *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2017; 21 (5): 540-544.
- IZURIETA RO *et al.* Vírus Mayaro: a gripe na selva. *Adaptação e tratamento do vírus*, 2018; 10: 9-17.
- LIMA-CAMARA TN. Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, 2016; 50:36.
- MARTINS MM *et al.* Arboviral diseases in pediatrics. *Jornal de Pediatria*, 2019; 96: 2-11.
- MOSALVE DM *et al.* Mayaro: uma ameaça viral emergente? *Micróbios emergentes e infecções*, 2018; 7: 163.
- MOTA MO *et al.* Vírus Mayaro: um arbovírus negligenciado das Américas. *Virologia do Futuro*, 2015; 10 (9): 1109-1122.
- MOTA MO *et al.* Vírus transmitidos por mosquitos – o grande desafio brasileiro. *Revista Brasileira de Microbiologia*, 2016; 47: 38-50.
- MOTA MTO *et al.* In-depth characterization of a novel live-attenuated Mayaro virus vaccine candidate using an immunocompetent mouse model of Mayaro disease. *Scientific Reports*, 2020; 10 (1): 5306.
- MUNOZ, M, NAVARRO, JC. Vírus Mayaro: un arbovirus reemergente en Venezuela y Latinoamérica. *Biomédica*, 2012; 32 (2): 286-302.
- NAVARRO P *et al.* Mayaro: A quarta arbovirose medicamente relevante descrita na Venezuela. *Boletim infeccioso venezuelano*, 2016; 27 (2): 79-84.
- PEREIRA TN *et al.* Competência vetorial dos mosquitos *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* e *Culex quinquefasciatus* para o vírus Mayaro. *Revista PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2020; 14 (4): e0007518.
- PILATTI M *et al.* Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes infectados com o vírus Mayaro (MAYV) em Mato Grosso. *Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário de Várzea Grande, Várzea Grande*, 2018; 17p.
- PINTO AZL *et al.* Novel viruses in salivary glands of mosquitoes from sylvatic Cerrado, Midwestern Brazil. *Plos one*, 2017; 12 (11): e0187429.

Capítulo 24

Nilo Ocidental

Niccoly Kolle Pereira^{1*}
Ariele Alves de Oliveira²
Douglas Almeida Costa³
Gabriel Fonseca Batista²
Herbert Gonçalves da Silva⁴
Mônica Isaura Corrêa⁵

¹Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo - SP

²Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga - MG

³Faculdade Dinâmica do Vale do Ipiranga (FADIP), Ponte Nova - MG

⁴Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME), Barbacena - MG

⁵Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVACO), Ipatinga - MG

*E-mail: niccoly_kole@outlook.com



INTRODUÇÃO

O vírus do Nilo Ocidental (VNO) é um arbovírus da família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivirus* e é conhecido por causar comprometimento neurológico. Possui RNA de fita simples como genoma viral. O VNO é mantido e disseminado por aves – hospedeiros amplificadores - e mosquitos, sendo estes últimos, vetores preferenciais. Além disso, possuindo papel secundário no ciclo de transmissão, temos os seres humanos e outros vertebrados como hospedeiros acidentais. As espécies de mosquitos que transmitem o vírus do Nilo Ocidental variam de acordo com sua região geográfica, porém, são geralmente, do gênero *Culex* (SANTOS *et al.*, 2015).

O VNO causa a febre do Nilo Ocidental, uma infecção viral aguda, que pode se desenvolver de forma assintomática em 80% dos casos ou com múltiplos sintomas, variando desde formas brandas com febre passageira, até formas mais severas que acometem o sistema nervoso central ou periférico. Pessoas de maior idade são mais suscetíveis às formas graves da doença. Ademais, a FNO é uma doença de notificação compulsória e imediata, pois tem grande risco de se espalhar para outras áreas do território nacional e internacional (BRASIL, 2019).

Esse vírus foi identificado em 1937 em Uganda pela primeira vez, no sangue de um indivíduo com febre e morador da província de West Nile. Até a década de 1990 o vírus do Nilo Ocidental não era considerado de importância para a saúde pública. Porém, ficou mais conhecido por ser introduzido nas Américas e causar a morte de milhares de aves na cidade de Nova York, nos EUA. Além disso, causou casos de encefalite até óbitos entre humanos na mesma década. Humanos e cavalos não têm níveis de viremia para a transmissão desse vírus. Logo, acredita-se que mosquitos ou aves infectadas tenham introduzido esse micro-organismo nos EUA. Após esse cenário, o vírus se

espalhou por vários estados norte-americanos (SANTOS *et al.*, 2015).

Outrossim, o vírus se dispersou para mais países da América do Norte e da América Central, tendo sua chegada registrada à América do Sul no ano de 2004, mais especificamente na Colômbia e Venezuela. No Brasil, desde o ano de 2011 há registros da circulação do vírus em animais na região do Pantanal. Apesar disso, o primeiro caso humano de encefalite causada pelos vírus do Nilo Ocidental registrado no país ocorreu no estado do Piauí em 2014 (BRASIL, 2019).

Dessa forma, apesar da maioria das infecções humanas causadas por esse vírus ser assintomática, é de grande necessidade conhecer meticulosamente esse patógeno, bem como sua fisiopatologia e outras informações presentes nas seções abaixo, para o correto manejo do doente infectado pelo vírus do Nilo Ocidental (BRASIL, 2019).

EPIDEMIOLOGIA

O vírus Nilo Ocidental foi relatado pela primeira vez em 1937 na região da província denominada West Nile na Uganda, no continente Africano. Devido a essa localização do primeiro relato, o vírus e a doença receberam o nome como são conhecidos atualmente. Por se tratar de um vírus da família *Flaviviridae* e do gênero *Flavivirus*, o Nilo Ocidental se encontra dentro um grupo de grandes agentes que causam doenças como, dengue, encefalites graves e febre amarela (FLORES, 2009; FALL *et al.*, 2017).

O vírus ficou mundialmente conhecido por causa do seu elevado grau de contágio, uma vez que o ciclo natural da doença do Nilo Ocidental se dá a partir dos principais vetores que são os mosquitos *Culex* hematófagos, e os hospedeiros naturais em ciclos alternados de infecção são algumas espécies de aves. Ademais há os hospedeiros acidentais que são os seres humanos,

equinos e animais domésticos (FLORES, 2009; LOPES *et al.*, 2014).

É classificado como um vírus de fita simples de RNA, e sua alta capacidade de replicação e recombinação genética, devido ao material genético único, favorece sua mutação. Sendo assim, tais fatores da sua constituição e morfologia dificultam a busca por métodos sorológicos. Sua diferenciação genética também favorece sua sobrevivência e adaptação a climas tropicais e quentes e também aumenta sua disseminação de contágio entre os animais silvestres, domésticos e nos seres humanos presentes em países com tais características naturais como há no Brasil (FALL *et al.*, 2017; LIMA-CAMARA, 2016).

Além de ser um vírus que leva a graves sinais e sintomas no sistema nervoso, há ainda diferentes linhagens que circulam ao redor do mundo desde sua descoberta, e sua virulência e manifestação de quadros mais graves da doença variam de acordo com a linhagem. A linhagem 1 está mais presente nas regiões de clima seco e frio como: EUA, Europa, Austrália e América do Norte e, em geral, apresenta alta virulência, o que prejudicou muito o território americano na década de 90. As linhagens do vírus também têm sido alvos de estudos para vacina, mas a que verificaram uma possibilidade de vacina é a linhagem 8, menos virulenta, sendo assim, pesquisadores veem a linhagem 8 como a melhor opção para impedir que as demais linhagens virulentas causem ainda mais óbitos entre os animais e também entre o homem (VIEIRA *et al.*, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

O primeiro relato no Brasil do vírus Nilo Ocidental ocorreu em 2014 no estado do Piauí, em um trabalhador local da região de Aroeiras do Itaim, em que o paciente apresentou quadro grave de encefalite. Em seguida, no ano de 2017, também no estado do Piauí na cidade de Piripiri, houve um novo caso em uma idosa que evoluiu para óbito, sendo este o primeiro e único óbito registrado causado pelo vírus Nilo Ocidental e em 2017 outro caso foi registrado na cidade de Picos (PI), mas

esse não evoluiu para óbito. Recentemente, em abril de 2020, o estado do Piauí registrou um novo caso de um jovem adulto que sofreu um quadro de meningoencefalite e não evoluiu para o óbito. No Brasil o vírus é considerado um grave causador de doenças neurológicas e infecções contagiosas e pode levar a sérios problemas de colapso no sistema e falta de infraestrutura e informação para lidar com tal vírus que ainda é pouco falado e negligenciado no Brasil (CAMPOS *et al.*, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Por ser um vírus que pode ser rapidamente disseminado e virulento de acordo com sua linhagem, ao ser constatado que o paciente apresenta a febre do Nilo Ocidental, a notificação é obrigatória e imediata a partir da Ficha de Investigação da Febre por Vírus Nilo Ocidental que está disponível no site do Ministério da Saúde no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

FISIOPATOLOGIA

Ao se infectarem pelo VNO, os mosquitos transmitem o vírus aos humanos por meio da sua picada, introduzindo os componentes salivares no sangue e no tecido adjacente, dando início a uma infecção de células alvo. Inicialmente, presume-se que o VNO adentra as células por endocitose, de forma que o baixo pH no interior do endossomo ocasiona uma mudança na forma da glicoproteína, responsável pela fusão do envelope do vírus com o endossomo, e assim, há liberação do genoma viral no citoplasma. Logo após, inicia-se a replicação, com a montagem do vírion nos componentes do retículo endoplasmático (RE). No processo de liberação do vírus, ocorre a clivagem da proteína prM pela protease furina celular, tendo papel importante na infectividade viral, uma vez que a clivagem é responsável pela transformação de partículas imaturas em maduras, e sua consequente liberação para o espaço extracelular (JORGE *et al.*, 2019).

A replicação do VNO acontece inicialmente nas células dendríticas presentes na pele, tal como as células de Langerhans e os Queratinócitos, gerando uma viremia primária. Posteriormente há drenagem para os gânglios linfáticos, resultando em um processo de replicação com aumento da sua concentração na circulação sistêmica, e em seguida há disseminação para órgãos viscerais e para o sistema nervoso central (SUTRAR *et al.*, 2013).

O vírus apresenta neurotropismo, podendo infectar o sistema nervoso central por diversos mecanismos, tais como a infecção direta e/ou o transporte ao longo dos neurônios periféricos. Durante a resposta imunológica ao vírus, há a liberação de uma substância denominada TLR-3 (Receptor 3 Toll-Like), que exerce um papel na invasão na medida que reconhece o VNO e gera a secreção de TNF- α (Fator de Necrose Tumoral alfa). A substância secretada é responsável por inibir temporariamente a barreira hematoencefálica, deliberando a passagem do vírus pela barreira e o acesso ao cérebro e ao sistema nervoso central (SNC). Ao atingir o SNC, se inicia uma resposta inflamatória, responsável pelo surgimento da sintomatologia decorrente da inflamação da medula espinhal e/ou do cérebro decorrente da proliferação viral, progredindo com citotoxicidade e inflamação perivascular difusa. Apesar de ser um vírus com tropismo neuronal, é reconhecido sua afecção em outros sítios, tal como sistema urinário, sistema digestório e manifestações hemorrágicas (ROSSI *et al.*, 2009).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Por se tratar de um vírus ainda pouco conhecido e estudado, os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes são ainda indefinidos. Na maioria dos casos os pacientes infectados se encontram na forma assintomática da doença o que pode gerar um grave caso de saúde pública pela tardia detecção e possíveis tratamentos para promover o controle da doença. Em outros casos é

possível notar desde um sucinto quadro febril, que facilmente é diagnosticado erroneamente como quadros de síndrome gripal ou outros diagnósticos diferenciais, até quadros graves de febre que podem levar a internação. Também dentro dos quadros sintomáticos leves, é possível observar quadro de náuseas, cefaleia moderada, dor muscular e linfonodos aumentados (PEREIRA, 2019).

Como visto nos estudos com as aves e outros animais infectados, o agravamento da patologia leva à apresentação do sinal que é primordial para detecção da doença, esse sinal se trata da invasão ao Sistema Nervoso Central que também se encontra presente em casos mais severos em humanos. Esses casos podem vir seguidos de óbito e foram observados em pacientes com faixa etária preferencialmente acima dos 60 anos (Pereira, 2019). A encefalite é o sinal principal nessa classificação da infecção, ela é seguida de sintomas que alteram o quadro neurológico gerando crises convulsivas, náuseas e desorientação, tudo isso devido a reação imunológica frente ao vírus que gera um quadro de inflamação na área encefálica (COSTA e SATO, 2020).

Outro sinal é a meningite, que se dá pela reação do sistema imunológico frente ao ataque do vírus às meninges dura-máter, aracnoide e pia-máter, as quais são responsáveis pelo revestimento do sistema nervoso central. Este fato gera sintomas como náuseas, febre, dores locais, confusão mental, aumento do ritmo cardíaco e outros (SILVA e SILVA, 2015).

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

Por se tratar de uma patologia que facilmente é confundida com outras doenças, é preciso conhecer a história do paciente a fundo, principalmente quando se trata do seu local de vivência, hábitos de higiene e condições socioeconômicas. O espaço

geográfico em que o paciente vive diz muito sobre ele, já que a infecção pelo vírus se dá através da picada do mosquito. As condições em que esse paciente está inserido em meio à comunidade é fundamental para diferenciar o quadro de outras patologias como Dengue, Zika, Chikungunya e também de outras doenças que trazem o quadro febril como sintoma principal, dentre elas destaca-se também a Leptospirose e no atual cenário o coronavírus. Na anamnese pode-se identificar quadros sugestivos de febre, cefaleia, dores musculares além de náuseas e vômitos que podem ser associados a um quadro gripal abrupto. Outros achados como edemas, vermelhidão nos olhos e distúrbios periféricos oclusivos, são fundamentais para o diagnóstico (PEREIRA, 2019).

Diagnóstico laboratorial

A primeira conduta a ser seguida pelo médico, é a solicitação por um laboratório competente de um hemograma completo para descartar patologias mais conhecidas. Também deve ser solicitado o isolamento do vírus, que é realizado através de uma cultura de células infectadas, as quais são levadas ao laboratório para realização de uma imunofluorescência direta, que consiste na inserção de fluoresceína em anticorpos dirigidos às imunoglobulinas humanas destacando-se a IgM e a proteína complemento C3. O teste ELISA pode ser utilizado para complementar, já que ele apresenta os anticorpos IgM diante da exposição ao vírus (DECARLO *et al.*, 2017).

Em casos mais graves, é possível a realização de coleta do líquido cefalorraquidiano, que necessita de um período de incubação viral de 3 a 8 dias para ser realizado. O procedimento consiste em uma punção com agulha apropriada, tudo feito em ambiente hospitalar, em que o médico realizará a inserção da agulha a nível de C1- forame magno ou a nível de lombar entre L3-L4 ou L4-L5, variando do porte do paciente. O líquido é analisado a partir de várias fases, se iniciando pela cor e aspecto em que o líquido se apresenta, em

seguida, parte do líquido é levada à preparação em lâmina para análise microscópica, no caso de infecção pelo vírus do Nilo Ocidental será possível à visualização de um aumento significativo de linfócitos (VIEIRA *et al.*, 2015).

Exames de imagem

Os exames de imagem seriam apenas complementares já que a anamnese e o isolamento viral por meio de cultura são os meios mais eficazes. A tomografia computadorizada de crânio e ressonância magnética do crânio são exames que auxiliam nesse processo de diagnóstico, sendo realizados em pacientes que se encontram em estados mais agravados e já em ambiente hospitalar. Geralmente a tomografia terá o seu resultado sem nenhuma anormalidade, por outro lado a ressonância magnética pode apresentar um aumento de um conjunto de meninges formado por aracnoide e pia-máter (leptomeninge) e ter a presença de focos alterados do sinal do parênquima encefálico (DECARLO *et al.*, 2017).

TRATAMENTO

Até os dias atuais, não foram descobertos antivirais e/ou vacinas específicas para o vírus do Nilo Ocidental (VNO) (FIGUEIREDO, 2019). Portanto, devido à falta de medicamentos específicos, o manejo para a doença continua sendo de suporte. Geralmente os pacientes com VNO não complicada não precisam de intervenções específicas, entretanto, em alguns casos, o controle da cefaleia e a reidratação são de grande importância. Pacientes com viremia de VNO documentada e com fatores de risco associados, como por exemplo, idade avançada e imunossupressão subjacente, devem ter um acompanhamento e suporte de maior complexidade devido ao risco de progressão para doença neuro invasiva grave (SEJVAR, 2014).

Pacientes com VNO grave podem ter a necessidade de controle da dor por analgésicos devido a cefaleias intensas, e também podem necessitar de hospitalização para reidratação em razão de náuseas e vômitos. Em pacientes com VNO, o cuidado com o nível de consciência e proteção das vias aéreas é fundamental. Embora convulsões e aumento da pressão intracraniana sejam tidos como muito raras no VNO, se presentes, eles devem ser tratados com muita atenção, uma vez que podem agravar e levar à morte (SEJVAR, 2014).

O uso de algumas formas terapêuticas, incluindo agentes antivirais, análogos de ácido nucléico, sequências missense, agentes imunomoduladores e bloqueadores do receptor de angiotensina, não estão sendo utilizados em estudos controlados, randomizados, cegos e de controle por placebo, portanto, relatos anedóticos da sua eficiência na erradicação e melhora dos sintomas da doença não tem fundamento. Entretanto, os relatos frívolos de sua eficiência e a vontade clínica de ofertar uma medicação levaram ao uso empírico (SEJVAR, 2014).

PREVENÇÃO

As medidas utilizadas nos dias atuais para prevenção e controle da transmissão de qualquer arbovirose, incluindo o vírus do Nilo Ocidental, estão centradas no combate aos vetores. As providências comunitárias para o combate ao mosquito devem ser incentivadas, como a higiene e limpeza regulares de locais de reserva de água, manutenção de reservatórios de água tampados e a eliminação de recipientes com água parada sem utilidade, já que os mosquitos vetores se reproduzem em água parada de qualquer forma, sendo ela suja ou limpa (BRASIL, 2019).

O uso de repelentes tópicos, usado na pele, também faz parte da prevenção de arboviroses em geral. Os repelentes mais utilizados são à base de DEET (N, N-dietil-3-metilbenzamida), IR 3535 e Icaridina. Eles devem ser utilizados em partes expostas do corpo e por cima da roupa. Os repelentes em spray devem ser utilizados primeiramente nas palmas das mãos e só depois espalhados no rosto para evitar irritação, já em crianças menores de 12 anos deve-se fazer essemesmo procedimento antes de usá-los em qualquer parte do corpo (MARTINS *et al.*, 2019).

REFERÊNCIAS

- 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] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 3º. Ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- CAMPOS GS *et al.* Zika Virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerging Infectious Diseases journal*, 2015; 21 (10):1885-6.
- JORGE LAC *et al.* West Nile virus infections are here! Are we prepared to face another flavivirus epidemic. *Journal of the Brazilian Society Tropical Medicine*, 2019; 52.
- COSTA BK e SATO DK. Encefalite viral: uma revisão prática sobre abordagem diagnóstica e tratamento. *Jornal de Pediatria*, 2020; 96: 12-19.
- DECARLO C *et al.* Potential Reservoir and Associated Factors for West Nile Virus in Three Distinct Climatological Zones. *Department of Population Medicine and Diagnostic Sciences*, 2017;17 (10): 709-713.
- FALL G *et al.* Biological and phylogenetic characteristics of West African lineages of West Nile virus. *PLOS Neglected Tropical Disease*, 2017; 11 (11).
- FIGUEIREDO LTM. West Nile infection in Brazil. *Revista da sociedade brasileira de medicina Tropical*, 2019; 52.
- FLORES, E. F.; WEIBLEN, R. O vírus do Nilo Ocidental. *Cienc. Rural*. Santa Maria, 2009; 39 (2): 604-612.
- LIMA-CARVALHO TN. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. *Revista Saúde Pública*, 2016; 50: 36
- LOPES N *et al.* Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 2014; 5 (3): 55-64.
- MARTINS MM *et al.* Arboviral Diseases in pediatrics. *Jornal de pediatria*, 2020; 96: 2-11.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021. Febre do Nilo Ocidental — Vigilância. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/o-ministro/942-saude-de-a-a-z/febre-do-nilo-ocidental/21160-vigilancia-nilo>. Acessado em: 22 de junho de 2021.
- PEREIRA JA. Vírus do Nilo Ocidental: Um estudo introdutório. *Universidade Federal do Rio Grande do Norte*. 2019; 1: 28-36.
- ROSSI SL *et al.* West Nile Virus. *Clinics in Laboratory Medicine*, 2009; 30 (1): 47–65.
- SANTOS NO *et al.* *Virologia Humana*. 3º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015; 468p.
- SILVA SC e SILVA MV. Febre do Nilo Ocidental: West Nile. *ZOOÑOSE*, 2015; 1: 1-3.
- SUTHAR MS *et al.* West Nile virus infection and immunity. *Nature Reviews Microbiology*, 2013: 115–128.
- SEJVAR JJ. Clinical Manifestations and Outcomes of West Nile Virus Infections. *Viruses*, 2014; 6: 606-623.
- VIEIRA MA *et al.* West nile virus encephalitis: the first human case recorded in Brazil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2015; 93 (2): 377–379.

Capítulo 25

Paracoccidiodomicose

Daniela Flores^{1*}

Ana Carolina Grande²

Ana Julia Fernandes Calzolari³

Lucas Oliveira Massari⁴

Matheus Silva Meireles Ferreira⁵

Gabriela Gonçalves Campos⁶

¹Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCMPB), Cabedelo-PB.

²Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG), Cascavel - PR.

³ Pontifícia Universidade Católica (PUC), Betim-MG.

⁴ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Osasco-SP.

⁵ Centro Universitário Uninovafapi, Teresina- Piauí.

⁶ Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga- MG



INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM), também conhecida como granuloma coccidióidico, blastomicose brasileira, blastomicose sul-americana e doença de Lutz-Splendore-Almeida, é uma doença granulomatosa sistêmica prevalente na América Latina, sendo endêmica apenas no Brasil, Colômbia e Venezuela (AZULAY e AZULAY, 2017). Ela se relaciona com atividades referentes ao manejo do solo contaminado com o fungo, por exemplo, atividades agrícolas, terraplanagem, preparo do solo, entre outras. A compreensão dessa patologia teve uma grande contribuição brasileira. Sua nomenclatura foi oficializada como paracoccidioidomicose em 1971 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Embora a PCM seja uma doença potencialmente letal, sua epidemiologia ainda é negligenciada devido à falta de notificação compulsória em várias Unidades Federativas no Brasil, fato que torna os cálculos de prevalência, incidência e morbidade pouco precisos (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017; HAHN *et al.*, 2019; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

Trata-se de uma micose profunda (doença fúngica que pode afetar a pele e o tecido celular subcutâneo) causada por fungos termodimórficos descrita em duas espécies: *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*) e *Paracoccidioides lutzii* (*P. lutzii*). *P. brasiliensis* compreende um complexo de pelo menos cinco espécies crípticas (S1a, S1b, PS2, PS3 e PS4). Por sua vez, *P. lutzii* é composta de uma única população monofilética. As duas espécies se desenvolvem em temperatura ambiente como micélios e como leveduras com botões bi ou multipolares a uma temperatura de 25 a 37°C (forma parasitária). Manifestações clínicas diferentes foram observadas entre infecções das duas espécies, sendo que pacientes contaminados com *P. lutzii* apresentaram sintomatologia linfático-abdominal, sintomas que não são descritos em áreas endêmicas para o *P. brasiliensis*. (CAMACHO e NIÑO-VEGA, 2017;

HAHN *et al.*, 2019; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

A doença pode se manifestar de forma aguda, subaguda e crônica. A forma aguda/subaguda (infanto-juvenil) condiz com menos de 10% dos casos, podendo alcançar 50% em algumas regiões do Brasil. Os dois sexos são acometidos igualmente até a puberdade, havendo um ligeiro aumento no sexo masculino entre esse período até os 30 anos. Linfonodos superficiais (podem sofrer supuração e fistulizar), fígado, baço, pele, ossos e articulações são acometidos com frequência. Já a fase crônica (tipo adulto) representa 90% dos casos em diversas regiões do Brasil. Prevalente em indivíduos de sexo masculino maiores dos 20 anos, com histórico de trabalho em áreas rurais. Os sinais e sintomas mais comuns são respiratórios (tosse produtiva com expectoração mucopurulenta) e extrapulmonares (lesões mucocutâneas, disfagia, rouquidão, emagrecimento importante, síndrome de Addison) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

As medidas de prevenção se restringem ao diagnóstico e tratamento precoce, no intuito de impedir a evolução e suas complicações. O diagnóstico é clínico e laboratorial (também podem ser empregadas provas sorológicas, como a imunodifusão em gel e histopatologia) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Já o tratamento varia com o tipo de infecção (aguda ou crônica) e com a faixa etária do paciente (criança ou adulto). Vários antifúngicos mostram-se eficazes no tratamento das diversas formas clínicas, mas os mais utilizados na prática clínica são o itraconazol, anfotericina B e o cotrimaxazol, (associação sulfametoxazol/trimetoprim) (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

EPIDEMIOLOGIA

A área endêmica da paracoccidioidomicose está limitada à América Latina, incluindo os países entre o México e a Argentina. Os países com os maiores números de infecções são Brasil

(responsável por 80% dos casos), Venezuela, Colômbia e Argentina. Em contrapartida há países que nunca relataram a doença, são eles: Chile, Guiana, Suriname, Belize e Nicarágua. A doença aparece de maneiras diferentes entre os países e regiões. No Brasil, as regiões mais afetadas são o Sudeste, Centro-Oeste e Sul (MARTINEZ, 2015).

Ao analisar a infecção por paracoccidioidomicose observou-se que a taxa de mortalidade vem diminuindo nas regiões sudeste e sul do Brasil, enquanto aumenta na região norte. No que diz respeito tanto às taxas de internação quanto as de mortalidade a região centro-oeste, juntamente com a norte apresentam os maiores valores, revelando assim, seu protagonismo e endemicidade perante as demais (MARTINEZ, 2017).

Esta doença é comum em pessoas que trabalham na zona rural e com construção civil, profissões que têm muito contato com o solo. A idade mais acometida é dos 30 aos 50 anos, entretanto apresenta um período de incubação que pode variar de meses a anos até o aparecimento dos sintomas. Em relação ao sexo, o mais afetado é o sexo masculino, pois o hormônio feminino B-estradiol prejudica a transformação de conídios e fragmentos miceliais para a forma patogênica de levedura, que é a responsável por provocar a doença (AZULAY, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Até a puberdade a paracoccidioidomicose atinge os dois sexos de forma igualitária, no entanto após essa fase ocorre um aumento expressivo no número de homens acometidos, aproximadamente 75% a 95% dos casos são em pacientes do sexo masculino. Uma das explicações para isso seria a maior quantidade de homens que trabalham no meio agrícola e na construção civil das áreas endêmicas, além da explicação anterior a respeito da maior dificuldade das mulheres em desenvolver a doença (MARTINEZ, 2017).

A paracoccidioidomicose ocupa o oitavo lugar entre as causas de morte no Brasil por doenças

infecciosas e parasitárias, sendo considerada assim um problema de saúde pública (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017). Estima-se que anualmente o número de novos casos a cada 100 mil habitantes no Brasil oscile entre 0,71 a 3,7 casos (MARTINEZ, 2017). A média de internações por esta patologia no Brasil é de 7,99 para cada 1000 pessoas, número superior a outras micoses (GIACOMAZZI *et al.*, 2015).

Foram feitas avaliações em áreas de maior endemicidade e áreas estáveis e observou-se que nesses locais com menor ocorrência de casos a incidência é de 1 a 4 casos por 100.000 pessoas. Já os locais mais endêmicos como estados da região norte apresentaram uma estimativa anual de 9,4 casos novos para cada 100.000 habitantes e a região sudeste com 40 casos por 100.000 habitantes. O número de óbitos por conta da PCM no Brasil varia entre 3360 a 5600 por ano, tendo assim uma taxa de letalidade de 3% a 5% (MARTINEZ, 2017).

FISIOPATOLOGIA

Por ser uma doença que atinge principalmente indivíduos que desempenham atividades relacionadas ao manuseio do solo contaminado, como agricultura, jardinagem e construção civil, a principal porta de entrada do fungo causador da PCM é a via aérea de modo que, quando inalado na forma de esporos, se espalha pelos bronquíolos até a porção final dos alvéolos (MENDES *et al.*, 2017).

No epitélio pulmonar, as células envolvidas na infecção são principalmente macrófagos e células epiteliais alveolares, ambos os quais exercem ao mesmo tempo a função de reservatório para o microrganismo e evasão deste pelo sistema imune. A resposta inicial é caracterizada por células imunológicas inatas, dendríticas e macrófagos, que são responsáveis pela ativação da segunda resposta imunológica, a adaptativa. Independente da manifestação clínica, a resposta adaptativa consiste

em mecanismos específicos que levam à ativação de linfócitos e produção de moléculas visando a morte do patógeno. Uma vez ativados, os linfócitos T, dependendo do padrão clínico, são polarizados preferencialmente para um subtipo específico (CAMACHO e NIÑO-VEGA, 2017; MENDES *et al.*, 2017).

Quando instalado nos pulmões, o fungo provoca focos de pneumonite, constituindo o chamado polo parenquimatoso da infecção. Posteriormente, os esporos se dispersam pelo sistema linfático até seus gânglios proximais, paratraqueais e parabrônquicos, desencadeando neles reações granulomatosas e formando o segundo polo da infecção, o polo linfático. Em conjunto, o polo parenquimatoso, polo linfático e o linfonodo satélite afetado formam o complexo primário da PCM (MENDES *et al.*, 2017; QUEIROZ-TELLES *et al.*, 2020; CAMACHO e NIÑO-VEGA, 2017; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

As reações granulomatosas são resultado tanto do estado imunológico do hospedeiro quanto do tempo antes do tratamento e da virulência do fungo. Os granulomas podem ser grandes, com macrófagos, linfócitos e plasmócitos dispersos, ou podem ser, em casos de imunocomprometidos, difusos com neutrófilos acometendo regiões hilares e periféricas dos pulmões. Pacientes críticos, independente da forma clínica, apresentam lesões teciduais com grandes granulomas, macrófagos espumosos, grande quantidade de fungos, poucos linfócitos e grandes quantidades de citocinas produzidas por células TH2, além de alta quantidade de anticorpos específicos e testes cutâneos negativos (MENDES *et al.*, 2017; QUEIROZ-TELLES *et al.*, 2020; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

O curso da doença depende tanto de fatores externos (ambientais) quanto de fatores internos (imunidade, estado nutricional, gênero e genética). A proliferação e disseminação do patógeno resultam da atividade ineficiente do sistema imune atrelada aos mecanismos de evasão e virulência

fúngicas, os quais entram rapidamente nas células do hospedeiro e forçam nestas, mecanismos de defesa não naturais, como a fagocitose e apoptose. A levedura é a forma patogênica, sendo que uma alta concentração de α -1,3-glucana, componente da parede celular, está diretamente relacionada à sua capacidade de causar disfunções ao organismo (MENDES *et al.*, 2017).

Existem três principais mecanismos de evasão imunológica praticados: o revestimento dos Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) estimuladores presentes em sua parede celular – a invasão de células hospedeiras – promovendo a sobrevivência intracelular do patógeno e impedindo sua fagocitose –, e a perturbação no mecanismo de desenvolvimento e diferenciação de células T no timo (este, já confirmado através de dados experimentais, sofre atrofia através do desarranjo das células epiteliais, consequentemente prejudicando a diferenciação linfocítica e caracterizando uma imunossupressão no corpo hospedeiro). Enquanto o fungo tenta se multiplicar, o organismo humano tenta eliminar o patógeno, causando, assim, danos a seus próprios tecidos (MENDES *et al.*, 2017; CAMACHO e NIÑO-VEGA, 2017).

Um dos fatores que determinam o curso após a formação do complexo primário, é o tipo e intensidade da reação imunológica do hospedeiro, principalmente em relação a ativação dos linfócitos T para o padrão TH1, sendo esta, dividida entre satisfatória e insatisfatória (MENDES *et al.*, 2017). Indivíduos que não desenvolvem a doença, apresentam uma alta quantidade de linfócitos TH1, os quais contribuem com a contenção e morte dos patógenos. Já em indivíduos que desenvolvem a doença, ocorre uma resposta de TH1 ineficaz, facilitando o desenvolvimento do fungo (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017; CAMACHO e NIÑO-VEGA, 2017).

Quando a resposta imune é satisfatória/adequada, a infecção se restringe ao complexo primário, exibindo um padrão de polarização TH1 com a produção de citocinas

características, ativação de macrófagos, formação de granulomas bem delimitados, involução da inflamação e posterior cicatrização. Em seu interior, os granulomas podem ou não apresentar fungos latentes que, por algum desequilíbrio orgânico posterior, podem levar ao reaparecimento da patologia mesmo depois de muitos meses ou anos. Nesse estágio, é possível identificar a infecção pelo teste dérmico positivo e seus portadores geralmente não apresentam sintomas clínicos (QUEIROZ-TELLES *et al.*, 2020). Em caso de a resposta ser insatisfatória, ocorre, em seguida à primeira infecção, a multiplicação e disseminação do fungo tanto pelo sistema linfático quanto pela corrente sanguínea para os diversos sistemas humanos. Tal resposta é dividida em forma aguda (FA) e crônica (FC), que se diferenciam principalmente quanto à polarização dos linfócitos T (MENDES *et al.*, 2017).

A FA afeta principalmente crianças e jovens adultos que apresentam um padrão de polarização celular TH2 e TH9 dominantes, altos níveis de interleucinas do tipo IL-4, IL-5 e IL-9 e teste cutâneo de paracoccidioidina não reativo, além da alta produção de IgA, IgE e IgG4 específicos para o antígeno. Como os complexos primários formados são insuficientes, o fungo consegue se espalhar rapidamente pelo corpo. Os sinais e sintomas podem demorar de semanas a vários meses após a infecção para aparecerem, não sendo os pulmões alvos de grandes inflamações e, por isso, os pacientes geralmente não apresentam sintomas respiratórios (QUEIROZ-TELLES *et al.*, 2020; MENDES *et al.*, 2017).

Já a forma crônica, principalmente polarizada para o perfil de linfócitos do tipo TH1, apresenta um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa, IL-1beta e IL-17 e anticorpos característicos do tipo IgG1 e IgG2 (anticorpos de alta afinidade). Ademais, o teste cutâneo de paracoccidioidina tem, em sua maioria, resultado positivo — exceto em casos graves. Na forma crônica grave ou disseminada, a perda da função dos linfócitos TH1 é menor e parcialmente

compensada pela polarização das células T em TH17 e TH22, atuantes na inflamação das mucosas e recrutamento de neutrófilos. As células T regulatórias podem auxiliar no controle da inflamação e na inibição de fagócitos, contudo o antagonismo desta resposta com a pró-inflamatória pode resultar em uma parcial resistência à infecção atrelada a uma resposta inflamatória exacerbada. O tratamento correto promove a regressão das alterações imunes e aumenta a resposta do tipo TH1 (QUEIROZ-TELLES *et al.*, 2020; MENDES *et al.*, 2017; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

A doença pode avançar em direção à cura, com cicatrização dos órgãos infectados, possíveis sequelas como enfisema e fibrose pulmonar, grandes áreas com deposição de colágeno no hilo pulmonar e envolvimento de brônquios, linfonodos e artérias, e possibilidade de reativação do patógeno, ou em direção à morte do hospedeiro (QUEIROZ-TELLES *et al.*, 2020; MENDES *et al.*, 2017).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis* frequentemente é assintomática e afeta principalmente os tratos respiratórios superior e inferior, com desagregação dos exames clínicos e radiológicos (PALMEIRO *et al.*, 2005).

A paracoccidioidomicose-infecção refere-se ao paciente que não apresenta sinais e sintomas típicos da doença, mas quando é detectado a presença de fungos em espécimes clínicos ou de biópsiatecidual, sendo avaliada como a forma assintomática da doença (MARQUES, 2013).

A paracoccidioidomicose-doença é dividida em dois grupos, a forma juvenil (aguda-subaguda) e a forma adulta (crônica). A forma juvenil acomete principalmente adolescentes e adultos de 30-35 anos de idade, representando 3-5% dos casos de paracoccidioidomicose. Apesar de que a

infecção ocorra em crianças, a doença evidente é pouco comum nessa faixa etária de 10 a 19 anos de idade. Os principais sinais e sintomas da forma juvenil são linfonomegalias superficiais e profundas, hepatoesplenomegalia e diversas outras ocorrências como digestivas, cutâneas e osteoarticulares, além de outros sintomas como de anemia, febre e perda de peso. As lesões pulmonares e de mucosa são raras nessa forma de doença. A forma adulta é mais comum em homens com idade de 30 a 50 anos e representa 90% dos casos de paracoccidioidomicose, a maioria dos pacientes que apresentam clinicamente a doença, vivem preferencialmente em áreas rurais e possuem um alto contato com o solo. Nessa forma ela se apresenta de forma crônica, afetando o pulmão causando problemas respiratórios, muitas vezes como surgimento único. Caracteriza-se por evolução crônica, por meses a anos, com tosse persistente, fraqueza, dispneia, perda de peso, escarro purulento, dor torácica, infiltrado reticulonodular e hipertransparência distal bibasal: essa é caracterizada pela forma unifocal (um órgão ou sistema). Quando a doença dissemina para outros órgãos (multifocal), tais como a pele, a mucosa oral, mucosas da faringe e/ou laringe, linfonodos, glândulas adrenais, fígado, baço, sistema nervoso central e ossos, pode acarretar em alguns sintomas como incômodo durante a mastigação, odinofagia e sialorréia (WANKE e AIDÊ, 2009).

A paracoccidioidomicose-associada à imunossupressão, se deve em decorrência de imunodeficiência primária, uso prolongado de terapêutica imunossupressora, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou à síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA) (MARQUES, 2009).

A paracoccidioidomicose-residual tem relação com a frequência em que a doença se manifesta, mesmo depois de um tratamento eficaz e correto. As principais consequências causadas pelo surgimento recorrente dessa doença são a doença pulmonar obstrutiva crônica, estenose e obstrução

de vias aéreas superiores e insuficiência adrenal (ALENCAR, 2013).

DIAGNÓSTICO

Clínico

O diagnóstico clínico se baseia em uma anamnese bem-feita e completa, seguida do exame físico, além disso deve se pedir radiografia de tórax, hemograma completo, VHS (Velocidade de Hemossedimentação), exames do fígado, ureia, creatinina, sódio e potássio (WANKE e AIDÊ, 2009).

A confirmação do diagnóstico da doença é através da presença do fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, onde há células leveduriformes características no exame microscópico de uma biópsia de alguma lesão ou outros exames como na coleta de escarro, lavado broncoalveolar, raspagem de lesões, pus drenado de linfonodos e cultura de fungo (MOREIRA, 2008).

Laboratorial

O diagnóstico padrão ouro é a presença do fungo em espécimes clínicos ou de raspados ou biópsias de úlceras. As células são leveduriformes arredondadas, tamanho variável com dupla parede e brotamentos únicos ou múltiplos (PALMEIRO *et al.*, 2005).

Existem quatro tipos de diagnósticos laboratoriais, o micológico, o sorológico, o molecular e o antígenos de *Paracoccidioides brasiliensis*. No micológico é feito o isolamento do agente etiológico em cultura, no sorológico, é feita uma pesquisa de presença de anticorpos e antígenos específicos no sangue do paciente, sendo obtido os resultados mais rápidos quando comparado aos exames de cultura e histopatológico, além de ter a função de confirmação de diagnóstico é possível através desse exame monitorar o desenvolvimento da

doença durante e após o tratamento. Os tipos de técnicas sorológicas usadas como imunodifusão dupla, imunofluorescência indireta e ELISA, podem ter altos índices de resultados falso-positivos e falso-negativos (MOREIRA, 2008).

O teste molecular se baseia em encontrar fragmentos de DNA de *Paracoccidioides brasiliensis* por meio da técnica de PCR (Proteína C-reativa), e o teste por meio de antígenos de *P. brasiliensis* busca uma substância estranha ao organismo, que está presente na parede celular do fungo, que desencadeia a produção de anticorpos e a partir disso é possível a obtenção de antígenos *P. brasiliensis* no sangue do paciente (MOREIRA, 2008).

TRATAMENTO

O tratamento da PCM deve ser feito levando em conta critérios como a idade do paciente e a gravidade da doença. Crianças, adolescentes, jovens e adultos de até 30 anos, em sua grande maioria, são acometidos pela fase aguda (juvenil) da doença. Já adultos com mais de 30 anos são mais suscetíveis aos casos moderados e graves (SHIKANAI-YASUDA, 2015).

Nestes casos, o tratamento recomendado é dividido em duas etapas. Uma primeira fase para controlar os sintomas clínicos, tendo como objetivo o retorno do paciente aos parâmetros laboratoriais da fase aguda. Nesse primeiro momento, são usadas drogas mais ativas, devido a situação mais crítica do paciente. Na segunda fase são usados medicamentos orais com uma frequência de 1-2 vezes ao dia (SHIKANAI-YASUDA, 2015).

O tratamento com itraconazol é apontado por diversos estudos como capaz de induzir cura em pacientes cronicamente infectados. Sua posologia é de 200 mg uma vez ao dia. Outrossim, pode ser feita a combinação intravenosa de trimetoprim-

sulfametoxazol (cotrimoxazol), medicamento de fácil acesso e distribuído gratuitamente pelo Ministério da Saúde do Brasil, prescrita em uma dose de 800mg/160mg a cada 8 horas para o tratamento inicial de alguns casos graves. Ademais, para a maioria dos casos a posologia recomendada é de 1.200 mg/240 mg a cada 12 horas. Para o tratamento na segunda fase o Cotrimoxazol passa a ter uma dose de 800mg/160 mg a cada 12 horas e o itraconazol segue a mesma dose prescrita no tratamento inicial. Ao longo do tratamento é necessária reavaliação a cada 2 meses até que a cura seja alcançada, momento em que haverá o desaparecimento dos sintomas e a normalização da taxa de sedimentação dos eritrócitos (SHIKANAI-YASUDA, 2015; ANDRADE, 2018).

PREVENÇÃO

Atualmente, no Brasil, ainda não existe uma vacina para prevenir a paracoccidioidomicose. Portanto, as medidas profiláticas possíveis são aquelas que possam evitar a infecção pelos propágulos infectantes (conídios), principalmente em regiões endêmicas, como Centro-Oeste e Amazonas (SHIKANAI-YASUDA, 2017).

É de grande importância que em ambientes rurais e periurbanos, habitantes que possuem profissões relacionadas com o manejo do solo ou pessoas que estejam expostas à poeira da escavação, terraplanagem e manipulação de plantas, em especial crianças e indivíduos imunodeprimidos, evitem a exposição ou usem máscaras N95. Para trabalhadores de máquinas agrícolas, a vedação do veículo é de extrema importância. Além disso, a PMC crônica possui relação com tabagismo e consumo excessivo de álcool, sendo necessário ser evitado essas práticas após a exposição (SHIKANAI-YASUDA, 2017).

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Manual do Ministério de Saúde. 2010. Disponível em https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf. Acessado em: 01 de fevereiro de 2021.
- CAMACHO E, NIÑO-VEGA GA. Paracoccidioides Spp.: Virulence Factors and Immune-Evasion Strategies. *Mediators of Inflammation*, 2017; 2017: 531369.
- Dermatologia / Rubem David Azulay, David Rubem Azulay, Luna Azulay-Abulafia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- GIACOMAZZI J *et al.* The burden of serious human fungal infections in Brazil. *Mycoses*. 2016; 59 (3):145–50.
- MARTINEZ, R. Epidemiologia da Paracoccidioidomicose. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2015; 57 (19), 11–20.
- MARTINEZ R. New trends in paracoccidioidomycosis epidemiology. *Journal of Fungi*, 2017; 3 (1):1.
- MENDES RP *et al.* Paracoccidioidomycosis: Current Perspectives from Brazil. *The Open Microbiology Journal*, 2017; 11: 224-282.
- QUEIROZ-TELLES FD *et al.* New Insights on Pulmonary Paracoccidioidomycosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2020; 41: 53–68.
- SHIKANAI-YASUDA MA *et al.* II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose - 2017. *Epidemiologia e serviços de saúde*, 2018; 27 (spe): e0500001.
- SHIKANAI-YASUDA MA *et al.* Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2017; 50 (5):715–40.
- MARQUES SA. Paracoccidioidomicose e esporotricose associada à imunossupressão. *Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americana*, 2009; 37 (4): 159-170.
- MARQUES SA. Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment up-dating. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2013; 88 (5): 700-11.
- MOREIRA APV. Paracoccidioidomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e antígenos. *Boletim Epidemiológico Paulista*, 2008, 5 (51): 11-24.
- PALMEIRO M *et al.* Paracoccidioidomicose – Revisão da Literatura. *Scientia Medica*, 2005, 5 (4): 274-278.
- WANKE B, AIDÊ MA. Capítulo 6 – Paracoccidioidomicose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2009, 35 (12): 1245-1249.
- SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida. Paracoccidioidomycosis treatment. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 2015; 57 (19): 31-37.
- ANDRADE UV *et al.* Adesão ao tratamento de pacientes com paracoccidioidomicose na Região Centro-Oeste do Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2019; 45 (2): e20180167.

Capítulo 26

Raiiva

Lorenzo Guerrero^{1*}
Estéfany Kotaka Munhoz²
Lira Fernandes Sales³
Maria Eduarda Santos Ritt⁴
Paula Quintão de Souza⁵
Gabriela Gonçalves Campos⁵

¹ Centro Universitário Redentor (UNIRENTOR), Itaperuna – RJ.

² Fundação Educacional do Município de Assis (FEMA), Assis-SP.

³ Centro Universitário UNIFAMINAS, Muriaé-MG.

⁴ Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba-MG.

⁵ Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga-MG.



INTRODUÇÃO

A raiva é uma antroponose que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC) dos mamíferos, inclusive humanos, levando a um acometimento neurológico que resulta em encefalite de rápida progressão, apresentando índice de mortalidade de aproximadamente 100%. Em virtude de sua letalidade, é considerada como um grave problema de saúde pública, que onera do governo altos custos em sua prevenção (ARAÚJO *et al.*, 2020). Alguns fatores influenciam para que a raiva humana seja uma doença negligenciada, dentre eles está o baixo investimento em produção científica (PEDROSA, 2018).

O vírus da raiva (RABV) pertence à ordem Mononegavirales, da família Rhabdoviridae, do gênero *Lyssavirus*, e foi dividido em 16 genótipos/espécies diferentes, sendo o RABV o mais conhecido e estudado mundialmente (RUPPRECHT, 2017). Segundo Banyard e Tordo (2018), acredita-se que a replicação do vírus seja similar à de outros vírus de RNA de cadeia negativa, isto é, existe uma ligação do vírus às membranas das células de seu hospedeiro, por fusão ou pinocitose, através de uma glicoproteína, a RVGP (rabies virus glycoprotein). Essa proteína fica exposta na superfície da partícula viral e tem papel fundamental na patogenia do vírus, sendo o principal antígeno para o desenvolvimento de anticorpos.

De acordo com o Ministério da Saúde (2019), o Brasil registrou 594 casos em 27 anos, uma vez que houve uma diminuição de casos associados, principalmente, às variantes antigênicas caninas do tipo 2. No entanto, entre 2017 e 2019 houve um aumento de 98% de casos registrados por transmissão de quirópteros (morcegos), segundo Vargas *et al.* (2019). Entre 2001 e 2016, os Estados do Norte e Nordeste se destacaram por concentrar um maior número de casos de raiva no país (LEDESMA, 2020).

A propagação da doença se dá pelos ciclos de transmissão urbana, rural, silvestre terrestre e silvestre aéreo (BRASIL, 2019). Embora os relatos de picadas em áreas urbanas em relação à zona rural sejam exponencialmente maiores (84,3%), tal fato apresenta um maior controle por dispor de profilaxia através das campanhas de vacinação em animais domésticos (BENAVIDES, 2020). Por meio da disseminação do vírus em morcegos, com maior predomínio em áreas urbanas, os mesmos podem apresentar acometimento em suas asas, causando paralisia, tornando-se alvos de fácil captura para os gatos, que estarão, dessa forma, mais expostos ao vírus (ARAÚJO *et al.*, 2020).

Trata-se de uma doença viral, com proteção vacinal instituída em 1973 através do Programa Nacional de Profilaxia da Raiva Humana, bem como controle da raiva em animais domésticos, principalmente cães e gatos (MACEDO, 2019). O modo de transmissão ocorre pela inoculação do vírus da raiva, de particularidade neurotrópica, excretados na saliva de um hospedeiro (mamífero infectado) através da mordedura (RUPPRECHT, 2017). Entretanto, também pode haver infecção pela arranhadura ou lambadura, sendo esses acometimentos menos frequentes (ROCCA, 2020).

EPIDEMIOLOGIA

De acordo com o boletim epidemiológico do estado do Ceará (2019), a cadeia epidemiológica da raiva é formada por quatro ciclos de transmissão: o primeiro é o ciclo urbano, mantido pelas espécies felina (*Felis catus*) e canina (*Canis lupus familiaris*). O segundo é o ciclo rural, que apresenta como principal vetor o morcego hematófago (*Desmodus rotundus*), e é mantido, principalmente, por equinos e bovinos. Já o terceiro, o ciclo silvestre terrestre, atinge a raposa (*Dusicyon vetulus*), cachorro do mato (*Cerdocyon thous*), guaxinim (*Procyoncan crivorus*), saguis (*Callithrix* sp.), entre outros. Por último, o ciclo

silvestre aéreo é formado pelos morcegos hematófagos e não hematófagos.

A raiva está presente em todos os continentes, com exceção da Oceania e Antártida. A distribuição da doença é heterogênea, podendo haver áreas com alta ou baixa endemicidade, e apresenta alguns períodos na forma epizootica (BRASIL, 2019) No mundo, a incidência de casos de raiva é de 59 mil casos por ano (OMS, 2018). No Brasil, a raiva é endêmica e apresenta um perfil heteróclito dentre as diferentes regiões do país (BRASIL, 2019).

Em decorrência do Plano Nacional de Profilaxia da raiva humana, implementada pelo Ministério da Saúde em 1973, observa-se, nas últimas décadas, uma mudança no perfil epidemiológico, na qual houve uma diminuição da incidência no número de casos de raiva urbana no Brasil (PEDROSA, 2018). As ações de vigilância e controle da raiva, em especial as campanhas caninas, mostraram-se eficazes visto que o último caso registrado de raiva humana, transmitida por mordedura de cão ocorreu em 2015, no município de Corumbá (MT) (BRASIL, 2018). No Brasil, foram registrados, na última década, 39 casos de raiva humana, na qual 51% (20 casos) foram transmitidos por quirópteros (morcegos), 33% (13 casos) por cães e gatos domésticos e 15% (6 casos) por outros animais silvestres (BRASIL, 2020).

Na análise epidemiológica, foram notificados 3 casos de raiva humana transmitidos por morcegos na região Sudeste: Rio Casca/MG no ano de 2012, Ubatuba/SP em 2018 e Angra dos Reis/RJ em 2020. No Nordeste, houve 13% (05 casos) causados por saguis-do-tufo-branco (*Callithrix jacchus*) nos municípios de Ipu e Jati (CE); e Parnaíba/PI e Pimenteiras/PI nos anos de 2010, 2012 e 2013, respectivamente, além dos casos transmitidos por morcegos. Em 2020, houve um caso de raiva humana transmitida por raposa, registrado no município de Catolé do Rocha/PB, transmissão que não ocorria desde 1993 (BRASIL, 2020).

Esses casos demonstram a importância do ciclo silvestre na manutenção do ciclo urbano. Esses animais servem como reservatórios responsáveis pela conservação do vírus rábico em ciclos endêmicos, representando uma fonte de infecção para outras espécies de animais e para o ser humano (BRASIL, 2020).

FISIOPATOLOGIA

A transmissão da doença é realizada através do contato do vírus, geralmente pela saliva, com a pele e mucosas do hospedeiro. Os casos de raiva humana, em áreas endêmicas, estão ligados a mordidas de cães e gatos infectados, sendo este o principal modo de transmissão. Além da mordedura, o vírus pode ser transmitido por arranhadura e lambadura de mucosas. Nos demais locais, está associada a mordidas de animais selvagens (BANYARD e TORDO, 2018). A profundidade em que ocorre a mordedura também é importante, uma vez que o vírus infecta placas motoras musculares (LEDESMA, 2020).

O vírus da raiva (RABV) tem a capacidade de escapar da resposta imune do hospedeiro, o que explica sua virulência. A entrada do vírus ocorre no receptor nicotínico de acetilcolina da junção neuromuscular, ocorrendo também sua adesão à célula neuronal (LEDESMA, 2020). O vírus afeta os fusos neuromusculares e o nervo do fuso. A partir do local onde ocorreu a inoculação, o vírus se dissemina pelos nervos periféricos até o sistema nervoso central (SNC), onde se replica e novamente se dissemina, agora em direção contrária, pelos nervos periféricos para os tecidos (FRANTCHEZ e MEDINA, 2018).

A propagação centrípeta do vírus tem seu início dois dias depois da sua entrada na placa motora e ocorre rapidamente. Essa propagação envolve gânglios das raízes dorsais, alcançando também tronco encefálico, interneurônios, vias córtico-espinhais e neurônios no SNC. A

propagação centrífuga, por sua vez, ocorre de maneira mais lenta, podendo demorar semanas e é mediada por neurônios dos gânglios da raiz dorsal simpáticos e viscerais, o que pode provocar dor referida em alguns órgãos. A alta carga viral que fica presente nos órgãos além do sistema nervoso, provoca a ativação e migração de células dendríticas, estimulando a produção de células T e a resposta imune adaptativa. As manifestações clínicas acompanham a progressão do vírus no organismo (LEDESMA, 2020).

Ocorre então a disseminação do vírus para vários órgãos e glândulas (como as salivares), além de sua replicação. A partir daí ele pode ser eliminado pela secreção (saliva) de pessoas e animais infectados (BRASIL, 2019).

O período de incubação do vírus em adultos é variável, com média de 45 dias. A duração desse período varia de acordo com as características da mordedura (localização, profundidade), ou da arranhadura ou lambadura, distância do ferimento e troncos nervosos e da quantidade de partículas virais inoculadas. O período de transmissibilidade nos animais domésticos (cães e gatos) começa em média de dois a cinco dias antes do surgimento dos sintomas e persiste durante toda a doença (BRASIL, 2019).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A raiva humana apresenta um período de incubação de 20 à 90 dias, evoluindo com um quadro caracterizado por distúrbios comportamentais e excitabilidade psicomotora resultando em coma e morte, na maioria dos casos (MACEDO, 2019).

Com aproximadamente 100% de letalidade, a raiva humana apresenta inicialmente um quadro clínico semelhante ao da gripe, com sintomas como mal-estar, febre ou dor de cabeça. Ocorre formigamento ou prurido no local do ferimento e em alguns dias há uma progressão desses sintomas

para sintomas cerebrais, como ansiedade, confusão mental, agitação e alucinações, além de insônia e mudança de comportamento (PEDROSA, 2018).

A apresentação clínica da raiva é dividida em pródromo e fase neurológica. Com duração de 2 a 4 dias, o pródromo se apresenta com: mal-estar geral, pequeno aumento de temperatura, anorexia, cefaleia, náuseas, dor de garganta, entorpecimento, irritabilidade, inquietude e sensação de angústia, hiperestesia e parestesia no trajeto de nervos periféricos, próximos ao local da mordedura, e alterações de comportamento. Já a fase neurológica pode se apresentar em duas formas clássicas: a fase furiosa e a fase parálitica. (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EISTEIN, 2019).

A fase furiosa apresenta sintomas como: ansiedade e hiperexcitabilidade crescentes, febre, delírios, espasmos musculares involuntários, generalizados e/ou convulsões. Quando o paciente vê ou tenta ingerir líquidos, ocorrem espasmos dos músculos da laringe, faringe e língua, devido à hidrofobia. Junto a isso, o paciente também apresenta disfagia, sialorréia intensa, aerofobia, hiperacúria e fotofobia. A fase parálitica é marcada por parestesia, dor e prurido no local da ferida, evoluindo com paralisia muscular flácida precoce. Além disso, geralmente, na fase parálitica, a sensibilidade é preservada. Febre é geralmente elevada e intermitente. Alterações cardiorrespiratórias, retenção urinária, obstipação intestinal também são observadas nessa fase. A disautonomia (bradicardia, bradiarritmia, taquicardia, taquiarritmia, hipo ou hipertensão arterial) e insuficiência respiratória são as principais causas de morte, podendo ocorrer nas duas formas (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EISTEIN, 2019).

Quando se tem um quadro clínico típico, o que ocorre em 80% dos casos, o diagnóstico não é difícil de se fazer, mas na forma parálitica o diagnóstico é mais complicado, devido a semelhança de sintomas com o de outras doenças. Por esse motivo, é muito importante descartar

outras suspeitas, realizando o diagnóstico diferencial, o quanto antes (PEDROSA, 2018).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce da infecção por vírus da raiva é de extrema importância para o paciente infectado, já que essa doença tem um prognóstico extremamente ruim, e a letalidade é de quase 100% dos infectados, com poucos históricos de sobrevivência. (LEDESMA, 2020).

Existem duas formas clínicas de apresentação da raiva, sendo elas: furiosa, também chamada de encefálica e a forma paralítica. (SHUANGSHOTI *et al.*, 2016). Quando se fala da forma clínica furiosa os sintomas típicos são hipersalivação, hidrofobia, agitação e devido a essa apresentação clínica, os pacientes que apresentam essa forma da doença dificilmente terão seu diagnóstico confundido com outras doenças. Já quando se fala da forma clínica paralítica, devido ao quadro ocorrer com fraqueza muscular e paralisia, muitas vezes o paciente recebe erroneamente o diagnóstico de encefalite viral de outra etiologia, sendo assim postergado o tratamento para raiva (LEDESMA, 2020).

A história epidemiológica compatível (agressão por animais), associada aos achados clínicos, compõe a base da suspeição diagnóstica. O diagnóstico *ante-mortem* em pacientes suspeitos de raiva humana pode ser realizado pelo método de imunofluorescência direta (IFD) em impressão de córnea, raspado de mucosa lingual ou por biópsia de pele da região cervical (tecido bulbar de folículos pilosos). É necessário se atentar que um teste negativo não exclui a possibilidade da doença, isso porque é preciso sempre analisar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais (BRASIL, 2018).

Para cada laboratório de referência devem-se enviar 2 amostras de matérias diferentes. Através de IFD é possível analisar a biópsia do folículo

piloso, enquanto o RT-PCR analisa a saliva do paciente suspeito de estar infectado pela doença. Testes moleculares para detecção de antígeno viral ou RNA viral (RT PCR), em folículo piloso, apresentam melhor sensibilidade quando comparada com a pesquisa viral na saliva (LEDESMA, 2020). A técnica de IFD é na atualidade o teste mais sensível, específico e rápido, e acabou substituindo outros métodos de coloração (LIMA, 2017).

O diagnóstico de raiva é feito, em uma frequência maior, através do uso de material *post-mortem*, como evidências histopatológicas de meningoencefalite por raiva no tecido cerebral e nas meninges incluem: infiltração mononuclear, manguito perivascular de linfócitos ou células polimorfonucleares, focos linfocitários, nódulos de Babes consistindo de células da Glia e corpúsculos de Negri (CDC, 2019).

TRATAMENTO

O tratamento da raiva clínica constitui-se em suporte médico em unidade de terapia intensiva, usando uma abordagem multifacetada que engloba cuidados de suporte, sedação pesada, anticonvulsivantes, antivirais e analgésicos. O protocolo de Milwaukee, que foi desenvolvido recentemente, acrescentou a indução do coma terapêutico às medidas de tratamento de suporte e antivirais. Apesar disso, seu uso tem mostrado resultados inconsistentes (NIGG e WALKER, 2009).

O 1º relato de tratamento de raiva humana em paciente que não recebeu vacina ou soro antirrábico e evoluiu para cura, foi registrado nos Estados Unidos, no ano de 2004. A descrição completa e com detalhes mais aprofundados da terapêutica utilizada nesse paciente se encontra publicada no protocolo de Milwaukee (BRASIL, 2019).

Em 2008, no Brasil, um paciente do estado de Pernambuco foi confirmado com o vírus da raiva. Após a investigação, ficou claro que o caso estava ligado à mordida de morcego hematófago. Depois de o diagnóstico laboratorial ser confirmado, o protocolo de Milwaukee foi iniciado, porém adaptado à realidade brasileira, que recebeu o nome de protocolo de Recife, sendo o primeiro registro de cura de raiva humana no país. No ano de 2017, um adolescente com histórico de espoliação de morcego hematófago que morava na área ribeirinha, no estado de Amazonas, recebeu diagnóstico laboratorial para raiva, sendo confirmado o segundo caso de cura com sequelas neurológicas (BRASIL, 2019).

O protocolo de Recife, que consiste na indução de coma, uso de antivirais e reposição de enzimas, além da estabilização dos sinais vitais do paciente, deve ser utilizado frente a casos confirmados da doença. Sua utilização deve ser orientada diretamente pela equipe da Secretaria de Vigilância em Saúde. É importante salientar que o tratamento deve ser aplicado o mais antecipado possível (BRASIL, 2019). Além disso, vale ressaltar que apesar da raiva não ser tratável, devem ser feitas todas as tentativas para se alcançar um rápido diagnóstico (HATZ *et al.*, 2012).

Embora as vacinas baseadas em vírus vivo atenuado representem a abordagem mais propícia para a prevenção e tratamento da raiva, algumas outras modalidades novas foram também investigadas por seu papel potencial no tratamento da raiva, como a vacina de proteína e peptídeo, vacina baseada em ácido nucleico, interferência de RNA (RNAi), em conjunto com agentes de aumento da permeabilidade, como proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1). Além disso, outra abordagem promissora é um anticorpo bi-específico (BsAb) com um braço direcionado a um receptor comprometido na via de transcitose mediada por receptor do cérebro, ao mesmo tempo que o outro braço tem como alvo a proteína G de RABV, possibilitando assim, potencialmente, o eficiente transporte de anticorpos por intermédio

do BBB, com a finalidade de limpar o genoma do vírus da raiva (RABV) do sistema nervoso central (ZHU e GUO, 2016).

PREVENÇÃO

O controle da raiva humana depende de múltiplas medidas de saúde e de educação, envolvendo ações coletivas e individuais, incluindo a profilaxia pré e pós-exposição para humanos, vacinação, além da vigilância epidemiológica adequada e efetiva (LIDIANE *et al.*, 2012).

Profilaxia pré-exposição

A profilaxia pré-exposição é um tratamento preventivo, aplicando a vacina antirrábica (vacina de células diploides humana ou a Fuenzalida-Palácios modificada). É apropriado para pessoas que não tiveram contato com o vírus da raiva, porém que pertencem a grupos com risco maior de contato com esse vírus, como por exemplo: professores, alunos, médicos veterinários, profissionais que trabalham com animais potencialmente infectados com o vírus da raiva e profissionais de laboratório. Vale ressaltar que a população também pode estar sujeita à exposição em meio às suas atividades do dia a dia e de lazer (HATZ *et al.*, 2012; ZHU e GUO, 2016).

O tratamento inclui três doses de vacina, sendo aplicadas nos dias 0, 7 e 28. Os anticorpos circulantes devem ser testados a contar do 14º dia após a última dose do esquema vacinal. Recomenda-se uma dose de reforço quando a titulação se encontrar em níveis inferiores a 0,5 UI/mL. Além disso, duas doses serão aplicadas nos casos de reexposição ao vírus rábico, sendo nos dias 0 e 3, com exceção dos enfermos que finalizaram o esquema de vacinação em um intervalo menor que 90 dias (BRASIL, 2019; PERMPALUNG *et al.*, 2013).

É de suma importância ressaltar que a vacinação pré-exposição não tira a necessidade de terapia adicional depois de uma exposição à raiva, porém torna mais simples a profilaxia pós exposição, eliminando a necessidade de imunoglobulina humana contra a raiva (HRIG), tornando menor o número de doses de vacina necessárias (ZHU e GUO, 2016; LIDIANE *et al.*, 2012).

Profilaxia pós exposição

A profilaxia pós-exposição é o tratamento indicado para pessoas que foram mordidas ou arranhadas por um mamífero. O tratamento inclui a aplicação da vacina antirrábica e de imunoglobulina antirrábica humana ou do soro antirrábico. Os procedimentos da profilaxia pós exposição tem o objetivo de impedir que o vírus rábico chegue até as terminações nervosas que estão em contato com a ferida, por intermédio da estimulação da resposta imunológica do indivíduo e da eliminação das partículas virais do ferimento. Desta maneira, o processo de adoecimento é impedido (MURRAY *et al.*, 2017; NIGG e WALKER, 2009).

Vale destacar que após o indivíduo ser mordido ou arranhado pelo animal, o correto a se fazer é limpar o ferimento com água e sabão, podendo usar soro antirrábico ao redor da ferida. Caso a mordedura do animal for na região das mãos, pescoço, face ou nas lesões profundas e extensas, o indivíduo deve receber antimicrobianos profiláticos pelo risco de outra infecção (BRASIL, 2019).

A profilaxia pós-exposição consiste na aplicação de uma dose de imunoglobulina humana contra raiva (HRIG) e quatro doses de

vacina contra a raiva ao longo de 14 dias, com exceção dos pacientes imunocomprometidos, que devem receber um total de 5 doses de vacina no decorrer de 28 dias. Em pacientes que não foram vacinados, tanto a HRIG quanto a vacina devem ser aplicadas o mais rápido possível após a exposição (BRASIL, 2019; SINGH *et al.*, 2017).

Se a HRIG não foi aplicada no início da vacinação, tem até 7 dias após a administração da primeira dose da vacina para ser aplicada. Depois do sétimo dia após o início da vacinação, a HRIG não é indicada pois acredita-se que uma resposta vacinal já aconteceu. Além disso, a HRIG não deve ser administrada a pessoas que possuem deficiência de imunoglobulina A (IgA), visto que quantidades pequenas de IgA podem estar presentes no HRIG e podem provocar uma grave reação alérgica. É de suma importância ressaltar que o músculo deltóide é o único local aceitável de vacinação para crianças mais velhas e adultos e que a vacina nunca deve ser administrada na região do glúteo. Para crianças pequenas, pode ser usado o aspecto anterolateral. A dose de HRIG é de 20U/kg, IM, ao redor da ferida, se possível. Em pacientes vacinados antecipadamente, a recomendação é de não aplicar a HRIG, porém revacinar com 2 doses no dia 0 e no dia 3 (BRASIL, 2019; ZHU e GUO, 2016).

Outrossim, vale destacar que quando uma pessoa com histórico de hipersensibilidade grave à vacina contra a raiva deve ser revacinada, podem ser administrados anti-histamínicos. É importante que a adrenalina esteja prontamente disponível para neutralizar as reações anafiláticas, e o indivíduo deve ser observado com muita cautela imediatamente após a vacinação (LIDIANE *et al.*, 2012; ZHU e GUO, 2016).

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO IL *et al.* Análise epidemiológica dos atendimentos da profilaxia antirrábica humana associados a acidentes com gatos. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2020; 72 (3): 814-822.
- BANYARD AC; TORDO N. Rabies pathogenesis and immunology. Revue scientifique et technique, 2018; 37 (2): 323-330.
- BENAVIDES JA *et al.* Using surveillance of animal bite patients to decipher potential risks of rabies exposure from domestic animals and wildlife in Brazil. Frontiers in Public Health, 2020; 8.
- BRASIL. Guia de Vigilância em saúde. 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/25/guia-vigilancia-saude-volume-unico-3ed.pdf>. Acessado em: 03 de fevereiro de 2021.
- CDC - Diagnosis: Histologic Examination - Rabies. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/rabies/diagnosis/histologic.html>>. Acessado em: 10 fev. 2021.
- CDC. Rabies | CDC. Disponível em:<<https://www.cdc.gov/rabies/index.html>>. Acessado em: 10 fev. 2021
- FRANTCHEZ V, MEDINA J. Rabia: 99,9% mortal, 100% prevenível. Rev Méd Urug, 2018; 34 (3): 164-171.
- HATZ CF *et al.* Rabies: relevance, prevention, and management in travel medicine. Infectious Disease Clinics of North America, 2012; 26 (3):739-753.
- HOSPITAL ALBERT EINSTEIN. Profilaxia de raiva humana. 1 jun 2019. Disponível em: <<https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Paginas/Doencas-Epidemicas.aspx>>. Acessado em: 12 fev 2021.
- LEDESMA LA. Casos de raiva humana notificados no Brasil entre 2001 e 2018: da epidemiologia ao protocolo terapêutico. Dissertação (Medicina Tropical) - Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020.
- LIDIANE E *et al.* Protocolo para Tratamento de Raiva Humana no Brasil (Comentado). Farmacologia Clínica: 71; 2012.
- LIMA FS. Diagnóstico laboratorial de raiva no Distrito Federal. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade de Brasília, 2017.
- MACEDO AC, VIDAL SV. Novas indicações para profilaxia da Raiva Humana: como proceder? Rev. de Medicina de Família e Saúde Mental, 2019; 1 (2).
- BRASIL. Raiva: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção, 2020. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/raiva>>. Acessado em: 10 fev. 2021.
- MURRAY PR *et al.* Microbiologia médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
- NIGG AJ; WALKER PL. Overview, prevention, and treatment of rabies. Pharmacotherapy. 2009; 29 (10):1182-1195.
- PEDROSA FG *et al.* Panorama da Raiva Humana no Brasil. Revista UNILUS Ensino e Pesquisa, 2018; 15 (39).
- PERMPALUNG N *et al.* Trend of human rabies prophylaxis in developing countries: toward optimal rabies immunization. Vaccine, 2013; 31 (38): 4079-4083.

ROCCA MP. Desenvolvimento de uma nova vacina veterinária de subunidade contra raiva. Tese (Doenças Tropicais) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, 2020.

RUPPRECHT C. Lyssaviruses and rabies: current conundrums, concerns, contradictions and controversies. F100 Research, 2017.

SHUANGSHOTI S *et al.* Intracellular Spread of Rabies Virus Is Reduced in the Paralytic Form of Canine Rabies Compared to the Furious Form. PLoS neglected tropical diseases, 2016; 10 (6): e0004748.

SINGH R *et al.* Rabies - epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. Vet. Q., 2017; 37 (1):212-251.

VARGAS A *et al.* Raiva humana no Brasil: estudo descritivo, 2000-2017. Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, 2019; 28 (2): e2018275.

ZHU S; GUO C. Rabies Control and Treatment: From Prophylaxis to Strategies with Curative Potential. Viruses, 2016; 8 (11): 279.

Capítulo 27

Teníase

Jacob Henrique da Silva Klippel^{1*}

Aline Aredes Matos²

Ana Paula Peixoto do Nascimento³

Beatriz Moura Araujo⁴

Giovana Cordeiro de Moraes⁵

Thales Miranda Sales⁵

¹ Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória -ES.

² Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO), Ipatinga-MG.

³ Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC), Ubá-MG.

⁴ Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC PORTO), Porto Nacional-TO.

⁵ Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto-MG.



INTRODUÇÃO

Os cestoides mais frequentemente encontrados parasitando os humanos pertencem à família Taeniidae, na qual são destacadas *Taenia solium* e *Taenia Saginata*. Essas espécies, popularmente conhecidas como solitárias, são responsáveis pela transmissão da Teníase, que pode ser caracterizada pela presença dos formatos adultos de *Taenia solium* ou *Taenia saginata* no intestino delgado do indivíduo humano, causada pela ingestão de carne de boi ou de porco mal cozida que contém as larvas (SILVA e TAKAYANAGUI, 2016).

A sintomatologia clínica da Teníase é bastante variável e as infestações são majoritariamente assintomáticas. Na maioria dos casos, o paciente percebe alguma alteração quando da observação da liberação das proglotes, fato este que pode ocorrer vários meses após a infestação. Dores abdominais, náuseas, debilidade, perda de peso, flatulência, diarreia ou constipação raramente estão presentes. Entretanto, a doença não deve ser negligenciada, pois podem causar complicações como obstrução do apêndice, colédoco e do ducto pancreático (GANC *et al.*, 2019; MARQUES *et al.*, 2019).

Apesar dos avanços no diagnóstico, a prevalência de teníase ainda é subestimada e alguns fatores ainda dificultam os diagnósticos humano e animal. A pesquisa do parasito em seres humanos pode ser dificultada pela utilização de métodos inadequados, pelos altos valores dos diagnósticos sorológicos e por imagem ou pela indisponibilidade dessas técnicas em algumas localidades (NEVES, 2016).

Segundo Neves (2016), estima-se que 80 milhões de pessoas no mundo são parasitadas pela *T. saginata* e 3 milhões pela *T. solium*. Acredita-se que existam cerca de 80 milhões de pessoas parasitadas por *T. saginata* no mundo, dos quais 32 milhões na África, 11 milhões na Ásia (excluindo a Rússia), 2 milhões na América do Sul e 1 milhão na América do Norte, evidenciando que as teníases são encontradas com maior frequência em países

cujas populações apresentam hábitos de higiene precários e deficientes sistemas de saneamento básico (COSTA *et al.*, 2012; RIBEIRO *et al.*, 2012; GANC *et al.*, 2019).

A teníase está demarcada geograficamente dentro daqueles países que tem como denominador comum a pobreza e a falta de educação e de infraestrutura sanitárias adequadas (GONZALEZ *et al.*, 2016). Segundo Silva e Takayanagui (2016), no Brasil, os dados referentes à prevalência do complexo são imprecisos, escassos e geralmente representam trabalhos pontuais de profissionais de saúde. Estima-se que, no país, a quantidade de pessoas que hospedam a *T. saginata* é de 400 mil, porém, não se sabe ao certo o número de pacientes parasitados pela *T. solium*. Apesar de ser considerada endêmica no país, não é uma doença de notificação compulsória. Entretanto, os casos diagnosticados de teníase devem ser informados aos serviços de saúde, visando mapear as áreas afetadas, para que se possa adotar medidas sanitárias adequadas.

EPIDEMIOLOGIA

A *Taenia solium* e a *T. saginata* são os parasitas responsáveis pela clínica da teníase e possuem ampla distribuição, sendo encontradas principalmente em regiões onde há grande criação e ingestão de carne bovina e/ou suína. Estima-se que, no mundo, haja mais de 80 milhões de pessoas infectadas por *T. saginata* e até 3 milhões por *T. solium* (TOLEDO *et al.*, 2018; BELEGANTE e TAKIZAWA, 2014).

No Brasil, esta parasitose é considerada uma doença endêmica e os casos são, principalmente, pela infecção por *T. Saginata*. A maior parte dos relatos no território brasileiro é proveniente de matadouros frigoríficos e os principais relatos são de estados como: Rio de Janeiro, Minas Gerais, Paraná, São Paulo, Rio Grande do Sul e Rondônia (TOLEDO *et al.*, 2018; BELEGANTE e

TAKIZAWA, 2014). No estado de Minas Gerais, a teníase foi registrada com prevalência de 0,2% (185/100.144), obtida por meio de inquérito epidemiológico em população humana do Triângulo Mineiro, de acordo com um estudo realizado em 2005 (MAGALHÃES *et al.* 2017).

Os casos de teníase não são considerados de notificação compulsória, entretanto, casos diagnosticados devem ser informados aos serviços de saúde para que possa ser realizado mapeamento das áreas mais afetadas e adotado as medidas sanitárias necessárias para seu controle (BRASIL, 2010).

Quanto aos fatores de risco envolvidos na transmissão da doença, destacam-se: água contaminada e o livre acesso do animal a rios, lagos e canais; o consumo de carne crua e a utilização de terras agrícolas para atividades de lazer ou turismo. A ingestão de carne crua ou mal cozida contendo cisticercos viáveis é a principal fonte de transmissão da teníase ao hospedeiro definitivo (MAGALHÃES *et al.* 2017).

FISIOPATOLOGIA

O parasito possui como hospedeiros intermediários os suínos e bovinos, sendo que os agentes etiológicos variam para cada um desses: a *Taenia solium* e a *Taenia saginata*, respectivamente (BRASIL, 2010). Esses animais se infectam ao ingerirem ovos das tênias e, em seu trato digestivo, o suco gástrico auxilia na eclosão das oncosferas, permitindo a perfuração da mucosa intestinal e, dessa forma, seu trânsito pela corrente sanguínea. Elas ganham o tecido conjuntivo do corpo e, posteriormente, se implantam principalmente nos músculos esquelético e cardíaco do hospedeiro para se desenvolverem na fase larval cisticercos (SILVA e TAKAYANAGUI, 2016).

O homem é o hospedeiro definitivo na teníase, sendo infectado ao se alimentar da carne de boi ou

porco com cisticercos, quando essa está crua ou mal cozida (ZEIBIG, 2014). No intestino humano, os cisticercos sofrem ação dos sais biliares e desinvaginam suas ventosas para se fixarem à mucosa do jejuno. Por volta de três meses após o contato com o patógeno, o helminto já possui mais de dois metros de comprimento e o indivíduo começa a eliminar as primeiras proglotes grávidas. Essas estruturas, por sua vez, são as responsáveis por contaminar o ambiente, em áreas com baixa infraestrutura de saneamento básico, e por darem continuidade ao ciclo biológico da teníase, ao liberarem, no meio, os ovos que podem ser ingeridos pelos animais (REY, 2008).

O termo “solitária”, como é conhecida a tênia popularmente, indica que o hospedeiro seria infectado por apenas um verme. Na prática, pode-se observar indivíduos infectados com mais de um parasito, que frequentemente, são da mesma espécie (SILVA e TAKAYANAGUI, 2016). Porém, tal fato se torna dificultado ao passo que o primeiro helminto abrigado no intestino humano prejudica a fixação e progresso de novas tênias pela ativação do sistema imune (REY, 2008). Além disso, em casos de extensa duração da infecção, as toxinas secretadas para fixação do escólex (cabeça) podem destruir o epitélio da mucosa. Dessa forma, a própria *T. solium* ou *T. saginata* entra em competição com o homem hospedeiro para garantir seu suprimento nutricional (SILVA e TAKAYANAGUI, 2016). Essa absorção é realizada pela superfície tegumentar desses cestóides que, mediante contato, também pode inativar enzimas, como tripsina e quimotripsina (REY, 2008).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos casos de teníase é oligossintomática (BRASIL, 2010), sendo que muitas manifestações são assintomáticas até que ocorra incômodo pela eliminação de segmentos de vermes pelo ânus, o que pode ocorrer vários meses

após a infestação (GANC *et al.*, 2009; MARQUES *et al.*, 2009).

A sintomatologia clínica da teníase varia de acordo com a idade e a higidez orgânica do hospedeiro, e pode incluir irritabilidade, insônia, anorexia ou apetite exagerado, perda de peso, dor abdominal, distúrbios digestivos, náuseas, vômitos, perturbações nervosas e fraqueza muscular (GANC *et al.*, 2009; MARQUES *et al.*, 2009).

Segundo Fortes (2004), quando o portador da teníase é um indivíduo sadio e forte, não há sinais clínicos aparentes, exceto a presença de proglotes grávidas junto às fezes. Porém, se a infecção ocorrer em pessoas debilitadas ou em crianças, a sintomatologia é mais evidente, incluindo perturbações digestivas, vômito, náusea, perda de peso, apetite exacerbado ou anorexia e diarreia alternada com constipação. Em alguns casos, essa infecção também pode causar retardo no crescimento e desenvolvimento das crianças e baixa produtividade no adulto. Além disso, constituem possíveis complicações dessa infecção, a obstrução do apêndice, colédoco e ducto pancreático (BRASIL, 2010).

Excepcionalmente, seu prognóstico envolve complicações cirúrgicas, resultante do tamanho do verme ou de sua penetração em estruturas como apêndice, colédoco e ducto pancreático (BRASIL, 2020).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico dessa infecção é feito pelo próprio paciente, pela observação de proglótides em suas fezes ou roupas íntimas, enquanto o diagnóstico laboratorial ocorre por meio de métodos coproparasitológicos (FORTES, 2004). Segundo Allan *et al.* (2005), coprologia para *Taenia* inclui exame macroscópico para detecção de proglótides e microscópico, para detecção de ovos.

Apesar do diagnóstico tradicional da teníase dependente da microscopia direta dos ovos desses parasitas, ser relativamente fácil de ser implementado em locais com recursos limitados, sua sensibilidade é baixa devido à natureza intermitente da eliminação dos ovos por esse parasita (OKELLO e THOMAS, 2017). Além disso, a diferenciação entre *Taenia saginata* e *Taenia solium* por meio da análise dos ovos expelidos não é possível, devido à semelhança destes sob a luz do microscópio, sendo necessária para essa diferenciação, a análise de proglotes expelidas por esses vermes (ALLAN e CRAIG, 2006).

A identificação morfológica através do exame do escólex ou proglótides maduras é o procedimento laboratorial mais comum para diferenciar as espécies de *Taenia*, porém esse tipo de identificação é muito limitado, pois o escólex raramente está disponível, a coloração das proglótides é trabalhosa e as partes dos vermes podem apresentar algumas anormalidades ou estarem danificadas, dificultando a diferenciação (ALLAN *et al.*, 2005).

Visando a melhora da detecção de casos de *Taenia*, uma série de ensaios imuno diagnósticos em amostras de fezes e soro têm sido desenvolvidos, resultando em melhorias na sensibilidade e especificidade das abordagens diagnósticas (ALLAN *et al.*, 2003). Copro-Ag ELISA tem tido sucesso, demonstrado em uma variedade de situações para detectar portadores de *Taenia spp.* Nesse sentido, foi demonstrado em um trabalho de campo no México, uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 99,2% desse teste em comparação com uma sensibilidade de 38% com o exame realizado ao microscópio (ALLAN *et al.*, 1996).

Porém, segundo Allan *et al.* (1990), uma limitação do teste copro-Ag ELISA disponível atualmente consiste no fato de que ele não é espécie-específico, o que não torna possível a diferenciação entre *T. solium* e *T. saginata*. Além disso, Praet *et al.* (2013), relatam que reações

cruzadas têm sido reportadas com outros parasitas gastrointestinais, incluindo *Ascaris lumbricoides*.

O teste sorológico também está disponível para diagnóstico de portadores de *Taenia spp* adulta. Ensaio de imunoblot para detecção de anticorpos contra antígenos de *T. solium*, apresenta uma sensibilidade e especificidade de 95% e 100%, respectivamente, quando usado para analisar o soro de pacientes com o status de infecção conhecido, incluindo soro de pacientes com *T. saginata* e infecção por *Echinococcus* (WILKINS *et al.*, 1999).

Por fim, segundo Maytaet *al.* (2008), o diagnóstico baseado em DNA tem sido trabalhado para realizar um diagnóstico espécie-específico. Um ensaio de PCR baseado na sequência genética de uma proteína de *T. solium* alcançou 100% de especificidade e 97 a 100% de sensibilidade para este fim. Com exceção da microscopia, as técnicas para diagnóstico da teníase humana, como as atuais técnicas copro-PCR e copro-Ag-ELISA não comerciais, requerem instalações laboratoriais e são dispendiosas. Em contraste com a técnica de PCR, a maioria de copro-Ag-ELISA são gênero e não espécie-específicas e têm reação cruzada com *T. saginata* (WHO, 2015).

TRATAMENTO

Indivíduos os quais necessitem de tratamento para a teníase, no Brasil, o Ministério da Saúde indica o uso de alguns anti-helmínticos como Mebendazol na dose de 200 mg, por via oral, 2 vezes ao dia, durante 3 dias. Além disso, outra medicação utilizada é a Niclosamida ou Clorossalicilamida, a qual o adulto e criança com 8 anos ou mais, recebem a dose de 2 g e em crianças de 2 a 8 anos, é realizada a dose de 1 g, ambas por via oral, 2 vezes ao dia. O anti-helmíntico Praziquantel também pode ser administrado por via oral, na dose de 5 a 10mg/kg, porém essa medicação será em dose única. Por último, tem-se

o Albendazol na dose de 400mg/dia, durante 3 dias (BRASIL, 2010).

PREVENÇÃO

O Ministério da Saúde sugere sete formas de prevenir esta parasitose. São elas: trabalho educativo para a população, bloqueio de foco do complexo teníase/cisticercose, inspeção sanitária da carne, fiscalização de produtos de origem vegetal, cuidados na suinocultura, isolamento e, por fim, a desinfecção concorrente (BRASIL, 2010).

A educação sanitária voltada para a população é primordial, pois princípios básicos de higiene e conhecimento de como é possível contaminar-se deve ser assimilado, portanto, a conscientização é uma das ferramentas mais eficientes. O bloqueio de foco do complexo Teníase/Cisticercose estabeleceu que uma residência na qual exista um morador com sorologia positiva para a cisticercose, teníase, expelindo proglotes, possuindo sintomas neurológicos que indiquem cisticercose ou animais com cisticercose, após serem identificados, o tratamento será iniciado, ocorrendo também para aqueles que tenham tido contato de risco. Para a inspeção sanitária da carne, estabeleceu-se evitar que consumo de carne contaminada ocorra através de sua venda sem que haja averiguação, orientando aqueles que produzem o alimento acerca do aproveitamento da carcaça, para, assim, evitar danos econômicos, além de oferecer maior segurança ao consumidor (BRASIL, 2010).

Em relação à fiscalização de produtos de origem vegetal, é indispensável fiscalizar a proveniência da água para a irrigação de hortas e pomares as quais podem advir de fontes contaminadas por esgotos ou outro tipo de contaminação. Acerca dos cuidados na suinocultura, preza-se apenas que o suíno não deve ter acesso às fezes, e para o isolamento, não existem motivos que aqueles que já estão

contaminados pela cisticercose e/ou portadores da teníase mantenham-se em isolamento, mas o que é indubitável é que evitem sua propagação para as pessoas próximas. A desinfecção concorrente não é necessária, contudo, é importante o controle ambiental através do saneamento básico e medidas básicas de higiene como lavar as mãos após a evacuação (BRASIL, 2010).

Segundo Ribeiro *et al.* (2012), em seu estudo, concluem que as condições econômicas, sociais, culturais e políticas de cada localidade são primordiais ao que concerne o controle desta afecção, possuindo como principal instrumento de defesa, a educação sanitária.

REFERÊNCIAS

- ALLAN JC *et al.* Chapter 2: Clinical cysticer-cosis: diagnosis and treatment. In: Murrell KD (ed). WHO/FAO/OIE Guidelines for the Surveillance, Prevention and Control of Taeniosis/Cysticercosis. World Organisation for Animal Health (OIE), World Health Organization (WHO) and Food and Agriculture Organization (FAO): Geneva, 2005.
- ALLAN JC e CRAIG PS. Coproantigens in taeniosis and echinococcosis. *Parasitology International*, 2006; 55 (1):75–80.
- ALLAN JC *et al.* Field trial of the coproantigen-based diagnosis of *Taeniasolium* taeniosis by enzyme-linked immunosorbent assay. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1996; 54 (4): 352–356.
- ALLAN JC *et al.* Immunodiagnosis of taeniosis by coproantigen detection. *Parasitology*, 1990; 101 (03): 473–477.
- ALLAN JC *et al.* Immunodiagnostic tools for taeniosis. *Acta Tropica*, 2003; 87 (1): 87–93.
- BELEGANTE KG; TAKIZAWA MG. Levantamento epidemiológico de teníase e cisticercose dos municípios de abrangência da 10a regional de saúde. *Revista Thêma et Scientia*, 2014; 4 (2): 179-183.
- BRASIL. 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.
- BRASIL. Guia de Vigilância Epidemiológica. Fundação Nacional da Saúde. 5a edição. Vol II. Brasília: FUNASA, 2002, 399p.
- COSTA RFR *et al.* Caracterização das lesões por *Cysticercus bovis*, na inspeção *post mortem* de bovinos, pelos exames macroscópico, histopatológico e pela reação em cadeia da polimerase (PCR). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2012; 32 (6): 1-8.
- FORTES E. *Parasitologia Veterinária*. 4. ed. São Paulo: Ícone, 2004.
- GANC AJ *et al.* A carne suína e suas implicações no complexo teníase-cisticercose. Disponível em: <http://www.abcs.org.br/portal/mun_car/medico/artigos/4.pdf>. Acessado em: 19 jul. 2009.
- GONZALES I *et al.* Pathogenesis of *Taenia solium* taeniosis and cysticercosis. *Parasite Immunology*, 2016; 38: 136-146.
- MAGALHÃES FC *et al.* Diagnóstico e fatores de risco do complexo teníase-cisticercose bovina no município de Salinas, Minas Gerais. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2017; 37 (3): 205-209.
- MARQUES SMT *et al.* Complexo Teníase/Cisticercose: uma parasitose emergente. 2008. Disponível em: <<http://www.sovergs.com.br/conbravet2008/anais/cd/resumos/R1048-2.pdf>>. Acessado em: 17 nov. 2009.
- MAYTA H *et al.* Nested PCR for specific diagnosis of *Taenia solium* taeniosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2008; 46 (1): 286–289.
- NEVES DP. *Parasitologia humana*. 13. ed. São. Paulo: Editora Atheneu, 2016.
- OKELLO AL; THOMAS LF. Human taeniosis: current insights into prevention and management strategies in endemic countries. *Risk Management and Healthcare Policy*, 2017; 10:107-116.

- PRAET N *et al.* Bayesian modelling to estimate the test characteristics of coprology, coproantigen ELISA and a novel real-time PCR for the diagnosis of taeniasis. *Tropical Medicine & International Health*, 2013; 18 (5): 608–614.
- REY L. *Parasitologia*. 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008.
- RIBEIRO NAS *et al.* O Complexo Teníase Humana-Cisticercose: ainda um sério problema de saúde pública. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, 2012; 10 (1): 20–25.
- SILVA AVM; TAKAYANAGUI OM. Teníase e Cisticercose. In: NEVES. *Parasitologia humana*. São Paulo: Editora Atheneu, 2016. p. 261-271.
- TOLEDO RCC *et al.* Complexo Teníase/Cisticercose: uma revisão. *Higiene Alimentar*, 2018; 32 (282/283): 30-35.
- WILKINS PP *et al.* Development of a sero-logic assay to detect *Taenia solium* taeniasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999; 60 (2): 199.
- WHO. World Health Organization. (2016). *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis diagnostic tools: report of a stakeholder meeting, Geneva, 17-18 December 2015.
- ZEIBIG EA. *Parasitologia Clínica: uma abordagem clínica–laboratorial*. 2 ed. St. Louis. Elsevier, 2014.

Capítulo 28

Toxoplasmose

Deivid Ribeiro do Amaral^{1*}

Isabella Reis de Sá²

Josiane Bueno Gress³

Luiza Orth⁴

Marina Lira⁴

Mônica Isaura Corrêa²

¹ Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME/FUNJOB), Barbacena-MG.

² Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga-MG.

³ Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Araranguá-SC.

⁴ Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG), Cascavel-PR.

*E-mail: deivid.amaral98@hotmail.com



INTRODUÇÃO

A toxoplasmose, zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, é disseminada mundialmente e estima-se que, em alguns países, cerca de 80% da população é sorologicamente positiva para o protozoário, variando de acordo com a abundância de felídeos e com as condições climáticas da região analisada (NEVES, 2016).

Seu estudo surgiu em 1908, quando foi encontrado o parasita em roedores na Tunísia e, nesse mesmo ano, em coelhos mortos em laboratório no Brasil. Em 1909, foi criado o gênero *Toxoplasma* e a espécie *T. gondii*, porém somente algumas décadas depois o parasita tornou-se objeto de pesquisa, tendo conhecimento da sua forma de disseminação somente em 1937 e o desenvolvimento de uma sorologia em 1948, conhecido como reação de Sabin e Feldman (NEVES, 2016).

O *T. gondii* é largamente disseminado na natureza devido à sua capacidade de infectar diversos mamíferos e aves, sendo que seu hospedeiro definitivo são os felídeos. Sua prevalência no Brasil é destacada sobre outros países devido à diversidade genética já existente do parasita, à existência de oito espécies de felídeos selvagens na floresta Amazônica e à condição climática, que, por ser um território quente e úmido com um bom escoamento de água pluvial, favorece a sobrevivência do oocisto e permite que seja propagado a longas distâncias (GALAL *et al.*, 2019).

A infecção apresenta sintomatologia variada, com quadros assintomáticos ou graves quando se trata das formas congênitas, por transmissão vertical ou de indivíduos imunodeficientes (portadores de HIV, pacientes em processo de quimioterapia e os receptores de transplante de órgãos) (GALAL *et al.*, 2019).

EPIDEMIOLOGIA

O protozoário *Toxoplasma gondii* é o agente causador de uma das parasitoses mais predominantes globalmente. Apesar de ter maiores registros em regiões quentes e úmidas, ele não pode ser restringido a essas características, pois já foi detectado em inúmeras populações de diferentes regiões e raças. Percebe-se que em países como o Brasil, os quais estão em desenvolvimento, tem-se se uma maior ocorrência e esse fato pode ser justificado por alguns quesitos, como condições climáticas benéficas ao agente causador, falta de saneamento básico, hospedeiros intermediários com condição de vida livre e também devido à escassez de leis que responsabilizam os proprietários quanto aos cuidados com os animais. Apesar de existirem muitos trabalhos epidemiológicos e investigações com o intuito de monitorar a parasitose, a toxoplasmose no Brasil é um problema considerável e é definida como uma enfermidade negligenciada (SALOMÃO, 2017; STRITAL, 2016).

O clima é um importante fator para a disseminação da infecção causada pela toxoplasmose, sendo que as causas para essa variação ainda não são conhecidas. O fato de a infecção ser mais prevalente em regiões quentes e úmidas, provavelmente deve-se ao oocisto conseguir sobreviver e se desenvolver nesse tipo de ambiente. Além disso, é necessário considerar os diferentes hábitos culturais que existem espalhados pelo mundo, pois possuem destaque em relação à transmissão (JONES e DUBEY, 2014).

Acredita-se que em torno de 25% a 30% da população esteja infectada com o *Toxoplasma gondii*, sendo que a estimativa é de que um terço da população seja acometida. Nos imunocompetentes, essa doença pode ser fatal. A prevalência da doença entre os países varia em grandes proporções, sendo que as mais baixas foram observadas na América do Norte, no Sudeste Asiático, no norte da Europa e nos países africanos da região do Deserto do

Saara, as de média prevalência em países do sul e da região central da Europa, e as maiores, na América do Sul e nos países tropicais da África (SALOMÃO, 2017).

FISIOPATOLOGIA

Por ter um ciclo de vida heteróxico, o *Toxoplasma gondii* pode acometer uma gama de espécies animais e torná-los seu hospedeiro intermediário, como os mamíferos (especialmente carneiro, cabra e porco, além do próprio ser humano) e aves, ao mesmo tempo em que têm como hospedeiro definitivo o gato e outras espécies de felinos (MINEO e VITOR, 2016).

Uma vez considerado um parasita intracelular obrigatório, o *T. gondii* é capaz de atingir múltiplas células nucleadas do hospedeiro de acordo com a fase evolutiva do ciclo de vida que se encontra – enquanto a forma sexuada se localiza em células epiteliais intestinais de felídeos, a forma assexuada pode se disseminar pelo organismo do hospedeiro intermediário e, por fim, a forma resistente é eliminada no ambiente externo por meio das fezes (MINEO e VITOR, 2016).

Pode-se inferir que o parasita apresenta três morfologias durante seu ciclo biológico: bradizoíto, correspondente à forma manifestada nas células durante o período de infecção crônica e recebe esse nome em virtude de seu lento metabolismo dentro do cisto tecidual; taquizoíto, identificado durante a fase aguda da infecção em várias células e líquidos orgânicos, e é assim denominado devido a sua rápida reprodução; e oocistos, a apresentação morfológica de resistência produzida nas células epiteliais intestinais de felinos e que são, posteriormente, eliminados ao meio externo juntamente com as fezes, para subsequente esporulação (MINEO e VITOR, 2016).

A fase sexuada do ciclo de vida do *T. gondii* inicia-se com a ingestão de cistos teciduais pelos

felinos – sabidamente carnívoros – e consequente formação, em seu epitélio intestinal, de microgamontes e macrogamontes que, por sua vez, darão origem aos oocistos expelidos com as fezes. Nesse estágio do ciclo biológico do parasita, o hospedeiro intermediário ingere água ou alimentos contaminados com tais oocistos e, assim, dá-se início à fase assexuada. Logo, ao atingirem o trato digestivo, os oocistos liberam seus esporozoítos que passam a residir em células epiteliais intestinais, promovendo o desenvolvimento de taquizoítos e determinando a fase aguda da infecção. A invasão e consequente disseminação tecidual dos taquizoítos – seja pela via sanguínea ou linfática – fazem com que a parasitose possa se alojar em diferentes regiões do organismo (como cérebro, músculos, olhos e placenta) e, assim, o parasita permanece em forma de cisto tecidual (BORGES e MINEO, 2017).

Além disso, o mecanismo pelo qual o taquizoíto adentra as células do hospedeiro de forma ativa, se explica pela síntese de hialuronidases e lisozimas que o permitem atravessar a membrana citoplasmática e iniciar seu processo de multiplicação. Nesse sentido, considera-se que a invasão parasitária na célula hospedeira é oportunizada pelo contato de seu polo apical à membrana plasmática – processo que envolve proteínas concedidas por micronemas. Em seguida, ocorre a eliminação de proteínas de roptrias concomitante a sua penetração na célula e esse fato permite a consequente formação do vacúolo parasitóforo (VP). Essa estrutura é produto da fusão entre membrana plasmática do hospedeiro invaginada que engloba componentes parasitários. Assim, uma vez que a integração ao lisossomo é impossibilitada, a destruição do *T. gondii* torna-se inviável e o parasita persiste na célula hospedeira. Por fim, o protozoário tem a capacidade de secretar proteínas de grânulos espessos dentro do VP e, assim, ao modificar esse ambiente, cria condições adequadas para seu crescimento por torná-lo um local metabolicamente ativo (RUEDA-PAEZ, 2019; MINEO e VITOR, 2016).

Nos felinos, como já mencionado, transcorre-se a fase sexuada do ciclo biológico. Desse modo, o parasita adentra as células epiteliais intestinais e se reproduz por merogonia, originando merozoítos que, quando formados dentro do vacúolo parasitóforo da célula, recebem o nome de merontes ou esquizontes maduros. Com a lise da célula infectada pelo parasita, os merozoítos são eliminados e voltam a infectar novas células epiteliais, dando origem aos gamontes – formas sexuadas femininas e masculinas. Esses gamontes tornam-se maduros e permitem a gênese de microgametas (gametas masculinos) e macrogametas (gametas femininos), os quais são, respectivamente, móveis e imóveis. Da fecundação desses gametas, origina-se o oocisto dentro da célula epitelial que, por sua vez, ao se romper, libera esse oocisto imaturo. A eliminação das fezes por parte dos felídeos faz com que o oocisto alcance o meio externo e possa maturar por meio de esporogonia – processo que demanda de 1 a 5 dias. Assim, uma vez maduro, o oocisto possuirá dois esporocistos, cada qual possuindo quatro esporozoítos. Por fim, nota-se que, no ambiente externo, o oocisto permanece infectante pelo período de um ano a um ano e meio (MINEO e VITOR, 2016).

A transmissão da doença para o ser humano se dá, conseqüentemente, por múltiplas maneiras, a saber: ingestão de água e alimentos contaminados com oocistos provenientes das fezes e felinos; ingestão de cistos teciduais presentes em carnes contaminadas e cruas (particularmente carne de porco e carneiro); passagem de taquizoítos, através da placenta ou de líquidos orgânicos (como leite e esperma). No caso transplacentário, a mãe é infectada durante a gestação e transmite, ao feto, taquizoítos presentes na fase aguda da doença (BORGES e MINEO, 2017; BRASIL, 2010).

Formas raras de transmissão incluem transfusão de sangue e doação de órgãos. Nesse sentido, ratifica-se que não somente a ingestão de alimentos contaminados com oocistos podem infectar hospedeiros incompletos, mas a ingestão

de cistos teciduais encontrados em carnes cruas contaminadas também é capaz de transmitir a doença. Compreende-se, ainda, que a única maneira de contágio direto entre duas pessoas se dá no decurso da gestação. Ademais, sabe-se que o período decorrido desde a exposição ao *T. gondii* até a manifestação dos primeiros sintomas, varia de acordo com a forma do parasita que entra em contato com o hospedeiro: 10 a 23 dias quando ingerida carne contaminada com cistos teciduais contendo bradizoítos, e 5 a 20 dias quando oocistos provenientes de fezes de felinos forem ingeridos pelo hospedeiro (BORGES e MINEO, 2017; BRASIL, 2010).

Tem-se conhecimento, ainda, que os taquizoítos que atingem o estômago do hospedeiro intermediário – por meio do leite materno, por exemplo – são dizimados pelo suco gástrico, entretanto, aqueles que alcançam a mucosa oral adquirem a possibilidade de se desenvolverem do mesmo modo que bradizoítos e esporozoítos. A invasão dos taquizoítos nas células hospedeiras, associada à formação do vacúolo parasitóforo e multiplicação parasitária culmina na lise celular – processo que permite a liberação de novos taquizoítos aptos a invadirem novas células. Nesse sentido, o hospedeiro desenvolve uma resposta imunológica, a qual faz com que os taquizoítos sejam eliminados dos órgãos, sangue e linfa e, conseqüentemente, ocorra uma redução do parasitismo. A evolução desses parasitas para bradizoítos possibilita a formação de cistos teciduais, determinando a fase cística da doença e a latência do parasita no organismo – fato que está vinculado à diminuição dos sintomas. Deve-se considerar, todavia, que a imunodeficiência vivenciada por alguns indivíduos faz com que o *T. gondii* seja facilmente reativado e, assim, a sintomatologia torna-se mais uma vez evidente (MINEO e VITOR, 2016).

De modo geral, a infecção do *T. gondii* é assintomática tanto no hospedeiro definitivo quanto no intermediário. A sintomatologia é observada, contudo, em circunstâncias específicas

– a exemplo de indivíduos com imunodeficiência. Sabe-se, ainda, que a carga parasitária e a virulência da cepa exercem influência na determinação da sintomatologia manifestada pelos indivíduos infectados – além da vulnerabilidade do hospedeiro. Assim, com a disseminação de taquizoítos pelo organismo, seja através da linfa ou do sangue, regiões de necrose em variados órgãos podem ser formadas em decorrência da multiplicação intracelular desses parasitas. Esse processo pode culminar, inclusive, na morte do hospedeiro, especialmente naqueles imunodeficientes ou em fetos no caso de gestantes infectadas. É importante ressaltar que a conversão de taquizoítos em bradizoítos faz com que esses últimos possam escapar do sistema de defesa do hospedeiro, uma vez que passam a residir em cistos teciduais. Desse modo, tem-se a fase crônica da infecção, a qual pode ser reativada quando ocorre o processo inverso, ou seja, bradizoítos originando taquizoítos, em organismos imunodeprimidos. Evidencia-se, assim, que o cisto tecidual é fundamental para a permanência e consequente triunfo do *T. gondii*, uma vez que, enquanto encistado, o bradizoíto não é reconhecido pelo sistema imunológico e permite que o parasita possa manter-se no hospedeiro sem lhe causar prejuízos expressivos – garantindo êxito em sua sobrevivência (MINEO e VITOR, 2016).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em pacientes imunocompetentes, muitas vezes o caso pode ser assintomático, e, se sintomático, as manifestações mais comuns são linfadenomegalia cervical e sintomas gerais como mialgia, erupção cutânea e febre. No Brasil, é mais comum haver também manifestação ocular. Os pacientes imunocomprometidos, no entanto, têm mais propensão a desenvolver sintomas no sistema nervoso central, coração e pulmões. No caso das gestantes, o *Toxoplasma gondii* pode cruzar a barreira placentária e causar danos irreversíveis ao

feto, como esplenomegalia e hepatomegalia (SALOMÃO, 2017).

DIAGNÓSTICO

A toxoplasmose pode ser diagnosticada de modo clínico ou laboratorial. No entanto, a primeira forma é de difícil execução devido à variedade de manifestações clínicas e à semelhança com outras doenças, como a mononucleose. Então, para maior precisão deve-se associar a sintomatologia com os resultados sorológicos (NEVES, 2016).

O diagnóstico pode ser feito laboratorialmente através da reação em cadeia da polimerase (PCR) nos tecidos ou fluidos corporais. Esse exame analisa a presença do material genético e tem sido muito importante para confirmação de infecção fetal por meio do líquido amniótico. Além da PCR, há os exames sorológicos para detecção do *Toxoplasma gondii*. Esses tiveram início com o Sabin-Feldman dye test ou teste do corante, com alta especificidade, sensibilidade e quantitativo. Contudo, esse teste deixou de ser aplicado por manipular o parasito vivo. Alternativa disponível ao teste do corante é o teste de imunofluorescência indireta, o qual detecta anticorpos anti-IgM e anti-IgG e ajuda a identificar infecção aguda, especialmente na gestação. Além desses, há o teste de aglutinação, que apresenta alta sensibilidade para IgM, e o teste de avididade de IgG, usado para diferenciar infecção crônica de recente ou aguda. No entanto, entre os exames sorológicos existentes, os mais utilizados são os imunoenzimáticos, ELISA e ELFA. Eles têm baixo custo, são testes rápidos, com alta especificidade e sensibilidade, que quantificam anticorpos IgM e IgG. Importante destacar que os anticorpos IgM são identificados no corpo por mais tempo após a infecção aguda (SALOMÃO, 2017).

As gestantes necessitam de atenção especial para rastreamento e possível identificação do

parasita. Assim, é recomendado, na primeira consulta pré-natal, a triagem através da detecção de anticorpos IgG e IgM. Se o resultado for IgG positivo e IgM negativo, a gestante é considerada imune. No entanto, até a 16ª semana gestacional, caso seja IgM positivo, faz-se o teste de avidade de IgG e, sendo o resultado baixa avidade, inicia-se o tratamento. Além do primeiro teste, se a gestante for proveniente de região endêmica, o rastreamento deve ser feito a cada dois ou três meses. Na detecção de infecção aguda materna, necessita-se investigar infecção fetal pela presença de *T. gondii* no líquido amniótico, preferencialmente pelo método PCR. Por fim, ao nascimento, se a mãe foi diagnosticada durante a gestação, deve ser feita investigação clínica completa para toxoplasmose congênita no recém-nascido (BRASIL, 2010).

Por sua vez, o diagnóstico da toxoplasmose ocular é feito pelo relato e investigação clínica, junto à pesquisa de anticorpos e ao exame de fundo de olho para observar uveíte. Ademais, em pacientes imunodeficientes, recomenda-se teste anti-IgG e, caso haja suspeita de toxoplasmose, é indicada a realização de tomografia computadorizada para identificar lesões cerebrais nesses pacientes de risco (NEVES, 2016).

TRATAMENTO

A toxoplasmose é uma patologia incurável, devido à persistência de cistos nos tecidos do hospedeiro. Para haver cura total, os bradizoítos devem ser eliminados. Os medicamentos hoje utilizados atuam apenas contra os taquizoítos, que são a forma proliferativa da doença (NEVES, 2016).

A maioria dos pacientes com sorologia positiva não apresentam sinais clínicos, não sendo empregado tratamento, já que as drogas utilizadas são tóxicas em uso prolongado. É recomendado apenas nos casos: agudos sintomáticos, gestantes em fase aguda, toxoplasmose ocular ativa,

indivíduos imunodeficientes com toxoplasmose sintomática (NEVES, 2016).

O Ministério da Saúde preconiza o seguinte esquema terapêutico para adultos: Nos três primeiros dias de tratamento: Pirimetamina 75 a 100 mg associado a Sulfadiazina 500 a 1000 mg, de duas a quatro vezes por dia e Ácido Fólico 5 a 10 mg por dia. Do quarto dia em diante: Pirimetamina 25 a 50 mg associado a Sulfadiazina 500 a 1000mg, de duas a quatro vezes por dia e Ácido Fólico 5 a 10mg por dia. O tempo total de tratamento é de quatro a seis semanas.

Tratamento materno

Bregano RM *et al.* (2010), pontuam as drogas de escolha no tratamento materno. A Espiramicina é indicada no primeiro trimestre da gestação nos casos de gestantes com infecção aguda, pelo fato de não atravessar a barreira placentária, não oferecendo risco iatrogênico. O esquema triplice, que seria a combinação de Sulfadiazina e Pirimetamina, associada ao Ácido Fólico, é indicada para gestantes de idade gestacional superior a 18 semanas. No primeiro trimestre esta associação deve ser evitada devido ao potencial efeito teratogênico da Pirimetamina.

Tratamento infantil

Crianças com suspeita ou confirmação de toxoplasmose congênita, devem realizar o tratamento desde o nascimento, sendo utilizado o esquema triplice. Nos casos confirmados, o tratamento deve ser estendido até um ano de idade (BREGANO *et al.*,2010).

PREVENÇÃO

A prevenção da Toxoplasmose, de acordo com Lovisons e Rodrigues (2017), inclui medidas preventivas, que envolvem questões de vigilância

sanitária e epidemiológicas, objetivando a eliminação de fontes de infecção.

Tratando-se de toxoplasmose congênita, Neves (2016), cita que a prevenção depende não só de medidas sanitárias profiláticas, como deacompanhamento e exame pré-natal e do tratamento das gestantes soropositivas para a parasitose.

São descritas por Neves (2016), medidas para controle da transmissão, que incluem: ingerir

apenas água filtrada e/ou fervida; controle da população de felinos, principalmente de rua; limpeza frequente das caixas de areia de gatos domésticos; incinerar todas as fezes de gatos; uso de ração industrializada e água tratada na alimentação dos animais; não se alimentar de carne crua ou mal cozida de qualquer animal ou leite cru; exame sorológico pré natal trimestral em gestantes, com ou sem histórico de enfartamento ganglionar ou aborto.

REFERÊNCIAS

NEVES DP. Parasitologia Humana. 13 ed. São Paulo; Editora Atheneu; 2016.

GALAL L *et al.* Diversity of *Toxoplasma gondii* strains at the global level and its determinants. *Food and Waterborne Parasitology*, 2019; 12: 1-9.

SALOMÃO R. Infectologia Bases Clínicas e Tratamento. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017; 626p.

STRITAL AD *et al.* Estudo epidemiológico e avaliação de fatores de risco da infecção por *Toxoplasma gondii* e achados clínico-patológicos da infecção aguda em cães admitidos em um Hospital Escola Veterinário. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 2016; 36 (10): 1-6.

JONES JL; DUBEY JP. Epidemiologia da Toxoplasmose. In: SOUZA W; BELFORT JRR., comp. *Toxoplasmose & Toxoplasma gondii* [online]. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014, pp. 117- 126.

MINEO JR e VITOR RWA. Parasitologia Humana. 13ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2016; 190p.

RUEDA-PAEZ YS *et al.* Toxoplasmosis congénita, una mirada en la actualidad del tratamiento; revisión de la literatura. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud*, 2019; 3p.

BORGES AS e MINEO JR, 2017. Infectologia Bases Clínicas e Tratamento. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017; 625p.

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

BREGANO RM *et al.* Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas. *EDUEL*, 2010; 62 p.

LOVISON R, RODRIGYES RM; Incidência e prevalência da toxoplasmose na região sul do Brasil: revisão bibliográfica. *Revista de Saúde Pública*, 2017; 10 (3): 61-75.

Capítulo 29

Tracoma

Leticia Uhlig Grosman^{1*}

Ana Laura Campos Valadares²

Gabriel Velasque dos Santos Midao³

Luíla Cristina Gonçalves Ribeiro⁴

Tales de Sousa Coutinho Ferreira Pires⁵

Gabriela Gonçalves Campos⁶

¹ Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC), Colatina-ES.

² Unidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), Juiz de Fora-MG.

³ Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha-ES.

⁴ Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC), Ubá-MG.

⁵ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras-RJ.

⁶ Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga-MG.



INTRODUÇÃO

O tracoma é uma infecção ocular considerada uma doença crônica, recidivante, infecciosa e transmissível, que pode afetar conjuntiva, córnea e pálpebras, geralmente bilateralmente. O agente etiológico da ceratoconjuntivite é a bactéria gram-negativa *Chlamydia trachomatis*, seres intracelulares, com tropismo pelas células epiteliais, onde se proliferam e formam inclusões citoplasmáticas dos sorotipos A, B, Ba e C (SILVA *et al.*, 2016).

Nos casos menos agressivos ocorre a regressão espontânea da doença, porém em quadros com sucessivas recidivas formam-se cicatrizes extensas, que causam uma fibrose cicatricial da conjuntiva e possibilitam o surgimento de entrópio e triquíase, opacidade da córnea e formações de úlceras. Essas deformidades trazem um prognóstico de perda da acuidade visual de forma parcial ou total, quando a doença não é diagnosticada precocemente. Por isso, torna-se imprescindível evidenciar a infecção, expondo as condutas preventivas, manifestações clínicas e tratamento, uma vez que esse é um problema de saúde pública no Brasil, sendo a principal causa mundial de cegueira evitável (SILVA *et al.*, 2016).

EPIDEMIOLOGIA

O tracoma é uma doença ocular contagiosa que, embora permaneça como a principal causa de cegueira infecciosa, obteve certo avanço ao subir da segunda ou terceira para a quinta causa de cegueira em geral. Nos dias de hoje, calcula-se que 51 países sejam endêmicos, de tal forma que Colômbia, México, Brasil e Guatemala são apontados como os que apresentam focos de tracoma ativo na América Latina. Conforme a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), aproximadamente 50 milhões de indivíduos vivem em zona de risco, sendo que o Brasil é o país que

agrupa o maior número de pessoas em áreas endêmicas (FERNÁNDEZ *et al.*, 2017).

A doença inicialmente chegou ao Nordeste em meados do século XVIII, devido à deportação de ciganos expulsos do território português que se estabeleceram nas províncias do Ceará e do Maranhão e a partir disso, tornou-se endêmica em virtude da sua disseminação por todo o território nacional (BRASIL, 2014). Atualmente, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 41 milhões de pessoas apresentam o tracoma ativo no mundo, uma vez que 1,3 milhões possivelmente apresentarão sérios danos visuais (ANDRADE *et al.*, 2021).

Tal afecção é classificada como uma doença tropical negligenciada (DTN), a qual apresenta maior ocorrência em regiões de baixo nível sócio econômico e com más condições sanitárias e de higiene (ANDRADE *et al.*, 2021). As DTNs, de certa forma, prejudicam a sociedade no geral, visto que agravam o quadro de pobreza, bem como geram maior custo no âmbito da saúde e perpetuam o baixo índice socioeconômico dos países afetados (FERNÁNDEZ *et al.*, 2017).

O tracoma ativo é predominante nas crianças em idade pré-escolar, acometendo-as em cerca de 60 a 90% dos casos, e se torna menos comum com o avançar da idade. Ademais, vale salientar que as mulheres apresentam mais frequentemente a cegueira como consequência da doença, em virtude do maior contato com crianças infectadas (FERNÁNDEZ *et al.*, 2017). Todavia, não há uma assimetria entre os sexos quanto ao padrão de suscetibilidade da conjuntivite granulomatosa, ainda que seja mais prevalente e grave no sexo feminino (VERONESI; FOCACCIA, 2015).

Outro fator associado ao aumento do risco de tracoma são as habitações superlotadas em locais de poucos recursos graças à proximidade das pessoas, já que a infecção se dá de forma direta pelo contato olho a olho e indireta pelo compartilhamento de objetos. Dessa forma, a contenção da ceratoconjuntivite pode ser alcançada

pela implementação de ações que envolvam a melhoria das condições de vida e saúde da população (PAIVA *et al.*, 2017).

A meta de controle da doença é a sua erradicação como problema de saúde pública. Para alcançar esse objetivo, foi efetivada a administração em massa da azitromicina que provocou uma queda drástica na prevalência da infecção por *C. trachomatis*, ainda que em algumas regiões tal redução tenha ocorrido mesmo na inexistência de intervenção ativa. Nesse sentido, é inegável que existem muitos entraves para alcançar a eliminação global do tracoma por conta da falta de recursos e de instrumentos de vigilância que confirmem a descontinuidade da transmissão ou fiscalizem o reaparecimento seguinte (OLDENBURG *et al.*, 2020).

FISIOPATOLOGIA

O tracoma é uma infecção do epitélio conjuntival e está associado principalmente à infecção pelos sorotipos A, B, Ba e C de *Chlamydia trachomatis*, além de outras espécies da família Chlamydiaceae, como *Chlamydophila psittaci* e *Chlamydophila pneumoniae*. A infecção da superfície ocular por esse agente causa uma reação inflamatória crônica, que se caracteriza pela presença de infiltrados linfocíticos, monocíticos, plasmáticos e macrofágicos, sendo que a inflamação prolongada induz cicatriz conjuntival como resultado de reinfecção folicular conjuntival recorrente e crônica. Além disso, a resposta inflamatória à infecção ocular caracteriza-se pela formação de folículos conjuntivais, límbicos e neoformação vascular (MOHAMMADPOUR *et al.*, 2016; AHMAD e PATEL, 2020).

A conjuntivite geralmente está relacionada ao edema difuso da conjuntiva, com infiltrado majoritariamente linfocitário, proliferação vascular e com a formação de papilas, contudo alguns folículos crescem e necrosam, estimulando a reação inflamatória e o infiltrado monocitário,

levando à formação de áreas focais de cicatrização (VERONESI; FOCACCIA, 2015).

A formação do entrópico deve-se à necrose conjuntival de folículos localizados à margem da pálpebra, com posterior cicatrização e fibrose. Com isso, ocorre a junção de múltiplos pontos de cicatrização, culminando com a inversão da pálpebra. Como consequência do entrópico, ocorre a triquíase, que consiste nos cílios tocando a córnea, levando à ulceração por abrasão, e posteriormente, a formação de cicatrizes na córnea, com pontos de opacificação, deficiência visual e cegueira (VERONESI; FOCACCIA, 2015).

Podem surgir os folículos límbicos, os quais sua cicatrização leva à formação de depressões cicatriciais, denominadas fossetas de Herbert, sendo um sinal patognomônico do tracoma. Também pode-se observar a neoformação vascular na córnea, com a formação de uma membrana fibrovascular que afeta a margem da pupila, o pannus tracomatoso. Já a ceratite superficial pode induzir à opacidade do estroma da córnea, com cicatrização superficial e astigmatismo irregular (VERONESI; FOCACCIA, 2015).

A infecção primária da conjuntiva pela clamídia não é suficiente para desencadear toda a cadeia de eventos fisiopatológicos da doença. Portanto, ocorre como um estágio inflamatório "ativo" inicial, que é mais comum em crianças em idade pré-escolar, podendo ser leve e resultar apenas em conjuntivite tracomatosa (folicular/papilar), ou seja, um quadro leve e autolimitado, que geralmente se resolve sem deixar sequelas. Já os casos intensos são caracterizados pela presença de hipertrofia papilar (AHMADE PATEL, 2020; VERONESI; FOCACCIA, 2015).

A infecção recorrente, entretanto, provoca uma resposta imunológica crônica, pois a presença intermitente de antígenos de clamídia provoca essa reação, a qual é uma resposta de hipersensibilidade retardada mediada por células. Este é o estágio cicatricial crônico e ocorre mais comumente na meia-idade, sendo a maioria das cicatrizes neste estágio, proeminente na placa tarsal superior. Os

sucessivos episódios de reinfecção se apresentam com quadros inflamatórios cada vez mais exuberantes (AHMAD e PATEL, 2020; VERONESI; FOCACCIA, 2015).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O tracoma tem início como uma conjuntivite folicular, com hipertrofia papilar e infiltrado inflamatório difuso que se alonga pelo epitélio conjuntival, principalmente na conjuntiva tarsal superior (BRASIL, 2016). Nos casos mais leves, existe a possibilidade de haver uma regressão espontânea dos folículos. Nos pacientes com quadros mais importantes, eles crescem e necrosam. A necrose dos folículos leva ao desenvolvimento de pequenos focos cicatriciais na conjuntiva. Com as recorrentes reinfecções, uma quantidade maior de pontos cicatriciais se forma, ocasionando a formação de cicatrizes mais extensas. Com o tempo, essas cicatrizes podem tracionar as pálpebras, especialmente a superior, terminando com a sua distorção, o entrópio, e fazendo com que os cílios toquem o olho (BRASIL, 2014).

Os sintomas mais comuns relacionados à doença incluem lacrimejamento, ardor, fotofobia, sensação de corpo estranho e secreção mucopurulenta em pequena quantidade. Existem duas condições que indicam a gravidade, são elas: a frequência dos episódios de reinfecção e a ocorrência de conjuntivites bacterianas associadas (VERONESI; FOCACCIA, 2015).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do tracoma é clínico-epidemiológico. É dado através de exame ocular externo, com o auxílio de lupa binocular de 2,5 vezes de aumento (BRASIL, 2016).

O diagnóstico clínico do tracoma é baseado na presença ou ausência de cinco sinais-chave que são característicos das formas clínicas desta doença: Tracoma Inflamatório Folicular (TF) quando estão presentes no mínimo cinco folículos com pelo menos 0,5 mm de diâmetro, na conjuntiva da pálpebra superior do olho; Tracoma Inflamatório Intenso (TI) quando ocorre espessamento da conjuntiva da pálpebra superior, não permitindo a visualização de mais de 50% dos vasos tarsais profundos; Tracoma Cicatricial (TS) quando se encontram presentes cicatrizes na conjuntiva da pálpebra superior; Triquiase Tracomatosa (TT) quando pelo menos um dos cílios atrita o globo ocular, ou quando há evidências de remoção recente de cílios invertidos, associados à presença de cicatrizes na conjuntiva da pálpebra superior; Opacificação Corneana (CO) opacidade corneana que dificulta a visualização da margem da pupila. TF e TI são as fases inflamatórias e devem ser tratadas, uma vez que são transmissíveis, denominadas de tracoma ativo. Já as demais são sequelares e cicatriciais (BRASIL, 2016).

O diagnóstico laboratorial é usado para o registro da circulação do agente etiológico na comunidade, e não para a confirmação de cada caso específico. O exame laboratorial padrão-ouro para o diagnóstico das infecções por *Chlamydia trachomatis* é a cultura. É um procedimento complexo e caro, e indisponível para uso na rotina do programa de controle do tracoma (BRASIL, 2016).

Outra técnica para o diagnóstico laboratorial das infecções por *Chlamydia trachomatis* é a imunofluorescência direta com anticorpos monoclonais. Essa técnica se dá através da observação ao microscópio de campo escuro, de lâminas contendo material de raspado de conjuntiva corado com anticorpos monoclonais anti-*Chlamydia trachomatis* fluorescentes (BRASIL, 2016).

Nos casos de tracoma, os exames laboratoriais não são essenciais, uma vez que nenhuma das outras doenças oculares, que fazem necessidade de

diagnóstico diferencial, ocorre com as mesmas características epidemiológicas do tracoma, uma doença endêmica, com aglomeração espacial dos casos (BRASIL, 2016).

TRATAMENTO

O objetivo é interromper a cadeia de transmissão e diminuir a circulação do agente etiológico na comunidade. O tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde (MS) é o uso de antibióticos, de preferência a azitromicina – 20 mg/kg em dose única, via oral, dose máxima de 1 grama. Os candidatos ao tratamento com azitromicina são aqueles com tracoma ativo, de qualquer sexo, a partir dos seis meses de idade. Categorias de risco na gravidez: a azitromicina é um medicamento classificado como risco B (estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas), portanto recomenda-se o uso em gestantes sob prescrição e controle médico, após o primeiro trimestre da gravidez (BRASIL, 2014).

Como alternativa, há as formulações tópicas, porém, a maioria delas não se encontram disponíveis no mercado brasileiro e são indicados na falta de azitromicina sistêmica. A pomada oftálmica de tetraciclina está indicada e deve ser usada duas vezes ao dia, por seis semanas, nos casos de hipersensibilidade à azitromicina, mas as taxas de adesão são muito baixas. A sulfadiazina, colírio, também é uma opção terapêutica, se usado quatro vezes ao dia, durante seis semanas (BRASIL, 2014). Outra opção seria a Azitromicina a 1,5%, colírio, duas vezes ao dia, durante três dias (LAST A *et al.*, 2020).

Tratamento Coletivo

O tratamento preconizado pela OMS baseia-se no uso de antibióticos, de preferência administrados em uma região inteira, uma vez que

a *C. trachomatis* é altamente infecciosa e rapidamente transmitida em áreas de higiene precária. De acordo com as diretrizes, uma região deve ser submetida a uma cobertura antimicrobiana em massa com o antimicrobiano azitromicina, se a prevalência de tracoma ativo entre crianças de um a nove anos de idade for $\geq 10\%$ (BRASIL, 2014).

O tratamento em massa deve ser administrado por pelo menos três anos (cinco anos em áreas com prevalência inicial $> 30\%$). Em seguida, deve-se reavaliar a prevalência, pois o tratamento anual deve continuar até que esta caia abaixo de 5%; depois disso, o tratamento pode ser interrompido (LAST *et al.*, 2020).

Se a prevalência entre crianças de um a nove anos de idade for inferior a 10%, o tratamento com antibióticos direcionado deve ser administrado às famílias de indivíduos com tracoma ativo. Realiza-se o tratamento de todos os moradores da residência, independentemente do número de pessoas no domicílio. Essa estratégia visa atingir uma cobertura de, pelo menos, 80% da população elegível, fundamental para a efetividade do componente A – da estratégia SAFE (BRASIL, 2014).

Tratamento Cirúrgico

Todos os casos de entropião palpebral e triquíase tracomatosa deverão ser encaminhados para avaliação e cirurgia corretiva das pálpebras. A epilação dos cílios é indicada aos pacientes que vivem em locais de difícil acesso, enquanto aguardam cirurgia corretiva de pálpebras. É importante orientar os pacientes de que essa cirurgia pode não ser eficaz, sendo necessária uma nova intervenção cirúrgica, devido às altas taxas de recidiva (BRASIL, 2014).

Todos os casos de opacidade corneana (OC) devem ser encaminhados à referência oftalmológica e medida sua acuidade visual. A cirurgia de transplante de córnea, quando indicada, geralmente não apresenta bons resultados (FUNASA, 2001).

PREVENÇÃO

Embora o tratamento tenha objetivo de cura, a estratégia primordial é se concentrar na prevenção, principalmente da reinfecção, já que a *C. trachomatis* é altamente infecciosa e transmitida rapidamente em áreas de higiene precária (LAST *et al.*, 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a recomendar medidas para a tentativa de eliminação do tracoma como causa de cegueira até o ano 2020. Para tentar alcançar este objetivo, as estratégias basearam-se no acrônimo em inglês SAFE, que significa S de *surgery*: cirurgia dos casos de triquíase tracomatosa, A de *antibiotics*: antibioticoterapia dos casos de tracoma inflamatório, F de *face washing*: educação em saúde e cuidados corporais e de higiene facial, e E de *environment health*: saúde ambiental, melhoria de acesso ao saneamento e disponibilidade de água (BRASIL, 2014). Nesse sentido, a prevenção engloba qualquer medida que vise a melhoria de higiene ambiental, como o aprimoramento do sistema de saneamento básico. A educação sanitária, em geral, é capaz de controlar as taxas de infecciosidade da *C. trachomatis* (LAST *et al.*, 2020).

Medidas de higiene pessoal são altamente eficazes se os rostos forem mantidos livres de

qualquer tipo de secreção ocular e nasal, visto que o indivíduo que apresenta tais fatores tem, pelo menos, duas vezes mais chances de ter tracoma ativo, se comparado aos que possuem rostos limpos. Além da limpeza facial, a limpeza abundante e regular das mãos também possui poder de interromper o ciclo de transmissão (LAST *et al.*, 2020).

Sabe-se também que as moscas são um vetor de transmissão importante entre domicílios com pessoas infectadas e não infectadas, já que estas são comprovadamente capazes de transportar o material genético de *C. trachomatis*. No entanto, é incerto se a pulverização de inseticida é eficaz para reduzir a prevalência do tracoma (LAST *et al.*, 2020).

Estas são as medidas de prevenção mais abordadas na atualidade. Entretanto, os recursos para a implementação das mesmas são frequentemente limitados, visto a precária condição social das áreas endêmicas da doença. Até o momento, não há vacina contra o tracoma. Por isso, é importante uma abordagem conjunta dos chefes de estado e sociedade para tentativa de contenção de tal enfermidade, devendo lançar estratégias cuidadosamente planejadas, utilizando toda a tecnologia disponível na área (LAST, *et al.*, 2020).

REFERÊNCIAS

AHMAD B; PATEL BC. Trachoma. Stat Pearls, 2020.

ANDRADE ACS *et al.* Avaliação da prevalência e prevenção do tracoma em escolares nos Municípios brasileiros. Brazilian Journal of Health Review, 2021; 4 (1): 1687-1693.

BRASIL. Manual de vigilância do tracoma e sua eliminação como causa de cegueira. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. 1. ed. atual. Brasília. Ministério da Saúde, 2016.

FERNÁNDEZ JC *et al.* Tracoma: de lo básico a lo clínico. IATREIA, 2017; 30 (3): 309-320.

LAST A *et al.* Trachoma. Up To Date, 2020; 1-23. FUNASA. Manual de controle do tracoma. 1 ed. Brasília. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, 2001.

MOHAMMADPOUR M *et al.* Trachoma: Past, present and future. Journal of Current Ophthalmology, 2016; 28: 165-169.

OLDENBURG CE *et al.* Can we eradicate trachoma? A survey of stakeholders. British Journal of Ophthalmology, 2020; 0:1-4.

PAIVA MP *et al.* Situação epidemiológica do tracoma no Piauí, nordeste brasileiro. Revista Saúde e Pesquisa, 2017; 10 (1): 127-134.

SILVA EJ *et al.* Prevalência de Tracoma em crianças em idade escolar no município de Turmalina, MG. Revista Brasileira de Oftalmologia, 2016; 75 (3): 181-184.

VERONESI R; FOCACCIA R. Tratado de Infectologia. 5ª ed. São Paulo: Ed Atheneu; 2015.

Capítulo 30

Tricuríase

Maria Tereza Nogueira Fonseca e Souza¹
Adriana Alana Carneiro Alves²
Aline Bezerra Vargas³
Silvio Matheus Azevedo Rocha⁴
Vivianne Amanda do Nascimento⁵
Helena Facury Barbosa⁶

¹ Universidade de Itaúna (UIT) - Itaúna - MG.

² Faculdade Atenas (UniAtenas) - Sete Lagoas - MG.

³ Universidade de Rio Verde (UniRV) - Aparecida de Goiânia - GO.

⁴ Universidade Tiradentes

⁵ Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI Erechim) - Erechim - RS.

⁶ Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte-MG.

E-mail: mariaterezanogueirafs@gmail.com



INTRODUÇÃO

A tricuriase é uma parasitose intestinal relacionada a contaminação fecal do solo, integrando o grupo das helmintíases transmitidas pelo solo (HTS). A partir da ingestão de água ou alimentos contaminados por ovos embrionados do verme, o parasita infesta o intestino grosso do homem, especialmente o ceco. É uma doença tropical negligenciada e, portanto, um marcador de escassez de saneamento nas regiões acometidas (BRASIL, 2018).

Pertencente à família Trichuridae, seu agente etiológico *Trichuris trichiura* dispõe de uma morfologia variada conforme sua fase evolutiva. O parasita passa por cinco estágios larvais até atingir a fase adulta, na qual apresenta comprimento de 3 a 5 centímetros, e as fêmeas podem ser maiores que os machos. Seu corpo é afilado na extremidade anterior e espesso posteriormente, conferindo o aspecto em “chicote” do verme (ARONSON *et al.*, 2020).

O exame parasitológico de fezes é o ensaio laboratorial de escolha para o diagnóstico da infecção, embora o exame da mucosa retal revele vermes adultos nos casos de tricuriase maciça. O tratamento medicamentoso de primeira linha compõe-se por albendazol ou mebendazol e, em seguida, por ivermectina ou nitazoxanida de acordo com a disponibilidade dos serviços de saúde (SBP, 2020).

O manejo da tricuriase é um desafio para a saúde pública. A gravidade das manifestações da infecção depende da carga parasitária envolvida, sendo que, em crianças desnutridas, o quadro clínico é ainda mais severo (BRASIL, 2018). Segundo ELSE *et al.* (2020), o controle eficaz da parasitose demanda ações constantes em educação, melhoras em condições sanitárias, infraestrutura e moradia, além de contínuos estudos científicos.

EPIDEMIOLOGIA

Por ser uma parasitose associada às precárias condições de saneamento básico e higiene, a tricuriase possui maior prevalência em zonas rurais, áreas urbanas pobres e países em desenvolvimento. Além disso, o *Trichuris trichiura* tem uma distribuição geográfica voltada para regiões de clima úmido e quente, uma vez que são condições ideais para a viabilidade dos ovos e manutenção do ciclo vital. Dessa forma, observa-se uma maior incidência na Amazônia e em faixas litorâneas de clima equatorial e com abundância de chuvas por todo o ano. Ainda, é comum que essa parasitose tenha prevalência parecida com o *Ascaris lumbricoides*, pois esses dois helmintos possuem o mesmo modo de transmissão e resistência dos ovos nas mesmas condições climáticas (REY, 2011).

Esta helmintíase tem como único hospedeiro o homem, possuindo, assim, um ciclo monoxênico. Sua forma de transmissão é pela ingestão de alimentos ou água contaminados, bem como a coprofagia de fezes contendo os ovos do *T. trichiura*, sendo uma situação observada usualmente em crianças. Estima-se que mais de 600 milhões de pessoas estão infectadas em todo o mundo e são as crianças em idade escolar que tem destaque maior na quantidade de casos, devido aos hábitos de higiene insatisfatórios para profilaxia e alta suscetibilidade ao parasito (BRASIL, 2018; REY, 2011).

De acordo com o Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose e Geo-Helmintoses realizado em 2011, com dados coletados na plataforma do DATASUS, 10.654 pessoas testaram positivas para *T. trichiura* de um total de 197.564. Assim, obtém-se o dado de 5 pessoas infectadas para cada 100 habitantes. Dentre essas informações, foi na região de Belém – PA que teve maior número de pessoas infectadas, com resultado de 439 positivos em um total de 2.242 habitantes testados, resultando em 2 pessoas

infectadas, aproximadamente, para cada 10 habitantes. Essa informação corresponde com a prevalência do parasito em áreas quentes e úmidas, uma vez que esse é o tipo de clima predominante em Belém- PA. Em relação às ações de controle e prevenção desta parasitose, o alvo é no tratamento dos infectados, medidas de saneamento básico, educação sanitária, tratamento da água e tratamento do solo, com a finalidade de combater e interromper o ciclo do patógeno (BRASIL, 2018).

FISIOPATOLOGIA

As infecções por *Trichuris trichiura* são iniciadas por via oral por meio da ingestão de água e alimentos contaminados com ovos embrionados (JOURDAN *et al.*, 2018). Após ingeridos, os ovos eclodem nas porções superiores do intestino delgado, e liberam larvas que penetram nas criptas de Lieberkühn e migram no interior do epitélio da mucosa intestinal (BOGITSH *et al.*, 2019). As larvas amadurecem e se estabelecem como vermes adultos no ceco e no cólon ascendente, fixando-se nesses locais através da projeção da extremidade posterior para fora do epitélio, persistindo a extremidade anterior inserida na mucosa. Vermes adultos sexualmente maduros acasalam e as fêmeas começam a ovipositar 60 a 70 dias após a infecção, eliminando entre 3.000 e 20.000 ovos por dia, que apresentam formato de barril com tampões bipolares e sobrevivem por cerca de 1 ano no organismo do hospedeiro adulto (CDC, 2020). Através das fezes, os ovos não embrionados são eliminados para o meio externo, onde se desenvolvem lentamente, mediante condições ideais de temperatura e umidade (quente e úmido), em um estágio avançado de clivagem. Os ovos tornam-se então embrionados e infecciosos após cerca de 2 a 4 semanas a partir da eliminação, contudo, podem permanecer dormentes no solo por até 5 anos (HORTON, 2014).

Embora a tricuriase seja uma condição clínica de apresentação geralmente assintomática, os sinais clínicos variam de acordo com a carga

parasitária, a idade e o estado nutricional do hospedeiro (FENOGLIO-PREISER *et al.*, 2008). A morbidade está associada à intensidade da infecção e as repercussões clínicas derivam da lesão mecânica causada pelo verme na mucosa intestinal, provocando inflamação, infiltração eosinofílica, atrofia, e, até mesmo, necrose (ELSE *et al.*, 2020; JOURDAN *et al.*, 2018). Baixas cargas parasitárias provocam manifestações brandas, sendo representadas por sintomas inespecíficos, como náuseas, vômitos e desconforto abdominal, porém, na vigência de infestações maciças com > 200 vermes, o quadro clínico pode evoluir para agravos maiores, como colite, apendicite, disenteria crônica, anemia, deficiência nutricional e predisposição ao prolapso retal (NIYAS *et al.*, 2018; LEDER *et al.*, 2020).

Indivíduos de todas as idades podem ser infectados pelo *T. trichuris*, todavia as crianças são especialmente vulneráveis, devido ao seu alto risco de exposição ao solo contaminado e imaturidade do sistema imune, podendo apresentar retardo de crescimento e outras deficiências de desenvolvimento (LEDER *et al.*, 2020). Ainda se sabe pouco sobre os efeitos dessa infecção na modulação do sistema imune humano, mas estudos apontam uma correlação positiva entre altos níveis de IgE de *T. trichiura* e a diminuição da intensidade da infecção, sugerindo uma resposta semelhante a Th2 e a associação desse anticorpo à imunidade ao verme (ELSE *et al.*, 2020). Ademais, a coinfeção com outros geo-helminths, como *Ascaris lumbricoides* e os ancilóstomos *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*, é comumente observada (HORTON, 2014).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A presença de vermes adultos no intestino grosso e ceco é o responsável pela clínica da doença, a qual ocorre devido à resposta inflamatória local e sangramento (ELSE *et al.*, 2020). A perda de sangue na tricuriase é estimada em 0,005ml por verme por dia e decorre dos

vermes se alimentando da mucosa intestinal (HUNG, 1995; ELSE *et al.*, 2020). Geralmente, a quantidade de vermes que costuma habitar pessoas infectadas varia de 8 a 15 vermes (REY, 2010). Assim, o risco de anemia é relevante nas infecções graves, que apresentam concentração de vermes maior que 800, contagem de ovos por grama de fezes maior ou igual a 5000 ou presença de ancilostomíase associada (ELSE *et al.*, 2020).

A contagem de vermes abaixo de 15 costuma gerar infecções assintomáticas ou com sintomas leves, os quais podem apresentar-se por insônia, ansiedade, perda de apetite, erupções cutâneas acompanhadas de prurido, dor abdominal e eosinofilia no hemograma (REY 2010; ELSE *et al.*, 2020). Cabe destacar que, devido à exposição ambiental das populações mais comuns de serem infectadas, os sintomas de urticária e dores abdominais podem não ser específicas e associadas a causa única, apesar de serem relacionados à doença (ELSE *et al.*, 2020).

As infecções graves podem apresentar colite, anemia por deficiência de ferro, perda de peso que simula doença intestinal inflamatória e, em crianças, geralmente é acompanhada por retardo do crescimento mesmo em casos leves, diarreia e desnutrição (BHARTI, 2017; ELSE *et al.*, 2020). Também, há risco de perfuração intestinal, obstrução do cólon e apendicite (BHARTI, 2017).

Ainda, na tricuriase infantil maciça, uma forma grave da doença, há anemia por deficiência de ferro, diarreia mucóide, sangramento retal, prolapso retal devido a aumento do esforço evacuatório (tenesmo) e baqueteamento digital (ELSE *et al.*, 2020). A tríade prolapso retal, baqueteamento digital e diarreia crônica é considerada patognomônica de tricuriase em áreas endêmicas (BHARTI, 2017).

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico Laboratorial

Dentre os métodos diagnósticos as amostras fecais se mostram as mais úteis, as quais devem ser

coletadas em 3 dias alternados (BHARTI, 2017). A microscopia de fezes é uma das ferramentas para identificar o organismo parasitário, sendo a infecção por *Trichuris* demonstrada pela presença de ovos característicos em forma de barril com proeminências refráteis nas extremidades longas (BHARTI, 2017).

O diagnóstico pela contagem microscópica de ovos não necessariamente condiz com a gravidade da condição clínica, uma vez que ela depende da quantidade de vermes adultos habitando o intestino (BHARTI, 2017). Entretanto, há classificação da gravidade da doença pela contagem de ovos por grama de fezes (opg), sendo 1 a 999 opg infecção leve, 1000 a 9999 opg infecção moderada e maior ou igual a 10000 opg infecção grave (BRASIL, 2018).

O hemograma completo pode apresentar eosinofilia, indicativa de infecção por helmintos, e anemia (LORENZETTI *et al.*, 2003). As alterações histopatológicas em adultos são leves, apresentando aumento de células inflamatórias na lâmina própria, enquanto em crianças as alterações variam desde inflamação, criptite, edema e erosões da mucosa (ELSE *et al.* 2020).

Diagnóstico por Imagem

Com relação às técnicas baseadas em imagem, são úteis para identificar possíveis obstruções do trato gastrointestinal, apesar de existirem descrições radiográficas do *T. trichiura* que o descrevem imitando um pólipó sésil do cólon ou uma hiperplasia linfóide (LORENZETTI *et al.*, 2003).

A colonoscopia é mais utilizada em países não endêmicos, em pacientes com queixas inespecíficas, como dor abdominal, anemia e diarreia, nela é possível visualizar os vermes adultos no lúmen intestinal (LORENZETTI *et al.*, 2003; OK, 2009; PERADOTTO, 2020).

TRATAMENTO

Várias drogas podem ser utilizadas no tratamento da Tricuríase, sendo elas:

1. **Mebendazol** e **Albendazol**, que compõem a lista de medicamentos de primeira escolha para o tratamento da infecção causada pelo *Trichuris trichiura*. O mecanismo de ação dessas drogas é duplo, podendo impedir a formação dos microtúbulos parasitários e, também bloquear a absorção da dextrose por parte do parasita. O albendazol possui o mecanismo bloqueador da formação de microtúbulos, como também, é dotado de capacidade ovicida e larvicida. Os efeitos adversos dessa medicação são náusea e diarreia (BART *et al.*, 2018).

2. **Ivermectina** é uma droga de baixo custo que possui como local de atuação os receptores de canais de cloro que têm o glutamato como ativador,

podendo causar uma hiperpolarização, ocasionando paralisia no verme, consequentemente, morte. É uma droga proibida para gestantes, tendo como efeitos adversos febre, cefaleia, hipotensão e tontura. A ivermectina não possui segurança estabelecida em pacientes com menos de 15 kg e durante a gestação (HELENA *et al.*, 2021).

3. **Nitazoxanida** é uma droga que tem como mecanismo de ação a inibição de enzimas indispensáveis à vida do parasita. Essa droga pode ser usada em crianças que tenham mais de 12 meses de vida (HELENA *et al.*, 2021).

A Tabela 30.1, abaixo, apresenta orientação quanto ao uso desses fármacos em relação à dose e ao período de uso:

Tabela 30.1. Orientação de dose e tempo para o tratamento da tricuriase

Medicação	Dose	Tempo
Albendazol	Em adultos, 400 mg, VO Em crianças < 24 meses, 200 mg, VO	Dose única
Mebendazol	100 mg, VO	2 vezes ao dia durante 3 dias
Ivermectina	200 mcg/kg, VO	3 dias
Nitazoxanida	7,5 mg/kg	2 vezes ao dia durante 3 dias

FONTE: MINISTÉRIO DA SAÚDE (2018) e HELENA *et al.*, 2021. Criado por SOUZA *et al.*, 2021.

PREVENÇÃO

A prevenção é o melhor método para evitar o desenvolvimento da Tricuríase. Esse método passa

por medidas de higiene e saneamento básico, sendo preciso garantir um tratamento de esgoto e sanitário dos materiais fecais que são produzidos na comunidade (STRUNZ *et al.*, 2014).

Projetos que envolvam os ambientes educacionais são extremamente efetivos no controle das parasitoses em áreas onde a tricuriase é frequente.

Esse tratamento preventivo é capaz de reduzir a carga parasitária e, conseqüentemente, diminuir os problemas causados pelo verme. É preciso que haja um planejamento onde deve ser feita a análise dos dados locais sobre a prevalência de geo-

helmintos, número de escolares e dados das unidades de saúde. Kits devem ser preparados contendo material educativo, material para diagnóstico, medicamentos e demais componentes que sejam necessários. Posteriormente, nas unidades escolares, as crianças devem receber uma dose de Albendazol de 400mg/dia. Essa deve ser supervisionada. Em áreas de alto risco, a dose poderá ser feita duas vezes ao ano. (BRASIL, 2018; ONU, 2010).

REFERÊNCIAS

- ARONSON NE, ENDY TP, HILL DR, RYAN ET, SOLOMON T. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 10th ed. Elsevier, 2020; Pages 834-839.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia Prático para o Controle das Geo-helminthíases [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 33 p.
- Brasil. Sociedade Brasileira de Pediatria. Guia prático de atualização: parasitoses intestinais: diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro, RJ, 2020. 24 p.
- BHARTI B *et al.* Worm Infestation: Diagnosis, Treatment and Prevention. Indian Journal of Pediatrics, 2018; 85 (11):1017-1024.
- BOGITSH BJ *et al.* Intestinal Nematodes. Human Parasitology, 2019; 16: 277–311.
- BUNDY DA, COOPER ES, BROOKER S. Nematodes Limited to the Intestinal Tract (*Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Capillaria philippinensis* and *Trichostrongylus* spp.). Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease, 2013; 797–803.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Parasites – Trichuriasis, 2020. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/whipworm/>>. Acessado em: 05 fev. 2021.
- DATASUS. INQUÉRITO NACIONAL DE PREVALÊNCIA DA ESQUISTOSSOMOSE E GEO-HELMINTOSES. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinan/inpeg/cnv/inpegbr.def>. Acessado em: 3 fev. 2021.
- ELSE KJ *et al.* Whipworm and roundworm infections. Nature Reviews Disease Primers, 2020; 6: 44.
- FENOGLIO-PREISER CM *et al.* Gastrointestinal pathology: an atlas and text. 4rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2008; p. 2559-2561.
- HELENA C *et al.*, 2021. Parasitoses intestinais: diagnóstico e tratamento. 2021; 1–24.
- HORTON J. Helminth-Nematode: *Trichuris trichiura*. Encyclopedia of Food Safety, 2014; 111–115.
- HUNG HC, JAN SE, CHENG KS, CHU KC, CHIEN TC. Gastrointestinal bleeding due to whipworm (*Trichuris trichiura*) infestation. A casereport. Chinese Medical Journal, 1995; 55:408–1.
- STRUNZ EC *et al.* Water, sanitation, hygiene, and soil-transmitted helminth infection: a systematic review and meta-analysis. PLOS Medicine. 2014; 11: e1001620.
- JOURDAN PM *et al.* Soil-transmitted helminth infections. The Lancet, 2018; 391 (10117), 252–265.
- LEDER K *et al.* Enterobiasis (pinworm) and trichuriasis (whipworm). 2020 UpToDate. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/enterobiasis-pinworm-and-trichuriasis-whipworm#H8218275>>. Acessado em: 9 fev 2021.
- LORENZETTIR, CAMPOSMA, STELLA F *et al.* An unusual endoscopic finding: *Trichuris trichiura* Case report and review of the literature. Digestive and Liver Disease 35 (2003) 811–813.

MCCONNAUGHEY M. Life Cycle of Parasites. Reference Module in Biomedical Sciences, 2014.

NIYAS VKM *et al.* Trichuris trichiura. QJM: An International Journal of Medicine, 2018.

ONU. O direito humano à água e saneamento. 2010. Disponível em:http://www.un.org/waterforlifedecade/pdf/human_right_to_water_and_sanitation_media_brief_por.pdf . Acessado em: 01 fev. 2021.

OK, K-S, KIM, Y-S, SONG, J-H *et al.* Trichuris trichiura Infection Diagnosed by Colonoscopy: Case Reports and Review of Literature. The Korean Journal of Parasitology. Vol. 47, No. 3: 275-280, September 2009.

REY L. Bases da Parasitologia Médica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 294-296.

WHO. Helminth control in school age children: a guide for managers of control programmes. 2nd ed. 2011.

Capítulo 31

Tuberculose

Esley Ruas Alkimim¹
Ana Beatriz Vieira da Silva²
Liza Valim de Mello²
Mariana Castro Soalheiro³
Marina Ribeiro Ferreira Araújo²
Gabriela Gonçalves Campos³

¹ Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE), Montes Claros- MG.

² Centro Universitário UNIFACIG (UNIFACIG), Manhuaçu-MG.

³ Centro Universitário de Caratinga (UNEC), Caratinga-MG.

*E-mail: esleyalkimim@yahoo.com.br



INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença transmitida pelo *Mycobacterium tuberculosis*, o bacilo de Koch, uma bactéria intracelular facultativa, aeróbio. É uma das doenças transmissíveis mais letais do mundo. Aproximadamente um quarto da população mundial está infectada, embora nem todos venham a desenvolver a forma ativa da doença (BRASIL, 2018).

Um dos maiores desafios enfrentados pelas unidades de saúde é o abandono ao tratamento e o tempo de duração, que pode variar até seis meses. Além disso, o paciente deixa de retornar ao serviço de saúde na data estabelecida, os medicamentos podem ocasionar efeitos colaterais e é oferecida pouca atenção aos pacientes (BRASIL, 2019).

A transmissão da TB ocorre quando o indivíduo contaminado expõe pequenas gotas de saliva ao tossir, espirrar ou falar. Somente pessoas com TB bacilar ativa são capazes de transmitir a doença. Pacientes imunossuprimidos, desnutridos, com idade maior que 60 anos, portadores de HIV, podem estar mais susceptíveis ao adoecimento (SOUZA *et al.*, 2018).

O diagnóstico é de grande importância, pois seguindo o tratamento de forma correta, existe grande chance de cura. A confirmação é feita através da radiografia de pulmão e análise de escarro e exames como hemograma, podem auxiliar. Tosse, falta de ar, febre e sudorese noturna podem fazer parte da manifestação clínica da doença. O tratamento é feito com uso de drogas como: rifamicina, isonizida e pirazinamida sendo o tempo variável e deve haver a ingestão de comprimidos diariamente (FUNASA, 2004).

A profilaxia é feita através da vacina BCG, que é constituída por microrganismos vivos ou atenuados. Ainda é a melhor forma de prevenção, uma vez que contribui para evitar as formas mais graves da doença nas crianças, exceto as soropositivas, que não devem receber a vacina.

Somado a isso, é preciso buscar o controle da doença e o diagnóstico correto e adequado, para que aumente a probabilidade de cura (SOUZA *et al.*, 2018).

EPIDEMIOLOGIA

A tuberculose é uma doença antiga, de alta relevância mundial que configura um sério problema de saúde pública. Em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou estado de emergência mundial devido à alta incidência desta patologia. Naquela época, a TB foi extremamente negligenciada, inclusive em países de primeiro mundo (FERNANDES *et al.*, 2020). A história da TB também se cruza com a da AIDS, sendo associada aos portadores de HIV (WHO, 2017). Além disso, possui relação com a pobreza e miséria, sendo as pessoas mais vulneráveis socialmente, as mais susceptíveis a desenvolvê-la (PRADO JUNIOR *et al.*, 2016).

A tuberculose apresenta novos casos epidemiológicos todos os anos, totalizando cerca de 70 mil casos novos e 4,5 mil mortes, tornando-se uma das doenças infecciosas mais mortais no cenário mundial (FERNANDES *et al.*, 2020). Em 2013, os países que mais desenvolveram casos incidentes foram: África do Sul, China, Índia, Indonésia, Nigéria e Paquistão, sendo que a Índia apresentou 23% dos casos mundiais. Já o Brasil está na 15^o posição dos 22 países que estão em desenvolvimento e que possuem, juntos, 80% dos casos mundiais de TB. Nesse ano de 2013, o Brasil confirmou 91.369 casos de TB e ocorreram 4.577 óbitos (FURLAN e MARCON, 2017).

Em 2014, a infecção da doença no Brasil foi de 33,5 por 100 mil habitantes (MATOS *et al.*, 2020). Estimativas da OMS apontam que 9,6 milhões desenvolveram a doença. Dentre esses, 1,5 milhões morreram, sendo incluídas 400 mil mortes entre a população portadora do HIV (SANTOS *et al.*, 2020). Em 2015, por volta de 10,4 milhões de

peças contagiaram-se com a TB e cerca de 1,4 milhão foram a óbito no mundo (BRASIL, 2019).

A redução da incidência da tuberculose está sendo lenta e depende muito das condições socioculturais, políticas, estruturais e organizacionais de cada país (CAZABON *et al.*, 2017). Segundo um estudo tendo como base oito bancos de dados de domínio público, a fim de analisar novos casos de TB no período entre 2006 e 2015, houve a notificação de 716.971 casos de TB, dentre eles: casos novos, casos de volta ao tratamento após abandono, casos de recidiva, não classificados, de transferência ou post-mortem (CORTEZ *et al.*, 2021).

Outro dado interessante é que ocorreu uma pequena diminuição da prevalência da TB no Brasil durante o período do estudo. Em 2006, a porcentagem era de 46,1% e diminuiu para 39,9% em 2015. Além disso, a incidência também teve uma leve redução, de 38,6 casos por 100 mil habitantes em 2006, para 33,1 casos por 100 mil habitantes em 2015. Ademais, também ocorreu diminuição na taxa de mortalidade, de 2,5 óbitos por 100 mil habitantes em 2006, para 2,2 óbitos por 100 mil habitantes em 2015 (CORTEZ *et al.*, 2021).

No ano de 2017, registraram-se 10 milhões de casos novos e 1,3 milhão de pessoas morreram por causa da TB. Nesse mesmo ano, no Brasil, notificaram-se 69.569 casos novos, tendo uma taxa de incidência de 33,5 casos por 100 mil habitantes (REIS *et al.*, 2016). Já em 2016, houve 4.426 mortes por causa da TB, tendo uma taxa de mortalidade de 2,1 óbitos por 100 mil habitantes (SILVA *et al.*, 2020). Em 2018, houve registro de 72.788 casos novos de TB no Brasil, correspondendo ao dado de incidência de 34,8 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2019). Já em 2019, 73.864 mil novos casos da doença foram registrados no país (BRASIL, 2020).

De acordo com a OMS, em todo mundo, há por volta de 3,6 milhões de casos não notificados pelo sistema de vigilância. Por conta disso, a vigilância

epidemiológica da TB sofre um prejuízo com o planejamento de ações contra a doença e encaminhamento de recursos (BRASIL, 2020).

FISIOPATOLOGIA

A infecção crônica causada pelo *M. tuberculosis* comumente cursa com uma lesão pulmonar granulomatosa localizada, contudo, pode causar comprometimento em qualquer órgão ou tecido por disseminação hematogênica e/ou linfática (KUMAR *et al.*, 2018). Os sinais e sintomas que aparecem ao decorrer do processo de adoecimento são consequências da interação entre a agressão do patógeno e as respostas imunológicas desencadeadas pelo organismo do hospedeiro frente ao estímulo infeccioso (SILVA *et al.*, 2018). Portanto, as manifestações clínicas e a gravidade da doença vão depender de fatores comocompetência imunológica, perfil genético do hospedeiro e virulência da cepa, justificando a maior incidência de casos graves em indivíduos imunocomprometidos (KUMAR, *et al.*, 2018).

Indivíduos que nunca foram expostos à micobactéria, ao entrarem em contato com o patógeno, desenvolvem a TB primária, cuja principal implicação é o desenvolvimento da hipersensibilidade e maior resistência aos antígenos tuberculínicos, uma reação imunológica mediada por células, desencadeada pela ativação de macrófagos alveolares, células do sistema de defesa inato, as quais por um sistema de evasão do microorganismo, falham na formação dos fagossomos – seu mecanismo bactericida –, permitindo a proliferação bacilar descontrolada em seu interior, com consequente nidação e bacteremia, disseminação hematogênica e linfática, destruição tecidual e desenvolvimento de uma área de consolidação inflamatória cinza-branca, com centro de necrose caseosa, podendo haver comprometimento dos linfonodos regionais, processo que dá origem ao complexo de Ghon. Nesse estágio, o paciente encontra-se

assintomático ou com sintomas de gripe comum (KUMAR *et al.*, 2018).

A imunidade adaptativa é mediada por complexos imunológicos e possui início três semanas após a sensibilização, sendo responsável por controlar 95% das infecções, as quais evoluem com a calcificação do complexo de Ghon, alteração visualizada no raio-x denominada complexo de Ranke. Contudo, esses focos podem abrigar bacilos viáveis por anos, os quais podem sofrer reativação posterior, em situações de comprometimento imunológico, evoluindo para a TB secundária. Em raros casos, geralmente em pacientes imunocomprometidos, os mecanismos de defesa não são capazes de conter a infecção, e os focos de nidação podem evoluir para a TB primária progressiva, em menos de 5% dos casos (KUMAR *et al.*, 2018).

Caracterizada por expansão da área caseificada e erosão brônquica, a TB primária progressiva acarreta a formação de uma cavidade com bordas fibrosas irregulares, a qual pode, devido a falha no tratamento ou na resposta imunológica, sofrer disseminação por proximidade, hematogênica ou linfática e evoluir para: TB pulmonar miliar, com morfologia conhecida por múltiplos focos pequenos de consolidação amarelada ou branca espalhados por todo o tecido; acometimento pleural ocasionando efusões serosas, empiema tuberculoso ou pleurite fibrosa obliterante; TB laríngea, endotraqueal e endobrônquica; TB miliar sistêmica; TB em órgão isolado - tipicamente no rim, na suprarrenal, nos ossos, nas tubas uterinas e TB intestinal (KUMAR *et al.*, 2018).

A maior parte dos pacientes sensibilizados apresenta a TB anos após o primeiro contato, seja por reinfecção ou por reativação, evoluindo com um padrão de doença chamado TB secundária, que se apresenta de forma clássica, com cavitações nos ápices pulmonares. Devido à rápida e intensa resposta do sistema de defesa em reação à virulência bacilar, visto que o indivíduo foi previamente sensibilizado, a ocorrência de cavitações também acontece rapidamente,

incitando a destruição das vias aéreas e disseminação aerógena, justificando sua maior capacidade de infecção. Seguindo o mesmo processo da tuberculose primária progressiva, em caso de falha no tratamento ou na competência imunológica do hospedeiro, a tuberculose secundária evolui progressivamente para as mesmas complicações supracitadas (KUMAR *et al.*, 2018).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é principalmente pulmonar, no entanto, pode acometer diversos sítios do corpo humano. Além disso, abrange uma série de apresentações clínicas que variam desde uma condição assintomática a uma doença com alta morbimortalidade. Tais características são influenciadas pelo local de acometimento e pelo desenvolvimento da infecção. Nesse viés, após o contato com o bacilo, nota-se duas possíveis situações gerais: a eliminação ou a persistência desse patógeno. A persistência pode causar ou não o desencadeamento da doença clínica, uma vez que o bacilo pode permanecer em estado latente, ou observa-se a evolução do quadro para a forma ativa em semanas ou décadas. Logo, a TB pode apresentar-se por meio de diferentes manifestações clínicas, que são dependentes de aspectos como a classificação da doença quanto ao desenvolvimento da infecção, TB latente ou ativa e quanto aos órgãos ou sistemas acometidos, TB pulmonar ou extrapulmonar. Como consequência, existem diversos sinais e sintomas, os quais devem ser valorizados e investigados de forma individualizada (BRASIL, 2019).

A vulnerabilidade à infecção pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* é praticamente global. Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada. Todavia, a maior parte dos infectados resiste ao adoecimento e desenvolve imunidade parcial. Assim, apesar de não evoluir para a forma ativa da doença, são reservatórios do

bacilo, que permanecem encapsulados e formam pequenos focos quiescentes, o que caracteriza a tuberculose latente. Esse período de latência pode permanecer por vários anos e o maior risco do desenvolvimento da doença encontra-se nos primeiros após a primo-infecção, aumentando-se as possibilidades diante de fatores que englobam a competência do sistema imune. Além de não serem transmissores do patógeno, essa forma não possui manifestações clínicas características, logo, classifica-se como uma condição assintomática (BRASIL, 2018; BRASIL, 2019).

A tuberculose pulmonar é a forma mais frequente da infecção, cerca de 85% dos casos possuem esta localização. Desse modo, é a apresentação de maior interesse para a saúde pública, seja pela alta frequência pela busca de serviços nas unidades de saúde, assim como pela relevância que possui para a continuidade da transmissão da doença (BARREIRA, 2018).

As manifestações clínicas são diversas e dependem do tipo de apresentação (primária, secundária ou miliar) da tuberculose pulmonar. Alguns sintomas são comuns, como a tosse persistente (seca ou produtiva), perda de peso, febre e sudorese noturna. A forma primária, que ocorre após uma primo-infecção pode apresentar-se de maneira insidiosa, sendo o quadro clínico caracterizado pela presença de febre baixa, irritação, inapetência, sudorese noturna e tosse. A tuberculose secundária ou pós-primária é marcada pela presença de tosse seca ou produtiva (expectoração mucóide ou purulenta, com ou sem sangue), febre vespertina, sudorese noturna e anorexia. Por fim, a tuberculose miliar, forma mais grave, está relacionada a um achado radiológico específico e desenvolve tanto na apresentação primária, quanto secundária e a sua apresentação clínica é caracterizada por febre, perda de peso, tosse, astenia e, de maneira menos comum, hepatomegalia, alterações cutâneas e do sistema nervoso central (BRASIL, 2019).

A tuberculose extrapulmonar, apesar de menor incidência, está aumentando nos últimos anos e

dados recentes afirmam que alguns países industrializados possuem prevalência crescente desse tipo de manifestação (ALENCAR *et al.*, 2019). A forma extrapulmonar possui sintomatologia que depende dos órgãos ou sistemas acometidos, sendo a maior ocorrência em indivíduos imunocomprometidos graves. As principais formas são: pleural, ganglionar periférica, meningoencefálica, pericárdica e óssea. A forma pleural possui sintomas que assemelham a pneumonia bacteriana aguda, como dor torácica pleurítica, astenia, perda de peso, febre, tosse seca e dispneia. A tuberculose ganglionar periférica é marcada pelo aumento das cadeias ganglionares cervicais e supraclaviculares, além do comprometimento do estado geral dos indivíduos. A forma meningoencefálica pode ser classificada clinicamente em subaguda ou crônica, em que se observa na subaguda a possível presença de irritabilidade, cefaleia, sonolência, alterações comportamentais, vômitos, dores abdominais, anorexia, febre, fotofobia, rigidez nuchal e sinais de hipertensão intracraniana. Já na forma crônica, nota-se a evolução do quadro mencionado associado à cefaleia durante várias semanas e sinais de comprometimento dos nervos cranianos (BRASIL, 2019).

A forma pericárdica é marcada pela dor torácica, tosse seca, dispneia, perda de peso, edema em membros inferiores, astenia, febre, ascite e dor no hipocôndrio direito. Por fim, a forma óssea da tuberculose extrapulmonar acomete principalmente a coluna vertebral e articulações do joelho e coxofemoral, que repercute em dor e dificuldade de movimentação (BRASIL, 2019).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da TB, especialmente da forma ativa, é de grande relevância, uma vez que possibilita uma adequada intervenção terapêutica e a diminuição das fontes de transmissão na comunidade. No entanto, apesar de diversos

avanços quanto ao diagnóstico, é notório a deficiência quanto à detecção de novos casos, o que culmina no aumento do adoecimento sem a identificação correta pelos serviços de saúde e a contínua persistência do bacilo na sociedade. Dessa maneira, observa-se a necessidade do aperfeiçoamento de ações integrativas que favoreçam o diagnóstico, impulsionando a acurácia e o acesso aos métodos de identificação da doença. Nesse contexto, a Organização Mundial da Saúde aprovou na Assembleia Mundial da Saúde em 2014, a Estratégia End TB (pelo Fim da Tuberculose), que reúne interesses globais para a luta contra a TB, sendo um dos pilares a pesquisa e a inovação quanto ao diagnóstico (BARREIRA, 2018).

A sintomatologia da TB é variada e inespecífica, o que demonstra a necessidade de meios complementares de diagnóstico para abordagem adequada. Sendo assim, o diagnóstico clínico é feito mediante a impossibilidade da realização dos testes laboratoriais e demais exames que, em associação, investigam a doença. Esse tipo de diagnóstico, de forma isolada, não possibilita um diagnóstico confirmatório, no entanto, torna-se importante o reconhecimento de sinais e sintomas que levam a suspeita clínica da TB (BRASIL, 2019).

Comumente, TB manifesta-se em diferentes apresentações clínicas, as quais possuem perfis característicos. Logo, torna-se necessário a observação desses nos serviços de saúde, para que possa direcionar um correto levantamento de dados na anamnese e exame físico dos pacientes, assim como distinguir, de forma inicial e quando possível, dentre os diferentes diagnósticos diferenciais (BRASIL, 2019).

A TB possui diagnóstico confirmatório mediante a identificação do patógeno em amostra biológica por baciloscopia, cultura ou métodos moleculares em associação com a clínica sugestiva. Também existem exames que auxiliam no direcionamento da investigação e ampliam o conhecimento da magnitude da doença, como os

exames hematológicos, imunológicos, de imagem e bioquímicos (FERRI *et al.*, 2014).

O diagnóstico bacteriológico por baciloscopia é um método simples e seguro, sendo a pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente – BAAR, mediante método de Ziehl-Nielsen, a forma de investigação mais utilizada no Brasil (BRASIL, 2019). Já a cultura consiste no isolamento e crescimento dos BAAR em meios sólidos ou líquidos para correta identificação. Este exame é classificado como padrão-ouro, uma vez que apresenta alta especificidade e sensibilidade. Dentre os testes moleculares, destaca-se o método de amplificação dos ácidos nucleicos do material genético do patógeno pela Reação em cadeia da Polimerase (PCR, do inglês Polymerase Chain Reaction) (FERRI *et al.*, 2014).

Ademais, dentre os exames e testes que complementam e auxiliam o diagnóstico da doença destacam-se: hemograma e testes bioquímicos, que são inespecíficos e possuem baixa sensibilidade, podendo apresentar hemograma normal, porém pode cursar com anemia e leucocitose em cerca de 10% dos casos e elevação de marcadores bioquímicos de infecção; exames imunológicos, dentre esses há um predomínio da realização de teste/prova tuberculínica, que consiste na inoculação intradérmica de tuberculina para acompanhamento de reação de hipersensibilidade, e o Teste Interferon Gamma Release Assay (IGRA), que possui fundamento na resposta do indivíduo a proteínas indutoras de interferon-gama (IFN- γ); estudos de imagem do tórax, que podem ser feitos por radiografia convencional (método mais utilizado), ultrassonografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada convencional ou tomografia computadorizada PET. As principais alterações de imagem encontradas são: infiltrado focal em lobos superiores, adenopatias, derrame pleural, cavitações e atelectasias, podendo variar mediante a apresentação clínica da tuberculose que o indivíduo possui (FERRI *et al.*, 2014).

TRATAMENTO

Mesmo se tratando de uma doença grave, a TB é curável em até 100% dos casos, quando obedecidas as dosagens, tempo de uso e as associações medicamentosas corretas (FUNASA, 2004).

O tratamento é realizado sob regime ambulatorial, sendo a hospitalização admitida somente em casos especiais como: meningoencefalite, indicações cirúrgicas em decorrência da TB, complicações graves, intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas graves, estado geral que não permita tratamento em ambulatório e em casos sociais onde o paciente não possua residência fixa ou grupo com maior possibilidade de abandono (especialmente em caso de retratamento ou falência) (FUNASA, 2004).

Atualmente, a terapêutica recomendada pela OMS dura um mínimo de 6 meses, se dividindo em uma fase intensiva de 2 meses com uso de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, e uma segunda fase, de continuação de 4 meses, com uso de isoniazida e rifampicina, sendo a longa duração do tratamento, uma barreira para sua adesão e, assim, um impacto significativo no controle da TB (SILVA *et al.*, 2020).

A isoniazida e a rifampicina são medicamentos com ação bactericida precoce e a rifampicina e a pirazinamida são aqueles com maior poder de esterilização. O etambutol é bacteriostático e é associado para prevenir o surgimento de bacilos resistentes. Esse esquema mais longo tem por objetivo a diminuição da recidiva, porém a longa duração está associada à não adesão e perda de seguimento. Entretanto, esquemas de tratamento que duram 4 meses e que substituem o etambutol por moxifloxacina ou gatifloxacina ou que mudem a isoniazida por moxifloxacina, aumentam a recidiva em comparação ao esquema padrão de 6 meses, contudo, a taxa de sucesso para o tratamento da TB multirresistente (TBMR) é baixa nos tratamentos mais longos (SILVA *et al.*, 2020)

sendo, pelo menor grau de eficácia e maior chance de toxicidade, seis classes de segunda linha (aminoglicosídeos injetáveis, estreptomicina, canamicina e amicacina; o polipeptídeo injetável capreomicina; os agentes orais etionamida, ciclosserida e ácido paraaminossalicílico- PAS; e os antibióticos da fluorquinolona) a escolha para o tratamento de pacientes com tuberculose resistente em troca dos de primeira linha (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol) (SANTOS *et al.*, 2020).

O esquema terapêutico é padronizado, devendo ser realizado de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde. Para efetividade da terapia, deve-se atentar a três grandes objetivos: atividade bactericida precoce, capacidade de prevenir bacilos resistentes e ter atividade esterilizante. No Brasil, tem-se o esquema básico para adultos e adolescentes, esquema básico em crianças compostos por três medicamentos na fase intensiva (rifampicina, isoniazida e pirazinamida) e dois na fase de manutenção (rifampicina e isoniazida) e esquemas especiais que incluem outros fármacos recomendados para diferentes populações de acordo com a especificidade do caso como: toxicidade, intolerância, falência terapêutica, entre outros, sendo sua utilização preferencialmente em locais de assistência especializada (BRASIL, 2019).

A TB persiste como um dos maiores problemas de saúde pública devido ao fato de não ter atingido as metas de cura e controle dos índices de abandono. Os principais fatores que colaboram para o abandono do tratamento são: baixa escolaridade, consumo de drogas, melhora clínica, efeitos adversos, entre outros. O abandono do tratamento aumenta o índice de mortalidade, a incidência da doença e multidroga resistência, por isso é muito importante que a equipe de saúde esteja direcionando as ações de prevenção e cura, proporcionando então um cuidado integral, a fim de melhorar a interrupção do tratamento (SILVA *et al.*, 2020).

Novas administrações terapêuticas vêm sendo testadas esperando-se, então, regimes mais curtos, eficazes, seguros, menos tóxicos e acessíveis (BARREIRA, 2018), trazendo, assim, melhora significativa do manejo da TB e as taxas de sucesso, podendo, além de reduzir os custos, melhorar a adesão e conseqüentemente a conclusão do tratamento. Todavia, ainda são necessários mais estudos para esse feito (SILVA *et al.*, 2020).

PREVENÇÃO

A prevenção é uma importante estratégia para eliminação e controle da TB (BARREIRA, 2018). Atualmente, a forma de prevenção é a vacina BCG (Bacilo Calm  tte-Guérin), porém essa vacina possui limita  es devido ao fato de proteger apenas as crianças e prevenir somente as formas graves da doença, havendo então uma necessidade do desenvolvimento de novas alternativas para preven  o (SANTOS *et al.*, 2020).

Além da vacina, tem-se como principais medidas de preven  o e controle, a identifica  o de casos suspeitos e tratamento adequado dos casos confirmados, identifica  o e tratamento da infec  o latente e medidas de controle de infec  o por aerossóis em serviços de saúde (BRASIL, 2019).

A quimioprofilaxia também    outra medida de preven  o para TB e a isoniazida    a droga escolhida, não desencadeando resistência, com forte poder bactericida associado    a  o esterilizante, menos efeitos colaterais e de menor custo. Todavia, sua aplica  o em massa    difícil devido ao número de infectados pelos bacilos que atingem mais de um terço da popula  o mundial e sua universaliza  o não    feita devido ao fato da hepatotoxicidade da isoniazida, que aumenta ao decorrer da idade. Hoje em dia, a quimioprofilaxia    dirigida aos grupos de alto risco, especialmente os co-infectados pelo HIV e pela TB (SILVA, 2020).

REFERÊNCIAS

- SILVA MEN *et al.* Aspectos gerais da tuberculose: uma atualização sobre o agente etiológico e o tratamento. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 2018; 50 (3): 228-32.
- BRASIL. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. 1 ed. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2 ed. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Ministério da Saúde, 2019.
- SOUZA J *et al.* Incidência da tuberculose e a correlação entre a realização do tratamento e a cura. *REUFMS*, 2018; 8 (4): 1-12.
- FUNASA. Tuberculose. Guia de Vigilância Epidemiológica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2004; 30 (1): 58-85.
- FERNANDES TS *et al.* Estigma e preconceito na atualidade: vivência dos portadores de tuberculose em oficinas de terapia ocupacional. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 2020; 30 (1): 1-22.
- WHO. Global tuberculosis report. World Health Organization, 2017.
- PRADO JUNIOR JC *et al.* Comparação da proporção de cura por tuberculose segundo cobertura e tempo de implantação de Saúde da Família e fatores socioeconômicos e demográficos no município do Rio de Janeiro, Brasil, em 2012. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2016; 21 (5): 1491-1498.
- FURLAN MRC; MARCON SS. Avaliação do acesso ao tratamento de tuberculose sob a perspectiva de usuários. *Cadernos de Saúde Coletiva*, 2017; 25 (3): 1-9.
- MATOS TC *et al.* Tuberculose: perfis sociodemográfico, clínico e epidemiológico. *Revista Interdisciplinar*, 2020; 13: 1-9.
- SANTOS GJGCS *et al.* Tuberculose: aspectos gerais e desenvolvimento de novas vacinas. *SaBios - Revista de Saúde e Biologia*, 2020; 15 (3): 82-92.
- KUMAR V *et al.* Robbins. *Patologia Básica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018, 492-498p.
- CAZABON D *et al.* Quality of tuberculosis care in high burden countries: the urgent need to address gaps in the care cascade. *International Journal of Infectious Diseases*, 2017; 56: 111-116.
- CORTEZ AO *et al.* Tuberculose no Brasil: um país, múltiplas realidades. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2021; 47 (2): 1-11.
- SILVA DR *et al.* Esquemas mais curtos de tratamento da tuberculose: o que há de novo? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2020; 46 (2): 1-8.
- BARREIRA D. Os desafios para a eliminação da tuberculose no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2018; 27 (1): 1-4.
- REIS AJ *et al.* Transmissão recente de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes aos antimicrobianos em população carcerária no sul do Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2016; 42 (4): 1-4.

ALENCAR IFPS *et al.* Estratégias preventivas da tuberculose na atenção primária à saúde. Revista Eletrônica Acervo Saúde 2019; 11 (14): 1-8.

FERRI AO *et al.* Diagnóstico da tuberculose: uma revisão. Revista Liberato, 2014; 15 (24): 105-202.

Capítulo 32

Zika

Leonardo Fávaro Pereira^{1*}

Ana Luiza Oliveira Do Carmo²

Leticia Stefanelli Potsch³

Maria Luíza Alves Guerra⁴

Mônica Isaura Corrêa⁴

¹Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), Vitória - ES.

²Faculdade Dinâmica Do Vale Do Piranga (FADIP), Ponte Nova - MG.

³Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha- ES.

⁴Instituto Metropolitano de Ensino Superior (Univaço -IMES), Ipatinga- MG.

*E-mail: leonardofavaropereira@gmail.com



INTRODUÇÃO

O Zika vírus é um arbovírus emergente do gênero *Flavivirus*, família *Flaviridae* e sorocomplexo Spondweni, que apresenta relação genética e sorológica com outros flavivírus como o vírus da dengue e febre amarela. Sua transmissão ocorre a partir da picada do *Aedes aegypti*, originalmente isolado em uma fêmea de macaco *Rhesus* febril na floresta Zika em 1947. Além disso, o vírus também pode ser transmitido verticalmente de mãe para o feto durante a gravidez ou no momento do nascimento e através de relações sexuais, uma vez que possui longa persistência no sêmen. Evidências mais recentes sugerem que a transmissão também possa acontecer pela inoculação do parasito no hospedeiro humano pela picada do mosquito *Culex quinquefasciatus* (GUEDES *et al.*, 2017; BRASIL, 2016a).

No Brasil, os primeiros casos de Zika surgiram em 2015 e entraram para a lista de arboviroses, representando um problema de saúde pública para o país. Nesse sentido, a doença é de notificação compulsória, assim como as outras arboviroses, em casos de suspeita e confirmação da doença. De acordo com dados fornecidos pela Secretaria de Vigilância em Saúde até a semana epidemiológica 5 de 2016, 22 estados da federação confirmaram casos autóctones de febre pelo vírus Zika (SILVA *et al.*, 2020).

Ademais, as pessoas infectadas com o vírus Zika apresentam doença febril, acompanhada por discreta ocorrência de outros sintomas gerais, tais como cefaleia, exantema, mal estar, edema e dores articulares. No entanto, apesar da aparente benignidade da doença, mais recentemente na Polinésia Francesa e no Brasil, quadros mais severos, incluindo comprometimento do sistema nervoso central (síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa e meningite), associados ao Zika têm sido comumente registrados, o que mostra o

tropismo do vírus pelo sistema nervoso central (ZANLUCA *et al.*, 2015).

EPIDEMIOLOGIA

O vírus Zika foi descoberto no sangue de macacos do gênero *Rhesus* e em mosquitos da espécie *Aedes africanus*, na Uganda, em 1947. Posteriormente, em 1952, o vírus foi detectado em humanos pela primeira vez, na Uganda e na Tanzânia (FALCÃO *et al.*, 2016; BRASIL, 2016a).

Em decorrência da grande migração populacional, diversos casos foram relatados ao longo dos anos em outros locais do mundo, como países da África e da Ásia, e em 2007, foi encontrado pela primeira vez fora dessa região, sendo responsável pela epidemia que acomete em torno de 70% da população das Ilhas Yap, na Micronésia, além da Polinésia Francesa em 2013-2014 (BRASIL, 2016a).

O primeiro caso de infecção pelo vírus Zika na América ocorreu em 2014, na ilha de Páscoa, no Chile, e posteriormente, disseminou-se para outros países desse continente. Apenas em abril de 2015 que o vírus alcançou o território brasileiro, sendo os primeiros casos confirmados por meio de amostras sorológicas com linhagem asiática na região nordeste do país, na cidade de Camaçari, Bahia e em Natal, Rio Grande do Norte e, em pouco tempo, infectou mais de 1 milhão de brasileiros, sendo encontrado em 23 unidades da federação até 2016. Globalmente, o vírus circula em 59 países, sendo 33 localizados na América (FALCÃO *et al.*, 2016).

Dessa forma, o fator responsável pelo elevado potencial de difusão global do micro-organismo é a presença do vetor biológico, o que justifica a necessidade de realizar as medidas de prevenção para conter a disseminação do vírus (HERNÁNDEZ *et al.*, 2017).

No continente americano, o mosquito *Aedes aegypti* é o principal agente transmissor

encontrado, capaz de transmitir o vírus ao homem através de sua picada. Entretanto, também existem outros mosquitos do gênero *Aedes*, encontrados em outras regiões, como *A. Africanus*, *A. vitattus*, *A. Furcifer*, *A. Luteocephalus*, *A. Hensilli* e *A. Apicoargenteus* (BRASIL, 2016a).

Associado a isso, como esses mosquitos se reproduzem em locais de água parada, a incidência de casos de infecção está altamente relacionada às condições de saneamento do local, sendo mais elevada em regiões que apresentam poucos recursos (LUZ *et al.*, 2015).

Segundo Falcão *et al.* (2016) outras formas de transmissão do vírus evidenciadas, porém menos frequentes, são por meio de relações sexuais com parceiros infectados e transfusões sanguíneas. Além disso, o RNA do vírus Zika também já foi detectado na urina, saliva, líquido, líquido amniótico e leite materno. Em relação à presença do vírus no líquido amniótico, estudos realizados confirmaram a associação entre testes positivos e fetos com microcefalia, em decorrência do aumento do número de casos de malformações congênitas observado a partir de outubro de 2015.

FISIOPATOLOGIA

Após a picada do vetor e inoculação do parasito no hospedeiro humano, o período de incubação do vírus é de 3 a 14 dias e seus sintomas surgem de 1 a 2 semanas após esse período. Sabe-se que o vírus da Zika se multiplica inicialmente nas células dendríticas, nos fibroblastos e queratinócitos da epiderme e derme, cujas células apresentam receptores que facilitam sua entrada, como DC-SIGN, AXL, Tyro3 e TIM-1. Posteriormente, o vírus migra para os linfonodos e para a corrente sanguínea, disseminando-se (BRASIL, 2016a; KROW-LUCAL *et al.*, 2017).

O ZIKA é neurotrópico e alcança células neuronais em diversos estágios e, principalmente, neurais progenitoras. O vírus causa desregulação do ciclo celular, de modo que o crescimento das

células seja atenuado, além de causar morte. Esta infecção no tecido cerebral afeta a embriogênese cerebral, resultando em microcefalia e outras complicações neurológicas. Nota-se que microcefalia induzida pela transmissão vertical do Zika vírus pode ocorrer entre a 6ª e a 39ª semana de gestação, ademais, como o primeiro trimestre da gravidez é o período fundamental para o desenvolvimento neurológico, há mais chances de a infecção causar microcefalia no feto (CUEVAS *et al.*, 2016; BRASIL *et al.*, 2016b; TANG *et al.*, 2016).

É válido salientar que as células de macrófagos placentários são as principais células-alvo da infecção pelo Zika vírus na placenta, induzindo assim a excreção de interferon de tipo I e citocinas pró-inflamatórias, a quais por final, resultam em uma expressão de genes e proteínas antivirais (OLAGNIER *et al.*, 2016).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas decorrentes da infecção por vírus Zika surgem entre três e 12 dias após a picada do agente etiológico. Cerca de 18% dos pacientes apresentam os sintomas clássicos, abaixo descritos, enquanto a maioria dos casos (80%) cursa de modo oligo ou assintomático. De modo geral, os sintomas desaparecem após sete dias de infecção (SIKKA *et al.*, 2016; FREITAS *et al.*, 2016).

Pacientes com zika normalmente apresentam intenso rash cutâneo por todo o corpo, que surge sobretudo no primeiro e no segundo dia de infecção, ocorrendo em 90% a 100% dos casos. Com o rash, também há prurido, manifestado posteriormente de modo moderado ou intenso. A febre em pacientes com zika é autolimitada, manifestando-se por entre 3 e 6 dias, variando entre 37,5°C e 38,5°C. Eventualmente, os pacientes podem não relatar esse sintoma ante a pequena elevação de temperatura (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2020).

Outras manifestações clínicas incluem mialgia, artralgia moderadas (sobretudo em mãos e pés), edema leve a moderado das articulações, rash maculopapular, fadiga e astenia, a qual pode permanecer após a infecção. Conjuntivite não purulenta ocorre entre 50% e 90% dos casos e, com menos frequência, anorexia, dor retro-abdominal, dor abdominal, vômito, diarreia, aftas e hematoespermia (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2020).

Em fetos, a microcefalia decorrente da infecção da gestante por vírus zika é verificada, principalmente, no primeiro trimestre de gestação. Há registros também de associação de Síndrome de Guillain-Barré e infecção por vírus Zika (BRASIL *et al.*, 2016; BRASIL, 2020).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial específico busca detectar cópias do RNA viral, sobretudo no período de quatro a sete dias após o início dos sintomas, devendo o material ser analisado preferencialmente até o 5º dia após a manifestação dos sintomas. A técnica utilizada, neste caso, é de RT-PCR (reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa) (BRASIL, 2016a).

Também pode ser feita sorologia para a detecção de anticorpos IgG e IgM. Para a detecção dos anticorpos do tipo IgM, a coleta do material deverá ser feita a partir do quinto dia do início dos sintomas, preferencialmente a partir do sétimo dia, e será aplicado o teste de ELISA e de imunofluorescência. Já no caso de avaliação de anticorpos tipo IgG, a titulação se dá a partir do 15º dia do início dos sintomas, quando, então, deve ser feita a coleta do material. Neste último caso, o teste de Redução de Neutralização de Placas (PRNT) oferece mais especificidade para a verificação de tais tipos de anticorpos, contudo, podem apresentar aumento até quatro vezes superior na titulação de anticorpos neutralizantes (ZANLUCA *et al.*, 2015).

Gestantes possivelmente contaminadas, o diagnóstico é feito por duas análises a partir do sangue (soro), sendo a primeira cinco dias após o início dos sintomas e a segunda entre duas e quatro semanas após a primeira coleta, além de análise de urina no oitavo dia a partir do início dos sintomas. Aqui, as técnicas adotadas são RT-PCR e sorologia (BRASIL, 2016a).

Caso um feto seja diagnosticado com alterações no sistema nervoso central (SNC), o sangue (soro) da gestante deve ser avaliado em dois momentos, seguindo os prazos anteriores aplicáveis (primeira coleta em cinco dias após início dos sintomas e segunda coleta entre duas e quatro semanas após a primeira coleta). Além disso, também deve ser analisado no momento do parto amostras sanguíneas de cordão umbilical, líquido cefalorraquidiano (LCR) e placenta. A mesma conduta diagnóstica se aplica em sendo o recém-nascido vivo com microcefalia possivelmente decorrente de infecção por vírus Zika, lançando-se mão das técnicas RT-PCR e sorologia (BRASIL, 2016a).

Se o caso levar em consideração um aborto espontâneo ou um natimorto possivelmente associado a infecção por vírus Zika, são utilizadas as técnicas de RT-PCR e de imunohistoquímica para avaliar amostras de cérebro, fígado, coração, pulmão, rim, baço e placenta (BRASIL, 2016a).

Vale ressaltar que pacientes com infecção ativa por vírus Zika podem apresentar leucopenia, trombocitopenia e discreta elevação de desidrogenase láctica sérica, proteína C reativa, gama glutamil transferase, fibrinogênio e ferretina. Essas alterações podem ser verificadas em exames laboratoriais para cada um desses parâmetros (DUPONT -ROUZEYROL *et al.*, 2015; CAO-LORMEAU *et al.*, 2014).

TRATAMENTO

O tratamento de casos sintomáticos de Zika Vírus, é fundamentado na utilização de analgésicos

e antitérmicos, como o acetaminofeno (Paracetamol 500mg/1 a 2 comprimidos 3 a 4 vezes ao dia) e dipirona, visando o controle da febre e manejo da dor. Já em casos que há o aparecimento de rash cutâneo, pode-se utilizar antialérgicos, como a dexclorferinamina. Neste contexto, o paciente sintomático pode vir apresentar uma redução de plaquetas, mesmo não sendo um fenômeno tão comum, por isso, é desaconselhável o uso de fármacos anti-inflamatórios, como, por exemplo, o ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno e AINE (anti-inflamatórios não esteroides). A fim de se evitar complicações hemorrágicas, visto que estes medicamentos inibem alguns elementos que são fundamentais na cascata de coagulação sanguínea (BRASIL, 2016a).

Ademais, conforme o Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (2018), o Zika é um vírus com grande potencial para acometer o tecido cerebral do feto, pois é um vírus transplacentário. Dessa forma, consegue atingir o tecido cerebral, ocasionando um lento e desacelerado crescimento dos neurônios e células cerebrais. Contudo, há um desequilíbrio no crescimento cerebral, gerando assim, uma alteração na taxa de crescimento ósseo.

A microcefalia apresenta tratamento, porém não é algo específico, o que depende do grau de acometimento na criança. O tratamento do infante com microcefalia é baseado na investigação das possíveis etiologias em relação às infecções que podem estar relacionadas com a doença. Assim, torna-se necessário cuidar das necessidades do paciente, como sessões de fisioterapia caso a criança comece a manifestar rigidez de membros, apoio da área da fonoaudiologia, se tiver dificuldade para engolir, ouvir e falar, o uso de terapia ocupacional para ensinar o bebê os movimentos e entre outros (INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE FERNANDES FIGUEIRA, 2018).

PREVENÇÃO

Na atualidade, não existe nenhuma vacina para prevenir a infecção pelo Zika Vírus, porém existem inúmeras iniciativas internacionais de desenvolvimento de vacinas contra o Vírus da Zika, sendo comandadas por institutos de pesquisa, onde dois feitos no Brasil, o Bio-Manguinhos/Fiocruz e Butanran (BRASIL, 2016a).

É recomendado que a sociedade utilize estratégias de combate ao vetor do Vírus Zika, o mosquito *Aedes aegypti*. Abordando métodos de prevenção à picada de mosquitos e a utilização de medidas para proteção individual, como o uso de vestimentas compridas (blusas e calças), principalmente em áreas endêmicas, aderir ao uso de repelente por todo o comprimento do corpo, mas existem produtos que apresentam curta duração, por isso, é necessário repetir seu uso constante ao dia (BRASIL, 2017).

Nota-se que as práticas de proteção e prevenção comunitária apresentam eficácia em reduzir a densidade de vetores do Zika Vírus. A aplicação de telas protetoras ou mosquiteiros em janelas, a limpeza dos terrenos, a eliminação de criadouros de focos de mosquitos e o descarte apropriado de lixo e materiais são exemplos dessas medidas de prevenção de controle vetorial (GARCIA, 2018).

É válido pontuar que as medidas de prevenção durante o Pré – Natal na gestação, são as mesmas citadas anteriormente, acrescentando algumas ações de prevenção e controle, como evitar horários e lugares onde possam conter a presença de focos de mosquitos. Além de esclarecer as gestantes que o início de uma infecção exantemática, durante a gravidez, não leva necessariamente ao aparecimento de microcefalia no feto. Ademais, qualquer caso confirmado positivo, deve-se notificar ao Núcleo de Vigilância Epidemiológica da região (BRASIL, 2016b).

REFERÊNCIAS

- BRASIL *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. Inglaterra: The Lancet, 2016a; 387.
- BRASIL *et al.* Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. New England Journal of Medicine, 2016b; 375 (24): 2321-2334.
- BRASIL. Zika Vírus. Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/z/zika-virus>. Acessado em: 27 de Janeiro de 2021.
- BRASIL. Zika - Abordagem clínica na atenção básica. Ministério da Saúde, 2016a. Disponível em: http://www.saude.pi.gov.br/uploads/warning_document/file/276/livro.pdf. Acessado em: 27 de janeiro de 2021.
- BRASIL. ZIKA ZERO: Estratégia de Resposta ao vírus Zika e o combate ao mosquito transmissor. Ministério da Saúde, 2016b. Disponível em http://www.biblioteca.presidencia.gov.br/publicacoes-oficiais/catalogo/dilma/casa-civil_estrategia-de-resposta-ao-virus-zika_2016.pdf. Acessado em: 11 de março de 2021.
- BRASIL. Zika vírus no Brasil: a resposta do SUS. Ministério da saúde, 2017. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_sus.pdf. Acessado em: 11 de março de 2021.
- CAO-LORMEAU VM *et al.* Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. Emerging Infectious Disease, 2014; 20 (6):1085–1086.
- CUEVAS EL *et al.* Preliminary Report of Microcephaly Potentially Associated with Zika Virus Infection During Pregnancy — Colombia, January–November 2016. Centers for disease control and preveting, 2016; 65 (45): 1409-14133.
- DUPONT -ROUZEYROL M *et al.* Co-infection with zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. Emerging Infectious Disease, 2015; 21 (2): 381–382.
- FALCÃO M *et al.* Guia de manejo da infecção pelo vírus Zika. Sociedade Brasileira de Infectologia, 2016.
- FREITAS BP *et al.* Ocular findings in infants with microcephaly, associated with presumed zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. JAMA Ophtalmol 2016;134 (5): 529-535.
- GARCIA LP. Epidemia do vírus zika e microcefalia no brasil: emergência, evolução e enfrentamento. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2018.
- GUEDES DR *et al.* Zika virus replication in the mosquito Culex quinquefasciatus in Brazil. Emerging Microbes & Infections, 2017; 6 (8): e69.
- HERNANDÉZ Y *et al.* Infección por virus Zika como un reto para la Salud Pública. Revista Médica Electrónica, 2017; 39 (2), 304-312.
- KROW-LUCAL ER *et al.* Estimated Incubation Period for Zika Virus Disease. Emerging Infectious Diseases, 2017; 23 (5):841-845.
- LUZ KG *et al.* Febre pelo vírus Zika. Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, 2015; 24 (4):785-788.

OLAGNIER D *et al.* Mechanisms of Zika Virus Infection and Neuropathogenesis. *DNA and Cell Biology*, 2016; 35 (8): 367-72.

SIKKA V *et al.* The Emergence of Zika virus as a global health security threat: a review and a consensus statement of the INDUSEM Joint Working Group (JWG). *Journal of Global Infectious Diseases*, 2016; 8 (1): 3-5.

SILVA IBB *et al.* Zika virus serological diagnosis: commercial tests and monoclonal antibodies as tools *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 2020; 26.

TANG H *et al.* Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*, 2016; 18 (5): 587-590.

ZANLUCA C *et al.* First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2015; 110 (4): 569–572.

ZIKA VÍRUS E MICROCEFALIA. 2018. In: Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Disponível em: Vírus Zika e Microcefalia (fiocruz.br). Acessado em: 11 de março de 2021.

Zoonoses: 80
Higienização precária: 2
Contaminação: 2, 5, 19, 23, 24, 29, 37, 41, 45, 55, 63, 71, 72, 85, 96, 116, 133, 134, 142, 143, 147, 156, 170, 191, 222, 242.
Medidas profiláticas: 73, 186, 191, 206.
Saneamento básico: 5, 6, 9, 10, 13, 18, 26, 36, 39, 46, 54, 63, 80, 88, 133, 137, 138, 219, 220, 223, 227, 239, 242, 243, 246.
Parasitoses intestinais: 19
Tratamento coletivo: 22, 23, 117, 238.
Países em desenvolvimento: 9, 18, 54, 55, 70, 133, 242.
Políticas públicas: 18, 19, 45.
Agentes causadores: 10.
Disfunção nutricional: 11.
Diagnóstico diferencial: 12, 30, 39, 48, 106, 129, 130, 155, 164, 181, 190, 213, 238
Tratamento farmacológico: 31, 80, 122