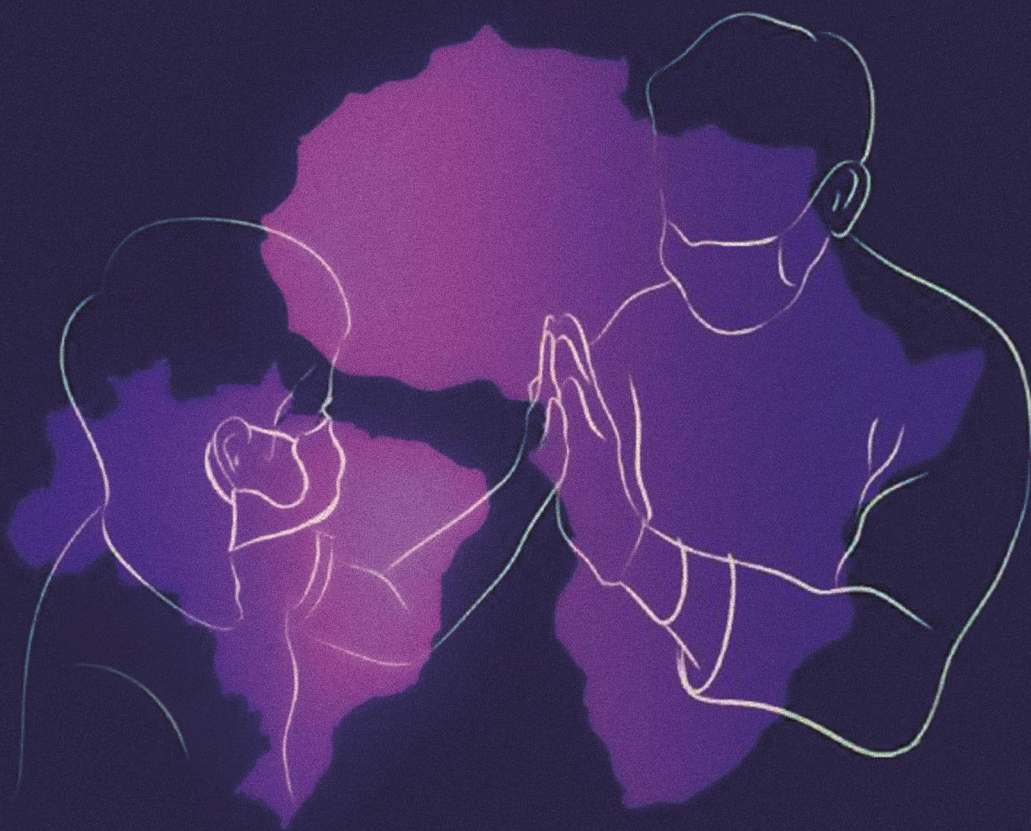


# MANUAL DE DOENÇAS INFECCIOSAS

BRASIL - ÁFRICA

ORGANIZADORES:  
MELISSA SOARES MEDEIROS  
JOSÉ DE RIBAMAR BARROSO JUCÁ NETO



1ª EDIÇÃO

**EDIÇÕES  
INESP**





**ALECE**  
ASSEMBLEIA LEGISLATIVA  
DO ESTADO DO CEARÁ



## **MANUAL DE DOENÇAS INFECCIOSAS**

BRASIL - ÁFRICA

1ª EDIÇÃO



Organizadores:  
Melissa Soares Medeiros  
José de Ribamar Barroso Jucá Neto



## **MANUAL DE DOENÇAS INFECCIOSAS**

BRASIL - ÁFRICA

1ª EDIÇÃO

**INESP**

Fortaleza – Ceará

2023

Copyright © 2023 by Inesp

**Instituto de Estudos e Pesquisas sobre o  
Desenvolvimento do Estado do Ceará – Inesp**

**João Milton Cunha de Miranda**

Coordenador Editorial

**Rachel Garcia Bastos de Araújo e Valquiria Moreira Carlos**

Assistentes Editoriais

**Luzia Leda Batista Rolim**

Assessora de Comunicação

**Gustavo Rodrigues de Vasconcelos e Sandra Bastos Mesquita**

Revisores

**José Gotardo de Paula Freire Filho**

Diagramador e Projetista Gráfico

**Gráfica do Inesp**

Impressão e Acabamento

**Luiz Ernandes dos Santos do Carmo**

Coordenador de Impressão

---

**Rebeca Novais Rego**

Capa

Edição Institucional da Assembleia Legislativa do Estado do Ceará  
**VENDA E PROMOÇÃO PESSOAL PROIBIDAS**

Catalogado por Daniele Sousa do Nascimento CRB-3/1023

M294 Manual de doenças infecciosas [livro eletrônico]: Brasil - África / organizadores, Melissa Soares Medeiros, José de Ribamar Barroso Jucá Neto. – Fortaleza: INESP, 2023.  
466 p. : il. color. ; 27.930 Kb ; PDF

ISBN: 978-85-7973-208-9

1. Doenças Transmissíveis. 2. Infecção. I. Medeiros, Melissa Soares. II. Jucá Neto, José de Ribamar Barroso. III. Ceará. Assembleia Legislativa. Instituto de Estudos e Pesquisas sobre o Desenvolvimento do Estado.

CDD 616.9

Permitida a divulgação dos textos contidos neste livro, desde que citados autores e fontes.

**Inesp**

Rua Barbosa de Freitas, 2674, Anexo II, 5º andar,

Assembleia Legislativa do Estado do Ceará,

bairro: Dionísio Torres, Fortaleza - CE, CEP: 60.170-174.

Telefone: (85) 3277-3702. | E-mail: [inesp@al.ce.gov.br](mailto:inesp@al.ce.gov.br)

Site: <https://www.al.ce.gov.br/paginas/instituto-de-estudos-e-pesquisas-sobre-o-desenvolvimento-do-ceara-inesp>

# APRESENTAÇÃO

Alcançar um estado de bem-estar físico coletivo é um sonho mundial que, por vezes mostra-se factível, e, por outras beira o impossível. As universidades e seus cursos da área da saúde vêm colaborando com esse objetivo por meio de seus projetos de extensão, da promoção da interação com a sociedade para expandir conhecimentos universitários e absorver saberes populares e da integração da pesquisa para a construção de um processo interdisciplinar.

A UniChristus estabeleceu parceria com a instituição coletiva Escola Nacional de Saúde (ENS), localizada em Bissau, na África, que tem o privilégio da autonomia científica, administrativa, financeira e pedagógica e encontra-se sob a tutela do Instituto Nacional de Saúde Pública (INASA) e do Ministério da Saúde Pública. A ENS visa promover a aquisição e a difusão do saber médico para contribuir para a resolução de problemas de saúde da comunidade.

Esta publicação, utilizando uma amplitude de referências e fontes de pesquisa, discute a proliferação de doenças infecciosas, emergentes e reemergentes, as alterações causadas por elas e leva-nos a ocupar um lugar de encontro fundamental entre os nossos profissionais de saúde e os de Bissau. A Assembleia Legislativa do Estado do Ceará (ALECE), por meio do Instituto de Estudos e Pesquisas sobre o Desenvolvimento do Estado do Ceará (Inesp), tem a honra de disponibilizar esta obra que visa contribuir com a nossa luta por um mundo que enxerga o ser humano como prioridade.

**Deputado Estadual Evandro Leitão**  
Presidente da Assembleia Legislativa do Estado do Ceará



# PREFÁCIO

O Instituto de Estudos e Pesquisas sobre o Desenvolvimento do Estado do Ceará (Inesp), criado em 1988, é um órgão técnico e científico de pesquisa, educação e memória. Ao idealizar e gerenciar projetos atuais que se alinhem às demandas legislativas e culturais do Estado, objetiva ser referência no cenário nacional.

Durante seus mais de 30 anos de atuação, o Inesp prestou efetiva contribuição ao desenvolvimento do Estado, assessorando, por meio de ações inovadoras, a Assembleia Legislativa do Estado do Ceará (Alece). Dentre seus mais recentes projetos, destacam-se o “Edições Inesp” e o “Edições Inesp Digital”, que têm como objetivos: editar livros; coletâneas de legislação; e, periódicos especializados. O “Edições Inesp Digital” obedece a um formato que facilita e amplia o acesso às publicações de forma sustentável e inclusiva. Além da produção, revisão e editoração de textos, ambos os projetos contam com um núcleo de Design Gráfico.

O “Edições Inesp Digital” já se consolidou. A crescente demanda por suas publicações alcança uma marca de 3 milhões de downloads. As estatísticas demonstram um crescente interesse nas publicações, com destaque para as de Literatura, Ensino, Legislação e História, estando a Constituição Estadual e o Regimento Interno entre os primeiros colocados.

O *Manual de doenças infecciosas* é mais uma obra do diversificado catálogo de publicações do “Edições Inesp Digital” e que, direta ou indiretamente, colaboram para apresentar respostas às questões que afetam a vida do cidadão.

**Prof. Dr. João Milton Cunha de Miranda**  
Diretor-Executivo do Instituto de Estudos e Pesquisas  
sobre o Desenvolvimento do Estado do Ceará



# SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1 – ARBOVIROSES .....</b>	<b>27</b>
<b>1) Dengue .....</b>	<b>28</b>
1.1) Resumo.....	28
1.2) Epidemiologia .....	30
1.3) Fisiopatologia .....	31
1.4) Quadro clínico .....	32
1.4.1) <i>Fase febril</i> .....	33
1.4.2) <i>Fase crítica</i> .....	33
1.4.3) <i>Aspectos gestacionais e pediátricos</i> .....	36
1.4.4) <i>Estratificação de Risco</i> .....	37
1.5) Exames laboratoriais .....	38
1.5.1) <i>Diagnóstico Viroológico</i> .....	38
1.5.2) <i>Diagnóstico Sorológico</i> .....	38
1.6) Diagnóstico diferencial .....	38
1.7) Tratamento .....	39
1.7.1) <i>Grupo A</i> .....	39
1.7.2) <i>Grupo B</i> .....	40
1.7.3) <i>Grupo C</i> .....	40
1.7.4) <i>Grupo D</i> .....	41
1.8) Profilaxia .....	42
Referências .....	42
<b>2) Zika.....</b>	<b>46</b>
2.1) Resumo.....	46
2.2) Epidemiologia .....	48
2.3) Fisiopatologia.....	49
2.4) Quadro clínico .....	49
2.4.1) <i>Complicações clínicas</i> .....	51
2.5) Exames laboratoriais .....	52
2.5.1) <i>Clínico</i> .....	52
2.5.2) <i>Laboratorial</i> .....	52
2.5.3) <i>Específico</i> .....	52
2.6) Diagnóstico diferencial .....	53
2.6.1) <i>Dengue</i> .....	53

2.6.2) <i>Chikungunya</i> .....	53
2.6.3) <i>Parvovirus B19</i> .....	54
2.6.4) <i>Sarampo</i> .....	54
2.6.5) <i>Rubéola</i> .....	54
2.6.6) <i>Escarlatina</i> .....	55
2.7) Tratamento .....	55
2.8) Profilaxia .....	56
Referências .....	56
3) <i>Chikungunya</i> .....	58
3.1) Resumo .....	58
3.2) Epidemiologia .....	60
3.3) Fisiopatologia.....	61
3.4) Quadro clínico .....	62
3.4.1) <i>Fase aguda ou Febril</i> .....	62
3.4.2) <i>Fase subaguda</i> .....	63
3.4.3) <i>Fase crônica</i> .....	63
3.4.4) <i>Manifestações atípicas e graves</i> .....	64
3.5) Exames laboratoriais .....	64
3.6) Diagnóstico diferencial .....	65
3.6.1) <i>Parvovirus B19</i> .....	65
3.6.2) <i>Artrite séptica por Staphylococcus aureus</i> .....	66
3.6.3) <i>Hanseníase</i> .....	66
3.6.4) <i>Zika</i> .....	66
3.6.5) <i>Dengue</i> .....	66
3.7) Tratamento .....	67
3.7.1) <i>Manejo do paciente</i> .....	67
3.7.2) <i>Tratamento na fase aguda</i> .....	68
3.7.3) <i>Tratamento na fase subaguda e crônica</i> .....	68
3.8) Profilaxia .....	69
Referências .....	69

<b>CAPÍTULO 2 – CÓLERA</b> .....	<b>73</b>
1) Resumo .....	74
2) Epidemiologia.....	75
3) Fisiopatologia .....	75
4) Quadro clínico .....	77

5) Exames laboratoriais.....	77
6) Diagnóstico diferencial .....	79
7) Tratamento .....	80
8) Profilaxia .....	84
Referências.....	86

### CAPÍTULO 3 – HIV/AIDS .....89

1) Resumo .....	90
2) Fisiopatologia do HIV/AIDS. ....	92
3) Epidemiologia.....	94
4) Diagnóstico clínico.....	95
4.1) Infecção aguda.....	95
4.2) Fase assintomática .....	96
4.3) Síndrome da imunodeficiência	
Adquirida (AIDS/SIDA) .....	97
4.4) Taxa de progressão .....	100
5) Diagnóstico laboratorial .....	100
5.1) Estratégias diagnósticas com uso de	
testes rápidos .....	102
5.2) Estratégia diagnóstica em ambiente laboratorial...	107
5.3) Recomendações para o diagnóstico da infecção	
pelo HIV-2.....	110
6) Tratamento do HIV .....	111
7) Profilaxias .....	112
7.1) Profilaxia Pós-Exposição (PEP).....	112
7.2) Profilaxia Pré-Exposição (PrEP).....	113
Referências.....	115

### CAPÍTULO 4 – INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS .....119

1) Infecções que causam corrimento vaginal e cervicite ...	120
1.1) Resumo.....	120
1.2) Definição .....	121
1.3) Epidemiologia .....	121
1.4) Fisiopatologia.....	122
1.4.1) <i>Tricomoniase</i> .....	122

1.4.2) <i>Cervicite</i> .....	122
1.5) Quadro clínico .....	123
1.5.1) <i>Tricomoniase</i> .....	123
1.5.2) <i>Cervicites</i> .....	124
1.6) Exames laboratoriais .....	124
1.6.1) <i>Tricomoniase</i> .....	124
1.6.2) <i>Cervicites</i> .....	125
1.7) Diagnóstico diferencial etiologias infecciosas..	125
1.7.1) <i>Candidíase vulvovaginal</i> .....	125
1.7.2) <i>Vaginose bacteriana</i> .....	125
1.7.3) <i>Etiologias não infecciosas</i> .....	126
1.8) Tratamento .....	126
1.8.1) <i>Tricomoniase</i> .....	126
1.8.2) <i>Cervicites</i> .....	127
1.9) Profilaxia .....	127
Referências .....	128
2) Infecções que causam corrimento uretral e uretrite.....	130
2.1) Resumo .....	130
2.2) Definição .....	131
2.3) Epidemiologia .....	131
2.3.1) <i>Fatores de risco para uretrites</i> .....	132
2.4) Fisiopatologia .....	132
2.4.1) <i>Uretrite gonocócica</i> .....	132
2.4.2) <i>Uretrite não gonocócica</i> .....	133
2.5) Quadro clínico uretrite gonocócica .....	133
2.5.1) <i>Uretrite não gonocócica</i> .....	134
2.5.2) <i>Particularidades Chlamydia trachomatis</i> .....	134
2.5.3) <i>Particularidades Mycoplasma genitalium</i> .....	134
2.5.4) <i>Particularidades Trichomonas vaginalis</i> .....	135
2.6) Exames laboratoriais .....	135
2.6.1) <i>Uretrites assintomáticas</i> .....	135
2.6.2) <i>Uretrites sintomáticas</i> .....	135
2.7) Diagnóstico diferencial .....	136
2.7.1) <i>Causas infecciosas</i> .....	136
2.7.2) <i>Causas não infecciosas</i> .....	137

2.8) Tratamento .....	137
2.9) Orientações.....	138
Referências .....	139
3) Infecções que causam úlcera genital .....	142
3.1) Resumo.....	142
3.2) Definição .....	144
3.3) Epidemiologia .....	144
3.4) Fisiopatologia.....	145
3.4.1) <i>Herpes genital</i> .....	145
3.4.2) <i>Cancroide</i> .....	145
3.4.3) <i>Linfogranuloma venéreo</i> .....	145
3.4.4) <i>Donovonose</i> .....	146
3.5) Quadro clínico herpes vírus.....	146
3.5.1) <i>Primoinfecção</i> .....	147
3.5.2) <i>Recorrência</i> .....	147
3.5.3) <i>Cancroide</i> .....	148
3.5.4) <i>Linfogranuloma venéreo</i> .....	148
3.5.4.1) <i>Fase de inoculação</i> .....	148
3.5.4.2) <i>Fase de disseminação linfática regional</i> .....	149
3.5.4.3) <i>Fase de sequelas</i> .....	149
3.5.4.4) <i>Donovonose</i> .....	149
3.6) Exames laboratoriais .....	150
3.6.1) <i>Herpes genital</i> .....	150
3.6.2) <i>Cancroide</i> .....	150
3.6.3) <i>Linfogranuloma venéreo</i> .....	151
3.6.4) <i>Donovonose</i> .....	151
3.7) Diagnóstico diferencial .....	151
3.8) Tratamento .....	152
3.8.1) <i>Herpes genital</i> .....	152
3.8.1.1) <i>Primoinfecção</i> .....	152
3.8.1.2) <i>Recidiva</i> .....	152
3.8.2) <i>Cancroide</i> .....	152
3.8.2.1) <i>Primeira opção</i> .....	152
3.8.2.2) <i>Alternativa</i> .....	152
3.8.3) <i>Linfogranuloma venéreo</i> .....	153

3.8.3.1) Primeira linha .....	153
3.8.3.2) Alternativa .....	153
3.8.4) <i>Donovonose</i> .....	153
3.8.4.1) Primeira linha .....	153
3.8.4.2) Alternativa .....	153
3.9) Profilaxia .....	154
Referências .....	154
4) Sífilis .....	156
4.1) Resumo .....	156
4.2) Definição .....	158
4.3) Epidemiologia .....	158
4.4) Fisiopatologia.....	158
4.5) Quadro clínico .....	159
4.5.1) <i>Sífilis secundária</i> .....	160
4.5.2) <i>Sífilis latente</i> .....	161
4.5.3) <i>Sífilis terciária</i> .....	161
4.6) Exames laboratoriais .....	161
4.7) Diagnóstico diferencial .....	163
4.7.1) <i>Sífilis primária</i> .....	163
4.7.2) <i>Sífilis secundária</i> .....	163
4.7.3) <i>Sífilis terciária</i> .....	163
4.8) Tratamento .....	163
4.8.1) <i>Sífilis recente (primária, secundária e</i> <i>latente recente)</i> .....	163
4.8.2) <i>Sífilis tardia (latente tardia e terciária)</i> .....	164
4.8.3) <i>Neurossífilis</i> .....	164
4.9) Profilaxia .....	164
Referências .....	165
CAPÍTULO 5 – LEISHMANIOSE VISCERAL .....	167
1) Resumo .....	168
2) Introdução .....	170
3) Epidemiologia.....	171
4) Fisiopatologia .....	172
5) Quadro clínico .....	174

6) Diagnóstico .....	175
7) Diagnóstico diferencial.....	176
8) Tratamento .....	177
8.1) Antimoniato-N-metil glucamina.....	177
8.2) Anfotericina B .....	178
8.3) Eficácia terapêutica.....	179
9) Profilaxia.....	179
10) Conclusão .....	180
Referências.....	180

## CAPÍTULO 6 – LEPTOSPIROSE ..... 183

1) Resumo .....	184
2) Definição .....	185
3) Epidemiologia.....	185
4) Fisiopatologia .....	187
5) Quadro clínico .....	190
5.1) Forma Anictérica.....	191
5.1.1) <i>Fase de leptospirosemia</i> .....	191
5.1.2) <i>Fase imune</i> .....	192
5.2) Forma Ictérica ou Síndrome de Weil .....	193
6) Exames laboratoriais.....	197
6.1) Fase Precoce.....	197
6.1.1) <i>Deteção direta do organismo através</i> <i>de microscopia</i> .....	197
6.2) Fase tardia .....	198
6.2.3) <i>Elisa</i> .....	200
7) Diagnóstico diferencial.....	200
7.1) Fase precoce .....	200
7.1.1) <i>Dengue</i> .....	200
7.1.2) <i>Influenza (síndrome gripal)</i> .....	200
7.1.3) <i>Malária</i> .....	201
7.1.4) <i>Febre Amarela (período virêmico)</i> .....	201
7.1.5) <i>Doença de Chagas Aguda</i> .....	201
7.1.6) <i>Toxoplasmose</i> .....	201
7.1.7) <i>Febre Tifoide</i> .....	201

7.2) Fase tardia .....	202
7.2.1) <i>Hepatites Virais Agudas</i> .....	202
7.2.2) <i>Hantavirose</i> .....	202
7.2.3) <i>Febre Amarela (período toxêmico)</i> .....	203
7.2.4) <i>Malária grave</i> .....	203
7.2.5) <i>Dengue grave</i> .....	203
7.2.6) <i>Febre Tifoide (complicações)</i> .....	204
7.2.7) <i>Endocardite</i> .....	204
7.2.8) <i>Sepse</i> .....	204
7.2.9) <i>Meningites</i> .....	204
7.2.10) <i>Colangite</i> .....	205
8) Tratamento .....	205
9) Profilaxia.....	208
Referências .....	209

<b>CAPÍTULO 7 – MALÁRIA</b> .....	213
1) Resumo .....	214
2) Epidemiologia.....	216
3) Fisiopatologia .....	217
4) Quadro clínico .....	220
5) Exames complementares .....	223
5.1) Diagnóstico Específico.....	223
5.2) Outros Exames .....	224
6) Diagnósticos diferenciais .....	225
7) Tratamento .....	226
7.1) Sinais de gravidade e necessidade de hospitalização.....	227
7.1.1) <i>Malária por Plasmodium vivax</i> <i>e Plasmodium ovale</i> .....	227
7.1.2) <i>Malária por Plasmodium malariae</i> .....	228
7.1.3) <i>Malária por Plasmodium knowlesi</i> .....	228
7.1.4) <i>Malária por P. falciparum não complicada</i> .....	228
7.1.5) <i>Malária por P. falciparum grave</i> .....	229
7.1.6) <i>Malária por P. vivax e</i> <i>P. falciparum (malária mista)</i> .....	230

8) Profilaxia.....	230
Referências.....	231

## **CAPÍTULO 8 – MENINGITES VIRAIS**

<b>E BACTERIANAS .....</b>	<b>233</b>
1) Resumo .....	234
2) Introdução .....	236
3) Epidemiologia.....	237
4) Fisiopatologia .....	239
5) Quadro clínico .....	242
6) Exames laboratoriais.....	245
6.1) Elucidação do diagnóstico etiológico .....	246
6.1.1) <i>Meningite bacteriana</i> .....	246
6.1.2) <i>Meningite viral</i> .....	247
6.1.3) <i>Meningite tuberculosa:</i> .....	247
6.1.4) <i>Meningite criptocócica:</i> .....	247
6.2) Exame direto (bacterioscopia pela gram).....	248
7) Diagnóstico diferencial.....	249
7.1) Origem Infeciosa.....	249
7.1.1) <i>Febre Maculosa das Montanhas</i> .....	249
7.1.2) <i>Neurotuberculose</i> .....	250
7.1.3) <i>Encefalite Herpética</i> .....	250
7.1.4) <i>Abcesso cerebral</i> .....	250
7.2) Origem Não Infeciosa.....	251
7.2.1) <i>Hemorragia Subaracnoide</i> .....	251
8) Tratamento .....	251
9) Profilaxia.....	252
Referências .....	255

## **CAPÍTULO 9 – OTITE MÉDIA .....**

1) Conceitos introdutórios .....	260
1.1) Orelha externa .....	260
1.1.1) <i>Órgão receptor do som</i> .....	260
1.2) Orelha média.....	260
1.2.1) <i>Órgão receptor e amplificador do som</i> .....	260

1.3) Orelha interna .....	260
2) Otite Média Aguda (OMA).....	262
2.1) Resumo.....	262
2.2) Epidemiologia .....	262
2.3) Fisiopatologia.....	263
2.4) Quadro clínico .....	264
2.5) Diagnóstico .....	266
2.6) Exames complementares.....	266
2.7) Diagnóstico diferencial .....	267
2.8) Tratamento .....	267
2.9) Profilaxia .....	269
3) Otite Média Aguda Recorrente .....	272
3.1) Resumo.....	272
3.2) Definição .....	273
3.3) Tratamento .....	273
4) Otite Média Efusiva.....	276
4.1) Resumo.....	276
4.2) Epidemiologia .....	278
4.3) Fisiopatologia.....	278
4.4) Quadro Clínico .....	279
4.5) Exames Complementares.....	281
4.6) Diagnóstico diferencial .....	281
4.7) Tratamento .....	281
5) Otite Média Crônica .....	284
5.2) Epidemiologia .....	286
5.3) Definição .....	286
5.4) Classificação e Quadro Clínico .....	287
5.5) Diagnóstico e Exames Complementares .....	289
5.6) Tratamento .....	290
Referências: .....	290
<b>CAPÍTULO 10 – PARASITOSSES I.....</b>	<b>295</b>
1) <b>Teníase/Cisticercose .....</b>	<b>296</b>
1.2) <b>Epidemiologia .....</b>	<b>297</b>
1.4) <b>Quadro clínico .....</b>	<b>299</b>

1.6) Tratamento .....	301
1.7) Profilaxia .....	302
2) <b>Ascaridíase</b> .....	304
2.1) <b>Resumo</b> .....	304
2.2) <b>Epidemiologia</b> .....	304
2.3) <b>Fisiopatologia</b> .....	305
2.4) <b>Quadro clínico</b> .....	306
2.5) <b>Diagnóstico</b> .....	307
2.6) <b>Tratamento</b> .....	307
2.7) <b>Profilaxia</b> .....	308
3) <b>Estrongiloidíase</b> .....	310
3.1) <b>Resumo</b> .....	310
3.2) <i>Epidemiologia</i> .....	311
3.3) <i>Fisiopatologia</i> .....	311
3.4) <i>Quadro clínico</i> .....	315
3.5) <i>Diagnóstico</i> .....	317
3.6) <i>Tratamento</i> .....	318
3.7) <i>Profilaxia</i> .....	318
3.8) <i>Diagnóstico diferencial</i> .....	318
4) <b>Esquistossomose</b> .....	320
4.1) <b>Resumo</b> .....	320
4.2) <b>Epidemiologia</b> .....	320
4.3) <b>Fisiopatologia</b> .....	321
4.3.1) <i>Hospedeiro Intermediário</i> .....	321
4.3.2) <i>Hospedeiro Definitivo</i> .....	322
4.4) <b>Quadro clínico</b> .....	322
4.5) <b>Diagnóstico</b> .....	324
4.5.1) <i>Exames laboratoriais</i> .....	324
4.5.1.1) <i>Métodos diretos</i> .....	324
4.5.1.2) <i>Métodos indiretos</i> .....	325
4.5.2) <i>Exames de imagem</i> .....	326
4.5.2.1) <i>Ultrassonografia do abdômen</i> .....	326
4.5.2.2) <i>Radiografia do tórax em PA e perfil</i> .....	326
4.5.2.3) <i>Endoscopia digestiva alta</i> .....	326
4.5.2.4) <i>Ressonância magnética</i> .....	327
4.5.2.5) <i>Eco-doppler-cardiografia</i> .....	327

4.6) Tratamento .....	327
4.6.1) <i>Aguda</i> .....	328
4.7) Profilaxia .....	328
Referências .....	329

**CAPÍTULO 11 – PARASITOSSES II..... 333**

1) Amebíase .....	334
1.1) Resumo .....	334
1.2) Epidemiologia .....	336
1.3) Fisiopatologia.....	337
1.4) Quadro clínico .....	338
1.5) Exames laboratoriais .....	340
1.6) Diagnóstico diferencial .....	341
1.7) Tratamento .....	342
1.8) Profilaxia .....	343
2) Giardíase .....	346
2.1) Resumo .....	346
2.2) Epidemiologia .....	348
2.3) Fisiopatologia.....	348
2.4) Quadro clínico .....	349
2.5) Exames laboratoriais .....	350
2.6) Diagnóstico diferencial .....	350
2.7) Tratamento .....	351
2.8) Profilaxia .....	354
3) Outras amebas .....	356
3.1) Resumo .....	356
3.2) Amebas não patogênicas.....	358
3.3) Amebas de vida livre .....	358
3.3.1) <i>Epidemiologia</i> .....	358
3.3.2) <i>Fisiopatologia</i> .....	360
3.3.3) <i>Quadro clínico</i> .....	362
3.3.4) <i>Exames laboratoriais</i> .....	363
3.3.5) <i>Diagnóstico diferencial</i> .....	364
3.3.6) <i>Tratamento</i> .....	364
3.3.6.1) <i>Acanthamoeba spp.</i> .....	364

3.3.6.2) <i>Balamuthia mandrillaris</i> .....	365
3.3.6.3) <i>Naegleria fowleri</i> .....	365
3.3.7) <i>Profilaxia</i> .....	366
Referências .....	367
<b>CAPÍTULO 12 – PNEUMONIA.....</b>	<b>371</b>
1) <b>Resumo .....</b>	<b>372</b>
2) <b>Epidemiologia e etiologia.....</b>	<b>374</b>
3) <b>Fisiopatologia .....</b>	<b>376</b>
4) <b>Quadro clínico .....</b>	<b>377</b>
5) <b>Exames complementares .....</b>	<b>378</b>
6) <b>Estratificação de risco .....</b>	<b>381</b>
7) <b>Tratamento .....</b>	<b>387</b>
8) <b>Complicações.....</b>	<b>390</b>
9) <b>Profilaxia.....</b>	<b>391</b>
<b>Referências .....</b>	<b>392</b>
<b>CAPÍTULO 13 – TÉTANO .....</b>	<b>395</b>
1) <b>Resumo .....</b>	<b>396</b>
2) <b>Fisiopatologia .....</b>	<b>398</b>
3) <b>Epidemiologia.....</b>	<b>399</b>
4) <b>Quadro clínico .....</b>	<b>400</b>
5) <b>Diagnóstico – exames laboratoriais.....</b>	<b>404</b>
6) <b>Diagnósticos diferenciais .....</b>	<b>405</b>
7) <b>Tratamento .....</b>	<b>406</b>
7.1) <b>Sedação do paciente .....</b>	<b>407</b>
7.2) <b>Neutralização da toxina tetânica.....</b>	<b>409</b>
7.3) <b>Eliminação do <i>C. tetani</i> e antibioticoterapia ....</b>	<b>410</b>
7.4) <b>Medidas gerais de suporte .....</b>	<b>411</b>
8) <b>Profilaxia.....</b>	<b>412</b>
<b>Referências .....</b>	<b>415</b>
<b>CAPÍTULO 14 – TOXOPLASMOSE .....</b>	<b>419</b>
1) <b>Resumo .....</b>	<b>420</b>
2) <b>Epidemiologia.....</b>	<b>422</b>

2.1) Introdução .....	422
2.2) Etiologia .....	422
2.3) Epidemiologia .....	423
3) Fisiopatologia .....	424
4) Quadro clínico .....	426
5) Exames laboratoriais.....	428
5.1) Exames laboratoriais inespecíficos .....	428
5.2) Exames laboratoriais específicos.....	428
5.3) Populações específicas .....	429
6) Diagnóstico diferencial.....	431
6.1) Diagnóstico diferencial a partir das seguintes formas .....	431
6.1.1) <i>Forma ganglionar</i> .....	431
6.1.2) <i>Forma ocular</i> .....	431
6.1.3) <i>Forma congênita</i> .....	432
6.2) Podem ser sumarizados e clarificados.....	432
7) Tratamento .....	433
7.1) No paciente adulto hígido imunocompetente ....	434
7.2) No paciente pediátrico .....	434
7.3) Paciente gestante .....	435
7.4) Paciente recém-nascido .....	435
7.4) Paciente com coriorretinite .....	436
7.5) Paciente portador de imunossupressão .....	436
8) Profilaxia.....	438
8.1) É recomendável.....	438
Referências .....	439
<b>CAPÍTULO 15 – TUBERCULOSE.....</b>	<b>441</b>
1) Resumo .....	442
2) Epidemiologia.....	444
3) Fisiopatologia da doença.....	446
4) Quadro clínico .....	447
5) Exames laboratoriais.....	449
5.1) Teste rápido molecular para Tuberculose (tRM-tb, GeneXpert®) .....	449

5.2) Teste cutâneo com tuberculina (PPD).....	450
5.3) Microscopia para BAAR.....	450
5.4) Cultura para Micobactéria .....	451
5.5) Teste de sensibilidade .....	451
5.6) Exame de imagem: Radiografia de tórax.....	452
6) Diagnóstico diferencial.....	454
7) Tratamento .....	456
8) Profilaxia .....	460
8.1) PT $\geq$ 5mm ou IGRA positivo .....	462
8.2) PT $\geq$ 10mm ou IGRA positivo.....	463
8.3) Conversão (2ª PT com incremento de 10mm em relação à 1ª PT): .....	463
Referências .....	464



# CAPÍTULO 1 – ARBOVIROSES

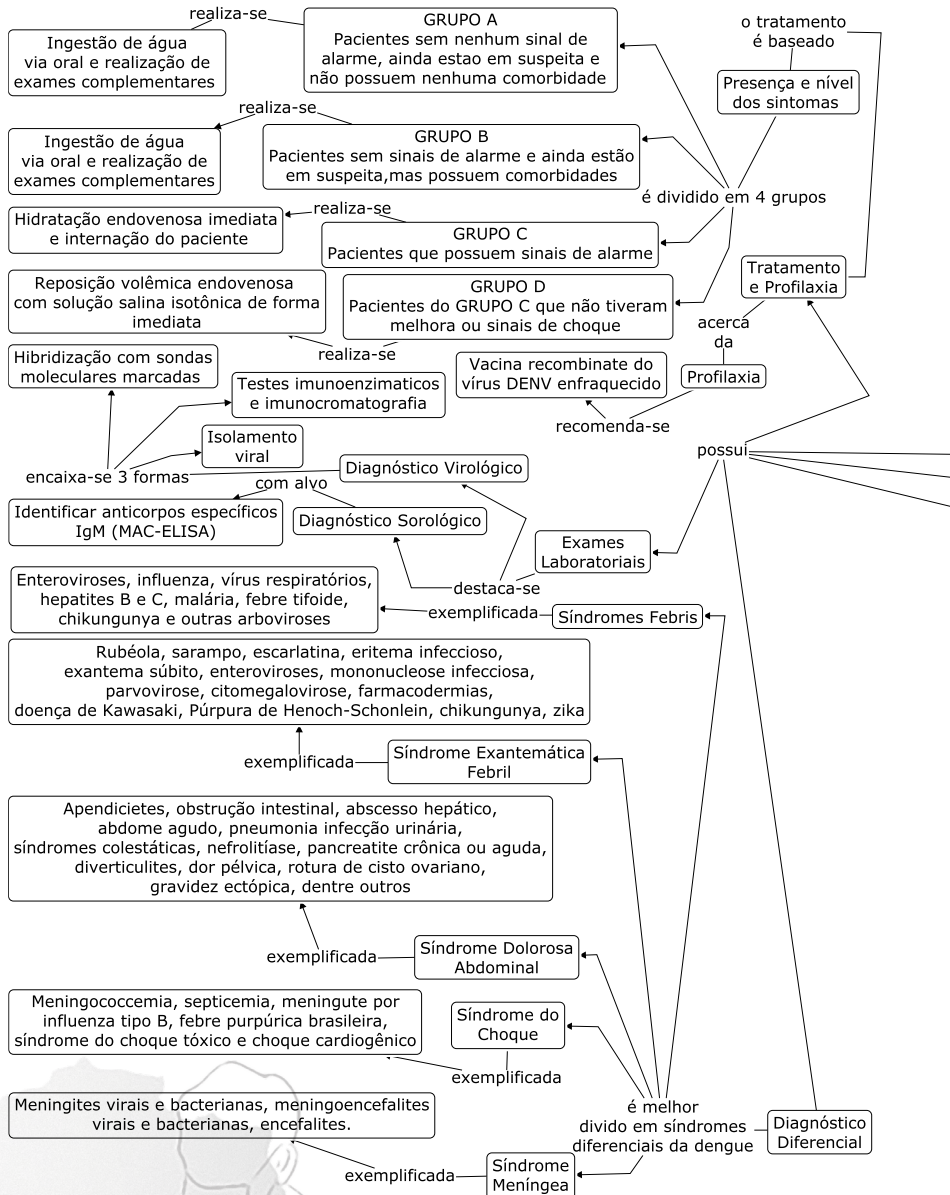
Hanna Lopes Lima  
Larissa Pinheiro Barbosa  
Raian Oliveira Mesquita  
Lucas Eliel Beserra Moura  
José de Ribamar Barroso Jucá Neto  
Melissa Soares Medeiros



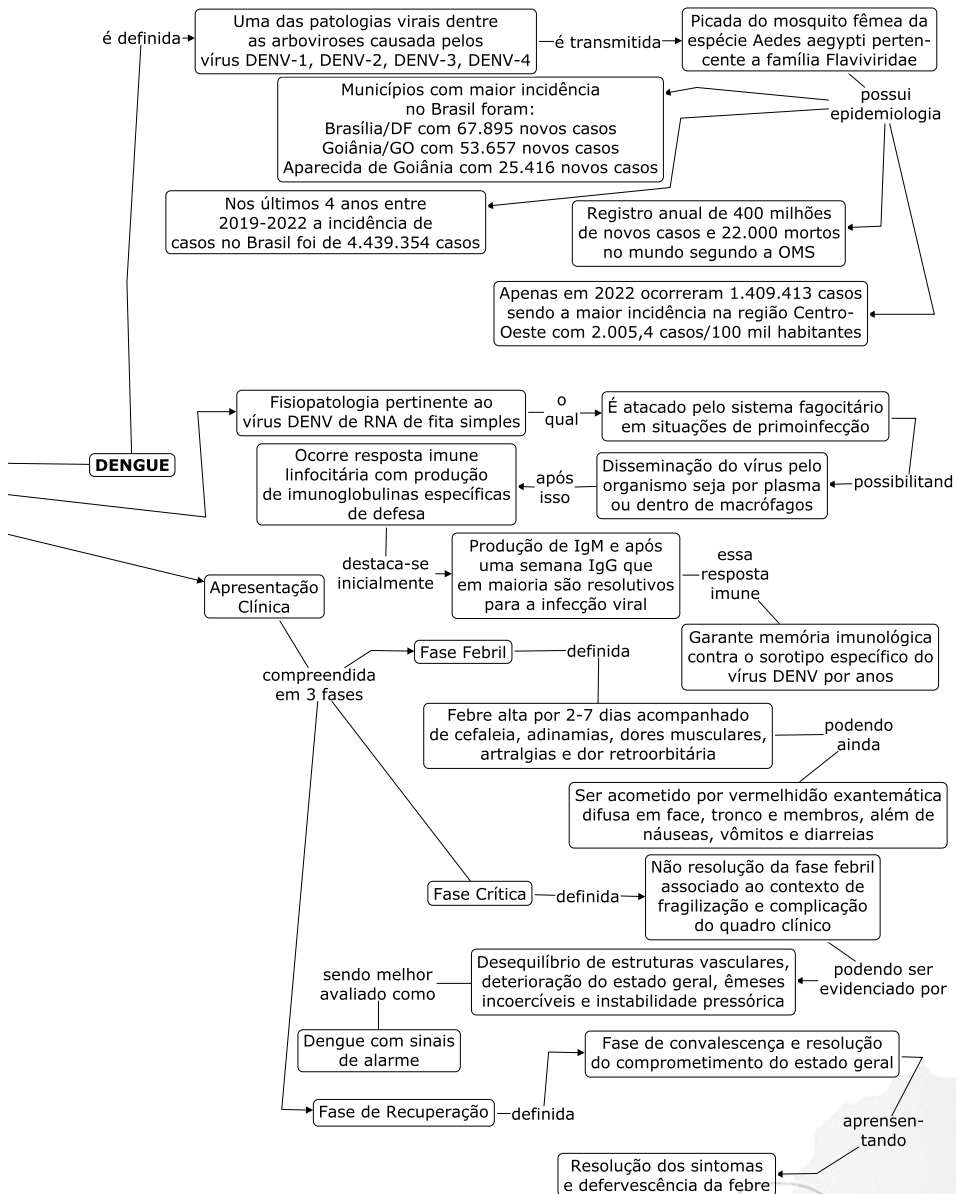
# 1) Dengue

## 1.1) Resumo

Figura 1 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).



## 1.2) Epidemiologia

Dengue é uma doença que causa uma enorme preocupação para o sistema de saúde mundial, pois mais de 100 países no mundo busca a minimização dessa doença em seus territórios. Essa infecção possui uma alta prevalência em países da América, Ásia do leste e África do leste <sup>(1)</sup>.

A Dengue é uma doença viral, causada pela infecção do vírus DENV pertencente à família Flaviviridae, bastante presente em países de clima tropical. Essa contaminação apresenta, normalmente, quatro tipos de sorotipos no Brasil e no continente africano, DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 <sup>(5)</sup>.

Os humanos se infectam pelo vírus por meio da picada do mosquito fêmea infectado do gênero *Aedes* e espécie *Aedes aegypti*. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), essa doença está categorizada entre as 10 enfermidades a serem enfrentadas no ano de 2023, sendo a patologia humana a mais disseminada por mosquito presente na atualidade <sup>(1)</sup>.

São denominadas arboviroses, as doenças transmitidas por artrópodes, sendo mais comuns em ambientes urbanos com altas temperaturas e chuvas frequentes durante o ano. Essas características climáticas são típicas do verão brasileiro e de algumas regiões africanas, justificando a grande incidência dessas patologias nestas regiões <sup>(1)</sup>.

As arboviroses são um grupo de doenças onerosas para os sistemas de saúde, pois mais de 100 países no mundo busca a minimização dos efeitos dessa doença em seus territórios. Essa infecção possui uma alta prevalência em países da América, leste da Ásia e da África <sup>(1)</sup>.

De acordo com os dados da OMS, anualmente 400 milhões de novos casos de dengue são registrados e 22.000 mortes são confirmadas em todo o mundo <sup>(5)</sup>. No Brasil, en-

frentamos uma situação alarmante, já que desde o primeiro caso de dengue entre os anos 1981 e 1982, em Boa Vista, capital do estado de Roraima, até o ano de 2023, foram relatados mais de 13,6 milhões de casos da doença <sup>(4)</sup>.

Na África, mesmo com poucas informações e pesquisas, foram registrados, entre os anos de 1960 e 2020, 2211 casos notificados, observando-se os sorotipos DENV-1 e DENV-2 como predominantes nas confirmações diagnósticas pelo PCR <sup>(5)</sup>.

Segundo a plataforma DATASUS e o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde de 2022, o Brasil é um país endêmico para arboviroses, em destaque, a dengue que entre 2019 – 2022 teve 4.439.354 casos prováveis no país, em destaque o ano de 2022, com 1.409.413 casos distribuídos nas cinco regiões da nação. Nesse contexto, a região com maior proporção de incidência para dengue foi a Região Centro-Oeste, com 2.005,4 casos/100 mil habitantes, seguido da região Sul, Sudeste, Nordeste e Norte. Além disso, dentre os municípios, Brasília/DF teve a maior incidência do país com 67.895 novos casos, seguido de Goiânia/GO com 53.657 novos casos e Aparecida de Goiânia com 25.416 casos <sup>(5)</sup>.

### **1.3) Fisiopatologia**

O DENV é um vírus envelopado de fita simples RNA. Após a picada do mosquito, este vírus penetra a epiderme humana onde infecta Células Dendríticas (DCs). Assim como os monócitos e macrófagos, essas células fagocitárias representam a infecção primária da dengue <sup>(2)</sup>. Em seguida, as Células de Langerhans (CL) infectadas, células dendríticas apresentadoras de antígenos, realizam o transporte do vírus até os linfonodos onde ocorrerá a sua primeira replica-

ção <sup>(2)</sup>. Essa primeira replicação permite a difusão do vírus por todo o organismo, sendo transportado livre no plasma ou no interior dos monócitos <sup>(6)</sup>.

Inicialmente, a resposta imune inata é estimulada, gerando a produção de anticorpos IgM, que estão associados a uma ação imediata no combate das células infectadas e permanecem ativos ao longo de toda infecção. Após a primeira semana de infecção, células imunes ativas, células IgG, começam a ser produzidas, aumentando em número durante as duas primeiras semanas <sup>(6)</sup>. O contato com o vírus garante memória imunológica ao sorotipo do DENV infectante, mantendo essa resistência ao tipo específico durante vários anos <sup>(6)</sup>. Entretanto, em casos de uma nova infecção por um sorotipo diferente ao que o paciente teve contato anteriormente, uma nova resposta imune será criada <sup>(2)</sup>.

Os casos mais graves da dengue, normalmente, estão associados a múltiplas infecções pelo vírus, pois as plaquetas são infectadas, tornando-se evidente a diminuição na quantidade dessas células <sup>(1)</sup>. O prognóstico também se relaciona com outros fatores, como a imunidade do infectado, intervalo de tempo entre as duas infecções por sorotipos diferentes, predisposição genética a doença e a mutações sofridas pelo vírus <sup>(7)</sup>.

## 1.4) Quadro clínico

Diante de um quadro suspeito de dengue e dos indicadores epidemiológicos sugestivos, é necessária à compreensão que essa patologia viral pode ter apresentação assintomática ou sintomática, variando de forma dinâmica em relação à gravidade, com possibilidade de evolução para o óbito iminente. Diante disso, compreende-se que suas fases clínicas são três: febril, crítica e de recuperação <sup>(11,12)</sup>.

### ***1.4.1) Fase febril***

Correspondem à apresentação inicial da doença com febre alta (entre 39°C a 40°C), persistente de dois dias até uma semana com potencial acompanhamento de dores de cabeça, adinamia, dores musculares, artralgias e dores atrás do olho, a qual é um dos sinais mais indicativos da dengue dentre as arboviroses, sua dor retroorbitária<sup>(11,12)</sup>.

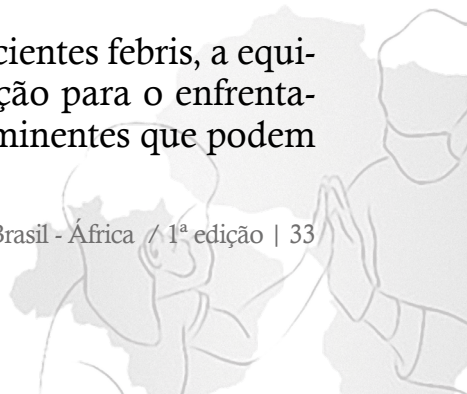
Pele com vermelhidão difusa do padrão exantemático é bastante comum, espalhando-se até regiões de face, tronco e membros, poupando apenas plantas dos pés e palmas de mãos, comumente do tipo máculopapular e sem prurido<sup>(11,12)</sup>.

Outros acometimentos sistêmicos são bastante frequentes no decorrer do desenvolvimento da dengue, por exemplo, anorexia acompanhada de náuseas e vômitos, que podem estar ou não associados a diarreias de frequência intermediária (três a quatro vezes ao dia) de caráter não volumoso, irritativo ou correlacionado com alimentação, sendo um fator confundidor na investigação de gastroenterites quando aparecem de maneira isolada, apesar da alta prevalência de eventos diarreicos associados a quadros virais prévios<sup>(11,12)</sup>.

Após a fase febril, os pacientes costumam evoluir para a fase de convalescença com a recuperação do estado geral pela gradual redução dos sintomas, porém neste período de transição no qual ocorre a defervescência da febre inicia-se a fase crítica, período no qual pode ocorrer agravamento do quadro<sup>(11,12)</sup>.

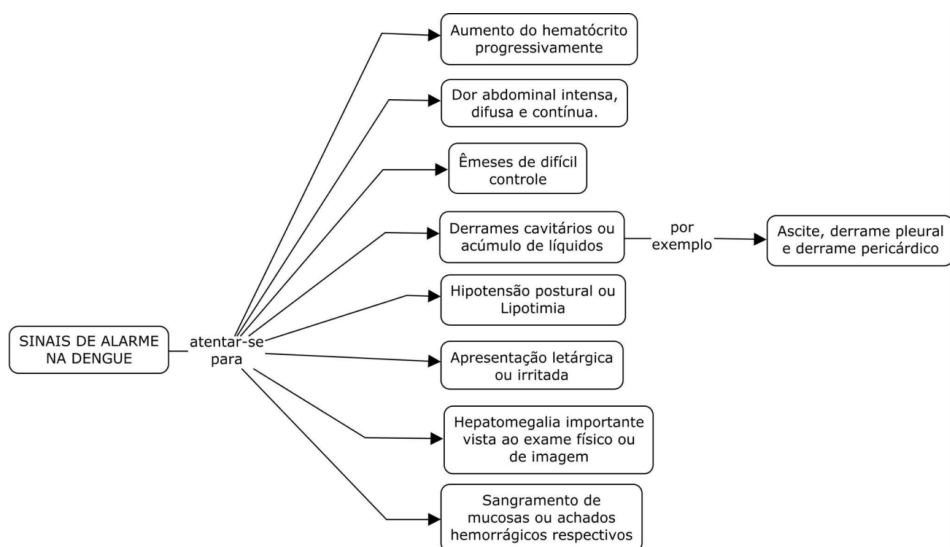
### ***1.4.2) Fase crítica***

Diante da não melhora clínica dos pacientes febris, a equipe de acompanhamento torna sua atenção para o enfrentamento e abordagem das complicações iminentes que podem existir no doente com dengue<sup>(11,12)</sup>.



Acresça-se que devido a alta prevalência das arboviroses, com destaque para a dengue no Brasil, os seus contextos de fragilização e complicações seja em relação ao desequilíbrio de estruturas vasculares, a deterioração do estado geral, e meses incoercíveis, alterações na manutenção pressórica e outras alterações ficam bem resumidas nos sinais de alarme da dengue <sup>(11,12)</sup>.

Figura 2 - Fluxograma elaborado pelos autores baseado na obra DENGUE, diagnóstico e manejo clínico do adulto e da criança, Ministério da Saúde, Brasília-DF, 2016.



Fonte: elaboração própria (2023).

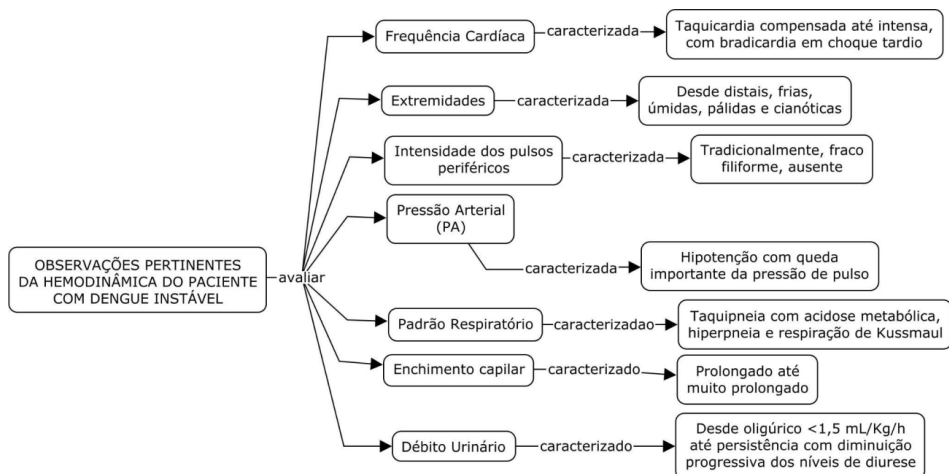
Em casos desfavoráveis às abordagens terapêuticas bem estabelecidas em literatura, a atenção propedêutica decorre para a identificação precoce do contexto clínico da dengue grave, que envolve desequilíbrio vascular com extravasamento difuso de plasma com consequências hipovolêmicas, causando desconforto respiratório, eventos hemorrágicos graves e evoluções importantes de disfunções orgânicas, desde sistema cardiopulmonar, hepatorenal e também o Sistema Nervoso Central (SNC). <sup>(11,12)</sup>.

A monitorização da dengue grave no decorrer da disfunção orgânica associada à hipovolemia pode ser monitorada com o aumento do hematócrito e a redução dos níveis séricos da albumina, além do exame físico detalhado em busca de ausculta e palpação que evidenciem acúmulo de líquido nas cavidades do paciente. Inevitavelmente, nesses contextos de não conversão do padrão hemodinâmico e progressão das instabilidades consequentes da evolução de quadros anteriores, o paciente com dengue pode atingir o grau de choque que altera sua funcionalidade sistêmica com hipoperfusão de órgãos importantes, acarretando possíveis alterações que causem risco iminente de óbito<sup>(11,12)</sup>.

O quadro clínico referente ao paciente com choque envolve, principalmente, as alterações ácidas base e os comprometimentos hemodinâmicos profundos e vitais, por exemplo, Acidose Metabólica Refratária (AM) e Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), são achados comuns nessas situações patológicas com evolução para diminuição da fração de ejeção e choque cardiogênico dentro da composição. Em paralelo, aumenta-se a incidência de miocardites virais com alteração do ritmo cardíaco (taquicardias e bradicardias), inversão de onda T e do segmento ST com disfunções ventriculares, com aumento de Troponina e outras enzimas de lesão cardíaca<sup>(11,12)</sup>.

Além disso, é possível existir padrões de mudanças respiratórias com Síndrome da Angústia Respiratória (SARA), padrões hepáticos com aumento das enzimas de lesão hepática (AST e ALT) com disfunção orgânica importante, e por fim, acometimentos do Sistema Nervoso Central, como: meningite linfomonocítica sem consumo de glicose, encefalite, síndrome de Reye, polirradiculopatias e polineuropatias<sup>(11,12)</sup>.

Figura 3 - Fluxograma elaborado pelos autores baseado na obra DENGUE, diagnóstico e manejo clínico do adulto e da criança, Ministério da Saúde, Brasília-DF, 2016.



Fonte: elaboração própria (2023).

### 1.4.3) Aspectos gestacionais e pediátricos

Dentre os pacientes pediátricos maiores de dois anos, em sua grande maioria, são comuns quadros assintomáticos ou síndromes febris clássicas e inespecíficas, porém quando a idade do paciente é menor do que dois anos, o quadro de choro persistente, adinamia e irritabilidade confundem bastante com outros quadros típicos da faixa etária, todavia, os sinais de alarme são mais sensíveis na detecção com piora súbita em casos de evolução prognóstica desfavorável<sup>(11, 12)</sup>.

Em outro contexto, a abordagem das pacientes gestantes é baseada na proximidade e no acompanhamento estrito, uma vez que se aumenta o risco de sangramentos e instabilidades obstétricas por alterações fisiopatológicas da gestação. Dessa forma, qualquer padrão de sangramentos em período gestacional deve ser investigado quadros virais, especialmente, relacionados ao rastreio de arbovírus<sup>(11, 12)</sup>.

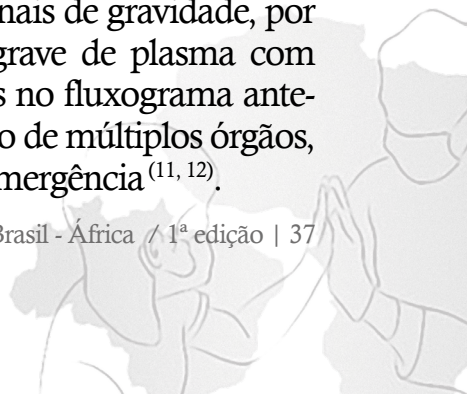
### ***1.4.4) Estratificação de Risco***

A estratificação da dengue, segundo o manual do Ministério da Saúde de 2016, descreve que após a suspeita clínica de um quadro de dengue, devem ser avaliados os sinais de alarmes clínicos previamente descritos<sup>(11, 12)</sup>.

Na ausência dos sinais de alarme, devem ser realizados testes para avaliar, por meio de condições clínicas, comorbidades associadas, sangramento espontâneo e a presença de fragilidade capilar, evidenciado na prova do laço. Na condição de ausência de sangramentos espontâneos, de risco social e de comorbidades considera-se o paciente como sendo do grupo A, na presença de qualquer uma das condições descritas, considera-se o paciente do grupo B<sup>(11, 12)</sup>.

As condições clínicas de risco são descritas como: lactentes menos de dois anos, gestantes, adultos com mais de 65 anos, hipertensão arterial sistêmica, história de doenças cardiovasculares, Diabetes Mellitus, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), condições crônicas hematológicas, doença renal crônica, doença ulcerosa péptica e doenças autoimunes ou imunomediadas<sup>(11, 12)</sup>.

Na presença dos sinais de alarme, avaliar-se a ausência ou existência de sinais de gravidade, descritos no fluxograma anterior. Adota-se o grupo C, como sendo pacientes que possuem sinais de alarme sem sinais de gravidade, isto é, pacientes que se apresentam um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, derrames líquidos cavitários, hipotensão postural, hepatomegalia, sangramento de mucosa, aumento do hematócrito e irritabilidade associada à letargia; devendo-se ser acompanhado em leito de internamento e estabilização e o grupo D, pacientes com sinais de gravidade, por exemplo, pacientes com extravasamento grave de plasma com evidências dos sinais de choque já descritos no fluxograma anterior, sangramento grave e comprometimento de múltiplos órgãos, devendo-se ser acompanhado em leito de emergência<sup>(11, 12)</sup>.



## 1.5) Exames laboratoriais

Dois principais exames laboratoriais são realizados para a confirmação da presença viral:

### *1.5.1) Diagnóstico Viroológico*

A maioria deve ser realizada no ápice da infecção (período de viremia). Existem três métodos virológicos eficientes na complementação do diagnóstico:

1. Isolamento viral por inoculação em culturas celulares;
2. Achado de genoma viral por transcrição reversa, seguida de amplificação em cadeia pela polimerase (RT-PCR) ou hibridização com sondas moleculares marcadas;
3. Testes imunoenzimáticos e imunocromatografia <sup>(9)</sup>.

### *1.5.2) Diagnóstico Sorológico*

Tem como alvo a procura de anticorpos específicos contra o vírus. Os testes mais utilizados são os imunoenzimáticos, sobretudo, o de captura de IgM (MAC-ELISA), e o teste indireto que utiliza células acometidas como antígeno (EIA-ICC). A problemática que envolve os testes sorológicos são as reações cruzadas, que de certa forma torna menos viável o diagnóstico específico da infecção viral <sup>(9)</sup>.

## 1.6) Diagnóstico diferencial

Diante do variado espectro de apresentação da dengue, a sintomatologia pode ser confundida com outras patologias a depender da intensidade e do tipo de acometimento <sup>(11,12)</sup>.

Quadro 1 - Diagnósticos diferenciais da dengue.

SÍNDROMES DIFERENCIAIS À DENGUE	ETIOLOGIAS E DIAGNÓSTICOS PATOLÓGICOS PROVÁVEIS
SÍNDROME FEBRIL	Enterovirose, influenza, vírus respiratórios, hepatites B e C, malária, febre tifoide, chikungunya e outras arbovirose.
SÍNDROME EXANTEMÁTICA FEBRIL	Rubéola, sarampo, escarlatina, eritema infeccioso, exantema súbito, enterovirose, mononucleose infecciosa, parvovirose, citomegalovirose, farmacodermias, doença de Kawasaki, Púrpura de Henoch-Schonlein, chikungunya, zika.
SÍNDROME HEMORRÁGICA FEBRIL	Hantavírus, febre amarela, leptospirose, malária grave, riquetsioses e púrpuras.
SÍNDROME DOLOROSA ABDOMINAL	Apendicites, obstrução intestinal, abscesso hepático, abdome agudo, pneumonia infecciosa urinária, síndromes colestáticas, nefrolitíase, pancreatite crônica ou aguda, diverticulites, dor pélvica, rotura de cisto ovariano, gravidez ectópica, dentre outros.
SÍNDROME DO CHOQUE	Meningococemia, septicemia, meningite por influenza tipo B, febre purpúrica brasileira, síndrome do choque tóxico e choque cardiogênico.
SÍNDROME MENÍNGEA	Meningites virais e bacterianas, meningoencefalites virais e bacterianas, encefalites.

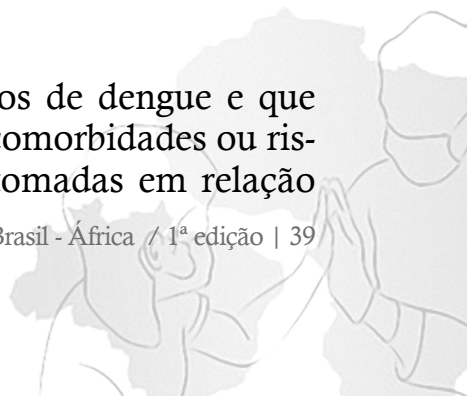
Fonte: adaptado pelos autores de Ministério da Saúde (2016 <sup>(11)</sup>).

## 1.7) Tratamento

É baseado na estratificação de risco do paciente em seu grupo sintomatológico. A classificação é dividida em grupos A,B,C e D:

### 1.7.1) Grupo A

Esse grupo engloba os casos suspeitos de dengue e que não possuem nenhum sinal de alarme, comorbidades ou risco social. As medidas que devem ser tomadas em relação



a esse grupo são de suporte, sendo iniciada hidratação oral na sala de espera enquanto ainda aguardam a consulta. Os adultos devem ingerir 60 ml de água por kg ao dia, já as crianças, menores de 13 anos de idade, até 10 quilos devem ingerir 130 ml de água por kg ao dia, crianças de 10 a 20 kg devem ingerir 100ml de água por kg ao dia, e crianças com acima de 20 kg devem ingerir 80 ml de água por kg ao dia. Além da hidratação oral, o médico pode solicitar exames laboratoriais complementares, prescrever analgésicos e antitérmicos como a dipirona e/ou paracetamol de acordo com a progressão da doença. Contudo, o uso de salicilatos e anti-inflamatórios são contraindicados. Além disso, deve-se indicar repouso ao enfermo. O acompanhamento é de forma ambulatorial, analisando sinais de melhora ou piora <sup>(11, 12)</sup>.

### ***1.7.2) Grupo B***

Pacientes com suspeita de dengue e sem sinais de alarme, mas com riscos sociais ou com comorbidades se encaixam nessa classe. Essas pessoas podem apresentar sangramentos espontâneos de pele ou induzido, quando a prova do laço for positiva. Deve-se iniciar hidratação via oral, de acordo com peso e idade do paciente, como citado, e acompanhar o paciente em leito de observação até o resultado dos exames e do retorno clínico do paciente. O exame norteador é o hemograma, que deve ser coletado durante o atendimento, avaliando-se a hemocentração. Quando o hematócrito for normal, orienta-se tratamento ambulatorial com reavaliação diária <sup>(11, 12)</sup>.

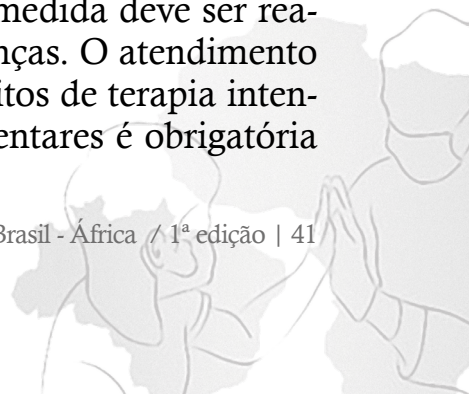
### ***1.7.3) Grupo C***

Caracteriza-se por pacientes que possuem algum sinal de alarme, como dores abdominais intensas e persistentes, vômi-

tos persistentes, presença de derrame cavitário, entre outros já citados no fluxograma. Diante desses casos, o médico deve realizar hidratação endovenosa imediatamente em qualquer local de atenção a saúde. Essa hidratação deve ser feita com 10ml/kg de soro fisiológico na primeira hora, realizando-se uma reavaliação clínica do enfermo, posteriormente, observando sua diurese, pressão arterial e sinais vitais. Após duas horas realizando essa hidratação e avaliando o indivíduo, o exame de hematócrito indicará se ainda será necessário manter a hidratação, sendo repetida a reavaliação periodicamente. O paciente deve ser internado, mantendo-se em observação por 48 horas. Durante a internação, o médico deve solicitar hemograma completo, além da dosagem de albumina sérica e transaminases. Na presença de derrames cavitários, dores abdominais intensas e refratárias ou hepatomegalia orienta-se seguir a investigação com exames de imagem (ultrassonografia abdominal e radiografia do tórax)<sup>(11, 12)</sup>.

#### **1.7.4) Grupo D**

Engloba pacientes do GRUPO C, que não tiveram melhora nos sinais hemodinâmicos ou no exame de hematócrito, mesmo após repeti-lo três vezes. Além desses indivíduos, aqueles que possuem sinais de choque, sangramento grave ou disfunção grave dos órgãos, também estão inclusos nesse grupo. Ao receber um paciente com esses sintomas deve-se iniciar de forma imediata a expansão volêmica endovenosa com solução salina isotônica de 20 ml por quilo, em até 20 minutos. A reposição pode ser realizada por até três vezes a depender do hematócrito, com reavaliação clínica a cada 15-30 min. e de hematócrito em 2h. Essa medida deve ser realizada tanto em adultos quanto em crianças. O atendimento deve ser feito em locais que possuam leitos de terapia intensiva. A realização de exames complementares é obrigatória nesses casos <sup>(11, 12)</sup>.



## 1.8) Profilaxia

A principal medida preventiva para o combate da dengue é a vacina tetravalente recombinante do vírus DENV enfraquecido, que busca ser eficiente entre os quatro tipos sorológicos da dengue<sup>(2)</sup>. Essa vacina é permitida em alguns países do globo se mostrando bastante eficaz em indivíduos que já foram contaminados pela doença<sup>(3)</sup>. No entanto, em grande parte do globo, a vacina não foi permitida pela ineficiência nos indivíduos que não tiveram nenhum contato com o vírus e em crianças menores de 12 anos<sup>(2)</sup>.

Além da vacina, ações que interfiram diretamente na sobrevivência do vetor é de extrema importância e facilmente instruída a população<sup>(7)</sup>. Entre essas atitudes estão a minimização de criadouros, impedindo que a água fique parada ou em recipientes destampados<sup>(1)</sup>. Outra forma para o combate da doença é a presença de carros de fumaça que possuam pequenas quantidades de agrotóxicos capazes de combater mosquitos já adultos nas regiões<sup>(2)</sup>.

## Referências

1. ROY, S.K; BHATTACHARJEE, S. **Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology**. *Can J Microbiol*. 2021 Oct; 67(10): 687-702. doi: 10.1139/cjm-2020-0572. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34171205.

2. TAMURA; T. ZHANG. J; MADAN, V. et al. **Generation and characterization of genetically and antigenically diverse infectious clones of dengue virus serotypes 1-4**. *Emerg Microbes Infect*. 2022; 11(1):227-239. doi: 10.1080/22221751.2021.2021808.

3. CAROCCI, M. **Introduction aux antiviraux dirigés contre le virus de la dengue [Introduction to the antivirals against**

**Dengue Manual de Doenças Infecciosas / Brasil - África / 1ª edição | 31 vírus].** *Virologie (Montrouge)*. 2020; 24(4):231-245. doi:10.1684/ vir.2020.0850.

4. ZANOTTO, P.M.A; LEITE, L.C.C. **The Challenges Imposed by Dengue, Zika, and Chikungunya to Brazil.** *Front Immunol*. 2018;9:1964. Published 2018 Aug 28. doi:10.3389/fimmu.2018.01964.

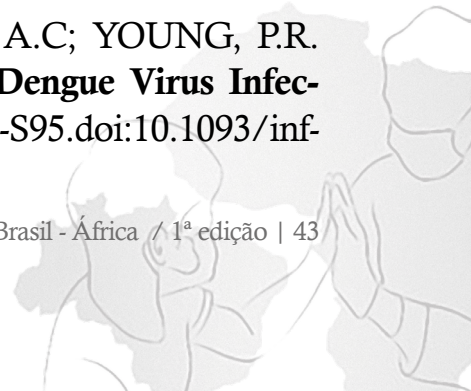
5. MWANYIKA, G.O; MBOERA, LEG; RUGARABAMUS. et al. **Dengue Virus Infection and Associated Risk Factors in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Viruses*. 2021; 13(4):536. Published 2021 Mar 24. doi:10.3390/v13040536.

6. BHATT, P; SABEENA, S.P; VARMA, M; ARUNKUMAR, G. **Current Understanding of the Pathogenesis; of Dengue Virus Infection.** *Curr Microbiol*. 2021;78(1):17-32. doi:10.1007/s00284-020-02284-w.

7. WANG, W.H; URBINA, A.N; CHANG, M.R. et al. **Dengue hemorrhagic fever - Asystemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control.** *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(6):963-978. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.007.

8. SIRISENA, P.D.N; MAHILKAR, S; SHARMA, C; JAIN, J; SUNIL, S. **Concurrent dengue infections: Epidemiology & clinical implications.** *Indian J Med Res*. 2021; 154(5):669-679. doi:10.4103/ijmr.IJMR\_1219\_18.

9. MULLER, D.A; DEPELSENAIRE, A.C; YOUNG, P.R. **Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection.** *J Infect Dis*.2017;215(suppl\_2):S89-S95.doi:10.1093/infdis/jiw649.



10. NANAWARE, N; BANERJEE, A; MULLICK, Bagchi S, BAGCHI, P; MUKHERJEE, A. **Dengue Virus Infection**: A Tale of Viral Exploitations and Host Responses. *Viruses*. 2021;13(10):1967. Published 2021 Sep 30. doi:10.3390/v13101967.

11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue**: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <[https://bvs.ms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue\\_diagnostico\\_manejo\\_clinico\\_adulto.pdf](https://bvs.ms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf)>. Acesso em: 10 de abril de 2023.

12. BELO HORIZONTE. Prefeitura Municipal de Belo Horizonte. Secretaria Municipal de Saúde. **Manejo da dengue**: suspeita clínica, diagnóstico e tratamento. Belo Horizonte, 2020.

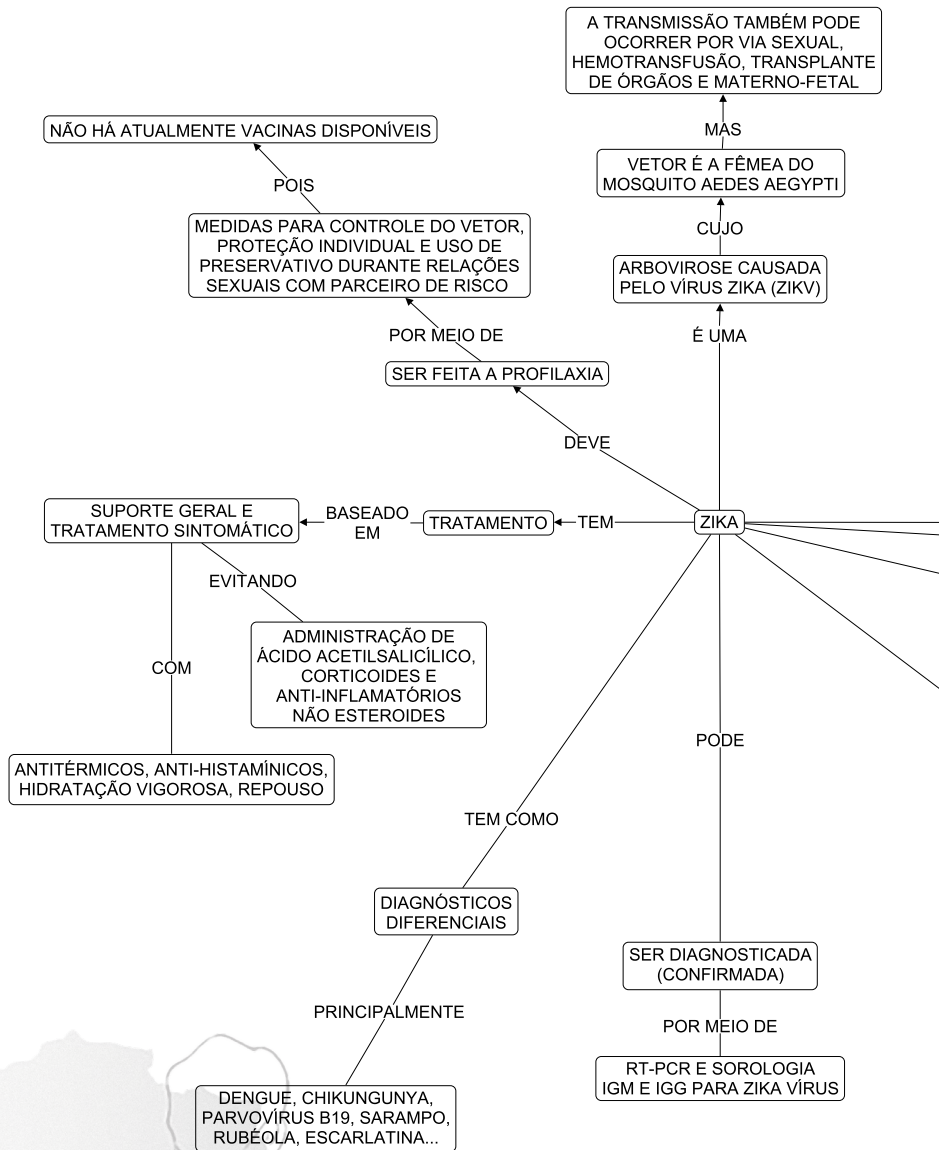




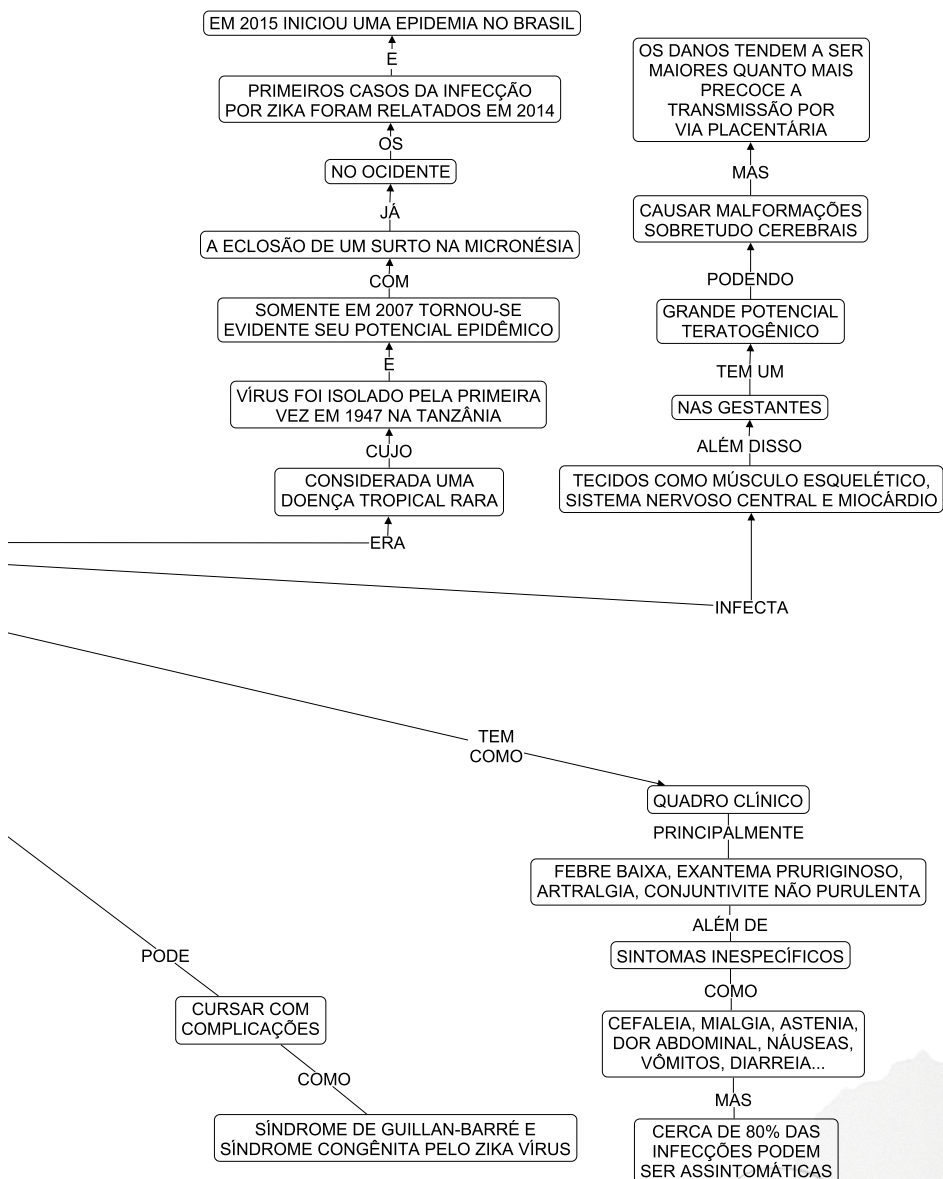
## 2) Zika

### 2.1) Resumo

Figura 4 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).



## 2.2) Epidemiologia

O Zika vírus é um Flavivirus, isolado pela primeira vez em 1947, em um macaco rhesus sentinela. Os primeiros relatos da doença datam de 1952, na Tanzânia<sup>(1,2)</sup>. É um vírus RNA de fita única, com envelope e simetria icosaédrica<sup>(1)</sup>. Acredita-se que existem duas linhagens principais do ZIKV, a asiática/americana e a africana, que, tiveram sua disseminação facilitada, mundialmente, pelo mosquito *Aedes aegypti*<sup>(1)</sup>.

A principal forma de transmissão do Zika vírus é por meio da picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti* (presente em regiões tropicais), assim como, na dengue, na chikungunya e na febre amarela<sup>(2,3)</sup>. Entretanto, o mosquito *Aedes albopictus*, comum em regiões temperadas, também é capaz de carregar e transmitir o ZIKV. Além disso, ocorre ainda a transmissão materno-fetal, responsável pela zika congênita. Outros meios de transmissão relatados, mas menos frequentes são sexuais, incluindo todas as formas de relação seja ela oral, vaginal ou anal; hemotransfusão seja sangue ou de seus produtos, além de transplante de órgãos<sup>(2,3)</sup>.

Até 2004, menos de 20 casos de infecção por Zika em humanos foram relatados na literatura, por isso era considerada uma doença tropical exótica e rara, além de não apresentar maiores consequências e sequelas<sup>(1)</sup>. No ano de 2007, foi visto o potencial epidêmico do ZIKV, a partir da eclosão de uma epidemia na ilha de Yap, na Micronésia<sup>(1)</sup>.

No hemisfério ocidental, os primeiros casos de infecção pelo Zika vírus foram confirmados em 2014, no Chile e, no mesmo ano, também surgiram casos no Brasil. Em 2015, iniciou-se a epidemia causada por esse agente etiológico, no nordeste brasileiro, que foi reconhecida como a maior descrita até o momento. A partir dessa ocorrência foram evidenciadas repercussões importantes da infecção por Zika, com

evolução grave e óbitos em adultos, além de malformações fetais, com prejuízo neurológico e microcefalia <sup>(1, 3)</sup>.

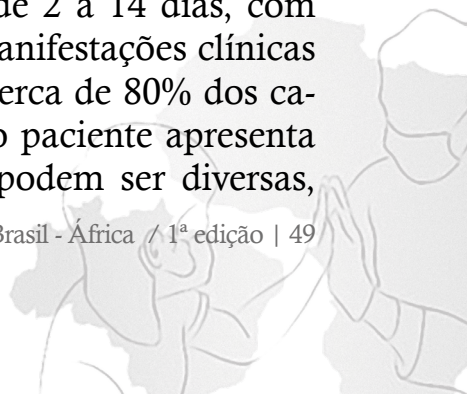
Entre novembro de 2015, e abril de 2017, foram notificados ao Ministério da Saúde do Brasil, cerca de 13.600 casos suspeitos de “alterações no desenvolvimento e crescimento, possivelmente, relacionados ao vírus Zika e outras etiologias infecciosas”, destes, mais de 20% foram confirmados <sup>(1)</sup>.

### **2.3) Fisiopatologia**

O ciclo reprodutivo do ZIKV é semelhante ao de outros flavivírus. O vírion se liga à célula hospedeira por meio da glicoproteína E, induzindo sua endocitose <sup>(1)</sup>. A replicação acontece, sobretudo nos linfonodos regionais e nas células cutâneas, com disseminação linfática e sanguínea. A partir disso, qualquer tecido pode ser infectado pelo vírus, incluindo Sistema Nervoso Central, músculos esqueléticos e miocárdio <sup>(1,2)</sup>. Assim, a infecção materna pode atingir o feto através da placenta, a partir da quebra da barreira placentária por placentite crônica e, por neurotropismo, o Zika vírus atinge rapidamente o encéfalo do feto, interrompendo o crescimento neuronal, proliferação, migração e diferenciação, causando danos ao desenvolvimento cerebral e microcefalia <sup>(1, 2, 3)</sup>. Dessa forma, o ZIKV tem grande potencial teratogênico <sup>(1, 5)</sup>.

### **2.4) Quadro clínico**

O período de incubação do vírus é de 2 a 14 dias, com média de 2 a 7 dias para o início das manifestações clínicas após a picada do mosquito. Contudo, cerca de 80% dos casos são assintomáticos <sup>(1, 2, 3)</sup>. Quando o paciente apresenta quadro sintomático, as manifestações podem ser diversas,

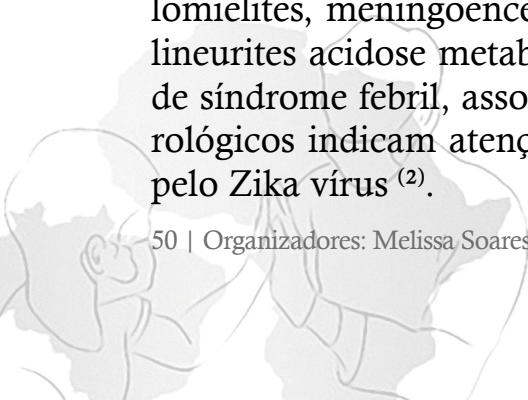


desde sintomas brandos e autolimitados, até complicações neurológicas, mas, em geral, as taxas de letalidade são baixas <sup>(1, 3)</sup>. A viremia está presente, sobretudo até o 5º dia do início do quadro <sup>(1)</sup>.

Os principais achados clínicos são: febre baixa e de curta duração, erupção cutânea maculopapular e pruriginosa (de distribuição centrífuga, originando-se geralmente na face e atingindo todo o corpo em poucos dias) <sup>(1,2)</sup>, conjuntivite não purulenta, poliartralgia apendicular (joelhos, tornozelos, mãos, punhos) e edema de pequenas articulações de pé e mão, por inflamação articular discreta <sup>(1,2,3)</sup>. Sintomas gerais podem estar presentes, como: mal-estar, náuseas, vômitos, cefaleia, mialgia, astenia, linfadenopatia, dores abdominais, diarreia, vertigem e dor retro-orbitária. O curso da doença é de curta duração, os sintomas são autolimitados e tendem a perdurar por quatro a sete dias <sup>(1,2, 5)</sup>.

Em crianças e lactentes com infecção pós-natal por Zika vírus, as manifestações, geralmente, são semelhantes às apresentadas por adultos, mas a artralgia pode ser de difícil percepção, assim deve-se atentar para irritabilidade, dificuldade de movimentação ou recusa, dor à palpação de articulações e andar claudicante <sup>(3)</sup>.

Os casos graves são infrequentes e podem incluir, por exemplo, miocardites, pericardites, uveítes ou uma forma hemorrágica, semelhante à síndrome do choque hemorrágico da dengue, e pode levar o indivíduo a óbito <sup>(1,2)</sup>. Ainda, podem ocorrer manifestações do comprometimento do Sistema Nervoso Central, como encefalites, mielites, encefalomielites, meningoencefalite, distúrbios psiquiátricos e polineurites acidose metabólica refratária <sup>(1, 2, 3)</sup>. Assim, casos de síndrome febril, associada à exantema e a sintomas neurológicos indicam atenção para a possibilidade de infecção pelo Zika vírus <sup>(2)</sup>.



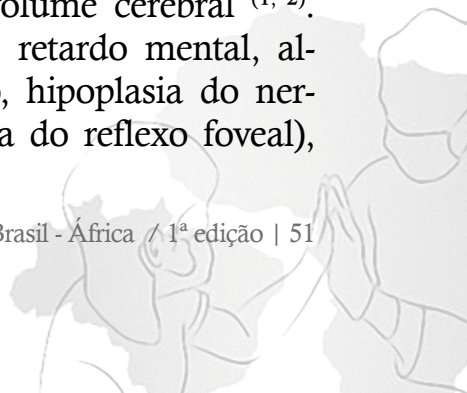
### ***2.4.1) Complicações clínicas***

As complicações que merecem maior destaque e que exigem grande alerta são a Síndrome de Guillain-Barré e a Síndrome Congênita pelo Zika Vírus <sup>(2,3)</sup>.

A Síndrome de Guillain-Barré é uma condição aguda, caracterizada por polirradiculoneuropatia aguda imunomediada, que ocorre tipicamente após infecções virais ou bacterianas brandas. Os pacientes podem apresentar prejuízo da função motora, como fraqueza generalizada (é uma das principais causas agudas de fraqueza adquirida), arreflexia, além de alterações neurossensoriais e envolvimento de pares cranianos em diferentes graus, principalmente o envolvimento Agudo do Neurônio Motor Periférico (AMAN) e Polineuropatia Inflamatória Desmielinizante Aguda (AIDP) <sup>(1,6)</sup>.

Quanto ao comprometimento fetal, o risco é maior no primeiro trimestre gestacional, mas a transmissão da doença pode ocorrer em qualquer período da gestação. As manifestações clínicas fetais podem variar de acordo com o período gestacional que ocorreu a transmissão, desde manifestações leves a quadros graves (comprometimento cerebral, que na maioria dos casos está acompanhado de microcefalia), até abortamento ou natimorto <sup>(2,5)</sup>.

Dentre os achados dessa infecção congênita estão poli-hidrânio, dobras cutâneas no crânio, baixo peso ao nascimento, artrogripose, anasarca, cavalgamento dos ossos do crânio e desproporção craniofacial <sup>(1,2)</sup>. Exames de imagem podem revelar calcificações cerebrais, ventriculomegalias, hipoplasia cerebelar, microgirias, redução do volume cerebral <sup>(1,2)</sup>. Além de alterações neurológicas como: retardo mental, alterações auditivas, visuais (por exemplo, hipoplasia do nervo óptico, atrofia coriorretiniana e perda do reflexo foveal), ou sequelas motoras <sup>(1)</sup>.



## 2.5) Exames laboratoriais

### 2.5.1) *Clinico*

A doença deve ser suspeitada quando o paciente apresenta exantema maculopapular pruriginoso ou não, que geralmente está acompanhado de mais algum sintoma como febre baixa, poliartralgia, edema periarticular, hiperemia conjuntival sem secreção e outras queixas oculares, como: prurido e sensação de areia nos olhos. Ainda, outros sintomas gerais e inespecíficos também podem estar presentes, como mialgia cefaleia e mal-estar geral <sup>(1, 2)</sup>.

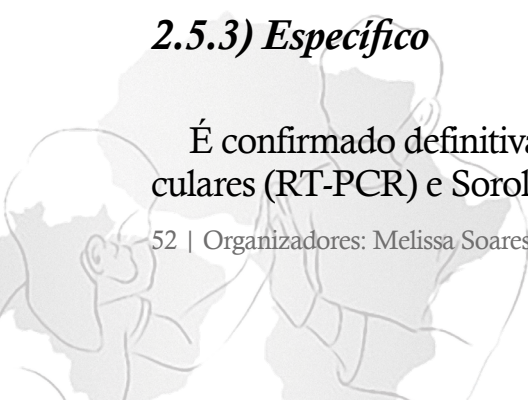
Além disso, a suspeita é corroborada se o paciente esteve em local endêmico para a transmissão do Zika vírus ou, até mesmo, se teve contato sexual com pessoa infectada ou que esteve em área de risco (menos frequente) <sup>(1, 2, 3)</sup>.

### 2.5.2) *Laboratorial*

Em geral, exames laboratoriais não são essenciais para o manejo de um paciente com suspeita de infecção por Zika vírus, pois os parâmetros bioquímicos e hematológicos estão, na maioria dos casos, normais. Contudo, alguns pacientes podem apresentar alterações inespecíficas no hemograma, como leucopenia com neutropenia ou linfocitose. Além disso, a velocidade de hemossedimentação pode estar aumentada, juntamente com proteína C reativa e desidrogenase láctica <sup>(1, 2)</sup>.

### 2.5.3) *Específico*

É confirmado definitivamente o diagnóstico por Testes Moleculares (RT-PCR) e Sorologia (IgM e IgG) para Zika vírus <sup>(1, 2)</sup>.



A detecção do RNA viral em amostras biológicas, sobretudo de sangue total, ou plasma, deve ser realizada de amostras coletadas até o quinto dia de início da doença. No caso da urina a coleta pode ser feita até duas semanas <sup>(2)</sup>.

Outro método que pode ser solicitado é a pesquisa de anticorpos IgM para a infecção, por meio, principalmente, do MAC-ELISA. Entretanto, existe a possibilidade de resultado falso positivo, por reação cruzada com outros flavivírus, como vírus da dengue. Assim, para ajudar a diferenciar esses casos duvidosos pode ser realizado o Teste de Redução e Neutralização em Placa (PRNT) <sup>(1, 2)</sup>.

## **2.6) Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial das formas sintomáticas de infecção por Zika vírus inclui outras arboviroses e patologias exantemáticas:

### **2.6.1) Dengue**

Apresenta sintomatologia semelhante à infecção pelo Zika vírus, mas, em geral, causa febre mais alta, mialgia e cefaleia mais intensas. Todavia, edema articular, conjuntivite e adenomegalia não são frequentes na dengue. Fenômenos hemorrágicos, por outro lado, são mais comuns, além de alterações hemodinâmicas, incluindo choque, o que é incomum ocorrer na infecção pelo ZIKV <sup>(2, 3, 5)</sup>.

### **2.6.2) Chikungunya**

Também apresenta manifestações clínicas semelhantes à infecção pelo Zika vírus, mas em sua forma mais típica, causa febre mais alta (maior que 38°) e poliartralgia/poliartrite mais



intensa, que afeta diversas articulações. Essa artralgia pode ser incapacitante, prejudicando a realização de atividades diárias. Ademais, o paciente pode apresentar exantema pruriginoso, mas geralmente tem menor duração em comparação ao que ocorre na Zika <sup>(2, 3, 5)</sup>.

### **2.6.3) Parvovírus B19**

Pode causar um quadro de febre, artrite ou artralgia aguda e simétrica, frequentemente envolvendo articulações pequenas (mãos, punhos, pés, etc). Manifestações cutâneas podem ou não estar presentes (rash). A sorologia é o método usado para diagnóstico <sup>(2, 3)</sup>.

### **2.6.4) Sarampo**

É uma doença exantemática febril aguda, que pode gerar febre alta, conjuntivite, tosse, coriza, dor de garganta e linfadenite. O exantema maculopapular que inicia em face e progride para tronco e extremidades, afetando palma das mãos e sola dos pés, pode gerar dúvida, pois estão presentes em ambas as doenças. Entretanto, no sarampo, geralmente é precedido pelas manchas de Koplik, achado patognomônico do sarampo <sup>(2,3,4)</sup>. Associado a esses sintomas, a ausência de vacinação, poderá direcionar a suspeita para o sarampo, mas seu diagnóstico é feito por meio de sorologia ou pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), de secreções nasofaríngeas, orofaríngeas, urina e sangue <sup>(3, 4)</sup>.

### **2.6.5) Rubéola**

Costuma ser uma doença menos grave que o sarampo, e pode causar febre, adenomegalia, astenia, artralgia, edema articular e exantema cutâneo que pode ser pruriginoso ou não. A suspeita

também pode ocorrer na ausência de vacinação. Diagnóstico é feito por sorologia <sup>(2, 3)</sup>.

### **2.6.6) Escarlatina**

Enfermidade causada por infecção pelo *Streptococcus* do grupo A, que ocorre mais frequentemente em crianças. O quadro inclui febre, faringite, mialgia, manifestações cutâneas (exantema – rash cutâneo - caracteristicamente áspero, celulite, fascite). Além disso, o paciente geralmente apresenta uma palidez perioral e língua em framboesa. Diferentemente da infecção por Zika vírus, habitualmente não há artralgia.

## **2.7) Tratamento**

O manejo clínico do paciente com infecção por ZIKV é baseado em suporte geral e tratamento dos sintomas apresentados, pois não há terapia antiviral específica. Dessa forma, a conduta médica pode incluir o uso de antitérmicos, como o paracetamol e a dipirona, além de anti-histamínicos <sup>(2, 5)</sup>.

Já os anti-inflamatórios não esteroides, os corticoides e o ácido acetilsalicílico devem ser evitados <sup>(2, 5)</sup>.

Um aspecto relevante a se observar é o estado de hidratação do paciente, incentivando-o à hidratação por via oral, mas avaliando possível indicação de hidratação venosa. Isso pode ser ainda mais importante caso haja suspeita de dengue <sup>(2, 5)</sup>.

Deve-se orientar para o paciente retornar imediatamente ao serviço de pronto-atendimento caso inicie sintomas como alteração do nível de consciência e sensação de formigamento em membros, para investigação de alterações neurológicas <sup>(5)</sup>.

Diante do caso de uma gestante infectada pelo Zika vírus, além do tratamento sintomatológico adequado, deve ser reali-

zado um acompanhamento multidisciplinar, prestando também apoio psicológico, avaliando prognóstico do feto e esclarecendo as dúvidas dessa mãe/família <sup>(2)</sup>.

O tratamento da síndrome congênita pelo Zika vírus deve ser avaliado de forma individual e acompanhado por uma equipe multidisciplinar, com o intuito de prover ao bebê melhor qualidade de vida e desenvolvimento neuropsicomotor <sup>(2)</sup>.

## 2.8) Profilaxia

Atualmente, não há vacinas disponíveis para profilaxia, mas o desenvolvimento está em andamento <sup>(2,3)</sup>.

Pelo fato de a doença ser transmitida, sobretudo pelo mosquito, o *Aedes aegypti*, para prevenção individual, faz-se necessário o uso de repelentes, especialmente pelas gestantes, telas nas janelas/ portas e mosquiteiros <sup>(2,3)</sup>. Ademais, é de extrema importância o combate a esse vetor, por meio da eliminação de potenciais criadouros (coleções de águas paradas, como baldes, vasos de plantas, entulhos, latas, etc.) e uso de inseticidas <sup>(1,3)</sup>.

Além disso, pelo risco de transmissão sexual, deve-se optar pelo uso de preservativo por pelo menos 28 dias com parceiro que teve a infecção recente ou que esteve em local endêmico <sup>(1)</sup>.

## Referências

1. SALOMÃO, Reinaldo. **Infectologia**: Bases Clínicas e Tratamento. 1. ed. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional | Editora Guanabara Koogan, 2017. p. 471-477.

2. SICILIANO, R. F. E. R. F. **Tratado de Infectologia**: Veronesi-Focaccia. 6. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021. p. 564-574.

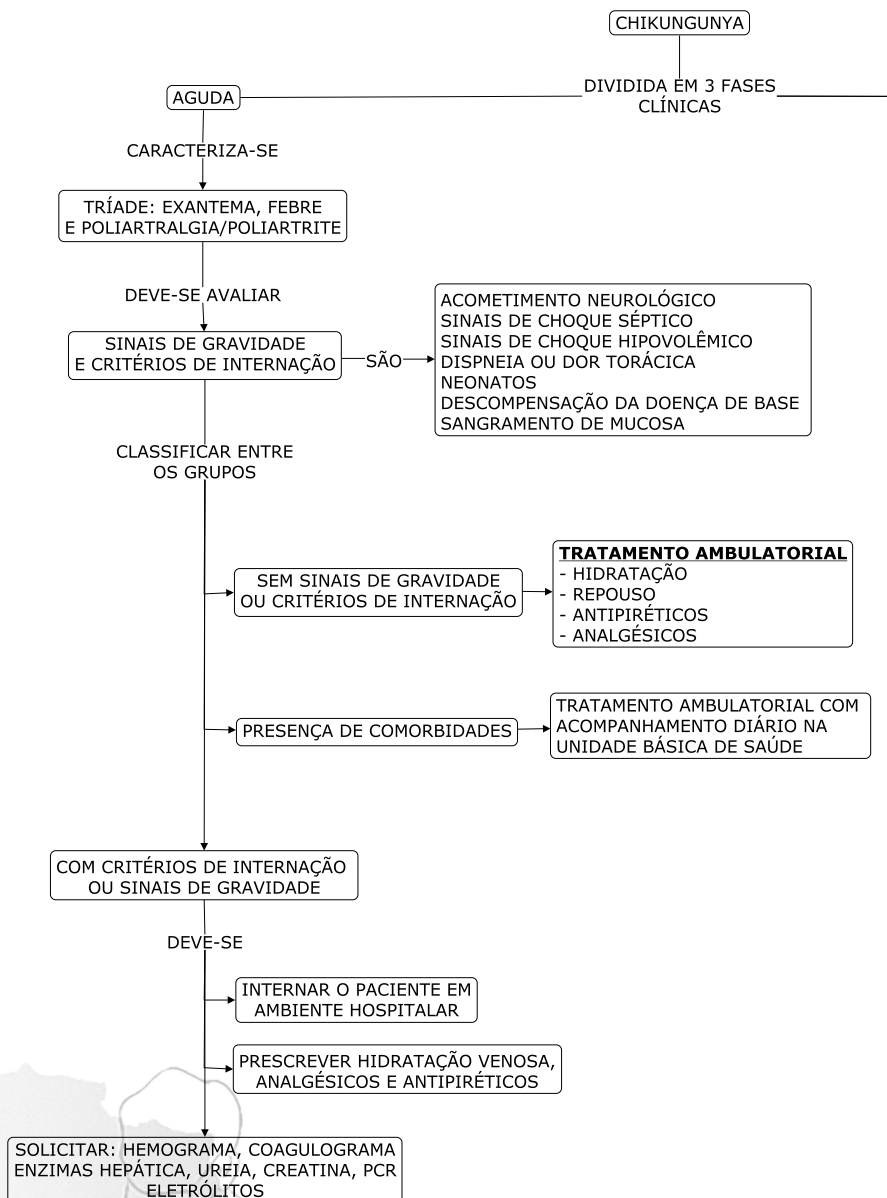
3. LABEAUD, A. Desiree. **Zika virus infection**: An overview. Oct 2021.
4. XAVIER, A. R. et al. **Clinical, laboratorial diagnosis and prophylaxis of measles in Brazil**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 55, n. J. Bras. Patol. Med. Lab., 2019 55(4), p. 390–401, jul. 2019.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância**. 5. ed. Brasília-DF: [s.n.], 2021. p. 725-743.
6. CHANDRASHEKHAR, Swathy; DIMACHKIE, Mazen M. **Guillain-Barré syndrome in adults**: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. Oct 2022.



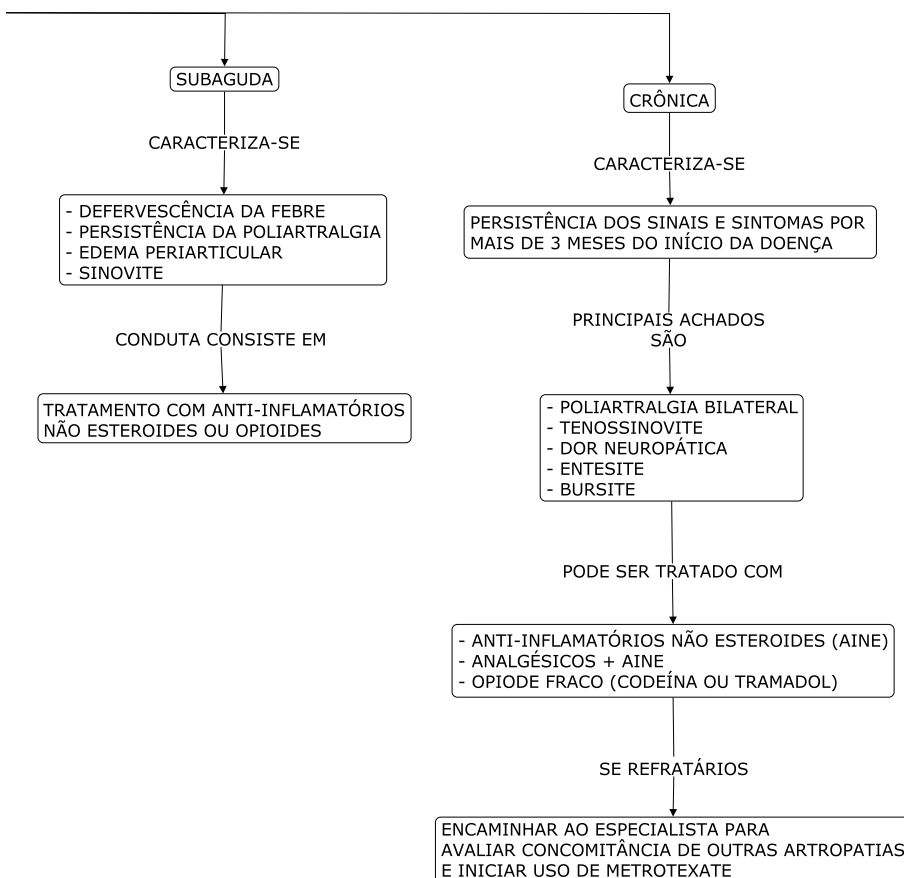
### 3) Chikungunya

#### 3.1) Resumo

Figura 5 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).



## 3.2) Epidemiologia

A chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus da Chikungunya (CHIKV), que consiste em um vírus RNA linear de fita simples, pertencente ao gênero Alphavirus, da família Togaviridae. O vírus possui quatro genótipos: asiático, Oceano Índico (IOL), Leste-Centro-sul (ECSA) e Oeste Africano <sup>(1)</sup>.

A palavra chikungunya foi descrita originalmente no idioma Makonde, língua nativa da população da Tanzânia, que tem como significado “aquele que se dobra”, devido ao comprometimento articular importante presente na doença <sup>(1)</sup>.

A doença foi descrita pela primeira vez na Tanzânia, leste africano, em 1952. Em 1958, foi descrito o primeiro caso de chikungunya no Ásia, com 44.000 suspeitos de infecção <sup>(2)</sup>. O vírus se espalhou durante os anos de 1960 - 1980, pelo continente africano, sendo responsável por surtos no Quênia, República Democrática do Congo, África do Sul e no sudeste asiático. Em 2004, um grande surto foi detectado no Quênia com estimativa de 13.500 infecções com propagação para oceano Índico, subcontinente indiano e Sudeste Asiático (2,3). Atualmente, a febre chikungunya é considerada uma doença endêmica na África Subsaariana, Índia, Sudeste Asiático e nas ilhas Filipinas.

Em 2007, foram detectados casos autóctones na Itália e em 2010, na França, envolvendo transmissão local após o surgimento do caso índice. O genótipo responsável pelos surtos no continente europeu foi o ECSA <sup>(4)</sup>.

O primeiro caso de chikungunya nas Américas ocorreu em 2013, nas ilhas do Caribe e de Saint Martin, espalhando-se, posteriormente, para os países latinos <sup>(3)</sup>. A maioria dos surtos ocorridos na América tinha como genótipo a linhagem asiática, exceto alguns surtos ocorridos em Sergipe, Bahia e

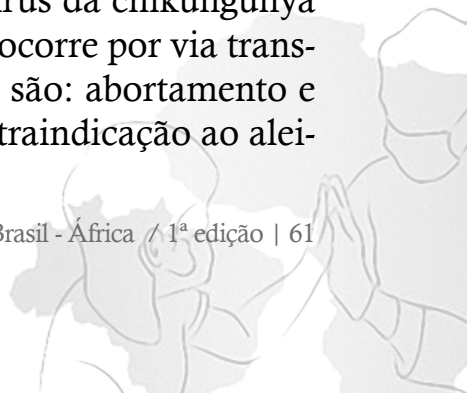
Piauí onde foi identificada a linhagem ECSA <sup>(4)</sup>. No Brasil, de acordo com Boletim Epidemiológico de 2022 <sup>(5)</sup>, foram detectados 6.002 casos prováveis da doença no país, sendo o Nordeste a região de maior incidência (7,1 casos/100 mil hab.), seguido pelas regiões Centro-Oeste e Norte.

### 3.3) Fisiopatologia

A transmissão viral ocorre por meio de picadas de fêmeas de mosquitos do gênero *Aedes* (*A. aegypti*, *A. albopictus*, *A. africanus*) e no continente africano a transmissão pode ocorrer também pelo *Culex* ssp. Após a mordida do vetor, o vírus entra nos capilares subcutâneos, se liga aos receptores presentes na superfície celular das células endoteliais, fibroblastos e macrófagos, sofrendo uma endocitose mediada pela clatrina. Após a exocitose ocorre disseminação viral pelos vasos linfáticos e corrente sanguínea. Foi demonstrado que a fase crônica da chikungunya ocorre devido aos danos crônicos aos tecidos e níveis mais elevados de interleucina-6 (IL-6), interleucina-12 (IL-12) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) <sup>(6)</sup>.

Os seres humanos são os hospedeiros definitivos, enquanto os primatas não humanos, roedores, morcegos são os hospedeiros intermediários. Quando a infecção ocorre no meio urbano, não há necessidade do hospedeiro intermediário, podendo o vírus ser transmitido de pessoa a pessoa.

Casos de transmissão vertical são raros, apenas acontecendo em gestantes que adquiriram o vírus da chikungunya no período intraparto <sup>(7)</sup>. A transmissão ocorre por via transplacentária. As principais complicações são: abortamento e infecção grave de neonatos. Não há contraindicação ao aleitamento materno.



### 3.4) Quadro clínico

O espectro clínico estendido varia desde formas assintomáticas, típicas, graves, atípicas e sintomáticas com evolução trifásica.

O período de incubação varia de três a sete dias, com o período de viremia iniciando-se, geralmente, dois dias antes do surgimento dos sintomas clínicos e perdurando por até 10 dias <sup>(7)</sup>.

#### 3.4.1) Fase aguda ou Febril

A fase aguda da doença caracteriza-se, principalmente pela tríade exantema, febre e poliartralgia.

Sintomas iniciam-se pelo aparecimento súbito de febre alta associada à poliartralgia, mialgia, cefaleia, fadiga, exantema, náuseas e vômitos. Manifestações gastrointestinais são mais descritas em crianças menores de um ano <sup>(1)</sup>.

A febre pode ter um caráter intermitente ou bifásico, com um período febril inicial de um a três dias e uma segunda fase febril que pode reaparecer concomitantemente ao surgimento do exantema.

Quanto ao quadro osteoarticular, pode-se observar poliartralgia ou poliartrite que costuma afetar, de forma simétrica e bilateral, as regiões interfalangeanas, pés, tornozelos e punhos.

As alterações dermatológicas encontradas surgem entre o 2º ao 5º dia após o início da febre e apresenta de dois a três dias de duração. O exantema maculopapular pruriginoso atinge o tronco, superfícies extensoras dos membros inferiores e superiores e na região palmo-plantar. Outras lesões dermatológicas, como lesões vesicobolhosas, hiperpigmentação cutânea e dermatite esfoliativa também podem ser encontradas em pacientes com febre chikungunya <sup>(7)</sup>.

### ***3.4.2) Fase subaguda***

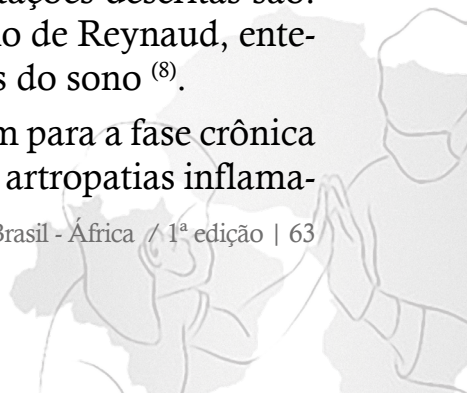
Caracteriza-se pela defervescência da febre e a persistência ou agravamento dos sintomas osteoarticulares, incluindo edema periarticular, edema local variável, tenossinovite e compressão nervosa. Com frequência observa-se na fase subaguda e crônica, a síndrome do túnel do carpo, uma neuropatia compressiva do nervo mediano, que tem como manifestações clínicas dormência, parestesias e alteração de sensibilidade na face palmar do polegar, indicador, dedo médio até a metade radial do dedo anelar. Sintomas de fadiga, astenia, recrudescência da febre e do exantema também são descritas nessa fase <sup>(7)</sup>.

### ***3.4.3) Fase crônica***

Caracteriza-se pela persistência dos sinais e sintomas por mais de três meses do início da doença. Os principais fatores associados à cronificação da doença são: sexo feminino, idade > 45 anos, escala numérica da dor maior que sete na fase aguda, acometimento articular simétrico e existência de osteoartrite prévia <sup>(8)</sup>.

O sintoma mais comum é a persistência ou recidiva da poliartralgia com características parecidas com a da fase aguda quanto à simetria, podendo haver o padrão migratório e assimétrico. Edema articular, geralmente está presente, contudo, rubor e calor não são manifestações comuns em pessoas na fase crônica da doença. Outras manifestações descritas são: tenossinovite, dor neuropática, fenômeno de Reynaud, entesite, bursite, astenia, mialgia e alterações do sono <sup>(8)</sup>.

Uma parte dos indivíduos que evoluem para a fase crônica da Febre chikungunya pode evoluir para artropatias inflama-



tórias crônicas, como artrite reumatoide e espondiloartrite. Os principais fatores de risco para essa evolução consistem em: quadro articular proeminente na fase aguda, doença osteoarticular prévia, níveis de proteína C reativa elevado, sexo feminino, persistência da sorologia IgM-CHIKV positiva e níveis elevados da sorologia IgG-CHIKV <sup>(8)</sup>.

### ***3.4.4) Manifestações atípicas e graves***

Em áreas onde há uma maior incidência de chikungunya, o aparecimento de manifestações atípicas e graves pode ocorrer com mais frequência. Entre as manifestações possíveis, são descritas: miocardite, meningoencefalite, Síndrome de Guillain-Barré, nefrite, arritmias, discrasias sanguíneas e insuficiência renal aguda. Tais condições clínicas estão associadas a maior necessidade de internação em ambiente de terapia intensiva e maior risco de óbito.

Os casos graves da doença ocorrem com mais frequência em indivíduos acima de 65 anos, neonatos e indivíduos com comorbidades clínicas, como: hipertensão arterial, diabetes mellitus, anemia falciforme, doenças reumatológicas e cardiopatias. A infecção pelo CHIKV, além de cursar com formas graves e atípicas, também é uma causa de descompensação das doenças de bases, ocasionando disglucemias intrahospitalares, insuficiência cardíaca, injúria renal aguda e falência respiratória <sup>(7)</sup>.

### **3.5) Exames laboratoriais**

O diagnóstico laboratorial específico para CHIKV pode ser realizado de forma direta, através do isolamento viral ou pesquisa do RNA viral e de forma indireta, por meio da pesquisa de anticorpos específicos. A pesquisa virológica, por meio RT-PCR para detecção do RNA, deve ser solicitada nos primeiros cinco dias da doença, devido ao maior período de viremia <sup>(1)</sup>.

A pesquisa de anticorpos pode ser realizada por meio de duas técnicas: teste imunocromatográfico e Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). O primeiro é um teste de triagem, com isso, após um resultado positivo, deve-se realizar o ELISA para a confirmação. ELISA consiste em teste sorológicos de anticorpos do tipo IgM, que pode ser identificado a partir 5º dia de doença, e tipo IgG, que pode ser detectado no final da primeira semana da infecção. Outra forma de confirmação sorológica é a observação da soroconversão do paciente ao parer duas sorologias. Nesse caso, se indica a coleta de uma primeira sorologia, sendo esta negativa, após 14 dias do início dos sintomas, solicita-se novamente a sorologia. Caso haja aumento de quatro vezes dos títulos de anticorpos confirma-se a reatividade para CHIKV <sup>(1)</sup>.

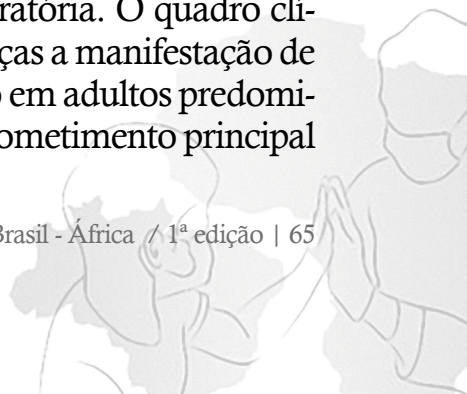
Alterações laboratoriais da fase aguda são inespecíficas. Pode haver uma leucopenia com linfopenia, típica de infecções virais, aumento da proteína C reativa (PCR), e da velocidade de hemossedimentação (VHS), e elevação discreta das enzimas hepáticas <sup>(7)</sup>.

### **3.6) Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial da febre chikungunya é feito com doenças febris que cursam com binômio artralgia e exantema. As principais patologias são:

#### **3.6.1) Parvovirus B19**

Infecção viral transmitida pela via respiratória. O quadro clínico varia de acordo com a idade, em crianças a manifestação de erupção cutânea é mais presente, enquanto em adultos predomina o quadro poliarticular simétrico com acometimento principal de mãos, joelhos, punhos e tornozelos <sup>(9)</sup>.



### **3.6.2) Artrite séptica por *Staphylococcus aureus***

Quadro clínico marcado na maioria das vezes por uma artrite monoarticular em grandes articulações, dor importante, flogose local, dor à movimentação ativa e passiva, leucocitose, aumento das proteínas inflamatórias (VHS e PCR). Em caso de suspeita clínica deve-se prosseguir com artrocentese diagnóstica e tratamento, devido a grande morbidade da doença <sup>(10)</sup>.

### **3.6.3) Hanseníase**

Doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae*. As principais manifestações da doença são dermatológicas, neurológicas e reumatológicas. O quadro articular pode variar entre monoartrite ou poliartrite aguda, artrite crônica, artrite séptica e artropatia de Charcot. Acomete, principalmente, pequenas articulações, como mãos e pés. O quadro dermatológico varia entre manchas hipocrômicas (hanseníase indeterminada), manchas e placas eritematosas de bordos indefinidos (hanseníase tuberculóide e dimorfa)<sup>(11)</sup>.

### **3.6.4) Zika**

A zika difere da chikungunya por apresentar quadro febril mais baixo, rash cutâneo ser preferencialmente pruriginoso e presença de conjuntivite viral. No laboratório da Zika é incomum o achado de linfopenia e trombocitopenia <sup>(7)</sup>.

### **3.6.5) Dengue**

A dengue e chikungunya possuem sintomatologias parecidas, como febre alta, rash cutâneo, leucopenia e trombo-

citopenia. Contudo, na dengue a mialgia é mais frequência, a intensidade da dor articular é leve e raramente cursa com edema das articulações <sup>(7)</sup>.

## **3.7) Tratamento**

### ***3.7.1) Manejo do paciente***

Para o adequado manejo do paciente com febre chikungunya, deve-se avaliar grupo de risco, sinais de complicação ou critérios de internação.

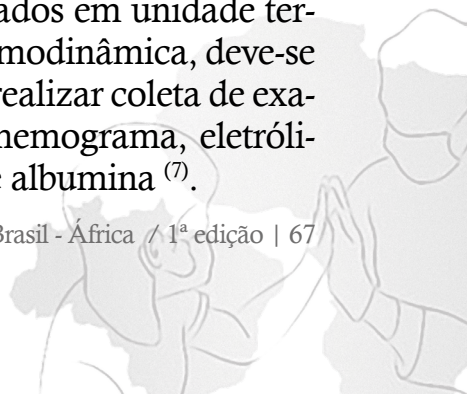
Os grupos de riscos principais consistem em: gestantes, maiores de 65 anos, menores de dois anos (neonatos devem ser considerados à internação) e pacientes com comorbidades <sup>(7)</sup>.

Os critérios de internação ou sinais de gravidade são: acometimento neurológico, sinais de choque (má perfusão periférica, hipotensão, instabilidade clínica e hemodinâmica), dispneia, dor torácica, neonatos, descompensação da doença de base e sangramento de mucosa <sup>(7)</sup>.

Pacientes sem sinais de gravidade e sem critérios de internação devem ser manejados de forma ambulatorial, devendo ser acompanhados nas Unidades de Atenção Básica (UBS).

Pacientes pertencentes aos grupos de risco podem ser acompanhados também de forma ambulatorial, contudo, devem ser acompanhados diariamente até o desaparecimento dos sintomas da fase aguda, devido ao risco de complicações.

Pacientes que apresentam sinais de gravidade ou algum critério de internação devem ser acompanhados em unidade terciária. Em pacientes com instabilidade hemodinâmica, deve-se hidratação venosa, tratar complicações e realizar coleta de exames laboratoriais, como coagulograma, hemograma, eletrólitos, ureia, creatinina, enzimas hepáticas e albumina <sup>(7)</sup>.



### ***3.7.2) Tratamento na fase aguda***

O tratamento consiste em suporte clínico com hidratação, repouso e prescrição de antipiréticos e analgésicos. Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs), não devem ser prescritos durante a fase aguda devido ao risco de sangramento e risco de uma infecção concomitante do vírus da dengue.

Para pacientes que apresentam uma poliartralgia de leve intensidade, medicamentos como paracetamol ou dipirona devem ser utilizados em intervalos corretos e não somente na presença de sintomas. A dipirona e paracetamol podem ser prescritos em horários fixos a cada seis horas. A dose da dipirona não deve exceder 8g ao dia, enquanto o paracetamol tem como dose diária máxima 4g <sup>(8)</sup>.

Em caso de dor moderada, as duas drogas podem ser prescritas de forma conjunta em horários fixos intercalados a cada três horas. Em caso de alergia a dipirona ou paracetamol o uso de opioides é indicado.

Em caso de dor intensa, pode-se utilizar a associação da codeína ao paracetamol. O tramadol é um opioide que pode ser utilizado quando há suspeita de dor neuropática associada, pois age tanto nos receptores opiáceos quanto nos receptores NMDA (N-metyl-D-aspartato), envolvido no processo de cronificação da dor <sup>(8)</sup>.

### ***3.7.3) Tratamento na fase subaguda e crônica***

Na fase subaguda pode-se utilizar anti-inflamatórios não esteroides para o manejo da dor articular. Caso não haja resposta aos AINEs, a prescrição de prednisona em dose anti-inflamatória (0,5 mg/kg/dia), uma vez ao dia está indicada. A dose inicial pode ser mantida por 21 dias, devendo avaliar resposta ao tratamento inicial, e iniciar desmame de 2,5mg a

cada sete dias. Caso o paciente apresente recidiva da dor, deve-se retomar a dosagem inicial anterior. Não se deve utilizar corticoide em longo prazo em pacientes portadores de diabetes mellitus, osteoporose documentada, hipertensão arterial de difícil controle e insuficiência renal crônica <sup>(8)</sup>.

Caso o paciente não apresente melhora do quadro algíco ou necessite de uso crônico de corticosteroides, pode-se iniciar anti-malárico, como hidroxicloroquina via oral na dose de 6 mg/kg/dia por um período de seis semanas. Caso haja persistência da dor, o encaminhamento para médicos especialistas é necessário. Indivíduos com poliartralgia refratária devem ser investigados para outras artropatias inflamatórias e, caso haja necessidade, o início de outros medicamentos, como metrotexato, sulfassalazina e até terapia imunobiológica podem ser recomendados <sup>(8)</sup>.

### 3.8) Profilaxia

Até o momento, não há vacina para o vírus chikungunya. Com isso, as medidas para prevenir a infecção viral consistem em reduzir a densidade de vetores, com ações de limpeza urbana e eliminando águas armazenadas em vasos de plantas, pneus e garrafas plásticas. A proteção pessoal com uso de roupas, repelentes e mosquiteiros ajuda a minimizar o risco de exposição ao mosquito e, conseqüentemente, a infecção viral <sup>(12)</sup>.

### Referências

1. OLIVEIRA, Consuelo Silva. Febre de Chikungunya. In: DENNIS ALEXANDER RABELO BURNS (São Paulo). Sociedade Brasileira de Pediatria (org.). **Tratado de Pediatria**. 4.ed. São Paulo: Manole, 2017. Cap. 10. p. 964-968.

2. KHONGWICHIT, Sarawut; CHANSAENROJ, Jira; CHIRATHAWORN, Chintana; POOVORAWAN, Yong. **Chikungunya virus infection**: molecular biology, clinical characteristics, and epidemiology in asian countries. *Journal Of Biomedical Science*, Bangkok, v. 28, n. 1, p. 84, dez. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12929021-00778-8>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8638460/>>. Acesso em: 9 abr. 2023.

3. RUSSO, Gianluca; SUBISSI, Lorenzo; REZZA, Giovanni. **Chikungunya fever in Africa**: a systematic review. *Pathogens And Global Health*, Roma, v. 114, n. 3, p. 111-119, 2 abr. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/20477724.2020.1748965>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241529/#CIT0021>>.

4. BETTIS, Alison A.; JACKSON, Maina L'azou; YOON, In-Kyu; BREUGELMANS, J. Gabrielle; GOIOS, Ana; GUBLER, Duane J.; POWERS, Ann M.. **The global epidemiology of chikungunya from 1999 to 2020**: a systematic literature review to inform the development and introduction of vaccines. *Plos Neglected Tropical Diseases*, Oslo, v. 16, n.1, p. 69, 12 jan. 2022. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0010069>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8789145/>>.

5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico 07**: monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito aedes (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 7. Brasília/Df, 2022. 53 v. Disponível em: <<http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/boletim-epidemiologico-SVS-07-2022.pdf>>.

6. HAKIM, Mohamad S.; AMAN, Abu T.. **Understanding the Biology and Immune Pathogenesis of Chikungunya Virus**

**Infection for Diagnostic and Vaccine Development.** Viruses, Indonésia, v. 15, n. 1, p. 48, 23 dez. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v15010048>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9863735/>>. Acesso em: 09 abr. 2023.

7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Chikungunya**: manejo clínico. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

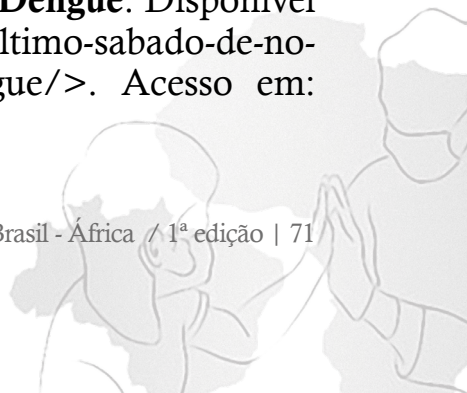
8. RÊGO, Jozelia. Arboviroses. In: CARVALHO, Marco Antonio P. et al. **Reumatologia**: diagnóstico e tratamento. 5. ed. Rio de Janeiro: Gen, 2019. Cap. 41. p. 639-642.

9. MARKS, Michael; MARKS, Jonathan L. **Viral arthritis**. Clinical Medicine, Londres, v. 16, n. 2, p. 129-134, abr. 2016. Royal College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.16-2-129>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4868140/>>.

10. GARCÍA-ARIAS, Miriam; BALSÁ, Alejandro; MOLA, Emilio Martín. **Septic arthritis**. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Madri, v. 25, n. 3, p. 407-421, jun. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2011.02.001>.

11. SILVIA, Nilzio A. Artrite infecciosa. In: CARVALHO, Marco Antonio P. et al. **Reumatologia**: diagnóstico e tratamento. 5. ed. Rio de Janeiro: Gen, 2019. Cap. 40. p. 620-638.

12. BRASIL. Ministério da Saúde. **Penúltimo sábado de novembro – Dia Nacional de Combate a Dengue**. Disponível em: <<https://bvsmis.saude.gov.br/penultimo-sabado-de-novembro-dia-nacional-de-combate-a-dengue/>>. Acesso em: 01 jan. 2022.



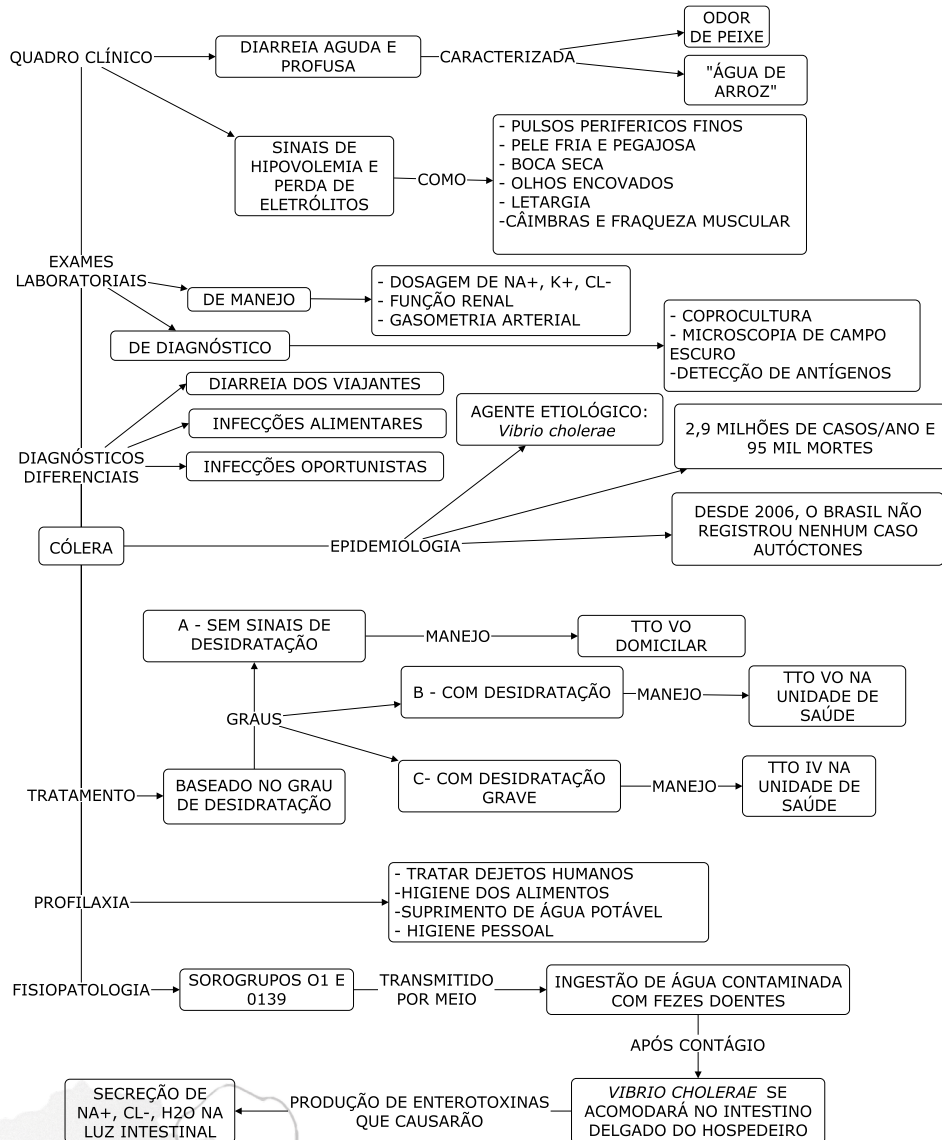


# CAPÍTULO 2 – CÓLERA

Marina Feitosa de Castro Aguiar  
Rebeca Novais Rego  
Yasmim Cavalcante Sousa  
Lucas Eliel Beserra Moura  
José de Ribamar Barroso Jucá Neto  
Melissa Soares Medeiros

# 1) Resumo

Figura 1 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).

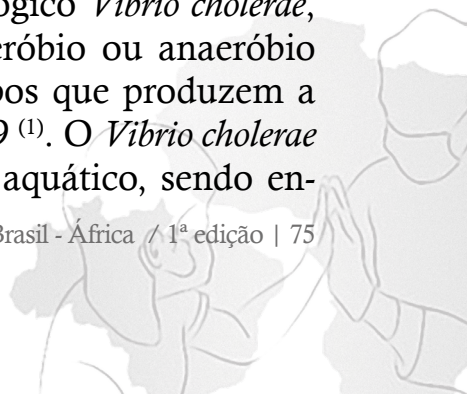
## 2) Epidemiologia

A Cólera é uma infecção diarreica aguda. Já foram descritas sete pandemias da doença, e as seis primeiras foram, possivelmente, causadas pelo biotipo clássico do *Vibrio cholerae* (alta virulência, elevado número de casos, muitas mortes e poucos portadores assintomáticos)<sup>(1)</sup>. No entanto, a sétima pandemia tem como agente causador o biotipo El Tor do *Vibrio cholerae* e iniciou-se em 1961, com disseminação pelo mundo, chegando a atingir a África Ocidental, em meados de 1970 e a América Latina por volta de 1991<sup>(1,2)</sup>.

A epidemiologia global da cólera é bastante desconhecida, uma vez que a maioria dos casos não é relatada; porém, estudos prévios estimam que, a cada ano, ocorrem 2,9 milhões de casos e 95.000 mortes<sup>(3)</sup>. No Brasil, a última epidemia teve início no ano de 1991, com 168.646 casos e 2.035 óbitos até 2004, sendo a maior parte dos casos no Norte e Nordeste<sup>(4)</sup>. Desde 1995, houve uma redução importante no número de casos de cólera no país. Em 2002 e 2003, nenhum caso foi registrado; em 2004, ocorreram 21 casos e, em 2005, os últimos cinco casos autóctones do país foram registrados<sup>(5)</sup>. Desde 2006, não há casos autóctones de cólera no Brasil; foram notificados apenas três casos importados: um de Angola, em 2006, um da República Dominicana, em 2011, e um de Moçambique, em 2016<sup>(5)</sup>.

## 3) Fisiopatologia

A cólera é causada pelo agente etiológico *Vibrio cholerae*, um bacilo gram-negativo, flagelado, aeróbio ou anaeróbio facultativo. Os dois principais sorogrupos que produzem a doença em humanos são: o O1 e o O139<sup>(1)</sup>. O *Vibrio cholerae* é uma bactéria natural do ecossistema aquático, sendo en-



contrada na água de forma livre ou associada ao zooplâncton, ao fitoplâncton e a outros espécimes marinhos <sup>(1,6)</sup>.

A transmissão ocorre, principalmente, pela ingestão de água contaminada com as fezes ou os vômitos de doentes ou pelas fezes de portadores; mas, também pode acontecer pela ingestão de alimentos que entraram em contato com a água contaminada. E, de forma menos frequente, por transmissão direta com mãos contaminadas levadas à boca <sup>(1,7)</sup>.

Após penetrar no organismo humano por via oral, em algumas horas a cinco dias, o *Vibrio cholerae* inicia seu processo patológico no intestino delgado, em que a alcalinidade lhe favorece a proliferação, começando a multiplicação bacteriana, produzindo sua enterotoxina, composta por duas subunidades: A e B. A subunidade B se une aos receptores específicos (gangliosídeos do tipo GM1) na superfície vilositária do intestino delgado, liberando a subunidade A no citoplasma do enterócito, a qual atua enzimaticamente em nível intracelular, elevando o AMP-cíclico, resultando em uma alteração fisiológica da mucosa intestinal que estimula a secreção de sódio, cloro e água em grandes quantidades na luz intestinal. Esse líquido isotônico é o responsável pela diarreia aquosa volumosa com concentrações de eletrólitos semelhantes às do plasma, causando desidratação aguda grave <sup>(1,7,8)</sup>.

A produção do líquido isotônico se inicia na segunda hora após liberação da enterotoxina no intestino delgado, sendo o pico de produção na quarta hora, o qual é mantido até a décima hora, posteriormente, diminui até cessar em 24h. Esse padrão demonstra o caráter agudo e de possível gravidade da cólera <sup>(7)</sup>.

Por fim, vale salientar que, a transmissibilidade do *Vibrio cholerae* se perpetua enquanto houver eliminação pelas fezes, o que ainda ocorre até poucos dias após a cura <sup>(1)</sup>.

## 4) Quadro clínico

Sabe-se que o principal sintoma é a diarreia profusa, em adultos, podendo representar perdas de até 1 litro por hora, nos casos mais graves. As evacuações, geralmente, apresentam o aspecto típico de “água de arroz”, que são as fezes aquosas com manchas de muco. Além de serem fétidas, muitas vezes, são descritas como odor de peixe <sup>(9)</sup>.

Outros sintomas gastrointestinais, como: vômitos aquosos e cólicas abdominais, também podem fazer parte do quadro clínico da cólera. Contudo, este último costuma estar associado, classicamente, a disenteria, contribuindo na diferenciação das doenças, assim como a presença de sangue nas fezes, a qual não ocorre na cólera. A cólica abdominal é incomum na cólera, sendo mais característica de quadros disentéricos bacterianos, contribuindo, inclusive, na diferenciação das doenças <sup>(10,11)</sup>.

Devido a essa grande perda de líquidos, o paciente poderá apresentar sinais e sintomas de hipovolemia e distúrbios hidroeletrólíticos. Pacientes com desidratação grave apresentarão alterações na ectoscopia, como pele fria e pegajosa, boca seca, olhos encovados, diminuição do turgor cutâneo, pulsos periféricos finos, além da queda da pressão arterial. Acompanhando esse quadro de hipovolemia, os enfermos, muitas vezes, se apresentarão letárgicos, com alterações gasométricas, como acidose metabólica ou mista (devido à perda de bicarbonato nas fezes), respiração de Kussmaul, câimbras e fraqueza muscular <sup>(9)</sup>.

## 5) Exames laboratoriais

O diagnóstico da cólera começa com uma investigação clínica e epidemiológica. Em áreas com evidência de circulação



do *Vibrio cholerae*, serão suspeitos todos os casos de diarreia aguda independente da faixa etária. Em áreas sem evidência de circulação do *Vibrio cholerae*, serão suspeitos os casos de diarreia aguda com algum sinal epidemiológico, como viagem recente para região endêmica, comunicante domiciliar de caso suspeito que fez viagem recente para região endêmica ou quando apresenta rápida desidratação associada à diarreia. Iniciar a investigação utilizando o critério clínico epidemiológico permite maior agilidade no diagnóstico e, de modo geral, qualquer paciente com diarreia aquosa aguda, acima de cinco anos de idade, associado à grave perda de volume, é um caso suspeito de cólera <sup>(1, 9)</sup>.

O diagnóstico definitivo é feito com a coprocultura, exame laboratorial baseado no isolamento do organismo por meio de amostra clínica, como fezes e vômitos de doentes, os quais devem ser colhidos, preferencialmente, no início dos sintomas. O *Vibrio cholerae* é isolado das fezes utilizando um meio de enriquecimento de água peptonada alcalina, mas também pode ser feito com ágar TCBS (Tiosulfato Citrato Bile Sacarose). Essa investigação deve ser realizada em laboratório de referência <sup>(7, 9)</sup>.

Alternativas para a investigação laboratorial em lugares onde a coprocultura não está facilmente disponível, são a detecção de antígenos e a microscopia de campo escuro <sup>(9)</sup>. A detecção de antígenos é feita com dispositivos imunocromatográficos como o Crystal VC, que detecta a presença do antígeno O1 ou O139 em fezes aquosas diarreicas, e o Cholkit, que detecta apenas o antígeno O1. A microscopia de campo escuro avalia a presença da bactéria por meio da visualização do movimento dos vibriões <sup>(13)</sup>.

Vale ressaltar que, diante do risco de desidratação grave e aguda, é importante também investigar distúrbios hidroeletrólíticos com a dosagem de sódio, potássio e cloro <sup>(7)</sup>. A gasome-

tria arterial é indispensável para ver equilíbrio ácido-base, e as dosagens de ureia e creatinina podem ser pensadas diante do risco de insuficiência renal aguda como complicação <sup>(7)</sup>.

## 6) Diagnóstico diferencial

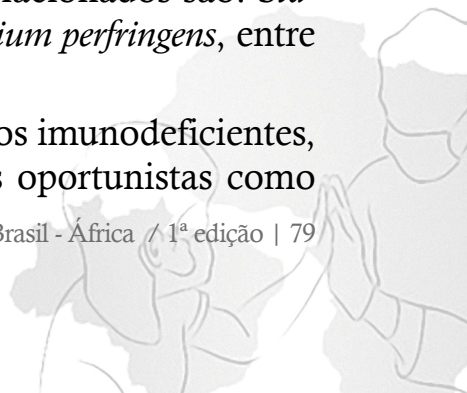
Os diagnósticos diferenciais da Cólera englobam as várias causas de diarreia aguda, sendo estas, na maioria dos casos, de etiologia infecciosa. Os sintomas que acompanham a diarreia são, de maneira geral, inespecíficos, como vômitos e dor abdominal, tornando-se necessária a avaliação epidemiológica do paciente. Diante disso, é possível complementar o raciocínio clínico e evidenciar o agente etiológico em questão <sup>(12)</sup>.

Por exemplo, em casos de viagem recente, o local visitado é extremamente importante, pois América Latina, África e Ásia estão comumente relacionadas à infecção por *Escherichia coli*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella*, entre outras bactérias. A colite por *C. difficile*, nos Estados Unidos, é o agente predominante de diarreia nosocomial na população adulta <sup>(12)</sup>.

A questão sanitária do paciente também é de extrema importância, pois a maioria das diarreias agudas é disseminada pela via fecal-oral, ou seja, pode ser um problema comunitário e não isolado <sup>(12)</sup>.

Outro tipo de infecção que se manifesta pelas diarreias agudas são as infecções alimentares, que, por muitas vezes, predominam em indivíduos que se alimentam de alimentos crus ou que não passaram por uma etapa de higienização eficiente. Os agentes etiológicos mais relacionados são: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, entre outros patógenos já citados <sup>(14)</sup>.

Por fim, deve-se lembrar dos indivíduos imunodeficientes, que são mais acometidos por infecções oportunistas como



*Mycobacterium*, *Cryptosporidium*, *Isospora belli*, herpes vírus, entre outras <sup>(12)</sup>.

## 7) Tratamento

O tratamento da Cólera é fundamentalmente de suporte. Objetiva-se repor fluidos e eletrólitos, corrigir acidose metabólica e repor glicose e potássio, quando houver indicação <sup>(8)</sup>.

Inicialmente, devem-se avaliar os sinais e sintomas, com o intuito de identificar e classificar o grau de desidratação (A, B ou C) e, assim, propor uma terapêutica adequada (plano A, plano B ou plano C) <sup>(1)</sup>.

Quadro 1 - Classificação do paciente para terapia.

	A	B	C
<b>SINAIS</b>			
ESTADO GERAL	Alerta	Irritado	Comatoso, hipotônico*
OLHOS	Normais	Fundos	Muitos fundos
LÁGRIMAS	Presentes	Ausentes	Ausentes
SEDE	Sem sede, bebe normalmente	Com sede, bebe rapidamente	Bebe mal ou incapaz de beber*
SINAL DA PREGA	Desaparecimento rápido	Desaparecimento lento	Desaparecimento muito lento (> 2 segundos)
PULSO	Cheio	Rápido, fraco	Muito fraco ou ausente*
<b>CLASSIFICAÇÃO</b>		Se ≥ 2 sinais:	Se ≥ 2 sinais, sendo pelo menos dos destacados com asterisco (*) :
	<b>PACIENTE SEM SINAIS DE DESIDRATAÇÃO</b>	<b>PACIENTE COM DESIDRATAÇÃO</b>	<b>PACIENTE COM DESIDRATAÇÃO GRAVE</b>
<b>USE</b>	<b>PLANO A</b>	<b>PLANO B</b>	<b>PLANO C</b>

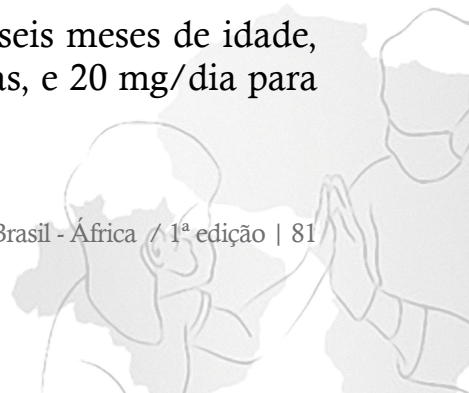
Fonte: adaptado pelos autores de “Manejo do Paciente com Diarreia - Ministério da Saúde” (2023).

Grupo de pacientes para os quais é necessária a internação de modo imediato:

- Pacientes com desidratação grave, com ou sem complicações;
- Pacientes com patologias sistêmicas associadas (diabetes, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias ou outras patologias afins);
- Crianças com desnutrição grave;
- Pacientes idosos;
- Gestantes;
- Pacientes desacompanhados que sejam portadores de doenças crônicas;
- Pacientes residentes em locais distantes que não tenham tolerância oral plena <sup>(1)</sup>.

**Plano A** - paciente sem sinais de desidratação:

- Tratamento por via oral domiciliar;
- Oferecer ou ingerir mais líquidos que o normal;
- Utilizar soro de reidratação oral (SRO), ou líquidos caseiros (chás, sucos, caldo de arroz, água de coco), após cada evacuação diarreica;
- Manter alimentação habitual para crianças e adultos e manter aleitamento materno;
- Se não houver melhora em dois dias ou se o paciente apresentar os sinais de alerta, deve-se retornar ao serviço de saúde;
- Administrar Zinco 10 mg/dia até seis meses de idade, uma vez por dia, durante 10-14 dias, e 20 mg/dia para maiores de seis meses <sup>(1)</sup>.



## Quadro 2 - Sinais de alerta e indicação de reposição volêmica.

SINAIS DE ALERTA	
Piora da diarreia	
Vômitos repetidos	
Sede intensa	
Recusa alimentar	
Fezes com sangue	
Redução da diurese	

IDADE	QUANTIDADE DE LÍQUIDO QUE DEVE SER ADMINISTRADO OU INGERIDO APÓS EVACUAÇÃO DIARREICA
< 1 ano	50-100 ml
1 - 10 anos	100-200 ml
> 10 anos	Quantidade que o paciente aceitar

Fonte: adaptado pelos autores de “Manejo do Paciente com Diarreia - Ministério da Saúde” (2023).

### **Plano B** - Pacientes com desidratação leve ou moderada:

- Tratamento por via oral na unidade de saúde;
- Pacientes desidratados sem sinais de choque devem iniciar o tratamento com soro reidratante oral no próprio serviço de saúde;
- A quantidade de solução ingerida dependerá da sede do paciente;
- SRO deve ser administrada continuamente, até que os sinais de desidratação desapareçam;
- Como orientação inicial, o paciente deverá receber de 50-100ml/kg para ser administrado em quatro e seis horas;
- Reavaliar durante a reidratação. Se os sinais de desidratação desaparecer, utiliza-se o plano A. Se continuar desidratado indica-se sonda nasogástrica. Se evoluir para desidratação grave, usa-se o plano C <sup>(1)</sup>.

### **Plano C** - Pacientes com desidratação grave:

- Duas fases para todas as faixas etárias: fase rápida e fase de manutenção e reposição;

### Quadro 3 - Manejo da reposição volêmica.

FASE RÁPIDA PARA < 5 ANOS		
SOLUÇÃO	VOLUME	TEMPO DE ADMINISTRAÇÃO
Soro fisiológico 0,9%	Iniciar com 20 ml/kg de peso. Repetir a quantidade até que a criança esteja hidratada, reavaliando sinais clínicos após cada fase de expansão administrada.	30 minutos
	Para recém-nascidos e cardiopatas graves começar com 10 ml/kg de peso.	

FASE RÁPIDA PARA > 5 ANOS		
SOLUÇÃO	VOLUME	TEMPO DE ADMINISTRAÇÃO
1º) Soro fisiológico 0,9%	30 ml/kg	30 minutos
2º) Ringer Lactato ou Solução Polieletrólítica	70 ml/kg	2 horas e 30 minutos

FASE DE MANUTENÇÃO E REPOSIÇÃO PARA TODAS AS FAIXAS ETÁRIAS		
SOLUÇÃO	VOLUME EM 24 HORAS	
Soro fisiológico 0,9% + soro glicosado 5% na proporção de 4:1 (manutenção)	Peso < 10 kg	100 ml/kg
	Peso de 10-20 kg	1000 ml + 50 ml/kg de peso que exceder 10 kg
	Peso > 20 kg	1500 ml + 20 ml/kg de peso que exceder 20 kg
Soro fisiológico 0,9% + soro glicosado 5% na proporção de 1:1 (reposição)	Iniciar com 50 ml/kg/dia. Reavaliar a quantidade de acordo com as perdas do paciente.	
KCl a 10%	2 ml para cada 100 ml de solução da fase de manutenção.	

Fonte: adaptado pelos autores de “Manejo do Paciente com Diarreia - Ministério da Saúde” (2023).

- O paciente deve ser avaliado continuamente e se não houver melhora da desidratação, deve-se aumentar a velocidade de infusão;
- Quando o paciente estiver apto à ingestão oral, essa deve ser iniciada, e a reidratação venosa deve ser mantida;
- A reidratação venosa só deve ser interrompida quando o paciente estiver apto a ingerir quantidades suficientes de SRO para se manter hidratado;

- A quantidade de SRO a ser ingerida deve ser maior nas primeiras 24 horas;
- Deve-se observar o paciente por, no mínimo, 6 horas <sup>(1)</sup>.

O uso de antibióticos é indicado em casos graves da doença, já que reduz o tempo da diarreia, a quantidade de líquidos perdida pelo paciente e a duração da excreção de vibriões o que reduz infecciosidade, custos e riscos de complicações <sup>(7)</sup>. Entre as opções terapêuticas, tem-se:

- Tetraciclina, 500 mg a cada seis horas por três dias;
- Doxiciclina, 300 mg em dose única;
- Furazolidona, 100 mg a cada seis horas por três dias;
- Eritromicina, 300 mg a cada seis horas por três dias <sup>(8)</sup>.

Gestantes e lactantes devem usar apenas eritromicina ou furazolidona. A antibioticoterapia deve ser sempre por via oral e iniciada logo após cessarem os vômitos. Antiespasmódicos, anti diarreicos e corticosteroides não devem ser utilizados <sup>(7)</sup>.

## 8) Profilaxia

A prevenção da doença é baseada em técnicas básicas de higiene, sobretudo, em relação ao adequado tratamento de dejetos humanos, à higiene pessoal e ao suprimento de água potável.

Assim, durante epidemias e endemias, recomenda-se:

- Tratar os dejetos humanos com hipoclorito de sódio (cloro de piscina) em vasos sanitários e fossas sépticas;
- Higienizar as mãos com frequência;
- Preparar uma solução estoque, utilizando quatro colheres ou 16 g de hipoclorito de sódio ou 10 ou 40 g de água sanitária, dissolvidos em um litro de água. Essa mistura deve ser utilizada para tratar a água para consumo (usam-se três gotas de solução para cada litro de

- água) e para tratar a água para lavar frutas e verduras (uma colher de solução para três litros de água);
- Ferver de leite e água antes de serem ingeridos;
  - Proteger alimentos e áreas da cozinha contra insetos e animais;
  - Lavar e desinfetar superfícies, utensílios e equipamentos utilizados no preparo das refeições;
  - Evitar o consumo de alimentos crus ou mal cozidos (sobretudo, frutos do mar) e alimentos cujas condições higiênicas, de preparo e acondicionamento, sejam precárias. Se o consumo for inevitável, devem-se ferver os alimentos durante 15 minutos antes da ingestão;
  - Manter a tampa do lixo sempre fechada e, quando não houver coleta de lixo, deve-se enterrar em local apropriado <sup>(7, 15)</sup>.

Além disso, a identificação de casos suspeitos precocemente no início, ou antes, do surto, possibilita que autoridades sanitárias realizem uma preparação precoce para o controle de uma possível epidemia. O monitoramento de *V. cholerae* em esgoto, ou em amostras ambientais pode prever casos de cólera em um a três meses, sendo uma ferramenta bastante útil. A vigilância epidemiológica também tem fundamental importância: todos os casos suspeitos devem ser investigados, e todos os casos confirmados devem ser notificados, o mais rápido possível <sup>(7)</sup>.

O uso de Quimioprofilaxia com Doxiciclina (300 mg/dia, durante dois dias), é bastante questionada e é restrita aos indivíduos em situações em que a taxa de transmissão é muito alta <sup>(7)</sup>.

Sobre a vacinação contra a cólera, existem duas opções: a CVD 103-HgR *V. cholera* O1e a bivalente O1 e 0139 Shanchol<sup>®</sup>. No entanto, a vacinação só é indicada em países de alta endemicidade, em populações em situação de crise humanitária com alto risco para cólera ou durante surtos de cólera <sup>(11)</sup>.

- Vacina CVD 103-HgR *V. cholera* O1: recomendada para maiores de dois anos, é de dose única, com eficácia de 60-100% e booster recomendado a cada seis meses;
- Vacina bivalente O1 e 0139 Shanchol®: recomendada para maiores de um ano são duas doses com intervalo de 14 dias, com eficácia de 65% e manutenção da proteção por cinco anos <sup>(8)</sup>.

## Referências

1. BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual Integrado de Vigilância Epidemiológica da Cólera**. 2008.
2. FARUQUE, S. M.; ALBERT, M. J.; MEKALANOS, J. J. **Epidemiology, genetics, and ecology of toxigenic *Vibrio cholerae***. Microbiology and molecular biology reviews: MMBR, v.62, n. 4, p. 1301–14, 1998.
3. World Health Organization (11 February 2023). Disease Outbreak News; Cholera – Global situation. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON437>>.
4. ESTADO DE GOIÁS. **CÓLERA - SECRETARIA DA SAÚDE**. Nov. 19AD. Disponível em: <[www.saude.go.gov.br/biblioteca/7548-c%C3%B3lera](http://www.saude.go.gov.br/biblioteca/7548-c%C3%B3lera)>. Acesso em: 3 abr. 2023.
5. BRASIL. **SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA**. Ministério da Saúde. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/colera/situacao-epidemiologica>>. Acesso em: 4 abr. 2023.
6. CLEMENS, J. D. et al. **Cholera**. The Lancet, v. 390, n. 10101, p. 1539–1549, set. 2017.

7. FOCACCIA, Roberto; VERONESI, Ricardo. **Tratado de infectologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2015. p. 1013 – 1026.

8. MARTINS, M. Arruda et al. **Clínica Médica**. 2 ed. São Paulo: Manole, 2016. p. 657-663.

9. UPTODATE. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/cholera-clinical-features-diagnosis-treatment-and-prevention/print?search=cholera&source=search\\_result&selected-Title=1~68&usage\\_type=default&display\\_rank=1#](https://www.uptodate.com/contents/cholera-clinical-features-diagnosis-treatment-and-prevention/print?search=cholera&source=search_result&selected-Title=1~68&usage_type=default&display_rank=1#)>. Acesso em: 3 abr. 2023.

10. UPTODATE. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-acute-diar-rhea-in-resource-limited-countries?search=disenteria%20manifesta%C3%A7%C3%B5es&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H77501965](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-acute-diar-rhea-in-resource-limited-countries?search=disenteria%20manifesta%C3%A7%C3%B5es&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H77501965)>. Acesso em: 13 abr. 2023.

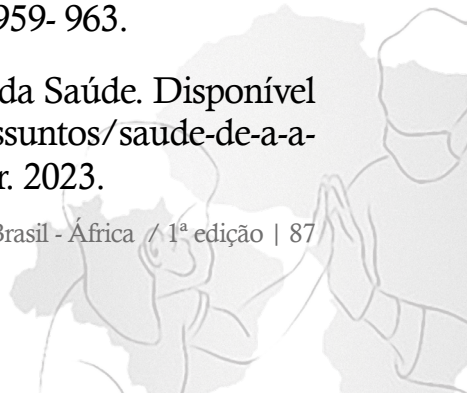
11. UPTODATE. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/shigella-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=disenteria%20manifesta%C3%A7%C3%B5es&source=search\\_result&selectedTitle=5~150&usage\\_type=default&display\\_rank=5#H2](https://www.uptodate.com/contents/shigella-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=disenteria%20manifesta%C3%A7%C3%B5es&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H2)>. Acesso em: 13 abr. 2023.

12. JAMESON, J. Larry et al. **Medicina Interna de Harrison-2 Volumes-20**. Mcgraw Hill Brasil, 2020. p 259- 268.

13. MATIAS, W. R. et al. **Laboratory evaluation of immunochromatographic rapid diagnostic tests for cholera in Haiti**. PLOS ONE, v. 12, n. 11, p. e0186710, 1 nov. 2017.

14. JAMESON, J. Larry et al. **Medicina Interna de Harrison-2 Volumes-20**. Mcgraw Hill Brasil, 2020. p 959- 963.

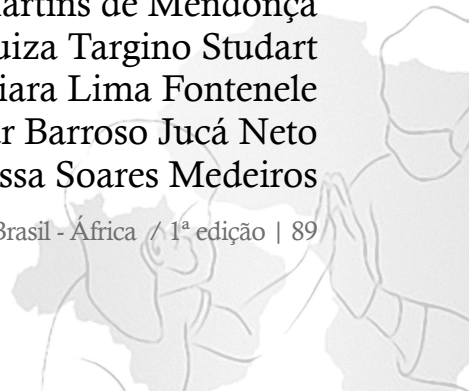
15. BRASIL. **PREVENÇÃO**. Ministério da Saúde. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/colera/prevencao>>. Acesso em: 3 abr. 2023.





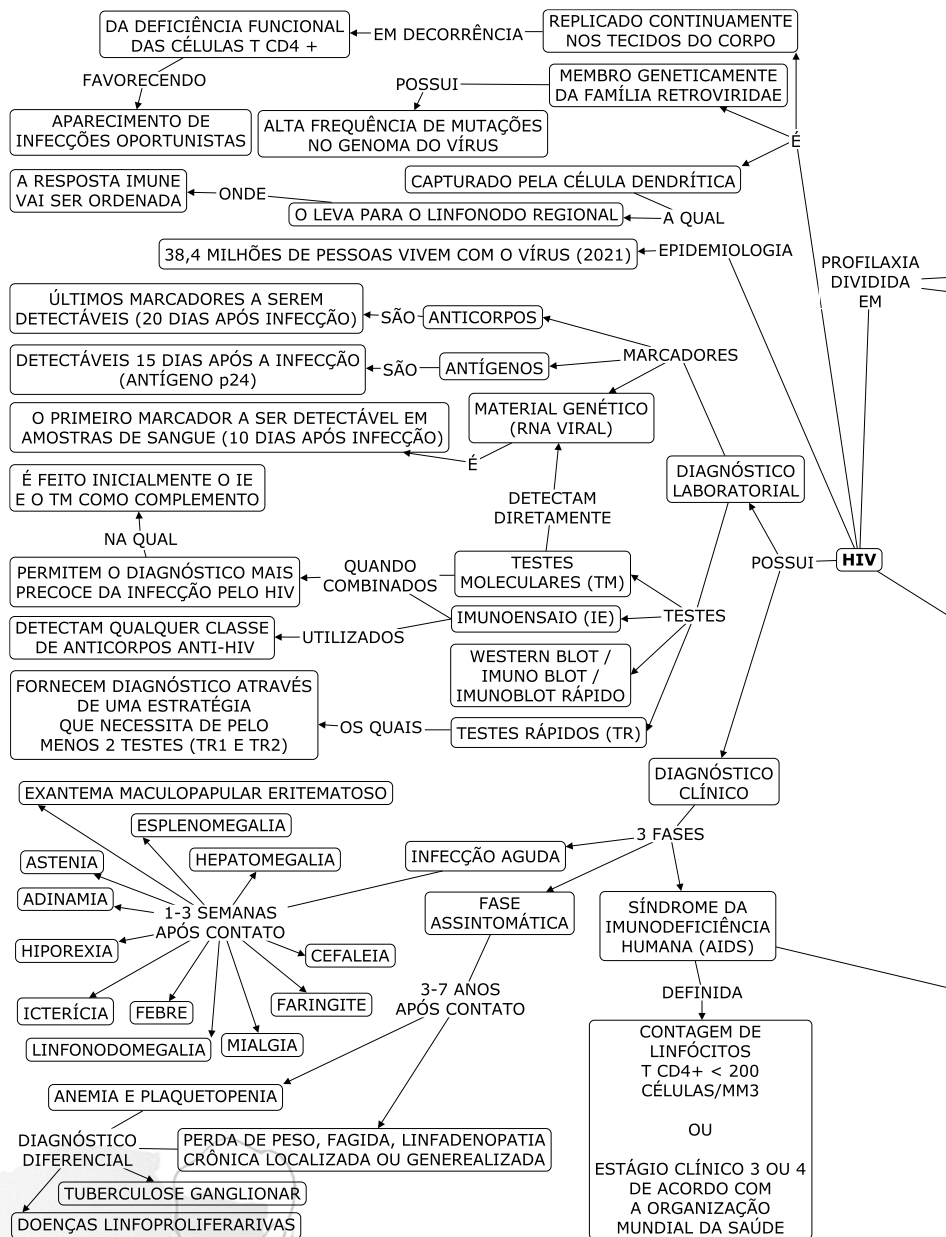
# CAPÍTULO 3 – HIV/AIDS

José Arthur Arcanjo Carneiro  
Leticia Martins de Mendonça  
Luiza Targino Studart  
Naiara Lima Fontenele  
José de Ribamar Barroso Jucá Neto  
Melissa Soares Medeiros

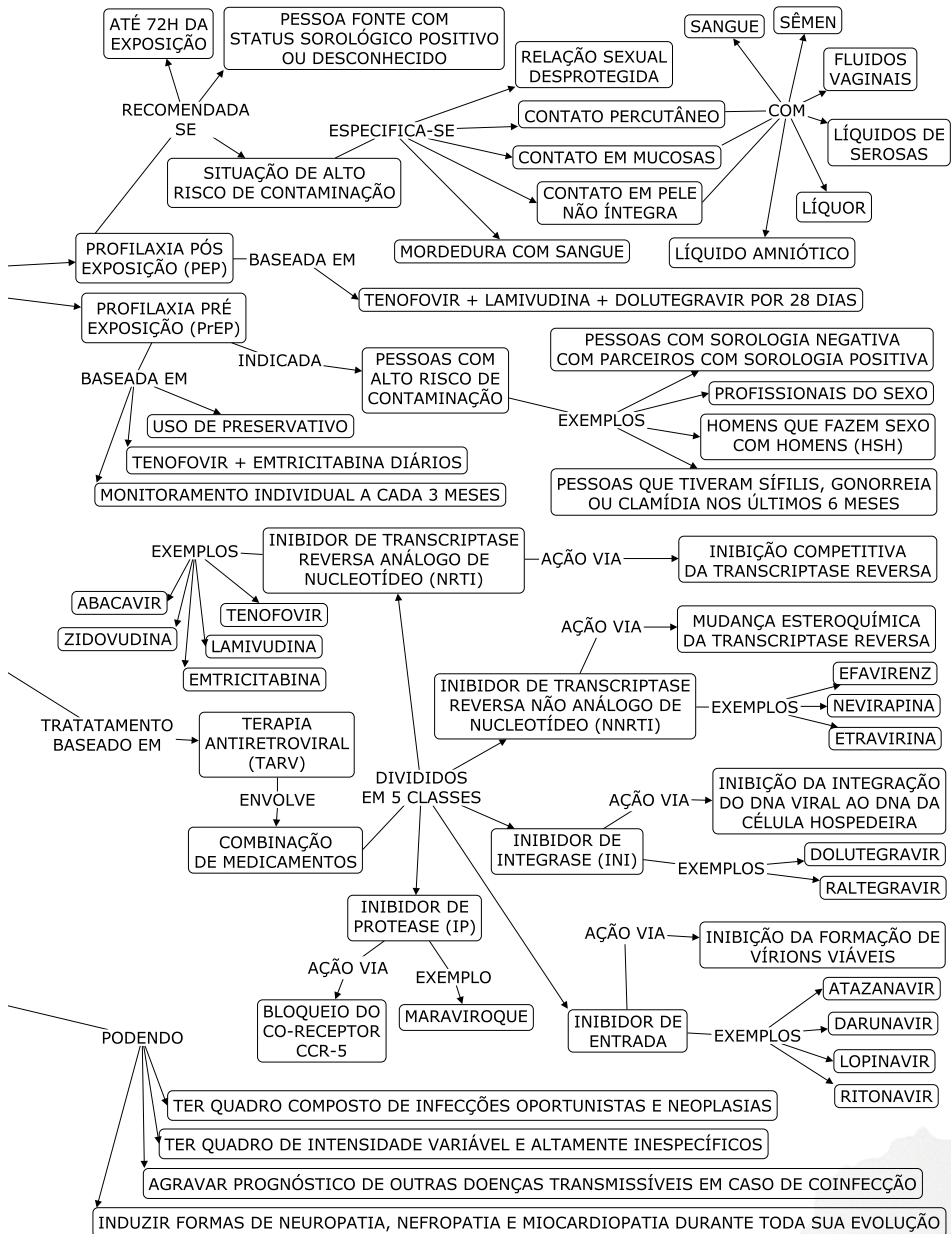


# 1) Resumo

Figura 1 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).



## 2) Fisiopatologia do HIV/AIDS

O vírus HIV é membro da família *Retroviridae*, possui genoma composto por duas cópias idênticas de moléculas de RNA de cadeia única e é caracterizado pela presença de genes estruturais gag, pol, env. Os vírus HIV-1 e HIV-2 diferem na organização do seu genoma, embora a estrutura básica seja a mesma de todos os retrovírus. Além disso, os vírus HIV contam com a participação de outros genes acessórios/reguladores que desempenham papéis essenciais na modulação da replicação do vírus<sup>(1,2)</sup>.

Após o contato com o HIV, o vírus será capturado por uma célula dendrítica, a qual, sem se infectar, leva o HIV - aderido a ela ou por endocitose - ao linfonodo regional, para que a resposta imune adaptativa seja ordenada. Nesse órgão, a infecção dos linfócitos ocorrerá, e uma grande quantidade de vírus chegará à corrente sanguínea, de onde irão migrar para os demais órgãos linfóides para se replicar, concentrando-se, especialmente, no trato gastrointestinal<sup>(2,3)</sup>.

Em nível celular, o HIV utiliza correceptores de membrana, como o CCR5 e CXCR4, para invadir macrófagos e linfócitos TCD4+ (ALKHATIB ET AL, 1996), (DRAGIC ET AL, 1966). Uma vez dentro da célula, o HIV usa enzimas próprias para integrar seu material genético ao da célula hospedeira. Nesse processo, a enzima transcriptase reversa produz DNA viral por meio do RNA viral original, enquanto a enzima integrase promove a integração do DNA viral ao DNA hospedeiro<sup>(6)</sup>.

A integração permite ao HIV utilizar a maquinaria metabólica celular para promover os próprios processos de transcrição e tradução proteica, permitindo a replicação viral dentro da célula infectada. Uma terceira enzima viral importante a ser mencionada é a protease, que quebra os polipeptídeos virais em proteínas virais funcionantes, permitindo a formação de novas partículas virais infectantes<sup>(6)</sup>.

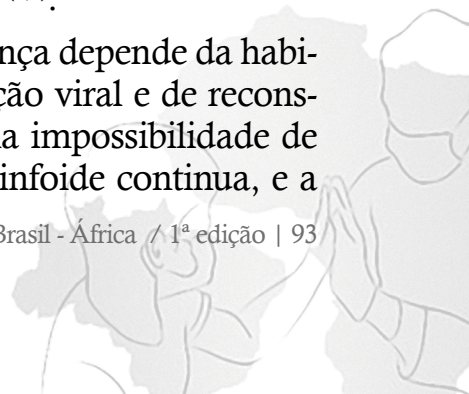
Nos primeiros momentos da infecção, ocorre uma grande depleção linfocitária, e sua repercussão mais imediata se dá no trato gastrointestinal, onde provoca ruptura da barreira mucosa associada à invasão de bactérias nos espaços que deveriam conter tecidos linfoides. Tal translocação possibilita a transferência de polissacarídeos bacterianos (LPS) à circulação sanguínea, levando ao aumento da ativação celular <sup>(1,2,3)</sup>.

Ademais, durante essa infecção aguda pelo HIV-1, o número de células T CD4 + cai drasticamente, em associação com altos níveis de viremia, antes do início da resposta antiviral imune. Após o início da resposta imunológica específica, a viremia cai, e as células T CD4 + voltam a se elevar. Além disso, podem ser detectadas disfunções qualitativas da resposta imune, o qual revela que, desde as primícias da infecção, ocorre uma deficiência funcional das células T CD4 + e de outras do sistema imune <sup>(3)</sup>.

No decurso da fase assintomática, quando a ação antiviral está sendo exercida pela resposta imune inata e adaptativa, o vírus HIV continua a se replicar nos compartimentos do corpo, por meio de sua persistência em regiões linfoides, com baixa expressão de antígenos e alta frequência de mutações no genoma do vírus, o que leva ao escape da imunidade antiviral e induz um estado de inflamação crônica <sup>(1)</sup>.

O estado inflamatório crônico proporcionado pelo vírus leva, em tese, à deterioração de vários órgãos e tecidos do organismo. Mesmo mantendo os níveis de carga viral indetectável, fenômenos como atrofia encefálica, insuficiência coronariana, osteopenia, queda da função hepática e renal e insuficiência endócrina ocorrem em maior frequência entre pessoas infectadas pelo HIV em comparação à população soronegativa <sup>(1,3)</sup>.

Portanto, o ritmo de progressão da doença depende da habilidade do hospedeiro de conter a replicação viral e de reconstituir sua resposta imunológica. Então, na impossibilidade de contenção, o aniquilamento do sistema linfóide continua, e a



queda do número de células T CD4 + prossegue. Dessa forma, o risco de infecções oportunistas por vírus, bactérias, fungos e parasitas aumenta drasticamente, consequência de um intenso comprometimento do sistema imunológico <sup>(1,3)</sup>.

### 3) Epidemiologia

O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) estima que, em 2021, 38,4 milhões de pessoas no mundo viviam com HIV, 1,5 milhão se tornaram recém-infectadas por HIV e 650 mil morreram por doenças relacionadas à AIDS. Desde 2010, novas infecções pelo HIV diminuíram em 32%, de 2,2 milhões para 1,5 milhões em 2021. A estratificação de idade mostra que novas infecções por HIV em crianças diminuíram 52%, de 320 mil em 2010 para 160 mil em 2021<sup>(4)</sup>.

As populações-chave responderam por 70% das infecções por HIV mundialmente, são elas: profissionais do sexo e sua clientela, gays e homens que fazem sexo com outros homens, pessoas que usam drogas injetáveis e pessoas transgêneros e suas parcerias sexuais <sup>(4)</sup>.

No Brasil, de 2007 até 2021, 382 mil pessoas foram diagnosticadas com HIV, sendo 15 mil no último ano, dos quais 5,1%, que possuíam acima de 13 anos, evoluíram para AIDS. A região que mais registrou óbitos por AIDS, avaliado durante 40 anos, de 1980 a 2020, foi o Nordeste <sup>(5)</sup>.

Apesar das várias alternativas e medidas implantadas, a África, oriental e austral, ainda tem bastante relevância no cenário mundial do HIV, tendo registrado 670 mil novas infecções no ano de 2021. A população mais acometida são mulheres, de 15 a 24 anos, a qual corresponde a 63% de todas as recém-infecções por HIV, neste mesmo ano <sup>(4)</sup>.

## 4) Diagnóstico clínico

A evolução do quadro clínico ocorre de diferentes formas, a depender da maneira que o sistema imune do indivíduo interage com o vírus do HIV. Em casos com resposta bem modulada, a doença pode-se manter na forma latente por anos. No entanto, em situações de resposta acentuada, é possível rápida progressão para AIDS ainda em fase aguda. A doença pelo HIV é subdividida em três fases: aguda, a qual se resolve espontaneamente entre 14 e 28 dias, crônica assintomática (latência clínica) e crônica sintomática (AIDS) <sup>(9)</sup>.

Logo após o contato com o vírus, inicia-se o período de incubação, com duração variável entre 1 e 3 semanas. Esse intervalo corresponde ao tempo entre a infecção pelo HIV e o surgimento de sinais e sintomas da fase aguda <sup>(6)</sup>.

### 4.1) Infecção aguda

Após o período de incubação, inicia-se a fase aguda da doença, caracterizada por intensa resposta imune celular, elevada viremia e queda rápida na contagem de linfócitos T CD4+ de caráter transitório. Até 60% dos infectados serão sintomáticos, manifestando, na fase aguda, febre, astenia, adinamia, hiporexia, cefaleia, linfadenomegalia, mialgia, faringite e exantema maculopapular eritematoso. Nenhum desses sintomas é específico para infecção pelo HIV. No entanto, manifestação sintomática sustentada e surgimento de ulcerações mucocutâneas em mucosas oral, esofágica e genital são sugestivas de síndrome retroviral aguda (SRA). Além da sintomatologia citada, pode-se observar, também, hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, plaquetopenia e manifestações como meningite asséptica, neurites periféricas,

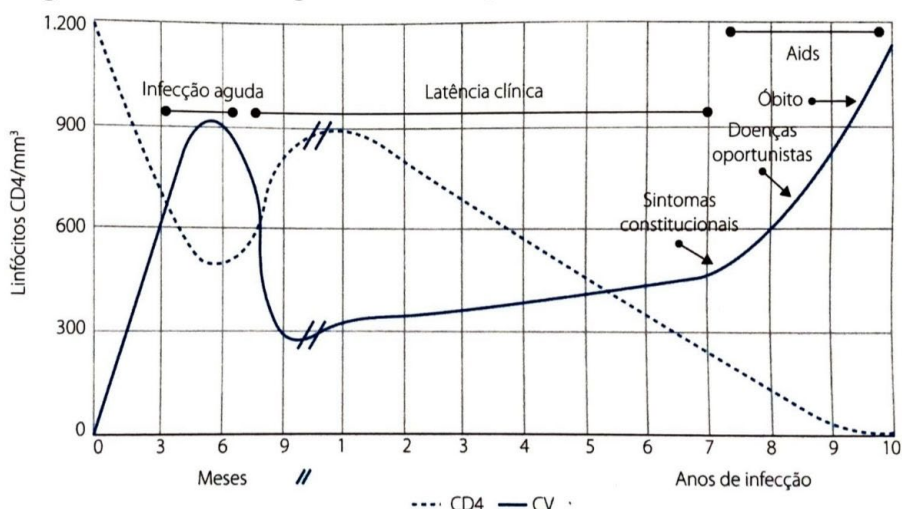
paralisia facial e, raramente, síndrome de Guillain-Barré. A SRA possui curso autolimitado e, dessa forma, há regressão da maioria dos sintomas em 3 a 4 semanas. É importante ressaltar que a SRA detém um amplo espectro de manifestações clínicas, podendo apresentar-se desde quadros oligossintomáticos até muito exacerbados <sup>(6,9)</sup>.

## 4.2) Fase assintomática

Após regressão da fase aguda, inicia-se um período assintomático e crônico, durando, em média, de 3 a 7 anos em pacientes não tratados. Durante esse intervalo, é possível encontrar anormalidades clínicas e laboratoriais, como anemia e plaquetopenia, que não costumam cursar com manifestações clínicas, além de sinais e sintomas inespecíficos, como linfadenopatia crônica, localizada ou generalizada, fadiga e perda de peso, tendo como diagnóstico diferencial doenças linfoproliferativas e tuberculose ganglionar. Nesse momento, e na ausência de TARV, ocorre estabilização da carga viral (CV) do HIV com aumento progressivo ao longo dos anos e testes sorológicos reagentes. Ocorre, também, a constante e progressiva redução da contagem de linfócitos T CD4+ em sangue periférico. A velocidade na qual tal processo ocorre tem grande efeito sob o ritmo de progressão para a próxima fase, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) <sup>(6,9)</sup>.



Figura 2 - Gráfico das curvas evolutivas dos linfócitos T CD4+ e da carga viral ao longo da infecção natural.



Fonte: adaptado pelos autores de VERONESI, R. et al (2020 <sup>(9)</sup>).

### 4.3) Síndrome da imunodeficiência Adquirida (AIDS/SIDA)

Os sinais e sintomas que compõem o quadro clínico da pessoa vivendo com HIV e AIDS (PVHA) são inespecíficos e de intensidade variável. Além disso, é comum o surgimento de processos oportunistas de menor gravidade, denominando complexo relacionado à AIDS (ARC) <sup>(6,9)</sup>.

Em adultos, a AIDS é definida por meio da contagem de linfócitos T CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup> ou estágio clínico 3 ou 4 de HIV/AIDS de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (quadro 1). Considera-se o adulto que apresenta contagem de linfócitos T CD4+ < 50 células/mm<sup>3</sup> gravemente imunossuprimido <sup>(7)</sup>.

Sinalizando o verdadeiro avanço da imunodeficiência, as manifestações clínicas decorrem da ação patogênica di-

reta do HIV. O surgimento de infecções oportunistas (IO) e neoplasias é definidor de AIDS. As principais neoplasias encontradas são o sarcoma de Kaposi (SK) e o linfoma de células B. Entre as IO, destacam-se as infecções bacterianas, meningite criptocócica, pneumocistose, neurotoxoplasmose e tuberculose pulmonar ou disseminada. Além dessas, estão relacionadas, também, infecções virais como Herpes simplex (sorotipos 1 e 2), varicela-zóster, doença por citomegalovírus, leucoplasia oral pilosa, molusco contagioso, condilomas acuminados, condiloma anogenital e/ou cervical <sup>(6,9)</sup>.

O HIV tem capacidade de induzir, durante toda a sua evolução, formas de miocardiopatia, nefropatia e neuropatia. Além disso, a doença pelo HIV pode agravar o prognóstico e a progressão de outras doenças transmissíveis em caso de coinfeção, como tuberculose, hepatites virais e sífilis <sup>(6)</sup>.



Quadro 1 - Estágios clínicos de AIDS determinados pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Estágios clínicos de AIDS	
Estágio clínico 3	Estágio clínico 4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perda de peso inexplicada (&gt;10% do peso).</li> <li>• Diarreia crônica por mais de um mês.</li> <li>• Febre persistente inexplicada por mais de um mês (&gt;37,6°C, intermitente ou constante).</li> <li>• Candidíase oral persistente.</li> <li>• Candidíase vulvovaginal persistente, frequente ou não responsiva à terapia Leucoplasia pilosa oral.</li> <li>• Infecções bacterianas graves (ex.: pneumonia, empiema, meningite, piomiosite, infecções osteoarticulares, bacteremia, doença inflamatória pélvica grave).</li> <li>• Estomatite, gengivite ou periodontite aguda necrosante.</li> <li>• Anemia inexplicada (&lt; 8g/dL), neutropenia (&lt; 500 células/<math>\mu</math>L) e/ou trombocitopenia crônica (&lt; 50.000 células/<math>\mu</math>L).</li> <li>• Angiomatose bacilar.</li> <li>• Displasia cervical (moderada ou grave)/carcinoma cervical in situ.</li> <li>• Herpes zoster (<math>\geq</math> 2 episódios ou <math>\geq</math> 2 dermatomos).</li> <li>• Listeriose.</li> <li>• Neuropatia periférica.</li> <li>• Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoma de Kaposi.</li> <li>• Doença por citomegalovírus (retinite ou outros órgãos, exceto fígado, baço ou linfonodos).</li> <li>• Toxoplasmose cerebral.</li> <li>• Encefalopatia pelo HIV/AIDS.</li> <li>• Criptococose extrapulmonar.</li> <li>• Infecção disseminada por microbactérias não M. tuberculosis.</li> <li>• Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP).</li> <li>• Criptosporidiose intestinal crônica (duração &gt; 1 mês).</li> <li>• Isosporíase intestinal crônica (duração &gt; 1 mês).</li> <li>• Micoses disseminadas (histoplasmose, coccidiomicose).</li> <li>• Septicemia recorrente por Salmonella não thyphi.</li> <li>• Linfoma não Hodgkin de células B ou primário do sistema nervoso central.</li> <li>• Carcinoma cervical invasivo.</li> <li>• Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite).</li> <li>• Leishmaniose atípica disseminada.</li> <li>• Nefropatia ou cardiomiopatia sintomática associada ao HIV/AIDS.</li> </ul>

Fonte: adaptado pelos autores de BRASIL (2022 <sup>(7)</sup>).

## 4.4) Taxa de progressão

A taxa de progressão da doença é altamente variável, podendo progredir rapidamente, em aproximadamente 6 meses, ou até 20 anos para o óbito. Perante a ausência do tratamento, o tempo médio de sobrevida até o desenvolvimento da AIDS é de 10 anos. Após sua instalação, a média de sobrevida é diretamente relacionada à contagem de linfócitos T CD4+ inicial no momento do diagnóstico <sup>9</sup>.

Contagem T CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>: sobrevida = 3,7 anos.

Contagem inicial T CD4 < 70: sobrevida = 1,3 anos.

## 5) Diagnóstico laboratorial

Durante o processo de diagnóstico da infecção pelo HIV, é imprescindível considerar a diversidade de testes disponíveis, o perfil heterogêneo de pacientes e os diferentes cenários nos quais o diagnóstico é realizado. Além disso, é importante conhecer os estágios laboratoriais da doença, os termos adequados e saber selecionar a combinação correta dos testes para garantir o diagnóstico preciso <sup>(8)</sup>.

O termo janela diagnóstica representa o tempo entre a infecção e a detecção de um dos marcadores da infecção, seja ele RNA viral, DNA proviral, antígeno p24 ou anticorpos <sup>(6)</sup>.

O termo janela imunológica, ou janela de soroconversão, corresponde ao tempo entre a infecção e a primeira detecção de anticorpos contra o HIV. O período médio utilizado é 30 dias, pois é dentro desse intervalo que a maioria dos pacientes apresentarão resultados reagentes. Entretanto, por ser algo particular de cada organismo, caso o resultado seja não reagente e persista a suspeita de infecção, uma nova amostra

deve ser coletada após 30 dias da primeira, ou após 15 dias, caso seja usado um teste com antígeno p24 <sup>(6)</sup>.

No contexto de diagnóstico, é fundamental traçar uma linha do tempo entre a viremia e a soroconversão na infecção recente. Dessa maneira, é proposto um sistema de estágios laboratoriais, de acordo com a detecção dos marcadores (figura 2):

**Material genético (RNA viral):** primeiro marcador a ser detectável em amostras de sangue, em 10 dias após a infecção.

**Antígenos:** qualquer substância ou material que possa estimular a produção de anticorpos em um organismo. O antígeno p24 do HIV é detectável em 15 dias após a infecção.

**Anticorpos:** últimos marcadores a serem detectáveis, 20 dias após a infecção.

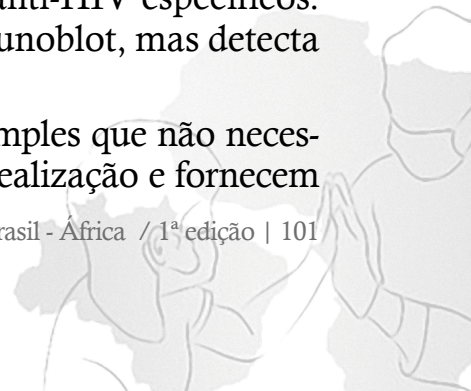
Para a investigação desses marcadores em amostras biológicas, podem ser utilizados os seguintes testes diagnósticos <sup>6</sup>:

**Testes moleculares:** detectam, diretamente, o RNA viral (teste de quantificação da carga viral do HIV) ou o DNA pró-viral (teste qualitativo de detecção do DNA pró-viral). Possuem papel relevante quando a detecção de anticorpos não é possível e são os mais adequados para confirmar infecção recente pelo HIV.

**Imunoensaio (IE):** detectam anticorpos anti-HIV. Atualmente, os utilizados são os de 3º geração, que permitem a detecção simultânea de anticorpos anti-HIV IgG e IgM, e de 4º geração, que detecta, simultaneamente, o antígeno p24 e anticorpos específicos anti-HIV.

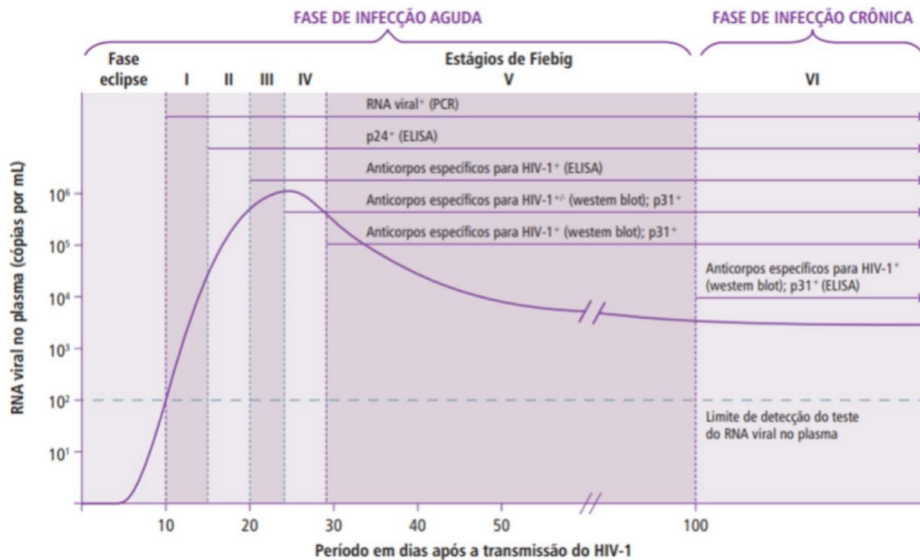
**Western Blot (WB)/Imunoblot (IB)/Imunoblot Rápido (IBR):** apresentam proteínas virais imobilizadas em suas membranas que se ligam a anticorpos anti-HIV específicos. O imunoblot rápido é semelhante ao imunoblot, mas detecta os anticorpos em menos de 30 minutos.

**Testes rápidos (TR):** imunoensaios simples que não necessitam de estrutura laboratorial para sua realização e fornecem



resultados durante o período da visita do paciente, em até 30 minutos. São realizados, preferencialmente, de forma presencial, com amostra de sangue total obtida por punção digital ou por fluido oral. Também pode ter amostra obtida de forma não presencial, através de punção venosa, soro ou plasma.

Figura 3 - Gráfico dos estágios da infecção recente pelo HIV-1 definidos com base no padrão de reatividade de diferentes ensaios laboratoriais.



Fonte: adaptado pelos autores de BRASIL (2022 <sup>(6)</sup>).

## 5.1) Estratégias diagnósticas com uso de testes rápidos

O diagnóstico sorológico é composto de, pelo menos, dois testes, um inicial e um segundo, complementar. O primeiro teste realizado deve ser o de maior sensibilidade, seguido por um segundo de maior especificidade, a fim de descartar resultados falso-reagentes. Quando combinados, ainda, dois ou mais testes, é aumentado o valor preditivo positivo de um resultado reagente no teste inicial <sup>(8)</sup>.

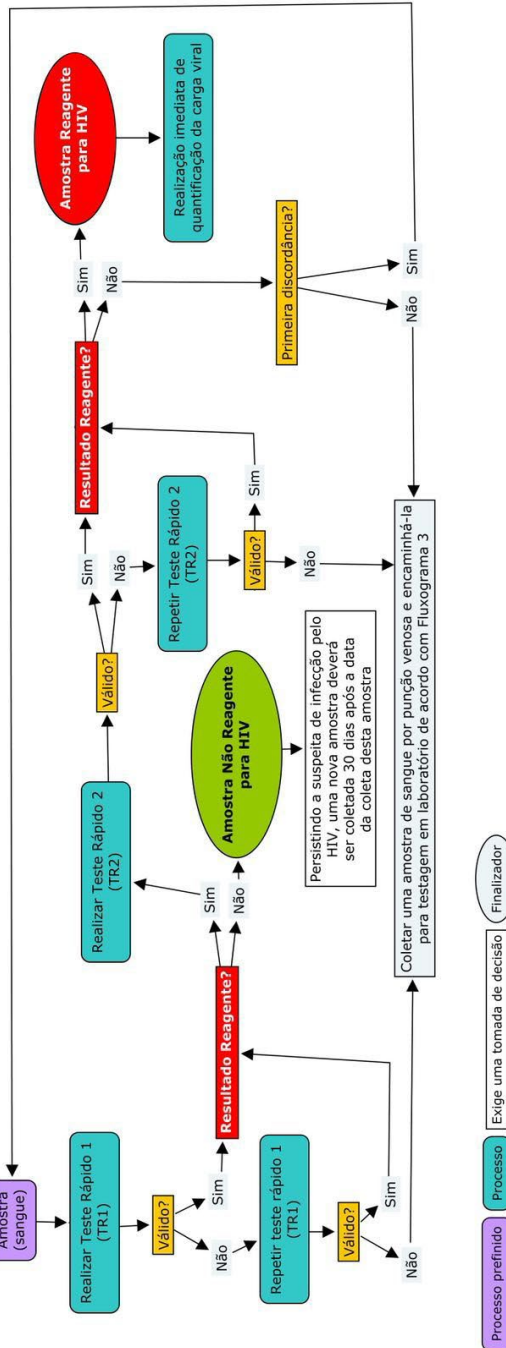
A infecção pelo HIV é definida com dois resultados reagentes em testes rápidos (TR1 e TR2) contendo antígenos diferentes, usados sequencialmente.

*Amostra presencial com resultados reagentes em TR1 e TR2:* amostra reagente para HIV. Nesse contexto, deve ser feita, imediatamente, a contagem de linfócitos T-CD4+ e o exame de quantificação da CV, que é o primeiro exame de monitoramento, cujo resultado com CV  $\geq 5.000$  cópias/mL confirma a infecção pelo HIV e elimina um possível duplo falso-reagente.

*Amostra não presencial por punção venosa com resultados reagentes em TR1 e TR2:* uma segunda amostra deverá ser coletada e submetida ao TR1 e, se a segunda amostra for reagente, então será definida como amostra reagente para HIV. Em casos de duplo falso-reagente: incluir os testes complementares detectores de anticorpos (WB, IBM ou IBR).



Figura 4 - Fluxograma 1 – Dois testes rápidos (TR1 e TR2) realizados presencialmente em sequência com amostras de sangue.



Fonte: adaptado pelos autores de BRASIL (2018<sup>(8)</sup>).

Quadro 2 - Diagnóstico da infecção pelo HIV por testagem rápida não presencial, utilizando amostras obtidas por punção venosa.

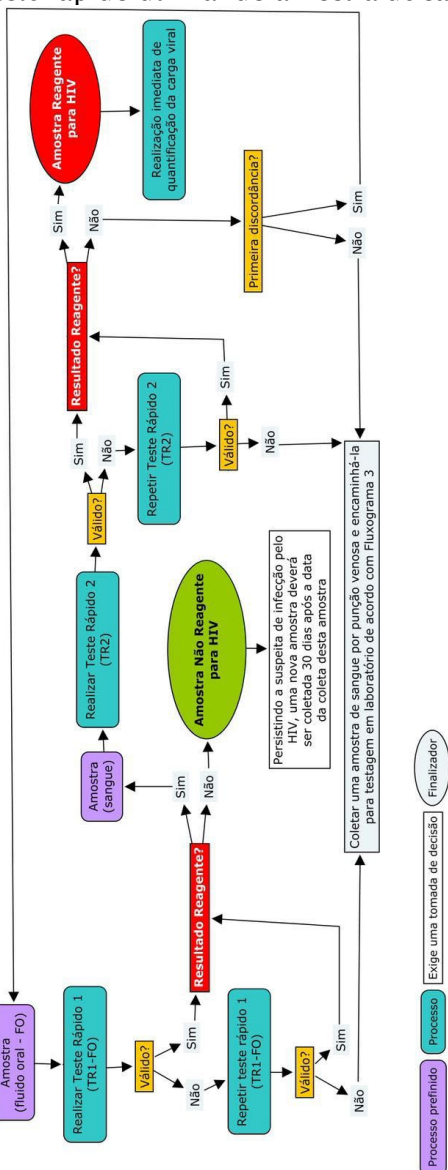
Amostra 1		Amostra 2	Resultado	Desdobramentos
TR1	TR2	TR1		
Não reagente	-	-	Amostra não reagente para HIV	Persistindo suspeita, realizar testagem com nova amostra após 30 dias.
Reagente	Reagente	Reagente	Amostra reagente para HIV	Realização de quantificação de carga viral. Oportunidade para início imediato de terapia antirretroviral.
Reagente	Reagente	Não reagente	-	Considerar repetir Fluxograma 1 com uma nova terceira amostra.
Reagente	Não reagente	-	-	Repetir Fluxograma um com os mesmos conjuntos diagnósticos utilizados anteriormente, na mesma ordem. A partir da segunda discordância, uma nova amostra deve ser coletada por punção venosa e encaminhada para testagem em laboratório de acordo com Fluxograma 3.

Fonte: adaptado pelos autores de BRASIL (2018<sup>(8)</sup>).

Existe uma possível estratégia diagnóstica adicional, que permite a utilização de uma amostra obtida de forma não invasiva. É feito uso do teste rápido utilizando fluido oral (TR1-FO), seguido por um teste rápido utilizando sangue (TR2). É uma alternativa relevante para a ampliação do diagnóstico, principal-

mente em locais que não dispõem de estrutura laboratorial, em uso fora de unidades de saúde, como campanhas para testagem e ações que envolvem populações de alta vulnerabilidade, tendo como exemplo as pessoas privadas de liberdade <sup>(8)</sup>.

Figura 5 - Fluxograma 2 – Um teste rápido utilizando fluido oral (TR1-FO) seguido por um teste rápido utilizando amostra de sangue (TR2).



Fonte: adaptado pelos autores de BRASIL (2018 <sup>(8)</sup>).

## 5.2) Estratégia diagnóstica em ambiente laboratorial

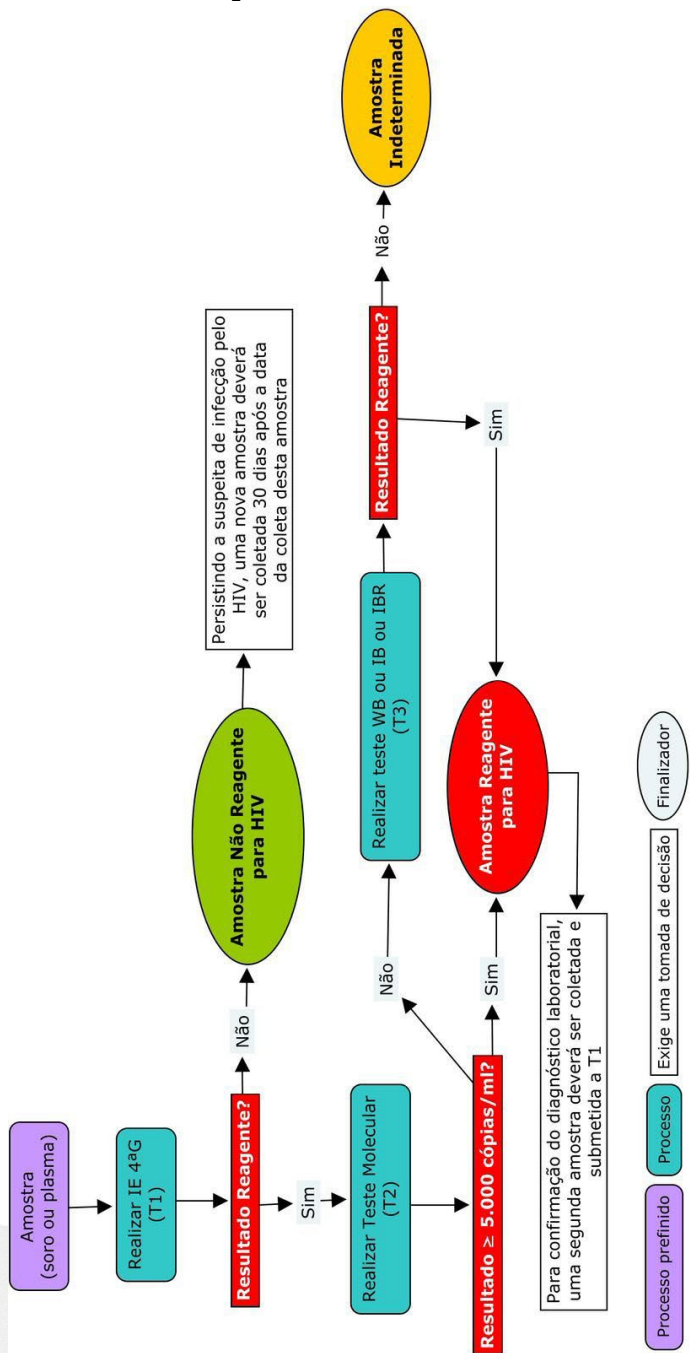
O diagnóstico da infecção pelo HIV em ambiente laboratorial é realizado por meio da utilização de testes iniciais e complementares. Além de medida diagnóstica, é também empregado como forma de confirmação diagnóstica, em casos de amostras que utilizaram testes rápidos e possuem resultados discordantes <sup>(8)</sup>.

Utilizados estritamente em ambiente laboratorial, os imunoenaios (IE) aumentam a sensibilidade analítica, pois detectam qualquer classe de anticorpos anti-HIV. Preferencialmente, são realizados os imunoenaios de 4ª geração (IE 4ªG) como teste inicial, detectando, simultaneamente, antígeno e anticorpo. Além disso, é empregado um teste molecular (TM) como teste complementar para amostras reagentes em teste inicial. Essa estratégia é a que permite o diagnóstico mais precoce da infecção pelo HIV.

A amostra com resultado reagente no IE 4ªG e com número de cópias inferior a 5.000 cópias/mL ou abaixo do limite de detecção no TM deverá ser submetida ao ensaio WB, IB ou IBR. Na presença de um desses testes positivo, o paciente apresenta amostra reagente para HIV, devendo ser coletada uma nova amostra para confirmação diagnóstica. No entanto, se um desses testes complementares forem negativos, é definido como amostra indeterminada e deve-se suspeitar de resultados falso reagentes no IE4ªG, pacientes controladores de elite e suspeita de infecção pelo HIV-2 <sup>(8)</sup>.



Figura 6 - Fluxograma 3 – Imunoensaio de 4ª geração seguido de teste molecular como teste complementar.



Fonte: adaptado pelos autores de BRASIL (2018<sup>(8)</sup>).

Quadro 3 - Imunoensaio de 4ª geração seguido de teste molecular como teste complementar.

Amostra 1			Amostra 2	Resultado	Desdobramentos
IE 4ªG	CV	WB/IB/IBR	IE 4ªG		
Não reagente	-	-	-	Amostra não reagente para HIV.	Persistindo suspeita, realizar testagem com nova amostra após 30 dias.
Reagente	≥ 5.000 cópias/ml	-	Reagente	Amostra reagente para HIV.	-
Reagente	≥ 5.000 cópias/ml	-	Não reagente	-	Considerar repetir Fluxograma 3 com terceira amostra.
Reagente	< 5.000 cópias/ml	Reagente	Reagente	Amostra reagente para HIV.	-
Reagente	< 5.000 cópias/ml	Reagente	Não reagente	Amostra reagente para HIV.	Considerar repetir Fluxograma 3 com terceira amostra.
Reagente	< 5.000 cópias/ml	Não reagente	-	Amostra indeterminada para HIV.	Considerar infecção pelo HIV-2.

Fonte: adaptado de BRASIL (2018 <sup>(8)</sup>).



### 5.3) Recomendações para o diagnóstico da infecção pelo HIV-2

Apesar de a infecção por HIV-1 ser a mais prevalente no Brasil, o Ministério da Saúde determina e monitora o risco de infecção pelo HIV-2. Essa providência se faz necessária pela grande circulação de pessoas entre as áreas endêmicas para HIV-2 e o Brasil.

Quadro 4 - Circunstâncias de suspeita de infecção pelo HIV-2.

Circunstâncias de suspeita de infecção pelo HIV-2	
Suspeita epidemiológica de infecção pelo HIV-2.	Indivíduo/parcerias sexuais provenientes de países endêmicos pelo HIV-2.
	Parcerias sexuais infectadas pelo HIV-2
	Transfusões sanguíneas em países endêmicos pelo HIV-2.
Outros casos de suspeita de HIV-2.	Suspeita clínica de AIDS, na ausência de um teste reagente para anticorpos anti-HIV-1, ou um WB/ IB/IBR para HIV-1 com os padrões indeterminados incomuns.
	Pacientes CV indetectável, com sintomatologia ou contagem de linfócitos T-CD4+ decrescente.
	Imunoensaio reagente e WB/IB/IBR ou teste molecular (TM) não reagente, sempre que houver um elo epidemiológico com países endêmicos para HIV-2.
	Testes sorológicos que indiquem reatividade para a proteína gp36 ou gp105 do HIV-2.

Fonte: adaptado pelos autores de BRASIL (2018<sup>(8)</sup>).

Nesses casos, deve-se contatar o Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV), visando ao envio da amostra ao

Laboratório de Referência Nacional para o HIV-2 para a possível confirmação da infecção <sup>(6)</sup>.

## 6) Tratamento do HIV

O tratamento da infecção por HIV envolve uma combinação de medicamentos conhecida como terapia antirretroviral (TARV), a qual objetiva reduzir morbidade e mortalidade relacionadas ao HIV, reduzir a transmissibilidade, prevenir o desenvolvimento de resistência farmacológica e melhorar a qualidade de vida das PVHIV <sup>(12, 13, 14)</sup>.

As drogas utilizadas na TARV são classificadas em cinco classes principais (ver quadro abaixo), com base no modo de ação no ciclo de infecção e replicação do HIV <sup>(14)</sup>.

Quadro 5 - Opções terapêuticas para o HIV.

Classe	Modo de ação	Exemplos	Espectro de atividade
Inibidor de Transcriptase Reversa análogo de Nucleotídeo (NRTI)	Inibe replicação viral por promover inibição competitiva da transcriptase reversa.	Emtricitabina Lamivudina Tenofovir Abacavir Zidovudina	HIV-1 HIV-2
Inibidor de Transcriptase Reversa não análogo de Nucleotídeo (NRTI)	Inibe replicação viral por promover mudança estereoquímica na transcriptase reversa.	Efavirenz Nevirapina Etravirina	HIV-1
Inibidor de Integrase (INI)	Inibe a integração do DNA viral, ao DNA da célula hospedeira.	Dolutegravir Raltegravir	HIV-1 HIV-2

Inibidor de Protease (IP)	Inibe formação de vírions viáveis ao inibir a protease, impedindo o processo de maturação viral.	Atazanavir Darunavir Ritonavir Lopinavir	HIV-1 HIV-2
Inibidor de entrada	Impede a entrada do vírus na célula ao bloquear o co-receptor CCR5.	Maraviroque	HIV com tropismo por CCR5

Fonte: elaboração própria (2023).

A TARV deve ser iniciada assim que a infecção pelo HIV for diagnosticada <sup>(12)</sup>, e o esquema inicial preferencial inclui dois NRTI (tenofovir e lamivudina) associados a um INI (dolutegravir) <sup>(15)</sup>.

Caso exista alguma contraindicação ao esquema preferencial, devem ser adotados esquemas alternativos, como os que estão dispostos na quadro abaixo:

Quadro 6 - Esquemas alternativos por contraindicação.

Intolerância a Dolutegravir (DTG)	Substituir DTG por efavirenz (EFZ) ou por darunavir (DRV) 800 mg + ritonavir (RTV) 100 mg
Contraindicação a Tenofovir (TDF)	Substituir TDF por abacavir (ABC)
	Substituir TDF por zidovudina (AZT)
Intolerância à EFZ ou indisponibilidade de genotipagem, na coinfeção TB-HIV	Substituir EFZ por DTG 50 mg 12/12 h

Fonte: adaptado de Circuito avançado da AIDS avançada - FLUXOGRAMAS.

## 7) Profilaxias

### 7.1) Profilaxia Pós-Exposição (PEP)

A profilaxia pós-exposição (PEP) consiste no uso de drogas para reduzir o risco de contaminação pelo HIV e deve ser iniciada em até 72 horas após a exposição <sup>(16)</sup>.

São consideradas situações de alto risco de contaminação: relação sexual desprotegida e contato (percutâneo, em mucosas, em pele não íntegra e em mordedura com sangue) com materiais biológicos potencialmente contaminados (sangue, sêmen, fluidos vaginais, líquidos de serosas, líquor e líquido amniótico) <sup>(16, 17)</sup>.

Além disso, considera-se, no momento de recomendar a PEP, o status sorológico da pessoa exposta e da pessoa fonte. Caso a pessoa fonte apresente teste rápido positivo ou tenha status sorológico desconhecido, a PEP está indicada; caso a pessoa exposta procure atendimento após 72h da exposição, a PEP não está indicada; caso a pessoa exposta apresente teste rápido positivo, recomenda-se o direcionamento para acompanhamento clínico e avaliação para início de TARV <sup>(17)</sup>.

O protocolo da PEP envolve as mesmas três drogas indicadas no esquema preferencial da TARV (tenofovir, lamivudina e dolutegravir) por um período de 28 dias <sup>(16, 17)</sup>.

É importante lembrar às pessoas expostas à contaminação pelo HIV que também há o risco de outras infecções pela exposição ocorrida e, assim, recomendar testagem para hepatite B, hepatite C e sífilis <sup>(17)</sup>.

Após o término da medicação, o paciente deve ser orientado a repetir o teste rápido para HIV com 30 e 90 dias após a exposição <sup>(10)</sup>.

## 7.2) Profilaxia Pré-Exposição (PrEP)

AA profilaxia pré-exposição (PREP) é uma estratégia profilática recomendada para grupos de pessoas com risco aumentado de adquirir infecção pelo HIV, reduzindo o risco de contaminação em mais de 90% <sup>(18,19)</sup>.

São considerados grupos de alto risco <sup>(18, 19)</sup>:

- pessoas com sorologia negativa que tem parceiro sexual com HIV;
- profissionais do sexo;
- homens que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres trans que fazem sexo com homens, desde que tenham comportamento sexual de risco (prática de sexo anal sem preservativo);
- pessoas que mantém relação sexual desprotegida com parceria(s) de sorologia desconhecida;
- pessoas que tiveram gonococo, clamídia ou sífilis nos últimos 6 meses.

O protocolo atual da PREP envolve o uso diário de tenofovir e emtricitabina, a educação sobre outras medidas profiláticas (como o uso de preservativo nas relações) e o monitoramento individual, tipicamente, a cada 3 meses <sup>(18)</sup>. O monitoramento inclui a avaliação de parâmetros antropométricos, da adesão ao tratamento, de eventos adversos à PREP e a triagem de outras ISTs.

Quadro 7 - Conduta no acompanhamento da PREP.

Avaliação	Periodicidade
Sorologia ou teste rápido para HIV.	Trimestral
Teste treponêmico ou não treponêmico para sífilis.	Trimestral
Pesquisa de anti-HCV.	Trimestral
Pesquisa de HbsAg e anti-HBs	Anual
Identificação de clamídia e gonococo.	Semestral
Avaliação da adesão ao tratamento.	Trimestral

Avaliação de eventos adversos à PrEP.	Trimestral
Avaliação das exposições de risco.	Trimestral
Peso do paciente.	Trimestral
Clearance de creatinina e dosagem de creatinina sérica.	Semestral ou Anual
Teste de gravidez.	Trimestral

Fonte: adaptado pelos autores de Ministério da Saúde (2022 <sup>(20)</sup>).

## Referências

1. FANALES-BELASIO, E.; RAIMONDO, M.; SULIGOI, B.; BUTTÒ, S. **HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview.** Ann Ist Super Sanita. 2010;46(1):5-14. doi: 10.4415/ANN\_10\_01\_02. PMID: 20348614.
2. LV T, T.; CAO, W.; LI, T. **HIV-Related Immune Activation and Inflammation: Current Understanding and Strategies.** J Immunol Res. 2021 Sep 29;2021:7316456. doi: 10.1155/2021/7316456. PMID: 34631899; PMCID: PMC8494587.
3. SALOMÃO, Reinaldo. **Síndrome da imunodeficiência adquirida.** In SALOMÃO, R. Infectologia: Bases clínicas e tratamento. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap. 46, p. 1109-1123.
4. ALKHATIB, G.; COMBADIÈRE, C.; BRODER, CC.; FENG, Y.; KENNEDY PE.; MURPHY PM.; BERGER, EA. **CCR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1.** Science. 1996 Jun 28;272(5270):1955-8. doi: 10.1126/science.272.5270.1955. PMID: 8658171.

5. DRAGIC, T.; LITWIN, V.; ALLAWAY, GP.; MARTIN, SR.; HUANG, Y; NAGASHIMA, KA.; CAYANAN, C.; MADDON, PJ.; KOUP, RA.; MOORE, JP.; PAXTON, WA. **HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5.** Nature. 1996 Jun 20;381(6584):667-73.doi: 10.1038/381667a0. PMID: 8649512.

6. FLETHCER, C. V. **Overview of antiretroviral agents used to treat HIV.** In SAX, P. E.; MITTY, J (Ed), UpToDate. Waltham, Massachusetts: UpToDate, 2018. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used--to-treat-hiv>>. Acesso em 18/05/2023.

7. UNAIDS Brasil. Website institucional do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) no Brasil. UNAIDS Brasil. Disponível em: <<https://unaids.org.br/>>.

8. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2021 | Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. antigo.aids.gov.br. Disponível em: <<http://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2021>>.

9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Circuito Rápido da AIDS avançada – fluxogramas / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.** Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>>. Acesso em: 03 de abril de 2023.

12. FOCACCIA, Roberto; SICILIANO, Rinaldo Focaccia. **Tratado de Infectologia**. 6a edição. São Paulo: Atheneu, 2020. v. 1, cap. 10, p. 239-348.

13. SAX, Paul E. **Selecting antiretroviral regimens for treatment-naïve persons with HIV-1: General approach**. In M. S. Hirsch & J. Mitty (Ed), UpToDate. Waltham, Massachusetts: UpToDate, 2021. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/selecting-antiretroviral-regimens-for-treatment-naive-persons-with-hiv-1-general-approach>>. Acesso em 08/04/2023.

14. GOTTLIEB, GEOFFREY S. **Treatment of HIV-2 infection**. In J. A. Bartlett & J. Mitty (Ed), UpToDate. Waltham, Massachusetts: UpToDate, 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hiv-2-infection>>. Acesso em 08/04/2023.

15. FLETCHER, Courtney V. **Overview of antiretroviral agents used to treat HIV**. In P. E. Sax & J. Mitty (Ed), UpToDate. Waltham, Massachusetts: UpToDate, 2022. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-antiretroviral-agents-used-to-treat-hiv>>. Acesso em 07/04/2023.

16. BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

17. ABERG, J. A & DASKALAKIS, D. C. **Management of nonoccupational exposures to HIV and hepatitis B and C in adults**. In P. E. Sax & J. Mitty (Ed). Waltham, Massachusetts: UpToDate, 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/management-of-nonoccupational-exposures-to-hiv-and-hepatitis-b-and-c-in-adults>>. Acesso em 02/04/2023.

18. BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais**. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021.

19. KRAKOWER, D. & MAYER, K. H. **Patient evaluation and selection for HIV pre-exposure prophylaxis**. In P. E. Sax & J. Mitty (Ed). Waltham, Massachusetts: UpToDate, 2020. Disponível em: <<https://sso.uptodate.com/contents/hiv-pre-exposure-prophylaxis>>. Acesso em 01/04/2023.

20. BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV** [recurso eletrônico]. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 1. ed. rev. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.

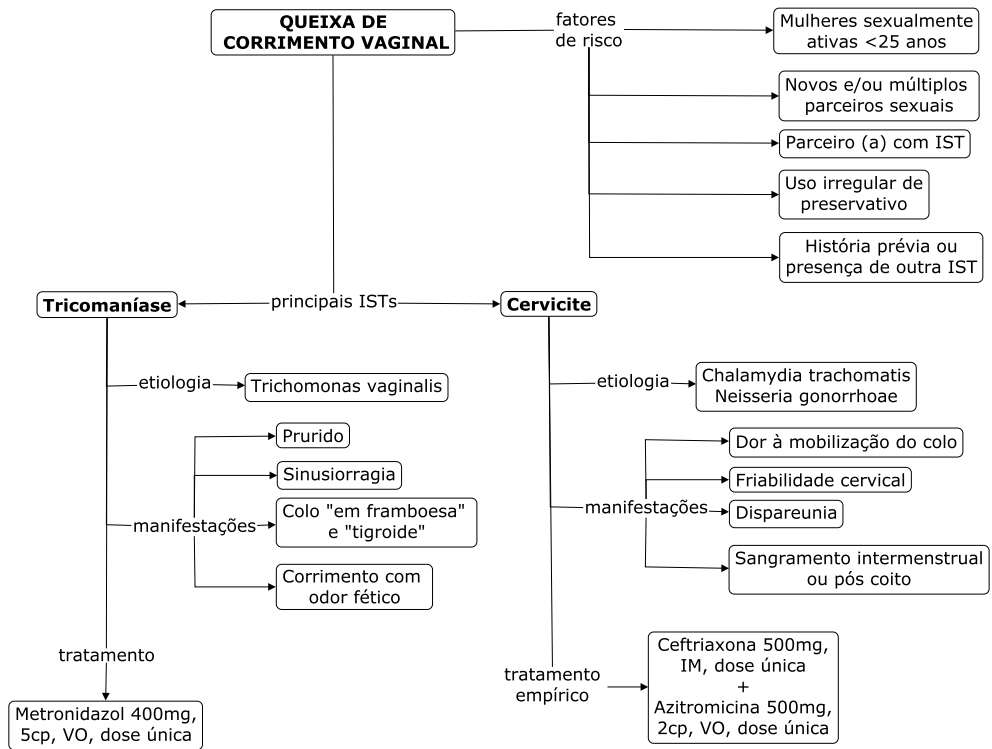
# **CAPÍTULO 4 – INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS**

Camila Távora Nogueira  
Érica Batalha Gomes  
Gabriel Gurgel Silva Fernandes  
Thiago Rocha Mapurunga  
Lucas Eliel Beserra Moura  
José de Ribamar Barroso Jucá Neto  
Melissa Soares Medeiros

# 1) Infecções que causam corrimento vaginal e cervicite

## 1.1) Resumo

Figura 1 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).

## 1.2) Definição

As Infecções do Trato Reprodutivo (ITR) são divididas em:

- Infecções endógenas: candidíase vulvovaginal e vaginose bacteriana;
- Infecções iatrogênicas: infecções pós-aborto, pós-parto;
- Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST): tricomoníase, infecção por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*.

Mulheres com queixa de corrimento vaginal, ao procurarem um serviço de saúde, devem ser orientadas acerca das diferenças entre as ITR. O diagnóstico de uma IST implica a necessidade de orientação e tratamento de parcerias sexuais <sup>(1)</sup>.

## 1.3) Epidemiologia

- Em serviços de referência em ISTs, o corrimento vaginal é o principal sintoma referido pelas mulheres não grávidas e o segundo entre as gestantes <sup>(2)</sup>;
- A cervicite por *C. trachomatis*, é a IST bacteriana mais prevalente do mundo;
- Em 2016, houve 127 milhões de novos casos de clamídia, 87 milhões de casos de gonorreia, 156 milhões de tricomoníase e 6,3 milhões de sífilis entre homens e mulheres de 15 a 49 anos;
- A taxa de incidência global de ISTs foi de 38 casos por 1.000 mulheres e 33 casos por 1.000 homens <sup>(3)</sup>;
- Estima-se que a prevalência mundial de infecções pelo *Trichomonas vaginalis* é de 200 milhões de casos a cada ano <sup>(4)</sup>;
- A prevalência mundial da infecção por *N. gonorrhoeae* na população geral é estimada em 0,8% <sup>(5)</sup>.

## 1.4) Fisiopatologia

A tricomoníase é causada por um protozoário flagelado unicelular, o *T. vaginalis*, que coloniza a vagina, as mucosas glandulares e a uretra. A presença de flagelos permite a propulsão do parasita de forma ascendente pelo trato genituri-nário. A infecção produz inflamação local com os parasitas aderindo ao tecido da mucosa. A via primária de transmissão é o contato sexual, com um período de incubação entre quatro e 20 dias após a exposição ao protozoário <sup>(6)</sup>.

### 1.4.1) Tricomoníase

A cervicite ou endocervicite é uma IST que causa inflamação e irritação do colo do útero. Os principais agentes etiológicos são: a *C. trachomatis* e a *N. gonorrhoeae*. Porém, *T. vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum* e o vírus do herpes simples também podem causar cervicites.

As cervicites durante a gravidez estão associadas a complicações obstétricas, tais como: trabalho de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, abortamento e óbito fetal <sup>(7)</sup>.

### 1.4.2) Cervicite

- Mulheres sexualmente ativas < 25 anos;
- Novos parceiros sexuais;
- Múltiplos parceiros sexuais;
- Parceiros com IST;
- História prévia ou atual de outra IST;
- Uso irregular de preservativos <sup>(1)</sup>.

## 1.5) Quadro clínico

### 1.5.1) *Tricomoniase*

Cerca de 30% dos casos são assintomáticos. Nos casos sintomáticos, as principais queixas são:

- Corrimento vaginal intenso, amarelo-esverdeado, por vezes acinzentado, bolhoso e espumoso, acompanhado de odor fétido (na maioria dos casos, lembrando “peixe podre”);
- Prurido;
- Sinusiorragia;
- Dispareunia;
- Edema vulvar;
- Sintomas urinários (ex: disúria).

Na maioria dos casos, não ocorrem complicações graves na mulher, mas a tricomoníase pode propiciar a transmissão de outros agentes infecciosos agressivos e facilitar o desenvolvimento de Doença Inflamatória Pélvica (DIP). Na gestação, se não tratada, pode evoluir com complicações obstétricas como a rotura prematura das membranas <sup>(1)</sup>.

No exame especular, percebem-se microulcerações que dão ao colo uterino um aspecto de “morango ou framboesa”. O teste de Schiller, realizado com a aplicação de solução de iodo no colo uterino, pode ter aspecto “tigroide”. Além disso, devido aos transudatos inflamatórios, há uma elevação do pH vaginal, facilitando a proliferação de bactérias patogênicas. Por isso, pode-se estabelecer concomitantemente à tricomoníase, a vaginose bacteriana.

## 1.5.2) *Cervicites*

Frequentemente assintomáticas (em torno de 70% a 80%). Nos casos sintomáticos, as principais queixas são:

- Dor à mobilização do colo uterino;
- Material mucopurulento no orifício externo do colo;
- Friabilidade cervical: edema e sangramento ao toque da espátula ou *swab*;
- Corrimento vaginal;
- Sangramento intermenstrual ou pós-coito;
- Dispareunia;
- Sintomas urinários (ex: disúria, polaciúria).

As principais complicações da cervicite por clamídia e gonorreia, quando não tratadas, incluem: dor pélvica crônica, DIP, gravidez ectópica e infertilidade. Durante a gravidez, essas infecções podem estar relacionadas a partos pré-termo, ruptura prematura de membrana, perdas fetais, retardo de crescimento intrauterino e conjuntivite e pneumonia do RN <sup>(1, 8)</sup>.

## 1.6) Exames laboratoriais

### 1.6.1) *Tricomoniase*

- Exame microscópico (“exame a fresco”): visualiza-se o movimento do protozoário e um grande número de leucócitos;
- pH vaginal > 5,0;
- Teste das aminas: (+) na maioria dos casos;
- Bacterioscopia com coloração pelo método de Gram: observa-se o parasita Gram-negativo, de morfologia característica;
- Cultura: solicitada nos casos de difícil diagnóstico <sup>(1, 8)</sup>.

## **1.6.2) Cervicites**

- Detecção do material genético dos agentes infecciosos por PCR (*Polimerase Chain Reaction*) → Método de escolha para casos sintomáticos e assintomáticos;
- Cultura: pode ser utilizada para identificação do gonococo em cervicites sintomáticas <sup>(1, 8)</sup>.

## **1.7) Diagnóstico diferencial etiologias infecciosas**

### **1.7.1) Candidíase vulvovaginal**

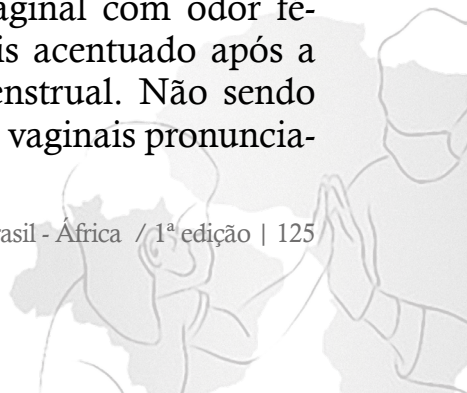
Infecção da vulva e vagina, causada principalmente pelo fungo *Candida albicans* que, por desequilíbrio na microbiota bacteriana, cresce desproporcionalmente;

Quadro clínico típico: sinais inflamatórios locais, prurido, ardência, corrimento geralmente grumoso, com placas de cor branca, sem odor, dispareunia de introito vaginal e disúria externa.

### **1.7.2) Vaginose bacteriana**

Desordem mais frequente do trato genital inferior entre mulheres em idade reprodutiva (gestantes ou não), e a causa mais prevalente de corrimento vaginal com odor fétido. É resultante de um desequilíbrio da microbiota vaginal, que implica a diminuição dos lactobacilos e um crescimento de bactérias, principalmente a *Gardnerella vaginalis*;

Quadro clínico típico: corrimento vaginal com odor fétido (semelhante a “peixe podre”), mais acentuado após a relação sexual e durante o período menstrual. Não sendo comum presença de sinais inflamatórios vaginais pronunciados e prurido intenso <sup>(1)</sup>.



### 1.7.3) Etiologias não infecciosas

- Drenagem de material mucoide fisiológico em excesso;
- Vaginite inflamatória descamativa;
- Vaginite atrófica (mulheres na pós-menopausa);
- Presença de corpo estranho;
- Doenças dermatológicas (líquen, psoríase, dermatites alérgicas) <sup>(1)</sup> .

## 1.8) Tratamento

### 1.8.1) Tricomoniase

Primeira opção (incluindo gestantes e lactantes):

- Metronidazol 400mg, cinco comprimidos, VO, dose única (dose total 2g) **OU** metronidazol 250mg, dois comprimidos, VO, 2x/dia, por sete dias.

#### **ATENÇÃO!**

- O tratamento da(s) parceria(s) sexual (is), quando indicado, deve ser realizado de forma preferencialmente presencial, com a devida orientação, solicitação de exames de outras IST (sífilis, HIV, hepatites B e C) e identificação, captação e tratamento de outras parcerias sexuais, buscando a cadeia de transmissão;
- As parcerias sexuais devem ser tratadas com o mesmo esquema terapêutico;
- Durante o tratamento, devem-se suspender as relações sexuais.
- Não consumir álcool durante e até 24 horas após o fim do tratamento por risco do efeito *disulfiram-like*.

## 1.8.2) *Cervicites*

Tratamento empírico (Gonococo e Clamídia):

- Ceftriaxona 500mg, IM, dose única + azitromicina 500mg, dois comprimidos, VO, dose única.

Tratamento Clamídia:

- Azitromicina 500mg, dois comprimidos, VO, dose única ou doxiciclina 100mg, VO, 2x/dia, por sete dias (exceto gestantes).

Tratamento infecção gonocócica disseminada:

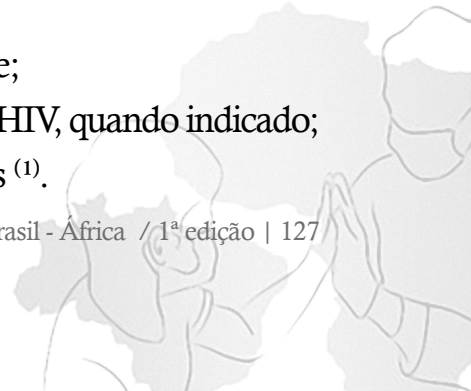
- Ceftriaxona 1g IM ou IV ao dia, completando, pelo menos, sete dias de tratamento + azitromicina 500mg, dois comprimidos, VO, dose única.

### **ATENÇÃO!**

- Parcerias sexuais dos últimos 60 dias, devem ser avaliadas e devem receber o tratamento empírico para clamídia e gonococo, mesmo que sejam assintomáticas;
- Para minimizar transmissão e risco de reinfecção, mulheres tratadas para cervicite e suas parcerias, devem evitar relação sexual desprotegida até tratamento adequado, isto é, por sete dias após esquema de dose única ou até completar o esquema de sete dias associado à resolução dos sintomas <sup>(1)</sup>.

## 1.9) Profilaxia

- Informar e esclarecer dúvidas sobre as ISTs e suas prevenções;
- Uso de preservativos e gel lubrificante;
- Profilaxia pós-exposição sexual para o HIV, quando indicado;
- Convocar e tratar as parcerias sexuais <sup>(1)</sup>.



## Referências

1. BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) — Português (Brasil)**. Disponível em: <[https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pc-dts/2022/ist/pcdt-ist-2022\\_isbn-1.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pc-dts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view)>.
2. BASTOS, L. M. et al. **Gestantes atendidas no Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis da Universidade Federal Fluminense**. DST j. bras. doenças sex. transm, p. 5–12, 2000.
3. **Chlamydia (Chlamydial Genitourinary Infections) Guidelines**: WHO Guidelines on the Treatment of Chlamydia trachomatis Infection. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/214823-guidelines#:~:text=Uncomplicated%20Genital%20Chlamydia&text=Azithromycin%201%20g%20orally%20as>>. Acesso em: 3 abr. 2023.
4. **Strategies and laboratory methods for strengthening surveillance of sexually transmitted infections 2012 UN-AIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75729/1/9789241504478\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75729/1/9789241504478_eng.pdf)>.
5. NEWMAN, L. et al. **Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting**. PLOS ONE, v. 10, n. 12, p. e0143304, 8 dez. 2015.

6. MACIEL, G. DE P.; TASCA, T.; DE CARLI, G. A. **Aspectos clínicos, patogênese e diagnóstico de Trichomonas vaginalis**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, p. 152–160, 1 jun. 2004.

7. GONÇALVES, A. et al. **Cervicites e uretrites**. | 101 *FEMINA*, v. 47, n. 2, p. 101–105, 2019.

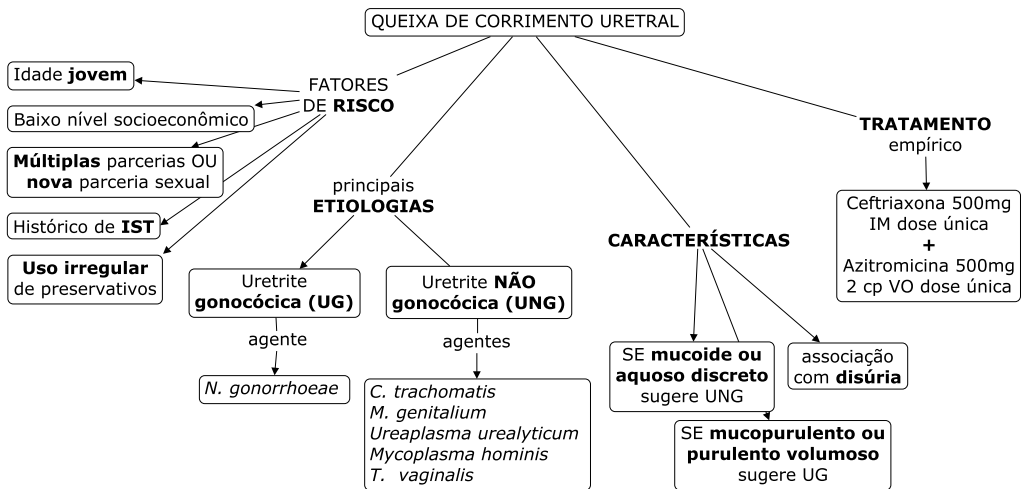
8. MIRANDA, A. E. et al. **Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020**: infecções que causam cervicite. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, n. spe1, 2021.



## 2) Infecções que causam corrimento uretral e uretrite

### 2.1) Resumo

Figura 2 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).

## 2.2) Definição

As uretrites são inflamações na uretra cuja principal manifestação é o corrimento uretral. São fortemente associadas às ISTs, podendo ser disseminadas via relação sexual vaginal, anal ou oral. São divididas, de acordo com sua etiologia, em:

- Uretrite gonocócica (UG);
- Uretrite não gonocócica (UNG);
- Outras causas de uretrite (infecção do trato urinário, prostatite, fimose, irritação química, estenoses uretrais, tumores e trauma) <sup>(1)</sup>.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), com o propósito de facilitar a vigilância, definiu a síndrome do corrimento uretral como a descarga presente em homens, evidenciada no meato uretral, com ou sem expressão/ordenha da uretra, associada ou não à disúria. Essa definição auxilia na identificação dos casos, independentemente da etiologia, possibilitando a investigação e seu adequado manejo <sup>(2)</sup>.

## 2.3) Epidemiologia

- As infecções gonocócicas são a principal causa de uretrite e constituem um grave problema de saúde pública prevalente em todo o mundo. Estima-se 106,1 milhões de novas infecções por ano;
- A prevalência das infecções causadas por gonococo em homens com uretrite sintomática varia de acordo com a região estudada, podendo chegar a 62%, conforme mostra estudo realizado na África do Sul <sup>(2)</sup>;
- Historicamente, a *C. trachomatis* é considerada o principal agente das infecções não gonocócicas, tendo sido atribuídos a esse patógeno 50% dos casos em homens<sup>1</sup>. Contudo, outros estudos demonstram que a clamídia responde por

apenas 15 a 30% dos casos de UNG. Essa mudança pode ser reflexo da maior variedade e maior sensibilidade dos testes diagnósticos atualmente disponíveis;

- O *Mycoplasma genitalium* tem sido reportado como responsável por 15-20% das UNGs, inclusive como causa de uretrite recorrente ou persistente <sup>(3, 4, 5)</sup> ;
- Embora haja muitos casos assintomáticos, dificultando estabelecer uma prevalência acurada, as infecções por *T. vaginalis* também apresentam importância nos casos de UNG na África <sup>(2, 5)</sup> ;
- É relevante salientar que, a coinfeção entre esses e outros patógenos sexualmente transmitidos é comum.

### **2.3.1) Fatores de risco para uretrites**

- Ser jovem;
- Baixo nível socioeconômico;
- Múltiplas parcerias ou nova parceria sexual;
- Histórico de ISTs prévias;
- Uso irregular de preservativos <sup>(1)</sup>.

## **2.4) Fisiopatologia**

### **2.4.1) Uretrite gonocócica**

A uretrite gonocócica é o processo infeccioso da mucosa uretral causado pela *N. gonorrhoeae* (gonococo), que é um diplococo Gram-negativo intracelular. O risco de transmissão sexual é de cerca de 50% por ato sexual com um parceiro infectado, e o tempo médio de incubação é de dois a cinco dias.

O acometimento de outros sítios primários de infecção, além da uretra, pode determinar a ocorrência de cervicite, proctite, faringite e conjuntivite <sup>(1)</sup>.

## 2.4.2) Uretrite não gonocócica

Trata-se da infecção uretral sintomática causada por outras bactérias que não a *N. gonorrhoeae*. Na uretrite não gonocócica, a bacterioscopia pela coloração de Gram, cultura e detecção de DNA por PCR são negativas para o gonococo. A cada ato sexual, o risco de transmissão é de, aproximadamente, 20%, e o período de incubação, no homem, vai de 14 a 21 dias <sup>(1)</sup>.

Os agentes causadores mais relatados são: *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *T. vaginalis*, Adenovírus, Herpes Vírus tipo 1 e 2, entre outros. Muitos casos também permanecem sem patógeno identificado <sup>(1, 3)</sup>.

## 2.5) Quadro clínico uretrite gonocócica

Nos homens, cerca de 90% dos casos são sintomáticos, apresentando as seguintes queixas:

- Corrimento mucopurulento ou purulento volumoso (80% dos casos);
- Disúria (> 50%);
- Dor uretral independente de micção;
- Sensibilidade aumentada no epidídimo (raro);
- Queixas compatíveis com balanite (raro): dor, edema, prurido, hiperemia do prepúcio e descamação da mucosa.

As possíveis complicações no homem são: orquiepididimite, prostatite e estenose uretral, que decorrem de infecção ascendente a partir da uretra <sup>(1)</sup>.

A infecção uretral nas mulheres é frequentemente assintomática, mas, quando sintomática, é comumente associada à cervicite, cursando com disúria, polaciúria e urgência miccional <sup>(5)</sup>.

### **2.5.1) Uretrite não gonocócica**

No geral, os principais sintomas são:

- Corrimento mucoide ou aquoso discreto;
- Disúria leve e intermitente.

### **2.5.2) Particularidades *Chlamydia trachomatis***

A uretrite subaguda, com duração de três a quatro semanas, é a forma de apresentação em cerca da metade dos pacientes com uretrite causada pela clamídia. As manifestações tendem a ser mais brandas, às vezes, há exclusivamente disúria. Em alguns casos, no entanto, pode simular clinicamente a gonorreia <sup>(1,5)</sup>.

As principais complicações das uretrites por *C. trachomatis* são: prostatite, epididimite, balanite, conjuntivite (por autoinoculação) e, mais raramente, a síndrome uretro-conjuntivo-sinovial (Artrite reativa).

Estima-se que 66% das parceiras estáveis de homens com uretrite não gonocócica, hospedem a *C. trachomatis* na endocérvice, o que favorece não somente a reinfeção de sua(s) parceria(s) sexual(ais), como o desenvolvimento de DIP caso permaneçam sem tratamento <sup>(1)</sup>.

### **2.5.3) Particularidades *Mycoplasma genitalium***

São infecções comumente assintomáticas, mas podem ser causa de uretrite aguda e uretrite persistente em homens, manifestando-se com disúria, corrimento uretral purulento ou mucopurulento (não tão evidente quanto aquele causado pelo gonococo), prurido uretral, balanite e postite <sup>(5)</sup>.

Em mulheres, esse agente foi associado ao aumento do risco de cervicite, DIP, parto prematuro, infertilidade e aborto espontâneo <sup>(1)</sup>.

#### **2.5.4) Particularidades *Trichomonas vaginalis***

Homens infectados podem apresentar uretrite, epididimite e prostatite. A infecção é mais prevalente em mulheres, manifestando-se, principalmente, por vaginite e está relacionada a desfechos adversos como DIP atípica, infecções pós-histerectomia e, em gestantes, partos prematuros <sup>(4)</sup>.

### **2.6) Exames laboratoriais**

#### **2.6.1) Uretrites assintomáticas**

- Indicação: rastreamento em parcerias sexuais assintomáticas;
- PCR para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*.
- Sítios de coleta: coleta de material genital (sexo vaginal receptivo), swab anal (sexo anal receptivo), material uretral (sexo insertivo) e material de orofaringe (sexo oral).

#### **2.6.2) Uretrites sintomáticas**

- Bacterioscopia pela coloração de Gram:
- Pode identificar presença de diplococos Gram-negativos;
- Bom desempenho para o diagnóstico de gonorreia em homens, menos sensível nas mulheres (40-60%);
- Cultura para *N. gonorrhoeae*:
- Idealmente, deve-se testar a resistência microbiana.
- Pesquisa de antígeno para *C. trachomatis* por imunofluorescência direta (IFD) ou enzimaímunoensaio (EIA).
- PCR para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*:

- Método com elevada sensibilidade e especificidade, capaz de detectar o agente etiológico.
- Exame de urina de primeiro jato:
- Teste de esterase leucocitária (+) ou exame microscópico de sedimento urinário com mais de dez polimorfonucleares (>10 PMN) por campo sugerem infecção, mas não definem o agente infeccioso.
- Pode ser útil na ausência dos outros métodos <sup>(1 2)</sup>.

### ATENÇÃO!

- Devem-se priorizar os testes que identificam o agente infeccioso devido às taxas de resistência;
- Além da identificação do patógeno responsável, é desejável que o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos para cepas isoladas e identificadas como *N. gonorrhoeae* seja investigado <sup>(1)</sup>;
- Nos casos em que não existe o suporte laboratorial, deve-se optar pela abordagem sindrômica, que possui sensibilidade de até 95% no corrimento uretral masculino;
- Se métodos diagnósticos forem indisponíveis, deve-se administrar o tratamento medicamentoso contra gonococo e clamídia <sup>(4)</sup>.

## 2.7) Diagnóstico diferencial

### 2.7.1) *Causas infecciosas*

- Uretrites causadas por Herpes Vírus: podem ou não ser acompanhadas de úlceras ou agrupamento de vesículas e, na vigência de primo-infecção, febre e linfadenopatia;
- Uretrites causadas por Enterobactérias: podem ocorrer em decorrência de relações anais insertivas;
- Infecções do trato urinário.

## 2.7.2) Causas não infecciosas

Embora a história possa sugerir tais possibilidades, o diagnóstico de uretrite infecciosa deve primeiro ser minuciosamente avaliado e excluído.

- Trauma: produtos e objetos utilizados durante a prática sexual, movimentos repetidos realizados, normalmente, durante o ato masturbatório;
- Irritação química: sabões, lubrificantes;
- Tumores;
- Estenoses uretrais <sup>(1)</sup>.

## 2.8) Tratamento

Quadro 1 - Opções terapêuticas.

CONDIÇÃO	1ª OPÇÃO	2ª OPÇÃO	OBSERVAÇÕES
Uretrite <b>SEM agente etiológico identificado</b> (Tratamento empírico)	Ceftriaxona 500mg IM dose única + azitromicina 500mg 2 comprimidos VO dose única.	Ceftriaxona 500mg IM dose única + doxiciclina 100mg 1 comprimido VO 2x/dia por sete dias.	
Uretrite <b>gonocócica</b> e outras infecções gonocócicas não complicadas (colo do útero, reto e faringe)	Ceftriaxona 500mg IM dose única + azitromicina 500mg 2 comprimidos VO dose única.		
<b>Retratamento</b> de infecções gonocócicas	Ceftriaxona 500mg IM dose única + azitromicina 500mg quatro comprimidos VO dose única.	Gentamicina 240mg IM + azitromicina 500mg 4 comprimidos VO dose única.	Para casos em que houve falha de trata- mento. Reinfecções devem ser trata- das com as doses habituais.

Uretrite <b>não</b> gonocócica	Azitromicina 500mg 2 comprimidos VO dose única.	Doxiciclina 100mg 1 comprimido VO 2x/dia por sete dias.	Resolução dos sintomas pode levar até sete dias após fim da terapia.
Uretrite por <i>Chlamydia Trachomatis</i>	Azitromicina 500mg 2 comprimidos VO dose única.	Doxiciclina 100mg 1 comprimido VO 2x/dia por sete dias.	Resolução dos sintomas pode levar até sete dias após fim da terapia.
Uretrite por <i>Mycoplasma genitalium</i>	Azitromicina 500mg 2 comprimidos VO dose única.		
Uretrite por <i>Trichomonas vaginalis</i>	Metronidazol 250mg 2 comprimidos VO 2x/dia, por sete dias.	Clindamicina 300mg VO 2x/dia por sete dias.	

Fonte: adaptado pelos autores de Ministério da Saúde (2022).

## 2.9) Orientações

- Informar ao paciente que a resolução dos sintomas pode ocorrer até sete dias após a conclusão do tratamento;
- Buscar, orientar e tratar as parcerias sexuais;
- Orientar abstinência sexual do paciente e das parcerias sexuais:
- Se o tratamento for com dose única, abstinência por sete dias após término da terapia;
- Se o tratamento for com múltiplas doses, abstinência durante os sete dias de tratamento.
- Informar e solucionar dúvidas sobre as ISTs e seus fatores de risco;
- Oferecer testagem para outras ISTs, como HIV, sífilis e hepatites B e C;
- Oferecer vacinação para hepatites A e B e para HPV, quando indicado.

## Referências

1. BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis - IST**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <[https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022\\_isbn-1.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view)>.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Strategies and laboratory methods for strengthening surveillance of sexually transmitted infection**. Geneva: WHO; 2012. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75729/9789241504478\\_eng.pdf;jsessionid=F9711E-9EF7F598F31708C4E72D918C4C?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75729/9789241504478_eng.pdf;jsessionid=F9711E-9EF7F598F31708C4E72D918C4C?sequence=1)>.
3. GAYDOS C, et al. **Mycoplasma genitalium compared to chlamydia, gonorrhoea and trichomonas as an aetiological agent of urethritis in men attending STD clinics**. Sex Transm Infect. 2009. 85(6): 438-440. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19383597/>>.
4. WORKOWSKI, K.A, et al. **Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021**. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1-187. Disponível em <<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf>>.
5. YOUNG A, et al. Urethritis. [Updated 2022 Dec 1]. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023 Jan. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537282/?report=reader#\\_NBK537282\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537282/?report=reader#_NBK537282_pubdet_)>.

6. BRASIL. Ministério da Saúde. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Diagnóstico laboratorial de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana**. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diagnostico\\_laboratorial\\_doencas\\_sexualmente\\_transmissiveis.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diagnostico_laboratorial_doencas_sexualmente_transmissiveis.pdf)>.

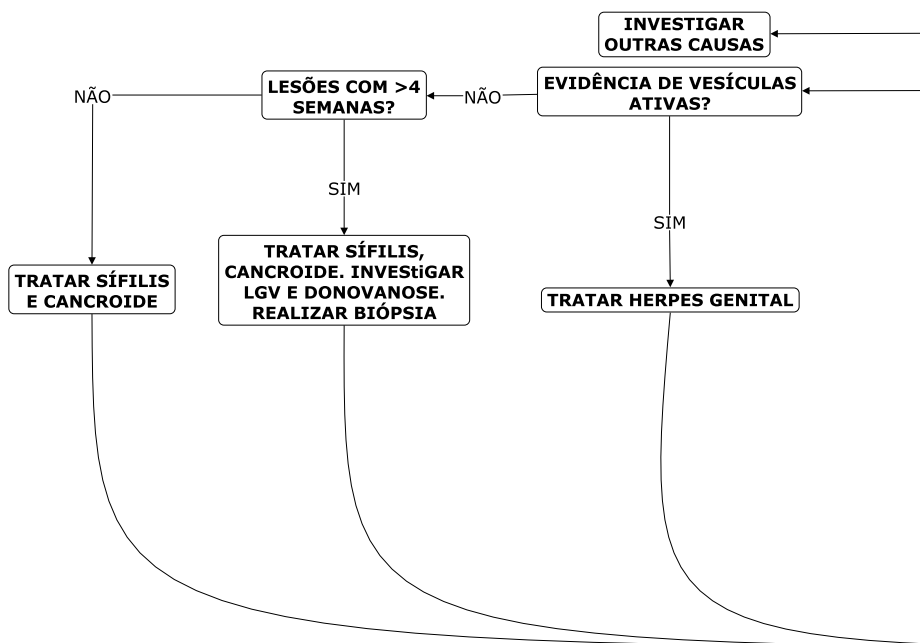




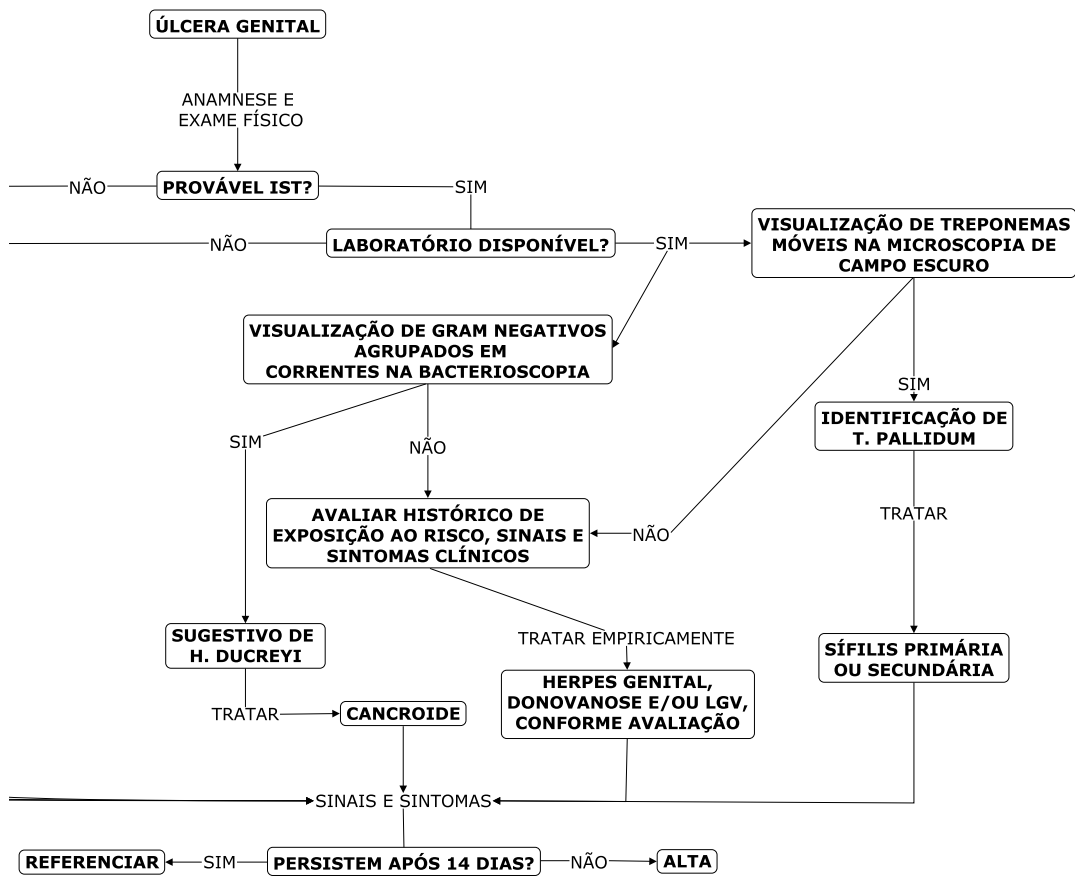
### 3) Infecções que causam úlcera genital

#### 3.1) Resumo

Figura 3 - Fluxograma.



Fonte: adaptado pelos autores de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) 2022- DCCI/SVS/MS (2023).



## 3.2) Definição

As úlceras genitais representam uma síndrome clínica, sendo, muitas vezes, causadas por ISTs que se manifestam como lesões ulcerativas, que podem estar acompanhadas ou não de dor, ardor, prurido, drenagem de material mucopurulento, sangramento e linfadenopatia regional, a depender de sua etiologia. Esses sinais e sintomas associados auxiliam na definição do diagnóstico.

Nesta seção, serão abordadas as ISTs que se manifestam com úlceras genitais em alguma fase da doença, cujos agentes etiológicos infecciosos mais comuns são: HSV-1 e HSV-2 (herpes perioral e genital, respectivamente); *Haemophilus ducreyi* (cancroide); *Chlamydia trachomatis*, sorotipos L1, L2 e L3 (LGV); *Klebsiella granulomatis* (donovanose).

## 3.3) Epidemiologia

- Aproximadamente, 70% dos casos de úlceras genitais atendidos em clínicas especializadas são decorrentes de IST, particularmente, em adolescentes e adultos jovens<sup>(3)</sup>;
- A prevalência dos agentes etiológicos sofre influência de fatores geográficos, socioeconômicos e de gênero, além do número de parcerias sexuais, uso de drogas, circuncisão, sexo profissional, entre outros;
- O risco de infecção por *Haemophilus ducreyi* em uma relação sexual é de 80%, sendo mais frequente em homens, e o período de incubação é, geralmente, de três a cinco dias, podendo-se estender por até duas semanas;
- Em revisão sistemática, que englobou 14 estudos de 13 países diferentes, publicada em 2016, observou-se que, após o ano 2000, até 15% das úlceras genitais eram cancroide.

Dados do Brasil são escassos, mas, em estudo realizado em Manaus, nenhum caso de cancroide foi identificado entre os 434 casos de úlceras genitais analisados <sup>(5)</sup>.

### **3.4) Fisiopatologia**

#### **3.4.1) *Herpes genital***

O agente mais comumente encontrado em úlceras genitais é o vírus herpes simples (*herpes simplex vírus*, HSV), em seus tipos 1 e 2. São vírus de DNA que pertencem à família *Herpesviridae* <sup>(6)</sup>.

As infecções pelo HSV (*Herpesvirus hominis*) representam um importante problema de saúde pública. Classicamente, o HSV 2 é o responsável por causar lesões ulcerosas genitais, enquanto o HSV 1 costuma provocar lesões periorais.

Também fazem parte da família *Herpesviridae*, o Citomegalovírus (CMV), o vírus da varicela zoster, o vírus Epstein-Barr (mononucleose infecciosa) e o vírus do herpes humano <sup>(8)</sup>.

#### **3.4.2) *Cancroide***

O cancroide é uma afecção provocada por *Haemophilus ducreyi*, mais frequente nas regiões tropicais. Denomina-se também cancro mole, cancro venéreo ou cancro de Ducrey. O período de incubação é geralmente de três a cinco dias, às vezes mais de uma semana.

#### **3.4.3) *Linfogranuloma venéreo***

O LGV é causado pela *Chlamydia trachomatis*, sorotipos L1, L2 e L3. A manifestação clínica mais comum é a linfa-



denopatia inguinal e/ou femoral, já que esses sorotipos são altamente invasivos aos tecidos linfáticos. Possuem uma evolução em três fases: inoculação, disseminação linfática regional e sequelas.

### 3.4.4) *Donovanose*

É uma IST crônica progressiva, causada pela bactéria *Klebsiella granulomatis*. Acomete, preferencialmente, pele e mucosas das regiões genitais, perianais e inguinais.

É pouco frequente, ocorrendo, na maioria das vezes, em climas tropicais e subtropicais. A donovanose está frequentemente associada à transmissão sexual, embora os mecanismos de transmissão não sejam bem conhecidos, sendo sua transmissibilidade baixa <sup>(8)</sup>.

## 3.5) Quadro clínico herpes vírus

Quadro 2 - Tipos de vírus herpes e suas características.

VÍRUS	PRINCIPAIS REPRESENTANTES/ CARACTERÍSTICAS
HSV 1	LESÕES PERIORAIS
HSV 2	LESÕES GENITAIS E ANAIS
HSV 3	VARICELA ZÓSTER
HHSV 4	EPSTEIN-BARR
HSV 5	CITOMEGALOVIRUS
HSV 6,7	ERITEMA SÚBITO
HSV 8	SARCOMA DE KAPOSI

Fonte: elaboração própria (2023).

As manifestações da infecção pelo HSV podem ser divididas em: primoinfecção herpética e recorrência.

Sabe-se que muitas pessoas que adquirem a infecção por HSV nunca desenvolverão manifestações, e que a proporção de infecções sintomáticas é estimada entre 13% e 37%. Alguns fatores influenciam no quadro clínico, como é observado entre as pessoas com infecção pelo HIV, na quais as lesões tendem a serem mais dolorosas, atípicas e de maior duração.

### ***3.5.1) Primoinfecção***

Esse vírus tem um período de incubação médio de quatro dias <sup>(1)</sup>, e sua primoinfecção é caracterizada, principalmente, pelo surgimento de lesões dermatológicas eritemato-papulosas, normalmente, variando de um a três milímetros de diâmetro, que evoluem para vesículas dolorosas em base eritematosa.

O quadro clínico costuma ser bastante sintomático, podendo cursar com febre, mal-estar, mialgia e disúria.

### ***3.5.2) Recorrência***

Após a infecção genital, o vírus ascende pelos nervos periféricos sensoriais, penetra nos núcleos das células dos gânglios sensitivos e entra em um estado de latência. Nenhuma medida terapêutica reduz a ocorrência de infecção do gânglio sensitivo. Manifestações recorrentes são mais frequentes pelo HSV-2, em comparação com o HSV-1. Após a infecção genital primária por HSV-2 ou HSV-1, respectivamente, 90% e 60% dos pacientes desenvolvem novos episódios nos primeiros 12 meses, por reativação viral. Essa reativação deve-se a quadros infecciosos, exposição à radiação ultravioleta, traumatismos locais, menstruação, estresse físico ou emocional, antibioticoterapia prolongada e/ou imunodeficiência.

O quadro clínico das recorrências é menos intenso que o observado na primoinfecção e pode ser precedido de sintomas prodrômicos característicos, como prurido leve ou sensação de “queimação”, mialgias e “fisgadas” nas pernas, nos quadris e na região anogenital.

### **3.5.3) Cancroide**

As lesões são dolorosas e, geralmente, múltiplas em decorrência da autoinoculação. A borda é irregular, apresentando contornos eritemato-edematosos e fundo heterogêneo, recoberto por exsudato necrótico, amarelado, com odor fétido, que, quando removido, revela tecido de granulação friável.

No homem, as localizações mais frequentes são no frê-nulo e sulco bálano-prepucial; na mulher, na fúrcula e face interna dos pequenos e grandes lábios <sup>(7)</sup>.

Raramente, apresenta-se sob a forma de lesão extragenital ou doença sistêmica. A cicatrização pode ser desfigurante.

### **3.5.4) Linfogranuloma venéreo**

As manifestações clínicas do LGV variam, de acordo, com a fase da doença: inoculação, disseminação linfática regional e sequelas.

#### **3.5.4.1) Fase de inoculação**

Inicia-se por pápula, pústula ou exulceração indolor, que desaparece sem deixar sequela. Muitas vezes, não é notada pelo paciente ou profissional de saúde.

#### *3.5.4.2) Fase de disseminação linfática regional*

No homem, a linfadenopatia inguinal se desenvolve entre uma e seis semanas após a lesão inicial; é geralmente unilateral (em 70% dos casos) e se constitui no principal motivo da consulta. Na mulher, a localização da adenopatia depende do local da lesão de inoculação.

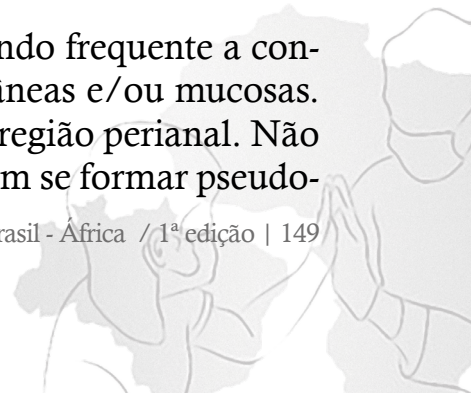
#### *3.5.4.3) Fase de sequelas*

O comprometimento ganglionar evolui com supuração e fistulização por orifícios múltiplos, que correspondem a linfonodos individualizados, parcialmente, fundidos em uma grande massa. A lesão da região anal pode levar a proctite e proctocolite hemorrágica. O contato orogenital pode causar glossite ulcerativa difusa, com linfadenopatia regional. Podem ocorrer sintomas gerais, como febre, mal-estar, anorexia, emagrecimento, artralgia, sudorese noturna e meningismo. Os bubões que se tornarem flutuantes podem ser aspirados com agulha calibrosa, não devendo ser incisados cirurgicamente. Também podem ocorrer fístulas retais, vaginais e vesicais, além de estenose retal.

#### *3.5.4.4) Donovanose*

O quadro clínico inicia-se com ulceração de borda plana ou hipertrófica, bem delimitada, com fundo granuloso, de aspecto vermelho vivo e friável. A ulceração evolui lenta e progressivamente, podendo tornar-se vegetante ou ulcerovegetante.

As lesões costumam ser múltiplas, sendo frequente a configuração em “espelho” nas bordas cutâneas e/ou mucosas. Há predileção pelas regiões de dobras e região perianal. Não ocorre adenite, embora raramente possam se formar pseudo-



bubões (granulações subcutâneas) na região inguinal, quase sempre unilaterais <sup>(8)</sup>.

Na mulher, a forma elefantiásica é uma seqüela tardia, sendo observada quando há predomínio de fenômenos obstrutivos linfáticos. A localização extragenital é rara e, quase sempre, ocorre a partir de lesões genitais ou perigenitais primárias.

## **3.6) Exames laboratoriais**

### ***3.6.1) Herpes genital***

O diagnóstico é feito, principalmente, por meio da anamnese e do exame físico. Porém, estão disponíveis no mercado, testes sorológicos para detecção do HSV 1 e 2. O padrão-ouro é a cultura viral, que é reservada, principalmente, para ambientes de pesquisa.

### ***3.6.2) Cancroide***

A microscopia é a única opção de teste laboratorial existente no SUS, para auxiliar no diagnóstico etiológico das úlceras genitais.

No caso do *Haemophilus ducreyi*, o material corado pela técnica de coloração de Gram, permite a visualização de bacilos Gram-negativos típicos, de tamanho pequeno, agrupados em correntes dos tipos “cardume de peixes”, “vias férreas” ou “impressões digitais” em material coletado a partir do exsudato seroso da base da lesão.

Obs: O resultado negativo não exclui a possibilidade de presença do patógeno, pois nem sempre é possível visualizar as morfologias típicas.



### **3.6.3) Linfogranuloma venéreo**

Recomenda-se a pesquisa de *C. trachomatis* em praticantes de sexo anal, que apresentem úlceras anorretais.

O diagnóstico de LGV deve ser considerado em todos os casos de adenite inguinal, elefantíase genital e estenose uretral ou retal.

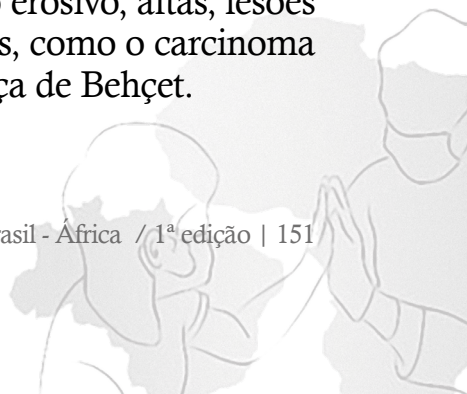
No SUS, é feito principalmente por meio da anamnese e exame físico. No mercado, estão disponíveis o PCR e a reação em cadeia da ligase em material colhido da úlcera, reto ou aspirados de bubão.

### **3.6.4) Donovanose**

No SUS, é feito principalmente por meio da anamnese e do exame físico. É um micro-organismo de difícil cultura. Podem-se identificar os corpúsculos de Donovan, na microscopia de esfregaços de fragmentos teciduais ou seu estudo anatomopatológico, corados pelos métodos de Giemsa, Leishman, Wright ou Rapi-Diffi <sup>(1)</sup>.

## **3.7) Diagnóstico diferencial**

Embora a úlcera genital esteja, frequentemente, associada às ISTs na população sexualmente ativa, a queixa de úlcera genital não é exclusividade desse grupo de doenças e pode estar associada a infecções inespecíficas por fungos, vírus ou bactérias, como dermatoses bolhosas, pênfigo, eritema multiforme, dermatite de contato, líquen plano erosivo, aftas, lesões traumáticas e, até mesmo, lesões malignas, como o carcinoma espinocelular ou vasculites como a Doença de Behçet.



## **3.8) Tratamento**

### **3.8.1) Herpes genital**

#### **3.8.1.1) Primoinfecção**

Medicamentos tópicos em geral têm pouca efetividade.

Aciclovir 200mg, 2 comprimidos, VO, 3x/dia, por 7-10 dias **OU** aciclovir 200mg, 1 comprimido, VO, 5x/dia (7h, 11h, 15h, 19h, 23h, 7h...), por 7-10 dias.

Obs: Iniciar o tratamento o mais precocemente possível, podendo ser prolongado se a cicatrização estiver incompleta após 10 dias de terapia.

#### **3.8.1.2) Recidiva**

Aciclovir 200mg, 2 comprimidos, VO, 3x/dia, por cinco dias **OU** aciclovir 200mg, 4 comprimidos, VO, 2x/dia, por 5 dias.

Obs: O tratamento deve ser iniciado, preferencialmente, no período prodrômico.

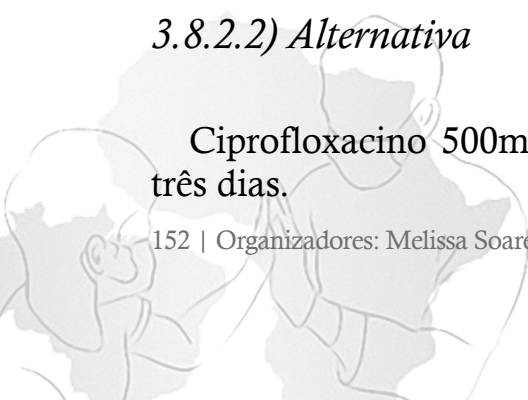
### **3.8.2) Cancroide**

#### **3.8.2.1) Primeira opção**

Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, dose única **OU** ceftriaxona 500mg, IM, dose única.

#### **3.8.2.2) Alternativa**

Ciprofloxacino 500mg, 1 comprimido, VO, 2x/ dia, por três dias.



O tratamento sistêmico deve ser acompanhado de medidas locais de higiene. O tratamento das parcerias sexuais é recomendado, mesmo quando estas forem assintomáticas.

### **3.8.3) Linfgranuloma venéreo**

#### **3.8.3.1) Primeira linha**

Doxiciclina 100mg, VO, 1 comprimido, 2x/dia, por 21 dias.

#### **3.8.3.2) Alternativa**

Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, 1x/semana, por 21 dias **(primeira linha nas gestantes)**.

Obs: As parcerias sexuais devem obrigatoriamente ser tratadas.

### **3.8.4) Donovanose**

#### **3.8.4.1) Primeira linha**

Doxiciclina 100mg, 1 comprimido, VO, 2x/ dia, por, pelo menos, 21 dias, ou até o desaparecimento completo das lesões.

#### **3.8.4.2) Alternativa**

Azitromicina 500mg, 2 comprimidos, VO, 1x/ semana, por, pelo menos, três semanas, ou até a cicatrização das lesões **OU** ciprofloxacino 500mg, 1 e ½ comprimido, VO, 2x/dia, por, pelo menos, 21 dias, ou até a cicatrização das lesões (dose total: 750mg) **OU** sulfametoxazoltrimetoprima (400/80mg), 2 comprimidos, VO, 2x/ dia, por, no mínimo, três semanas, ou até a cicatrização das lesões.

Obs: o critério de cura é o desaparecimento da lesão, não tendo sido relatada infecção congênita. As sequelas da des-

truição tecidual ou obstrução linfática podem exigir correção cirúrgica. Devido à baixa infectividade, não é necessário tratar as parcerias sexuais.

### 3.9) Profilaxia

- Divulgar conhecimentos sobre as ISTs;
- Utilizar de preservativos;
- Convocar e tratar as parcerias sexuais, se necessário.

### Referências

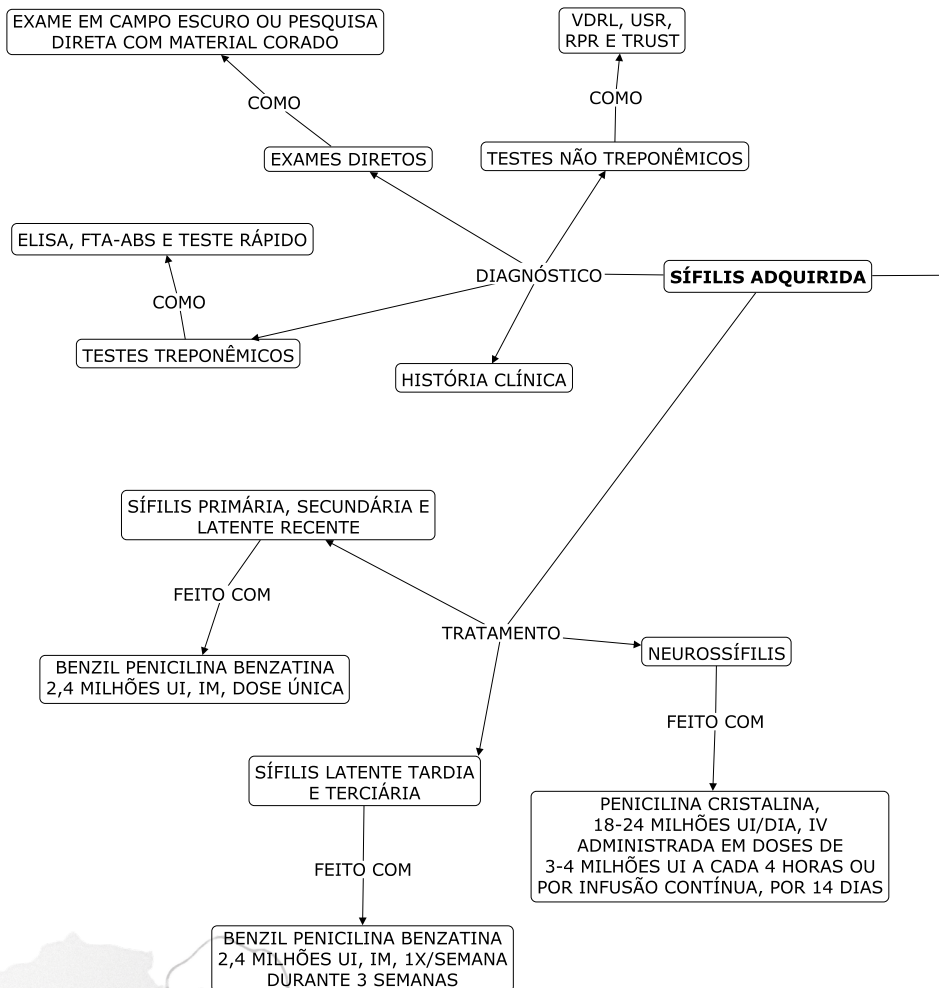
1. RAMOS, M.C; SARDINHA, J.C; ALENCAR, H.D.R de; ARAGÓN, M.G; LANNOY, L.H de. **Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020**: infecções que causam úlcera genital. Epidemiol Serv Saúde [Internet]. 2021; 30 (Epidemiol. Serv. Saúde. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100010.esp1>>.
2. O'FARRELL, N; MOODLEY, P; STURM, A.W. **Genital herpes in Africa**: time to rethink treatment. Lancet [Internet]. 2007 Dec 22;370(9605):2164-6. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61910-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61910-2)>.
3. NODA, A.A; BLANCO, O; CORREA, C; PÉREZ, L; KOURÍ, V; RODRÍGUEZ, I. **Etiology of genital ulcer disease in male patients attending a sexually transmitted diseases clinic**: first assessment in Cuba. Sex Transm Dis [Internet]. 2016 Aug; 43(8):494-7. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000470>>.

4. GONZÁLEZ-BEIRAS, C; MARKS, M.Y; CHEN, C; ROBERTS, S; MITJÀ, O. **Epidemiology of Haemophilus ducreyi infections**. Emerg Infect Dis [Internet]. 2016 Jan; 22(1):1-8. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.3201%2F2016.2201.150425>>.
5. NAVECA, F.G; SABIDÓ, M; AMARAL, T.A.P; VERAS, E.A; CONTRERAS, MEJÍA M.C, et al. **Etiology of genital ulcer disease in a sexually transmitted infection reference center in Manaus, Brazilian Amazon**. PLoS One [Internet]. 2013 8(5):e63953. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063953>>.
6. PATEL, R; KENNEDY, O.J; CLARKE, E; GERETTI A, NILSEN A, LAUTENSCHLAGER, S, et al. **2017 European guidelines for the management of genital herpes**. Int J STD AIDS [Internet]. 2017; 28(14):1366-79. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0956462417727194>.
7. O'FARRELL, N; LAZARO, N. **UK National guideline for the management of Chancroid 2014**. Int J STD AIDS [Internet]. 2014 Dec; 25(14):975-83. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0956462414542988>>.
8. O'FARRELL, N; MOI, H. **2016 European guideline on donovanosis**. Int J STD AIDS [Internet]. 2016 Feb; 27(8):605-7. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0956462416633626>>.
9. GARLAND, S.M.; STEBEN, M. **Genital herpes. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol** [Internet]. 2014; 28(7):1098-110. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.07.015>>.
10. KIMBERLIN, D.W; ROUSE, D.J. **Clinical practice. Genital herpes**. N Engl J Med [Internet]. 2004 May 6; 350(19):1970-7. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMcp023065>>.

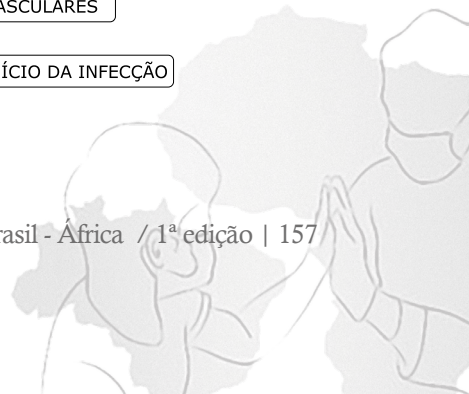
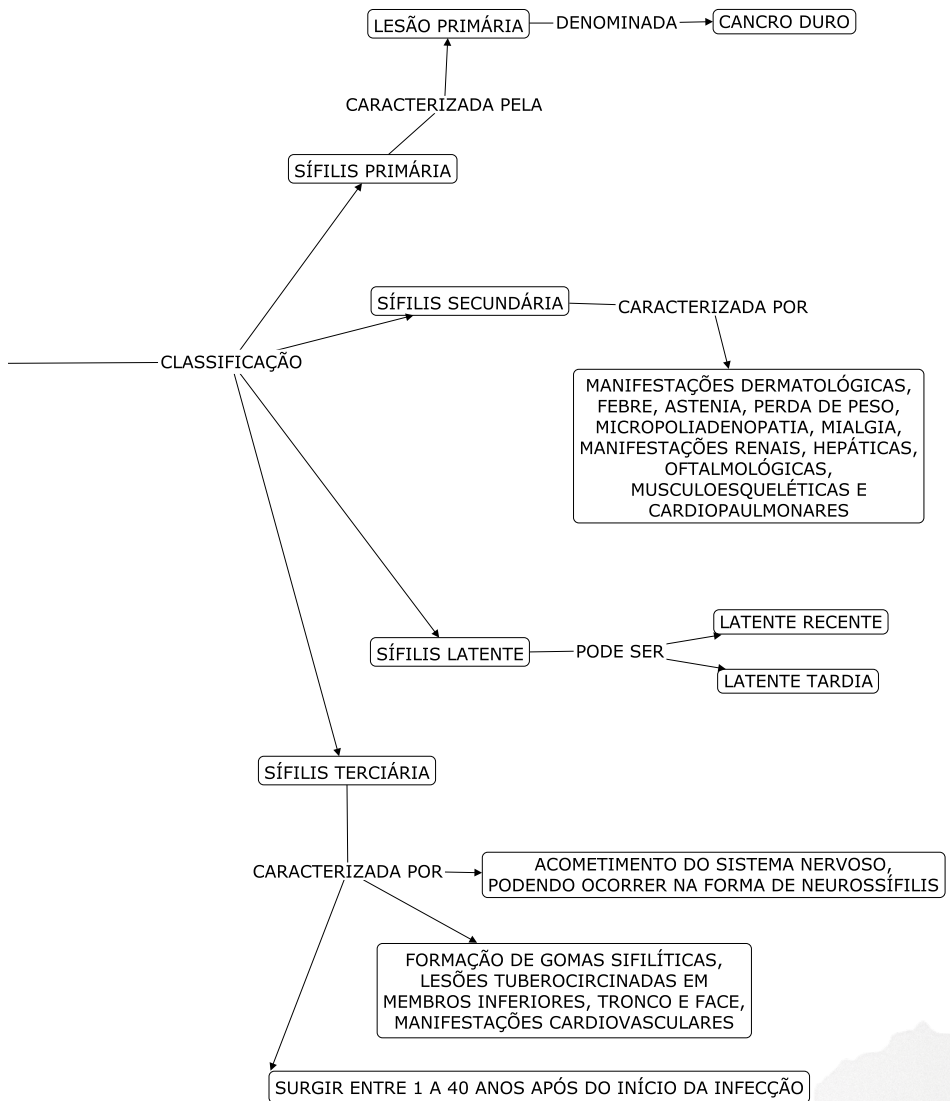
## 4) Sífilis

### 4.1) Resumo

Figura 4 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).



## 4.2) Definição

É uma doença infectocontagiosa, sistêmica, de caráter crônico e com transmissão predominantemente sexual. A transmissão também pode ocorrer de maneira transplacentária, hematogênica e por meio de transfusões sanguíneas, mas são menos comuns. O agente etiológico é o *Treponema pallidum*, uma bactéria gram-negativa do grupo das espiroquetas <sup>(1)</sup>.

## 4.3) Epidemiologia

É mais comum em adultos sexualmente ativos e tem associação com comportamento sexual de risco, más condições de higiene e fatores socioeconômicos <sup>(1)</sup>.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), foram diagnosticados 6,3 milhões de casos da doença em todo o mundo em 2016, com uma prevalência global estimada de 0,5% <sup>(2)</sup>.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças registrou um aumento de 81% dos casos entre 2014 e 2018 <sup>(3)</sup>.

No Brasil, é uma doença de notificação compulsória e passou a ser considerada uma epidemia devido ao aumento significativo no número de casos nos últimos anos <sup>(3)</sup>. Apenas em 2021, foram registrados cerca de 167 mil novos casos de sífilis adquirida e 74 mil entre as gestantes.

## 4.4) Fisiopatologia

O *T. pallidum* penetra através das mucosas e da pele e, rapidamente, atinge a corrente sanguínea e os vasos linfáticos, ocasionando agressão sistêmica antes da lesão primária. De-

pois de 10 a 90 dias, a lesão primária (cancro duro) surge, mas cicatriza de forma espontânea, em média, após 30 dias <sup>(1)</sup>.

Após 4 a 10 semanas do desaparecimento do cancro duro, surgem as manifestações da sífilis secundária, como mal-estar, febre, lesões papuloescamosas, alopecia, rash generalizado, artralgia, entre outros. O líquido cefalorraquidiano pode apresentar alterações a qualquer momento após a infecção inicial, o que demonstra acometimento precoce do Sistema Nervoso Central <sup>(1)</sup>.

As manifestações da sífilis secundária desaparecem sem tratamento, podendo entrar em período latente, no qual a sorologia permanece positiva, mas o paciente é assintomático ou pode evoluir para sífilis terciária, podendo surgir lesões cardiovasculares, gomas ou neurológicas <sup>(1)</sup>.

## 4.5) Quadro clínico

A sífilis é classificada em duas fases: recente e tardia. A fase recente compreende a sífilis primária, secundária e latente recente. A fase tardia compreende a sífilis latente tardia e a sífilis terciária. A fase da sífilis vai orientar o monitoramento e tratamento adequado da infecção.

**Sífilis primária:** lesão ulcerada, única, indolor, com borda definida, regular, base endurecida e fundo limpo, que surge no local de entrada da bactéria. Essa lesão é denominada “Cancro duro”.

O cancro duro também é acompanhado de micropoliadenopatia regional, acometendo linfonodos próximos à lesão primária, que surgem poucos dias após o aparecimento do cancro duro e são indolores e bilaterais <sup>(1)</sup>.

### 4.5.1) *Sífilis secundária*

É marcado pela disseminação dos treponemas pelo organismo <sup>(5)</sup>. Ocorre, geralmente, em até seis meses após o desaparecimento da lesão primária, porém, em casos raros, pode ocorrer concomitantemente à lesão primária <sup>(4)</sup>.

As manifestações incluem erupção macular eritematosa em tronco e membros (roséolas sífilíticas), que progridem para lesões papuloescamosas não pruriginosas, que acometem, principalmente, região palmar e plantar <sup>(1)</sup>.

A mucosa oral pode ser acometida por múltiplas lesões erosivas e, normalmente, assintomáticas. Podem ser identificadas, ainda, lesões de caráter vegetante nas dobras mucosas, principalmente na área anogenital, os condilomas planos. Achados como a alopecia não cicatricial, conhecida como “alopecia em clareira” e madarose<sup>1</sup> também podem ocorrer.

Alterações ungueais, como onicólise, distrofia, paroníquia e ulceração da base são incomuns <sup>(1)</sup>.

Manifestações oftalmológicas, hepáticas, renais, cardiopulmonares, gástricas e musculoesqueléticas também podem estar presentes nesta fase da doença <sup>(1)</sup>.

A sífilis secundária, também, apresenta manifestações sistêmicas, como micropoliadenopatia generalizada, febre baixa, astenia, adinamia, cefaleia, emagrecimento, mialgia e artralgia <sup>(1, 4)</sup>.

Os sintomas e as lesões desaparecem mesmo sem tratamento, ocasionando uma falsa impressão de cura <sup>(5)</sup>.

### **4.5.2) *Sífilis latente***

Período sem manifestações clínicas, somente a sorologia é positiva. É dividida em recente (até um ano de infecção) e tardia (mais de um ano de infecção). A maioria dos diagnósticos ocorre nesse estágio <sup>(1)</sup>.

### **4.5.3) *Sífilis terciária***

Pode surgir entre um e 40 anos após a infecção. Nessa fase, é comum a formação de gomas sífilíticas em diversos tecidos, mucosas e ossos. Essas lesões podem causar desfiguração e morte <sup>(4)</sup>. Além das gomas sífilíticas, pode ocorrer a formação de lesões tubercocircinadas, de coloração vermelho-amarronzada, com predomínio na superfície extensora dos braços, no dorso e na face <sup>(1)</sup>.

O paciente pode apresentar aortite, aneurisma aórtico, estenose coronariana, miocardite e outras manifestações cardiovasculares. Também é possível ocorrer acometimento do sistema nervoso, por meio de meningite sífilítica aguda e neurosífilis, caracterizada por degeneração neuronal, paralisia geral e atrofia óptica <sup>(1)</sup>.

## **4.6) Exames laboratoriais**

Na presença de lesões, exames diretos podem ser realizados, enquanto os testes imunológicos podem ser realizados em fases sintomáticas e períodos de latência <sup>(4)</sup>

Os exames diretos são feitos por meio do exame em campo escuro ou pela pesquisa direta com material corado <sup>(4)</sup>.

Os testes imunológicos são divididos em duas classes, treponêmicos (detectam anticorpos específicos contra antígenos)

nos de *T. pallidum*) e não treponêmicos (detectam anticorpos anticardiolipina para antígenos do *T. pallidum*)<sup>(4)</sup>.

Normalmente, inicia-se a investigação por meio do teste treponêmico, que é o primeiro teste a ficar reagente<sup>(4)</sup>.

Os testes treponêmicos, são: teste rápido, ELISA e FTA-Abs. São importantes para o diagnóstico e podem permanecer reagentes por toda a vida, mesmo após a conclusão tratamento<sup>(4)</sup>.

Os testes não treponêmicos, são: VDRL, RPR, TRUST eUSR. São testes quantificáveis importantes para diagnóstico e monitoramento de resposta ao tratamento<sup>(4)</sup>.

Quadro 3 - Testes e condutas propedêuticas da sífilis.

Teste treponêmico (FTA-Abs)	Teste não treponêmico (VDRL)	Interpretação	Conduta
Reagente (+)	Reagente (+)	Diagnóstico de Sífilis	Tratar e monitorar
Reagente (+)	Não reagente (-)	Necessário realizar um terceiro teste para diagnosticar ou descartar sífilis	Coletar nova amostra e aguardar resultado
Não reagente (-)	Reagente (+)	Necessário realizar um terceiro teste para diagnosticar ou descartar sífilis	Coletar nova amostra e aguardar resultado
Não reagente (-)	Não reagente (-)	Ausência de infecção ou período de incubação	Em caso de suspeita, solicitar nova coleta em 30 dias e investigar outras causas

Fonte: Guia de vigilância em saúde, 5ª edição, adaptado pelos autores.



## 4.7) Diagnóstico diferencial

### 4.7.1) *Sífilis primária*

Cancroide, herpes genital, linfogranuloma venéreo, donovanose, câncer, leishmaniose tegumentar e trauma <sup>(5)</sup>.

### 4.7.2) *Sífilis secundária*

Farmacodermias, doenças exantemáticas não vesiculosas, hanseníase, colagenoses, entre outros <sup>(5)</sup>.

### 4.7.3) *Sífilis terciária*

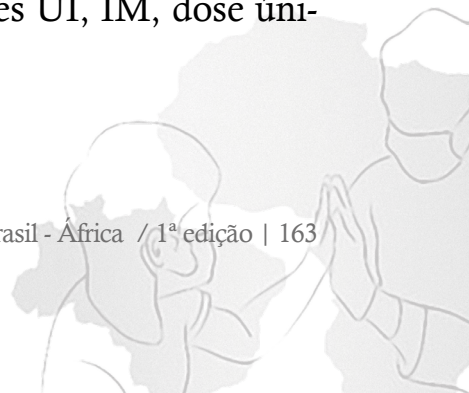
Tuberculose, leishmaniose tegumentar, esporotricose, aneurismas congênitos, tumor intracraniano, distúrbios psiquiátricos, entre outros.

## 4.8) Tratamento

Dividido em sífilis recente, sífilis tardia e neurosífilis <sup>(4)</sup>.

### 4.8.1) *Sífilis recente (primária, secundária e latente recente)*

Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo) <sup>(4)</sup>.



### **4.8.2) Sífilis tardia (latente tardia e terciária)**

Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, 1x/semana (1,2 milhão UI em cada glúteo) por 3 semanas. Dose total: 7,2 Milhões UI, IM <sup>(4)</sup>.

### **4.8.3) Neurosífilis**

Penicilina cristalina, 18-24 milhões UI/dia, IV, administrada em doses de 3-4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias <sup>(4)</sup>.

## **4.9) Profilaxia**

- Contribuir para que a pessoa minimize o risco de contaminação por uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) <sup>(5)</sup>;
- Informar a pessoa sobre a possibilidade de realizar prevenção combinada para IST/HIV/ hepatites virais <sup>(5)</sup>;
- Oferecer testagem para HIV, sífilis e hepatites B e C <sup>(5)</sup>;
- Oferecer vacinação para hepatite A e hepatite B; e para HPV <sup>(5)</sup>;
- Orientar sobre a necessidade de concluir o tratamento, independentemente do desaparecimento dos sintomas <sup>(5)</sup>;
- Agendar o retorno para seguimento e controle de cura <sup>(5)</sup>;
- Tratar, acompanhar e orientar parcerias sexuais <sup>(5)</sup>;
- Oferecer preservativos e orientar sobre a importância do seu uso em todas as relações sexuais <sup>(5)</sup>;
- Notificar e investigar o caso.

## Referências

1. TALHARI, Sinésio. **Sífilis**. In: FOCACCIA, Roberto; SICILIANO, Rinaldo Focaccia. Tratado de Infectologia. 6a edição. São Paulo: Atheneu, 2021. P. 1650-1658.
2. PINHEIRO, Y. T.; SILVA, R. A. R. DA. **Has the COVID-19 Pandemic Affected the Epidemiology of Syphilis in Brazil?** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics, 24 maio de 2022.
3. MERCURI, S. R. et al. **Syphilis**: a mini review of the history, epidemiology and focus on microbiota. The New Microbiologica, v. 45, n. 1, p. 28–34, 1 jan. 2022.
4. BRASIL. **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DE HIV, SÍFILIS E HEPATITES VIRAIS**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_hiv\\_sifilis\\_hepatites.2.ed.rev.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.2.ed.rev.pdf)>. Acesso em: 2 abr. 2023.
5. BRASIL. **GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE**. 5 edição revisada e atualizada. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_5ed\\_rev\\_atual.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf)>.



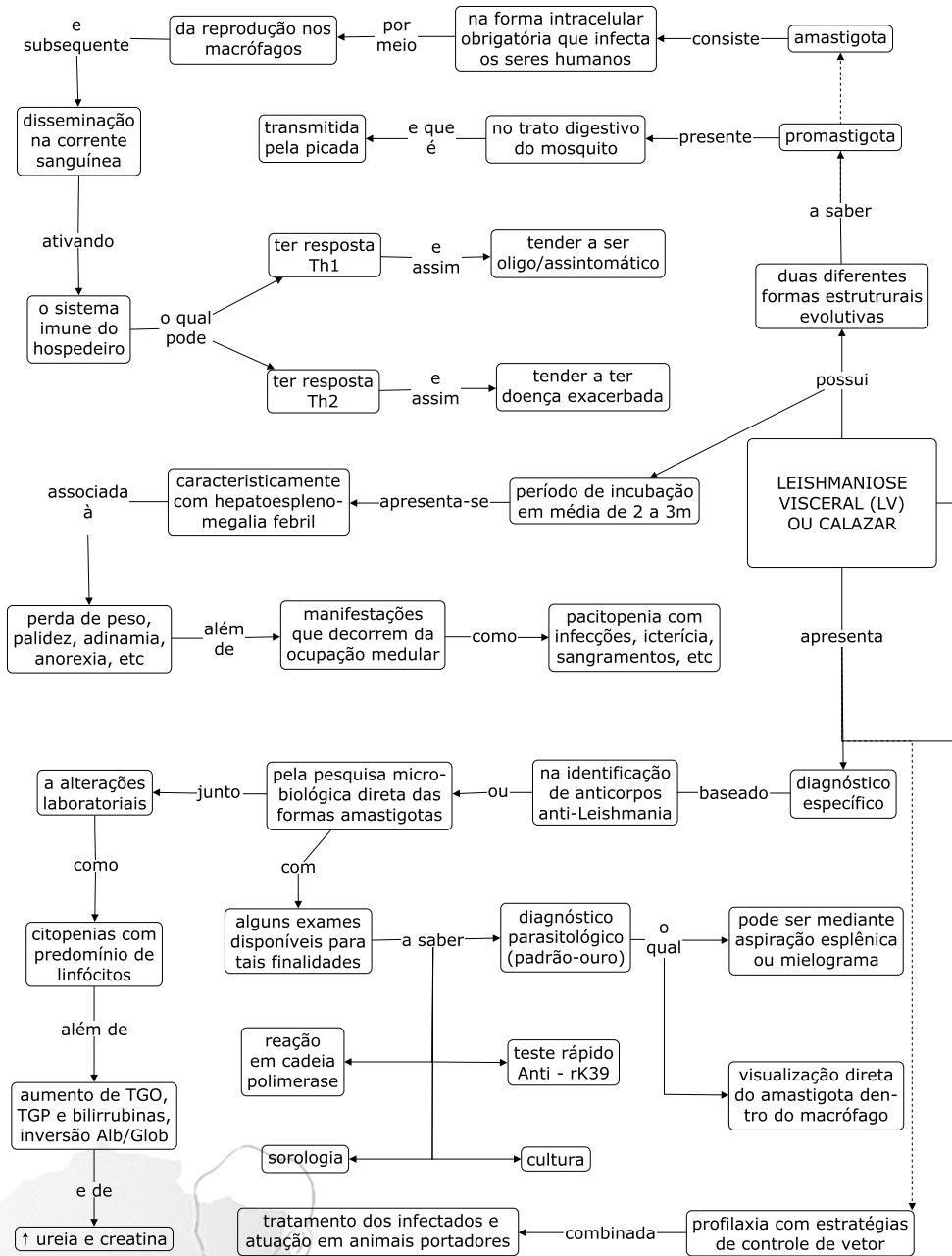


# **CAPÍTULO 5 – LEISHMANIOSE VISCERAL**

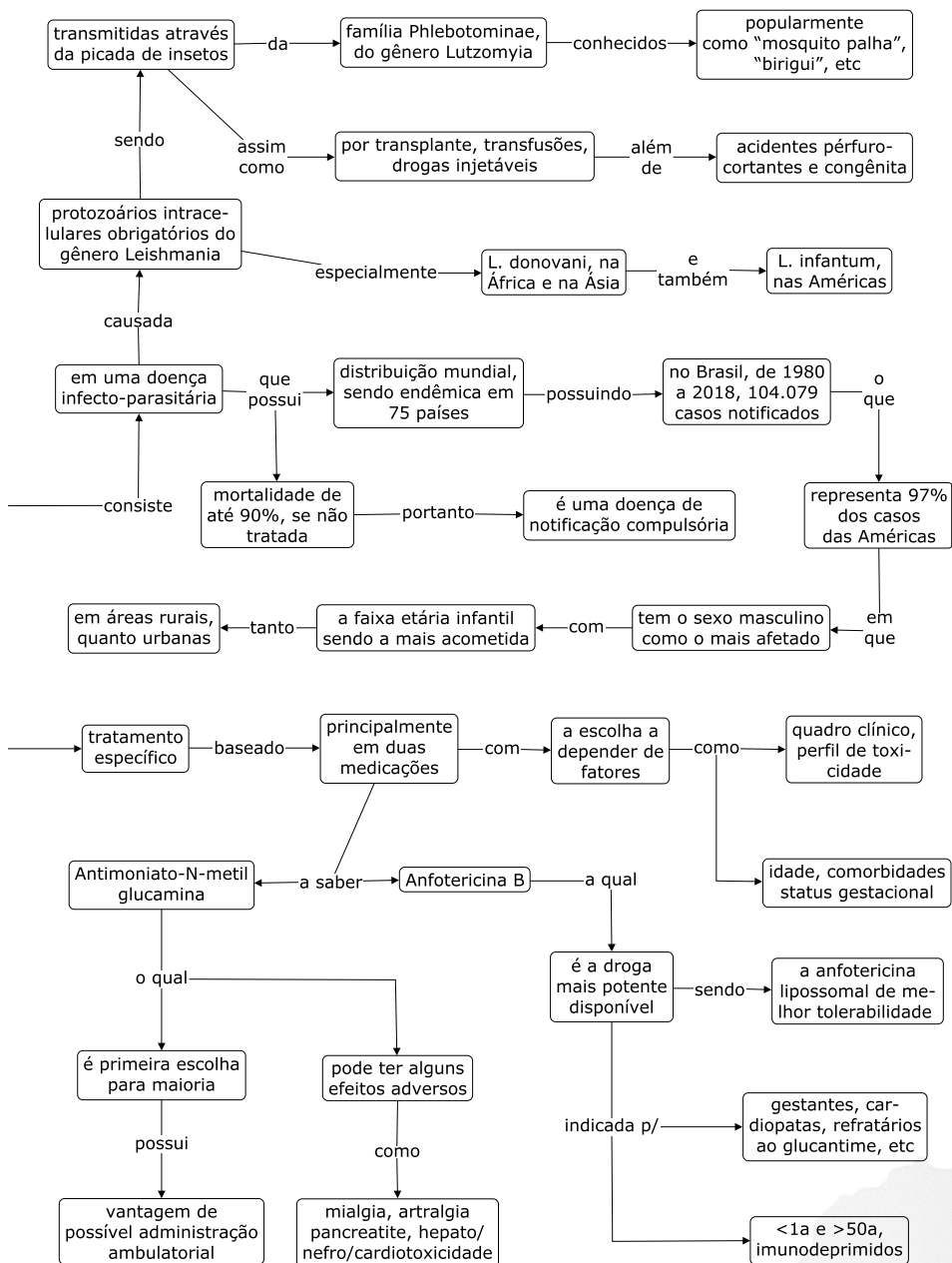
Alan Bessa Aguiar  
Manuella Mendonça da Silva  
Maria Clara Mendonça Rocha Barreira  
Diego Bastos Porto  
José de Ribamar Barroso Jucá Neto  
Melissa Soares Medeiros

# 1) Resumo

Figura 1 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).



## 2) Introdução

As leishmanioses são doenças infecto parasitárias causadas por protozoários intracelulares obrigatórios da família *Trypanosomatidae*, pertencentes ao gênero *Leishmania*. São transmitidas através da picada da fêmea de insetos da família *Phlebotominae*, do gênero *Lutzomyia* (espécies *Lutzomyia longipalpis* ou *Lutzomyia cruzi*), popularmente chamados de “mosquito palha”, “cangalhinha”, “birigui”, “asa-dura” ou “tatuquiras” <sup>(1, 2)</sup>. Esses mosquitos são mais ativos durante o crepúsculo e à noite. Outras formas de transmissão, consideradas raras, ocorrem por meio de uso de drogas intravenosas, transplante de órgãos, transfusão sanguínea, congênita e acidentes perfuro-cortantes <sup>(3)</sup>.

Dentre as apresentações clínicas das leishmanioses, cita-se a leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar ou febre dundun. Os principais agentes etiológicos são *L. donovani*, comum nas regiões da África e Ásia, afetando todas as faixas etárias, e *L. infantum*, principal espécie das Américas, a qual acomete mais crianças e imunossuprimidos.

O ciclo de transmissão depende das características antroppo ou zoonóticas, ou seja, aquelas relacionadas aos reservatórios do parasita. No Brasil, predomina a forma zoonótica, na qual o cão é considerado o principal reservatório. Ademais, as raposas e os marsupiais também são considerados importantes reservatórios nos ambientes silvestres – quando infectados e doentes, acabam por perder pelos e desenvolver lesões de pele, o que facilita o parasitismo da leishmania e consequente infecção de seres humanos. Em regiões da África, Bangladesh, Índia e Nepal, o ciclo antroponótico é a forma mais comum, com a transmissão de homem para homem, sem reservatório animal <sup>(3, 4)</sup>.

### 3) Epidemiologia

A Leishmaniose Visceral é considerada a forma mais grave das leishmanioses, com mortalidade de até 90%, caso não tratada. É uma doença com distribuição mundial, considerada endêmica em 75 países, sendo Brasil, Índia, Etiópia, Sudão, Sudão do Sul, Quênia e Somália aqueles com mais casos notificados <sup>(5, 6)</sup>.

No Brasil, de 1980 a 2018, foram notificados cerca de 104.079 casos autóctones de LV, representando 97% dos casos das Américas e 14% dos globais <sup>(5, 6)</sup>. É uma doença de notificação compulsória e todo caso suspeito deve ser investigado através do Sistema Nacional de Agravos de Notificação – SINAN.

Inicialmente, no Brasil, a Leishmaniose Visceral era uma doença de caráter rural, porém com as transformações ambientais geradas pelo processo migratório, a redução da densidade populacional na zona rural e a expansão das metrópoles, intensificou-se o processo de urbanização da doença <sup>(5, 6)</sup>.

O sexo masculino é o mais afetado, sendo a faixa etária infantil mais acometida. Essa ocorrência pode ser explicada por uma maior susceptibilidade do sistema imune das crianças, associado a fatores com desnutrição, situação socioeconômica, exposição ambiental, dentre outros

Em imunocomprometidos, como nos portadores de HIV, em uso de terapia imunossupressora e/ou pós transplantes, os parasitas da *Leishmania* podem perdurar por décadas, mesmo após a conclusão do tratamento. Por outro lado, em regiões da África Oriental, mais de 85% das lesões cutâneas características do calazar cicatrizam em cerca de 12 meses. Quando deixam sequelas, estas, em geral, são predominantemente estéticas – i.e.: cicatrizes, retrações, áreas de fibrose <sup>(5, 6)</sup>.

## 4) Fisiopatologia

A definição de comportamento dimórfico, característico das leishmanias, refere-se às diferentes formas estruturais que os protozoários irão adquirir, a depender da fase do ciclo da vida em que se encontram: a forma flagelada, encontrada no trato digestivo do vetor (mosquito), é denominada promastigota. A forma intracelular obrigatória e sem flagelo, responsável pela infecção no ser humano, amastigota <sup>(3)</sup>.

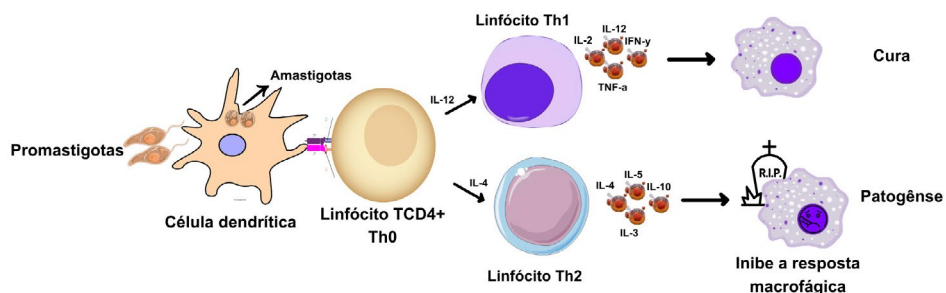
A infecção ocorre quando formas promastigotas são depositadas na pele do indivíduo após a picada do flebotomíneo infectado. Superada a barreira cutânea, ao adentrar o sistema circulatório, em seguida, ocorre ativação de mecanismos de imunidade celular, aumentando o influxo de células fagocitárias, principalmente macrófagos, que rapidamente englobam o promastigota. Neste momento, ocorre multiplicação e transformação do protozoário em formas sem flagelos – amastigotas. A progressão deste cenário acarreta morte celular macrofágica, sendo os protozoários liberados novamente na corrente sanguínea, possibilitando infecção de outras células, sobretudo, aquelas do sistema reticulo endotelial <sup>(3)</sup>.

Em geral, a resposta imune à doença envolve linfócitos TCD4+. A partir do estímulo da interleucina 12 (IL-12), a resposta celular será do tipo Th1, que irá produzir IL-2 e IFN- $\gamma$ , citocinas responsáveis por estimular citotoxicidade e ação macrofágica contra a leishmania. No entanto, caso a resposta seja predominantemente Th2, ocorre produção de IL-4, IL-5 e IL-13 que inibem macrófagos e propiciam exacerbações da doença <sup>(3,7)</sup>. Logo, pacientes assintomáticos ou com quadro clínico pouco exuberante tendem a ter predomínio de respostas Th1. Naqueles com maior resposta Th2, ou com fatores de risco (i.e.: uso de medicações imunossupressoras, infectados pelo vírus HIV, desnutridos e ex-

tremos de idade) há maior susceptibilidade a desenvolver doença clinicamente manifesta <sup>(3)</sup>. Ademais, é postulado que a leishmania parece modular esse padrão de resposta imune das células TCD4+ do indivíduo infectado, propiciando sua infecção.

A contaminação de mosquitos, por sua vez, ocorre eventualmente, através da picada de um indivíduo infectado. O sangue, contendo macrófagos com amastigotas é ingerido, e, no trato digestivo do mosquito, ocorre liberação dessas formas. Há reprodução por divisão binária e posterior diferenciação em promastigotas, os quais, posteriormente, ficam aderidas no esôfago e faringe do vetor. Após cerca de 72 horas, o ciclo do parasita se completa no inseto e se reinicia, agora no hospedeiro humano <sup>(3)</sup>.

Figura 2 - Infográfico da resposta imune celular na Leishmaniose.



Fonte: elaboração própria (2023).

## 5) Quadro clínico

As manifestações clínicas podem ser agudas ou crônicas. O período de incubação, em média, varia entre 2 e 3 meses, podendo ser mais curto, com cerca de 15 dias, e mais longo, em até 6 meses. A apresentação clínica característica da LV é de uma síndrome de hepatoesplenomegalia febril, caracterizada por febre alta e intermitente, associada a aumento de baço e de fígado, perda de peso e palidez cutâneo mucosa. Além disso, pode ser acompanhada de anorexia, adinamia, caquexia, diarreia, tosse e outras manifestações sistêmicas.

Por conta do tropismo das leishmanias pelo sistema retículo endotelial, ocorre ocupação da medula óssea. Há, ainda, um aumento do sequestro esplênico, com posterior destruição celular – estimulada pela presença de formas amastigotas no interior das células. Secundário a estes mecanismos, portanto, os pacientes podem cursar com pancitopenia (anemia, neutropenia e trombocitopenia) e, conseqüentemente, evoluir com maior susceptibilidade a infecções, dispnéia, icterícia, sangramentos. Os principais agentes etiológicos destas infecções são bactérias como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* <sup>(3)</sup>.

Além disso, a presença de leishmanias no fígado, acarreta lesão das células de Kupffer e hepatócitos, ocasionado diminuição de suas funções. Com a progressão deste cenário, os pacientes podem cursar com hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia, elevação das aminotransferases, icterícia, coagulopatia, acidose, dentre outros. Pode, ainda, haver acometimento cardiovascular e renal. Conclui-se, dessa forma, que a Leishmaniose Visceral apresenta elevada morbimortalidade sem o oportuno diagnóstico e adequado tratamento.

## 6) Diagnóstico

O diagnóstico específico da LV consiste na identificação de anticorpos anti- *Leishmania* por meio de exames sorológicos ou pela pesquisa microbiológica direta das formas amastigotas.

Os exames laboratoriais podem cursar com:

- Citopenias com predominância acentuada de células linfocitárias;
- Inversão da relação albumina/globulina;
- Aumento 2 a 3 vezes de TGO, TGP e bilirrubinas;
- Elevação discreta da ureia e da creatinina;
- Alterações hidroeletrolíticas e ácido-base, dentre outras.

Dentre os exames específicos, os principais métodos utilizados, suas características e achados esperados, estão citados no quadro abaixo <sup>(4)</sup>:

Quadro 1 - Métodos de diagnóstico de Leishmaniose Visceral.

Exame	Característica	Resultado esperado
Diagnóstico parasitológico	<ul style="list-style-type: none"><li>- Padrão ouro;</li><li>- Pode ser através aspiração esplênica (sensibilidade 90-95%) ou por mielograma (mais seguro e mais utilizado).</li></ul>	Visualização direta da forma amastigota dentro do macrófago infectado.
Teste rápido Anti - rK39 (imunocromatografia)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sensibilidade de 94 a 96% e especificidade de 98%;</li><li>- Alto valor preditivo positivo em paciente com quadro compatível;</li><li>- Baixa sensibilidade em imunodeprimidos;</li><li>- Pode permanecer positivo por muito tempo, ou seja, não serve para controle de cura ou investigação de recidiva.</li></ul>	Resultado positivo quando demonstra duas bandas (controle e teste) na fita do teste.

Sorologia (Imunofluorescência indireta)	- Sensibilidade elevada e especificidade variável, devido reação cruzada com doença de Chagas.	Títulos superiores a 1:80.
Reação em cadeia de Polimerase	- Mais utilizado em centros de pesquisa; - Sensibilidade em torno de 94 a 100%.	Detecção do DNA do parasita.
Cultura	- Amostras de mielograma colocadas em meio BAB (Blood Ágar Base) e mantidos em estufas em até 28 dias.	Detecção de formas promastigotas na alíquota.

Fonte: elaboração própria (2023).

## 7) Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial dessa protozoose é bastante amplo, principalmente devido a baixa especificidade de seus sintomas iniciais: febre, perda de peso, adinamia, tosse, dentre outros. Tal fato limita um diagnóstico iminentemente clínico, tornando necessária a realização de exames adicionais para a confirmação da patologia <sup>(8)</sup>.

A abordagem da LV como uma hepatoesplenomegalia febril de etiologia a esclarecer pode ser um interessante marco inicial da propedêutica diagnóstica. Algumas doenças podem ser elencadas nesse espectro como malária, brucelose, endocardite infecciosa, febre tifoide, esquistossomose e doença de Chagas em sua forma aguda. A abordagem do quadro como pancitopenia febril de etiologia a esclarecer também é uma opção propedêutica, ressaltando-se como diagnóstico diferencial linfomas, leucemias e outras neoplasias hematológicas como mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström. Além disso, uma abordagem baseada na esplenomegalia de grande monta associada a citopenias envolve patologias como tricoleucemia, doença de Gaucher, Fabry, síndrome de Felty e talassemia major <sup>(4)</sup>.

## 8) Tratamento

O tratamento da Leishmaniose visceral baseia-se no uso de dois medicamentos, a saber, antimônio pentavalente (antimoniato-N-metil glucamina) e Anfotericina B. A escolha dependerá do quadro clínico, devendo ser considerados o perfil de toxicidade de cada droga, além de idade, comorbidades, status gestacional, dentre outros <sup>(5, 8)</sup>.

### 8.1) Antimoniato-N-metil glucamina

Introduzida na década de 40, essa droga tem sido, desde então, uma das primeiras escolhas de tratamento para a maioria dos pacientes. Não possui um mecanismo de ação bem definido, mas sabe-se que há uma atividade de inibição da glicólise e da via de oxidação dos ácidos graxos nas formas evolutivas de amastigotas. Esse fármaco apresenta, ainda, a vantagem da possível administração ambulatorial, reduzindo, assim, os riscos inerentes a uma internação hospitalar.

Sua apresentação consiste em ampolas de 300 mg/mL, equivalentes a 405 mg (81 mg/mL) de antimônio pentavalente (Sb+5), tendo como dose 20 mg Sb+5/kg/dia, por via endovenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, com dose máxima de 3 ampolas por dia, durante 20-30 dias <sup>(6)</sup>.

No que se trata aos potenciais efeitos adversos, artralgia, mialgia, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, pancreatite e, principalmente, cardiotoxicidade – com alargamento do intervalo QT – são os que possuem maior destaque. Dessa forma, recomenda-se que sejam monitorizadas enzimas hepáticas, função renal, amilase e lipase, além da realização de eletrocardiogramas seriados. Ressalta-se também a precisão de notificação de reações adversas graves.

Em casos de recidiva da doença, deve-se repetir o tratamento, agora por um período mais prolongado (cerca de 40 dias), antes de classificar o caso como sendo refratário<sup>(5)</sup>.

## 8.2) Anfotericina B

A Anfotericina B constitui a droga mais potente disponível para o tratamento da Leishmaniose. Age no ergosterol da membrana do parasita inibindo o seu desenvolvimento, atuando tanto em formas amastigotas quanto promastigotas. Suas principais apresentações são o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal, as quais possuem eficácia semelhantes, denotando, porém, diferentes potenciais de efeitos adversos e toxicidade – sendo a apresentação lipossomal a de melhor tolerabilidade<sup>(4)</sup>.

A Anfotericina B lipossomal é droga de escolha para o tratamento de pacientes menores de 1 ano e maiores de 50 anos, gestantes, imunodeprimidos, com insuficiência renal, hepática e cardíaca, além daqueles que possuem refratariedade ao uso de antimoniato-N-metil glucamina<sup>(5,4)</sup>.

Sua apresentação consiste em ampolas com 50 mg de anfotericina B lipossomal liofilizada. A dose recomendada é de 3 mg/kg uma vez por dia, nos dias 1 ao 5 e dias 14 e 21, contados do início do tratamento, totalizando uma dose de 21mg/kg. É recomendado atentar ao tempo de infusão de 30 a 60 minutos. Em pacientes com diagnóstico de HIV/AIDS recomenda-se uma dose total cumulativa de 30mg/kg, (dividida em doses de 5mg/kg nos dias 1, 3, 5, 7, 9 e 11) associada a miltefosina. Quanto aos efeitos adversos, tem-se a toxicidade renal, distúrbios eletrolíticos, dor lombar e elevação da temperatura à infusão como sendo as principais. Assim, deve-se monitorar, além sinais vitais durante a infusão, função renal, potássio e magnésio séricos<sup>(5)</sup>.

Diversas outras drogas também são utilizadas no tratamento dessa protozoose, especialmente no continente africano. Um

exemplo são as pentamidinas. Contudo, além de sua eficácia ser inferior à dos medicamentos citados anteriormente, sua toxicidade é considerada de maior gravidade. A dose utilizada é de 4mg/kg/dia em dias alternados no total de 15 doses, não devendo ultrapassar a 2g como dose total <sup>(6)</sup>.

Além da terapia antimicrobiana direcionada ao patógeno causador da Leishmaniose Visceral, o paciente deve receber suporte clínico das possíveis disfunções orgânicas ou complicações de doença que possa vir a desenvolver – por exemplo, anemia severa, plaquetopenia com sangramento e infecção bacteriana secundárias. O manejo destes doentes, portanto, envolve transfusão sanguínea, antibioticoterapia, suporte nutricional, cardiovascular, respiratório, renal, etc <sup>(4)</sup>.

### **8.3) Eficácia terapêutica**

Os critérios de resposta terapêutica são iminentemente clínicos, com desaparecimento da febre nos primeiros dias, melhora do apetite e do estado geral, seguido de ascensão dos parâmetros hematológicos na segunda semana e de ganho de peso e involução da hepatoesplenomegalia, mesmo que essa última só regreda completamente após alguns meses. Ainda, o aparecimento de eosinofilia ao longo do tratamento é marcador de bom prognóstico. Uma evolução clínica favorável, dispensa o controle parasitológico. Transcorridos seis meses de progressão adequada, o paciente é considerado como curado. Por fim, se em até doze meses após o término do tratamento houver reaparecimento dos sintomas, será considerada recidiva <sup>(5,6)</sup>.

## **9) Profilaxia**

A redução da incidência da patologia envolve estratégias de controle de vetor, tratamento de indivíduos infectados e



atuação em animais portadores do protozoário. Com o intuito de evitar a transmissão, podem ser estimulados o uso de mosquiteiros e telas em portas e janelas, e de repelentes, além de evitar exposição em horários de atividade do vetor, como crepúsculo e noite. Além disso, uma adequada limpeza urbana, eliminação de resíduos sólidos, aplicação de inseticida, limpeza de quintais e terrenos podem reduzir a proliferação do vetor <sup>(5,6)</sup>.

Em relação aos reservatórios, existe uma vacina contra a Leishmaniose Visceral canina registrada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, porém não há certificação da evidência de vantagens e efetividade para o controle dos reservatórios. Desse modo, é essencial que os médicos-veterinários clínicos permaneçam atentos para a suspeição de infecção em cães, focando na prevenção, diagnóstico e controle da doença <sup>(5,6)</sup>.

## 10) Conclusão

A Leishmaniose Visceral é uma doença potencialmente grave, caso não seja diagnóstica e tratada oportunamente. Seu manejo envolve uma abordagem multidisciplinar, visando, tanto uma otimizada propedêutica de indivíduos infectados, quanto controle do vetor e redução de infectividade.

## Referências

1. COURA, José R. **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 2ª edição. Grupo GEN, 2013. E-book. ISBN 978-85-277-2275-9.
2. SAKIB, Burza; SIMON, L. Croft; MARLEEN, Boelaert. **Leishmaniasis**. *The Lancet*, v. 392, n. 10151, p. 951-970, 2018.

3. VAN GRIENSVEN, Johan; DIRO, Ermias. **Visceral leishmaniasis**. *Infectious Disease Clinics*, v. 26, n. 2, p. 309-322, 2012.

4. **Guia de Bolso Leishmaniose Visceral, Comissão Nacional de Saúde Pública Veterinária** – 1. ed., – Brasília - DF: CFMV, 2020.

5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade**. Brasília, DF, 2011. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose\\_visceral\\_reducao\\_letalidade.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceral_reducao_letalidade.pdf)>. Acesso em: 6 de abril de 2023.

6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília, DF, 2014. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_controle\\_leishmaniose\\_visceral\\_1edicao.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf)>. Acesso em: 6 de abril de 2023.

7. BACELLAR, Olívia; CARVALHO, Edgar M. **Imunopatogênese da leishmaniose visceral**. *Gazeta Médica da Bahia*, v. 74, n. 1, 2008.

8. LINDOSO, J. A. L.; GOTO, H. Leishmaniose visceral. In: Lopes AC organizator. **Tratado de clínica médica**. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2016.



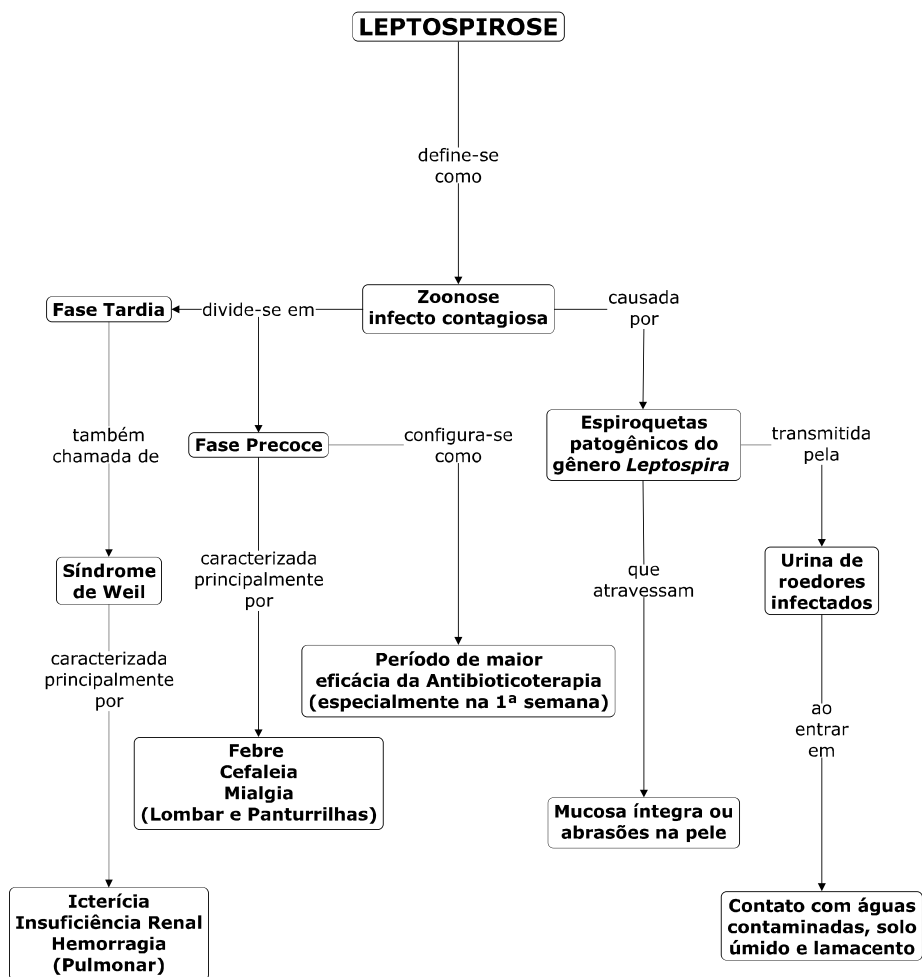


# CAPÍTULO 6 – LEPTOSPIROSE

Aline de Albuquerque Oliveira  
Arthur Lopes da Silva Gomes  
Natália Marinho Porto Lima  
Marcela Sobreira Kubrusly  
José de Ribamar Barroso Jucá Neto  
Melissa Soares Medeiros

# 1) Resumo

Figura 1 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).

## 2) Definição

A Leptospirose caracteriza-se como uma zoonose infecto contagiosa, causada por espiroquetas patogênicas do gênero *Leptospira*. Acomete seres humanos, animais domésticos e silvestres.

A leptospira pode atingir a circulação sanguínea através da pele ou da mucosa íntegra, mas principalmente por abrasões na pele. Se propaga por meio do contato direto ou indireto com a urina de hospedeiros infectados. O ser humano se contamina ao lidar com os animais infectados ou pelo contato com águas contaminadas, ao andar descalço no solo úmido e lamacento, nadar em lagoas ou pequenos rios. A água tem papel importante na transmissão das leptospiroses, já que a maior parte das contaminações ocorre através dela.

A doença se apresenta como infecção febril de progressão rápida, com uma ampla variação entre suas diversas formas, podendo ser inaparente e até mesmo possuir formas graves, com insuficiência renal aguda, meningite asséptica ou distúrbios hidroeletrolíticos.

## 3) Epidemiologia

A Leptospirose ocorre, em especial, em países em desenvolvimento, principalmente devido às más condições sanitárias que podem ser frequentes nessa região <sup>(1)</sup>. Tal fato se relaciona, também, com a maior concentração de ratos, principal animal reservatório das leptospiroses, nesses locais. Este animal é capaz de permanecer eliminando o microrganismo pela urina por toda sua vida, constituindo-se um portador universal e sua ocorrência no mundo inteiro faz a leptospirose não ter limites geográficos, sendo, portanto, de distribuição global <sup>(2)</sup>.

- No período de 2007 a 2016, no Brasil foram registrados 39.263 casos confirmados de leptospirose, com média anual de 3.926 casos, incidência de 1,02/100 mil habitantes e taxa de letalidade de 8,9% <sup>(3)</sup>.
- Em 2007, 6.490 Anos Potenciais de Vida, 4.617 Anos de Trabalho e R\$22.931.116,00 em salários foram perdidos no Brasil em decorrência da leptospirose, ultrapassando os valores para doenças crônicas de difícil controle como a AIDS e a hipertensão no mesmo ano <sup>(4)</sup>.

No Brasil a leptospirose é uma doença endêmica, tornando-se epidêmica em períodos chuvosos, principalmente em comunidades carentes, após enchentes e inundações nas capitais e nas regiões metropolitanas <sup>(4)</sup>. Por esse motivo, os indivíduos mais propensos à infecção são os que moram em favelas e assentamentos precários e/ou que trabalham em locais ou exercem atividades nas quais o contato com a urina do rato é possível, por exemplo: trabalhadores em limpeza e desentupimento de esgotos, garis, catadores de lixo, agricultores, veterinários, tratadores de animais, pescadores, magarefes, laboratoristas, militares e bombeiros <sup>(5)</sup>. Essas pessoas são marcadas pela pobreza, segregação racial e baixa escolaridade, justamente os dados mais subnotificados pelos órgãos públicos, fato que mantém essa parcela população em situação de vulnerabilidade à leptospirose e marginalizada em relação aos cuidados com a doença <sup>(1)</sup>.

Em todos os países ocorre uma variação sazonal na incidência da leptospirose. No Brasil, a incidência é maior no período de janeiro a abril e atinge com maior frequência os adultos jovens dos 10 aos 39 anos, que somam 70% dos casos, sendo ainda mais frequente entre os 20 e 29 anos, correspondendo a 28% dos casos. Todavia, não se mostra significativamente com maior predileção por determinado sexo, embora sejam observados mais casos em homens <sup>(5)</sup>.

## 4) Fisiopatologia

Antes de discorrer sobre a patogênese da leptospirose, falaremos, brevemente, dos reservatórios e modo de transmissão da doença. Chamamos de reservatórios os portadores da bactéria *Leptospira*, que incluem pequenas espécies de mamíferos, roedores selvagens (como ratos, ratazanas e ouriços) e animais domésticos (bovinos, suínos, cães e mais raramente cabras, ovelhas, cavalos e búfalos). O rato (*Rattus norvegicus*) é o maior reservatório de infecção para o ser humano <sup>(6)</sup>.

O ciclo da vida da *Leptospira* inclui sua excreção, através da urina de um animal infetado, sua sobrevivência no meio ambiente, a aquisição por um novo hospedeiro, através de uma porta de entrada, e a disseminação da bactéria por via hematogênica, até os capilares glomerulares ou peritubulares renais, permitindo, novamente, a excreção para o meio ambiente <sup>(7)</sup>.

O homem é considerado um hospedeiro acidental e terminal da leptospira e a infecção pode resultar da exposição, direta ou indireta, à urina ou ao sangue de animais infectados, ou, ainda, do contato (ou ingestão) de água, solo, vegetação ou alimentos contaminados, especialmente quando ocorre imersão da pele ou mucosas em água por longo tempo, uma vez que a *Leptospira interrogans* sobrevive em meio úmido ou aquoso <sup>(8)</sup>. A prevalência da leptospirose em homens jovens está relacionada às exposições ocupacionais.

A transmissão inter-humana, por ser muito rara, tem pouca relevância epidemiológica <sup>(7)</sup>.

O período de incubação é muito variável, durando, em média, sete a doze dias, embora estejam descritos períodos de três dias ou de um mês completo <sup>(9)</sup>. Após atravessar a barreira mucosa e as células endoteliais, a leptospira sofre disseminação hematogênica, apresentando preferên-

cia por determinados órgãos, como fígado, rins, coração e músculo esquelético <sup>(7)</sup>.

Dentre os mecanismos de defesa contra a leptospirose, a imunidade humoral representa a primeira linha, parecendo ter papel efetivo através do TNF-alfa 12. Ocorre ação do sistema complemento e remoção por macrófagos. A multiplicação bacteriana é dificultada nos primeiros dias pela replicação de IgM, seguida, posteriormente, por elevação de IgG, responsável pela imunidade protetora.

A fase sintomática da leptospirose tem apresentação bifásica: fase leptospirêmica e fase imunogênica. Na primeira, que dura, em média, uma semana, existe disseminação hematogênica com multiplicação da *Leptospira* em vários órgãos. A produção de IgM antileptospira encerra a fase leptospirêmica, que costuma ser anictérica e indolente <sup>(7)</sup>. Pela inespecificidade dos sintomas nessa fase, pode ser confundida com outras síndromes febris agudas (causadas por vírus respiratórios ou arboviroses, por exemplo). A fase imunogênica costuma acontecer após um período assintomático de três a quatro dias <sup>(10)</sup>, e envolve a produção dos anticorpos, com consequente opsonização e eliminação das bactérias da circulação sanguínea <sup>(7)</sup>. Todavia, uveíte, meningites e danos renais acontecem nessa fase, em razão do difícil acesso dos anticorpos a esses locais. Pode ocorrer febre de curta duração e comprometimento do SNC <sup>(10)</sup>.

O TLR (receptor Toll-Like) 4 tem um papel central na patogênese da leptospirose, uma vez que, ao contrário do que ocorre com outras bactérias gram negativas, ele não reconhece o lipopolissacarídeo (LPS), principal antígeno da *Leptospira*, que apresenta resíduo fosfato metilado único, ausente nos outros lípidios. Ao contrário dos humanos, o TLR4 do rato reconhece o LPS da *Leptospira*, dessa forma, seu sistema imune inato está adaptado à infecção, sendo o reservatório natural <sup>(11)</sup>.

A patogênese é iniciada quando a movimentação ativa e helicoidal da bactéria, associada à produção de hialuronidase, facilita a difusão pelo tecido conjuntivo, atingindo os compartimentos corporais (como líquido e humor aquoso). A lesão direta ao endotélio vascular por toxinas da bactéria, somada à adesão da *Leptospira* às membranas celulares, causa extravasamento de líquido para o terceiro espaço, fenômenos hemorrágicos, vasculite de pequenos vasos, necrose e infiltração linfocitária. A icterícia com tonalidade rubínica, característica da doença, deve-se à combinação da injúria vascular com a impregnação biliar amarela dos tecidos <sup>(7)</sup>.

A produção de endotoxinas e hemolisinas, responsáveis pela anemia hemolítica na fase ictérica da doença (síndrome de Weil), ocorre paralelamente à produção de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF-alfa. Nos rins, os TLR2 reconhecem LPS patogênicos, com indução da produção e atividade de óxido nítrico sintase, resultando em produção excessiva de NO (óxido nítrico), que contribui para a disfunção renal, uma vez que o NO inibe mecanismos de co-transporte e reabsorção de sódio e potássio no néfron. Na falência de órgãos, acontece uma “tempestade de citocinas”, com produção elevada de IL-6, IL-10 e TNF-alfa <sup>(12, 13)</sup>.

Com relação ao fígado, são observados sinais de colestase, alterações morfológicas predominantes na região centrolobular, com discretos sinais inflamatórios, hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer, sem necrose. Ocorre disfunção na excreção biliar, com leve aumento das aminotransferases. Nos rins, pode haver nefrite intersticial, caracterizada por edema e infiltração de linfócitos e, ocasionalmente, neutrófilos e/ou necrose tubular, achados estes, todavia, desproporcionalmente inferiores à disfuncionalidade renal. A isquemia renal em razão da hipovolemia parece ser importante fator para a lesão. A disfunção tubular, predominantemente proximal, eleva a fração excretora de sódio e potássio, ex-

plicando a frequente apresentação aguda não oligúrica e não hipercalemica <sup>(7,14)</sup>.

Uma vez que a disfunção renal passou a ter seus efeitos deletérios amenizados pela diálise, a disfunção pulmonar passou a ser a principal causa de óbito na síndrome de Weil. Ocorre inflamação capilar difusa e extravasamento de sangue e líquidos para os alvéolos, com infiltrados hemorrágicos pulmonares, que podem causar hemoptise e/ou insuficiência respiratória.

A insuficiência cardíaca está correlacionada à miocardite mononuclear e pode ser, eventualmente, a causa de óbito. Outro achado muito frequente na leptospirose é a miosite, que está associada à necrose hialina focal, com miócitos vacuolados e infiltrado mononuclear <sup>(7, 14)</sup>.

## 5) Quadro clínico

As manifestações clínicas da leptospirose são bastante diversificadas, sendo, portanto, diagnóstico diferencial de diversas outras doenças infecciosas, como Dengue, HIV agudo, mononucleose infecciosa e outras viroses <sup>(15)</sup>.

Dentre as manifestações inespecíficas que um quadro clássico dessa doença pode exibir, temos: febre, calafrios, cefaleia, anorexia, náuseas, vômitos, prostração, mialgia intensa e sufusão conjuntival. Esta última quando associado à cor amarela do olho pela icterícia é classificada como um dos sintomas mais patognomônicos, assim como a mialgia intensa quando localizada na região da panturrilha <sup>(16)</sup>.

Após o período de 7 a 14 dias do momento em que o paciente entrou em contato com a bactéria, os indivíduos infectados, em geral, costumam relatar quadro clínico de febre, além da presença de sintomatologia branda, como calafrios,

cefaleia intensa e mialgia, determinando, assim, a fase septicêmica, a qual tende a regredir depois de 5 a 7 dias. Ao final dessa fase, se é capaz de detectar anticorpos específicos anti-Lepstospira no organismo <sup>(9)</sup>.

Em seguida, o paciente entra na fase imune, em que há o retorno da febre, em associação com o aparecimento de icterícia e de complicações graves <sup>(17)</sup>. Este modelo bifásico da doença é frequentemente observado na forma anictérica <sup>(6)</sup>.

No entanto, o padrão de evolução pode variar com relato de aparecimento de sintomas pulmonares, insuficiência renal aguda e icterícia nos primeiros dias de doença <sup>(18)</sup>.

Nesse contexto, a síndrome ou tríade de Weil (icterícia, insuficiência renal aguda e diátese hemorrágica), a qual apresenta taxa de mortalidade de 5% a 20%, e a forma grave de envolvimento pulmonar, cuja taxa de letalidade é acima de 50%, são as principais e mais comuns formas graves da leptospirose, as quais, constantemente, aparecem de forma súbita <sup>(3)</sup>.

## **5.1) Forma Anictérica**

### ***5.1.1) Fase de leptospirosemia***

O quadro clínico se inicia de maneira abrupta depois do período de incubação com sintoma de febre alta e remitte em associação com calafrios, cefaleia intensa e mialgia, sendo a panturrilha, o principal grupo muscular acometido <sup>(3)</sup>. No entanto, outros músculos, como os paravertebrais e abdominais também podem ser afetados, configurando estado de palpação dolorosa no exame físico <sup>(15)</sup>. Anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, prostração e, eventualmente, transtornos mentais, dores articulares e injeção conjuntival são características alegadas pelos pacientes <sup>(17)</sup>.

Nesse contexto, dilatação tóxica não obstrutiva da vesícula biliar, hemorragias subperitoniais, hepatomegalia, esplenomegalia e, mais raramente, pancreatite são exemplos de possíveis complicações gastrointestinais <sup>(11)</sup>.

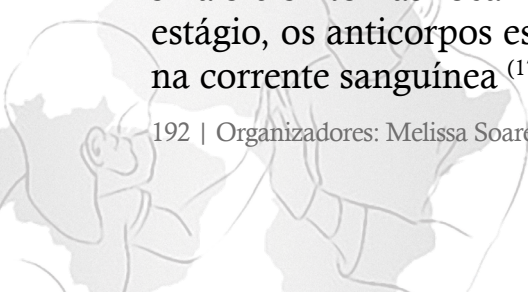
Ademais, tosse seca ou produtiva, com ou sem escarros hemoptoicos são sintomas respiratórios vistos geralmente vistos. Podemos encontrar, também, relatos de hemoptise franca, dor torácica, desconforto respiratório com cianose, atrito pleural e ausculta pulmonar compatível com consolidação <sup>(17)</sup>. Derrames pleurais pequenos são pouco relacionados à essa doença. Por outro lado, lesões compatíveis com pneumonite intersticial hemorrágica, com infiltrados localizados ou difusos ocorrem constantemente, podendo cursar com insuficiência respiratória aguda, hemoptise maciça e óbito <sup>(15)</sup>.

Nessa fase, os achados cutâneos são variados e incluem exantemas maculares, meculopapulares, eritematosos, petequiais, hemorrágicos ou urticariformes, tendo esta última a possibilidade de ocorrer de modo transitório, mesmo após a resolução dos sintomas <sup>(6)</sup>.

Na leptospirose anictérica, podemos, raramente, visualizar características, como faringite, adenopatia cervical, parodite, orquite, epididimite e prostatite <sup>(18)</sup>.

### **5.1.2) Fase imune**

Depois do período de redução da febre e dos sintomas, pode haver uma fase imunológica subsequente <sup>(6)</sup>. Neste momento, é possível que ocorra uma recorrência da febre, porém com menor intensidade, bem como o aparecimento de sinais e sintomas localizados em diversos órgãos <sup>(11)</sup>. Neste estágio, os anticorpos específicos começam a ser detectados na corrente sanguínea <sup>(17)</sup>.



Durante esta etapa da doença, cefaleia intensa, vômitos e sinais de irritação meníngea são características clínicas predominantes, sendo estes sintomas semelhantes com aqueles que aparecem nas meningites virais, surgindo, sobretudo, na segunda semana da doença e se estendendo, na maioria das vezes, entre 1 a 3 semanas depois <sup>(15)</sup>. Encefalite, paralisias focais, espasticidade, nistagmo, convulsões, distúrbios visuais de origem central, neurite periférica, paralisia de nervos cranianos, radiculite, hemorragia cerebral ou meníngea, síndrome de Guillain-Barré e mielite são outros exemplos de manifestações neurológicas que podem acontecer <sup>(6)</sup>.

Na fase imunológica, há outro evento clínico relevante que se relaciona com a saúde ocular <sup>(15)</sup>. Esse evento é conhecido como uveíte, e pode ocorrer entre a terceira semana e um ano após a remissão dos sintomas, com duração média variando entre quatro e oito meses <sup>(17)</sup>. A condição é identificada por meio de sintomas clínicos como inflamação da íris, inflamação do corpo ciliar e, em casos raros, inflamação da coroide, e pode afetar um ou ambos os olhos <sup>(18)</sup>. Essa patologia geralmente se resolve de forma espontânea e pode apresentar episódios recorrentes, mas, raramente, tem a chance de evoluir para uma condição crônica, culminando em perda total da visão <sup>(3)</sup>.

É importante ressaltar ainda que neste período é comum haver leptospirúria, que pode durar de seis semanas a três meses, embora a leptospira seja raramente detectada no sangue periférico na fase imunológica <sup>(17)</sup>.

## **5.2) Forma Ictérica ou Síndrome de Weil**

Para descrever a grave disfunção hepática caracterizada pela icterícia como principal sinal, acompanhada de disfun-

ção renal, hemorragias, alterações cardíacas, pulmonares e da consciência, com elevada taxa de mortalidade, utiliza-se o termo “Síndrome de Weil” <sup>(6)</sup>. Essa é a forma clínica mais prevalente da patologia em nosso meio, estando a icterícia presente em cerca de 82% dos pacientes hospitalizados <sup>(3)</sup>.

Na leptospirose ictérica, a evolução da doença não apresenta a característica bifásica, fase de leptospirosemia e fase imune, observada na forma anictérica <sup>(15)</sup>. Além disso, a febre persiste sem diminuição entre as fases <sup>(17)</sup>. Os sintomas descritos anteriormente são mais intensos e duradouros nesta forma clínica <sup>(19,20)</sup>.

Na síndrome de Weil, a icterícia é o principal sintoma e costuma surgir entre três e sete dias após o início da doença <sup>(18)</sup>. Tal característica apresenta início súbito, com uma coloração amarelo-avermelhada, o que pode conferir ao paciente um aspecto de icterícia rubínica <sup>(20)</sup>. Contudo, vale ressaltar que nem todos os pacientes apresentam essa manifestação <sup>(15)</sup>.

A icterícia é bastante intensa e, com frequência, os níveis de bilirrubina no soro sanguíneo ultrapassam os 15 mg/dL, podendo chegar a níveis tão elevados quanto 60 mg/dL ou mais, com proeminência das bilirrubinas diretas <sup>(15)</sup>. Nessa situação, o paciente tende a apresentar colúria, embora a acolia fecal não seja um achado comum, mesmo em casos de icterícia intensa <sup>(9)</sup>.

Há hepatomegalia em 70% dos casos <sup>(16)</sup>. Apesar da disfunção hepática não ser uma causa predominante de mortalidade, a sua presença está correlacionada a uma maior taxa de óbitos <sup>(17)</sup>. A ausência de icterícia sinaliza menor índice de mortalidade <sup>(18)</sup>. Além disso, é importante salientar que a insuficiência renal, os fenômenos hemorrágicos e as complicações cardiovasculares são mais comuns em pacientes que apresentam a forma ictérica <sup>(19)</sup>.

O acometimento renal na leptospirose é uma ocorrência comum nesta variante da enfermidade, embora possa ocorrer

mais raramente na forma anictérica <sup>(16)</sup>. Essa condição é definida pela elevação dos níveis de ureia e creatinina, além de um aumento na fração de excreção de sódio, juntamente com variações observadas no exame de urina de rotina, tais como leucocitúria, hematúria, proteinúria e cristalúria <sup>(17)</sup>. Nesse contexto, a insuficiência renal pode se manifestar como oligúria ou anúria, sinalizando pior prognóstico, e não oligúrica <sup>(19)</sup>.

É relevante destacar que a insuficiência renal aguda (IRA) na leptospirose tem correlação com distúrbios hemodinâmicos, como a desidratação extrema ou a hipotensão, que se não tratados de forma adequada podem agravar o quadro renal e levar a uma necrose tubular aguda grave <sup>(9)</sup>. Observa-se ainda que as alterações no equilíbrio ácido-base são geralmente sutis, sendo a alcalose respiratória compensada ou descompensada a mais comum, enquanto a acidose metabólica é mais prevalente nos casos com oligúria <sup>(16)</sup>. Ademais, os níveis de potássio são geralmente normais ou até reduzidos, podendo ser justificada pela presença de uma alta taxa de excreção de potássio, que se coaduna com a fração de excreção de sódio detectada nos indivíduos afetados <sup>(18)</sup>.

Por um longo período, a insuficiência renal aguda (IRA) foi a principal o motivo de morte relacionada à leptospirose <sup>(17)</sup>. Contudo, a introdução de métodos dialíticos revolucionou o manejo clínico dessa enfermidade, fazendo com que complicações cardíacas e hemorrágicas sejam atualmente os fatores determinantes que propiciam o desfecho fatal <sup>(19)</sup>.

A leptospirose é uma doença infecciosa que pode afetar o coração de diversas maneiras, sendo a síndrome de Weil a forma clínica em que os sintomas cardíacos apresentam maior ênfase, especialmente em razão da miocardite <sup>(18)</sup>. Embora seja possível ocorrerem complicações graves, como colapso cardiocirculatório e insuficiência cardíaca, estas são menos comuns do que as alterações eletrocardiográficas e do ritmo cardíaco <sup>(18)</sup>.

É possível identificar modificações na repolarização ventricular, bloqueios na condução elétrica entre as câmaras do coração, arritmias no nó atrioventricular, bloqueios em uma das ramificações do feixe de His, sobrecargas nas câmaras ventriculares e/ou atriais <sup>(21)</sup>. Do ponto de vista clínico, é comum observar uma redução na intensidade dos sons cardíacos e ausculta compatível com fibrilação atrial <sup>(16)</sup>. Essas alterações podem se intensificar devido a alterações metabólicas, principalmente a hipopotassemia, e estima-se que aproximadamente um terço dos pacientes manifestem sintomas cardiovasculares associados a essas condições, como miocardites, acompanhada ou não de choque e arritmias agravadas por distúrbios hidroeletrólíticos <sup>(15)</sup>.

São comuns também os fenômenos hemorrágicos na síndrome de Weil, em razão, principalmente, das lesões vasculares <sup>(18)</sup>. É importante destacar que aproximadamente 43% dos pacientes apresentam algum tipo de sangramento em tecidos cutâneos ou mucosas, como petéquias e equimoses <sup>(15)</sup>. Ademais, as hemorragias pulmonares podem variar significativamente, desde pequenas quantidades de sangue no escarro até casos mais graves de hemorragia pulmonar maciça <sup>(17)</sup>. Nesse contexto, ainda há a possibilidade de ocorrer sangramentos no trato gastrointestinal que se manifestam como hematêmese, melena ou enterorragia, cuja gravidade pode variar <sup>(19)</sup>. Tanto a hemorragia pulmonar quanto a hemorragia gastrointestinal são os principais fatores que levam à morte dos pacientes <sup>(18)</sup>.

É fundamental ainda enfatizar a pneumonite intersticial hemorrágica, a qual pode ser prontamente evidenciada por meio de exame radiológico que aponte para a presença de infiltrado pulmonar difuso ou localizado, manifestando-se na maioria das vezes como insuficiência respiratória <sup>(17)</sup>.

Por fim, os sintomas começam a melhorar a partir da terceira ou quarta semana da enfermidade, podendo perdurar por um período de 30 dias ou mais <sup>(15)</sup>.

## 6) Exames laboratoriais

O diagnóstico da leptospirose nos estágios iniciais é predominantemente clínico e, portanto, exige um alto índice de suspeição por parte do profissional de saúde, juntamente com informações detalhadas sobre a epidemiologia da doença no paciente <sup>(21)</sup>. Devido à natureza inespecífica dos sintomas clínicos, a confirmação laboratorial da presença da bactéria é fundamental para o diagnóstico definitivo da doença <sup>(20)</sup>. Sem a identificação precisa da bactéria, o diagnóstico da leptospirose pode ser difícil e resultar em tratamentos inadequados <sup>(15)</sup>.

### 6.1) Fase Precoce

É caracterizada pela instalação abrupta de febre, comumente acompanhada de cefaléia e mialgia <sup>(17)</sup>.

O diagnóstico é feito a partir de:

#### *6.1.1) Detecção direta do organismo através de microscopia*

A identificação direta da *Leptospira* por meio de microscopia é possível apenas por meio de um método chamado campo escuro, que requer a impregnação da bactéria com prata <sup>(19)</sup>. No entanto, esse método é conhecido por apresentar baixa sensibilidade e baixa especificidade, o que pode levar a resultados imprecisos, com um diagnóstico equivocado da doença <sup>(17,22)</sup>.

### **6.1.2) Hemocultura e cultura do LCR**

Para o cultivo da *Leptospira*, é necessário o uso de meios de cultura específicos, como o meio Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris, pois trata-se de um microrganismo que cresce lentamente e é bastante exigente em relação às condições de cultivo <sup>(18)</sup>. Sem os meios de cultura adequados, pode ser difícil obter um crescimento adequado da *Leptospira* e, portanto, dificultar o seu diagnóstico e tratamento <sup>(17)</sup>.

### **6.1.3) PCR**

A detecção da bactéria por meio desta técnica é mais eficaz nos primeiros oito dias de febre, antes da eliminação da bactéria <sup>(9)</sup>. No entanto, é importante ressaltar que essa técnica não é capaz de identificar sorovares específicos, o que pode não ser essencial no contexto clínico, mas pode ser útil em termos epidemiológicos <sup>(17)</sup>.

Embora a técnica de PCR seja considerada mais sensível que os meios de cultura tradicionais, é válido destacar que pode haver uma menor detecção de casos em comparação com o teste de aglutinação microscópica (MAT), que é uma técnica amplamente utilizada para o diagnóstico da leptospirose <sup>(18)</sup>.

## **6.2) Fase tardia**

Período que cursa com ou sem icterícia, podendo acometer vários sistemas e apresentar, dependendo do grau de acometimento, as seguintes repercussões: insuficiência renal aguda, acometimento pulmonar desde tosse até hemorragia

alveolar (maior causa de óbito em nosso meio), manifestações gastrointestinais, meningite e outras manifestações neurológicas, miocardite, entre outras <sup>(15)</sup>.

Neste estágio, a doença é a diagnosticada por:

### **6.2.1) Urocultura**

Este método é extremamente simples de executar <sup>(17)</sup>. No entanto, é importante ressaltar que a excreção de *Leptospira* pela urina é um processo bastante inconsistente, podendo levar várias semanas para ser detectada <sup>(9)</sup>.

### **6.2.2) MAT**

Este é um teste de aglutinação que avalia a capacidade do soro do paciente de aglutinar diferentes sorovares de *Leptospira*. Portanto, para a detecção da soroconversão da infecção, é necessário coletar duas amostras, com intervalo de tempo variável dependendo dos sintomas <sup>(15)</sup>. Em casos com sintomas típicos, é possível detectar os anticorpos em um período de 3 a 5 dias <sup>(17)</sup>. Já em casos com data de início da infecção desconhecida, o período recomendado para a coleta das amostras é entre 10 e 14 dias <sup>(9)</sup>. Para confirmar o diagnóstico, é necessário que o título de anticorpos aumente em pelo menos quatro vezes entre as duas amostras, independentemente do intervalo de tempo <sup>(18)</sup>. É importante destacar que o teste MAT é altamente específico, porém sua realização é considerada complexa devido à necessidade de utilização de antígenos vivos, além de requerer profissionais experientes e treinados <sup>(17)</sup>.

### 6.2.3) Elisa

O uso de imunoenaios enzimáticos para a detecção dos anticorpos IgM e IgG apresenta elevada sensibilidade e especificidade <sup>(9)</sup>. No entanto, é importante destacar que durante a fase aguda inicial da infecção, a sensibilidade desse método pode ser reduzida <sup>(15)</sup>.

Para diagnosticar precocemente a Leptospirose por meio de testes sorológicos, geralmente, é necessário coletar uma segunda amostra de sangue para confirmar o resultado <sup>(19)</sup>.

## 7) Diagnóstico diferencial

Estão sublinhadas características que podem auxiliar na diferenciação da Leptospirose com a clínica apresentada pelas doenças.

### 7.1) Fase precoce

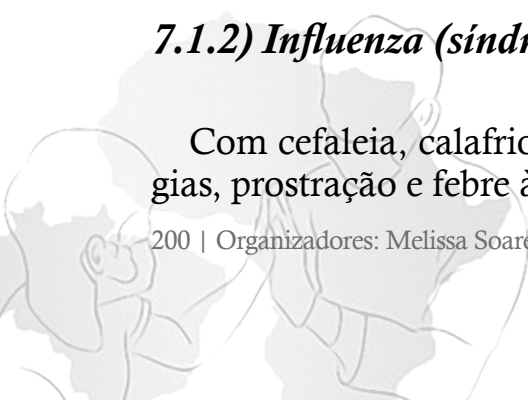
Sintomatologia prodrômica da fase imune.

#### 7.1.1) *Dengue*

De início abrupto e com duração de dois a sete dias, associada a cefaleia, astenia, mialgia, artralgia e dor retro-orbitária, além de exantema, que predominantemente é do tipo maculopapular <sup>(17)</sup>.

#### 7.1.2) *Influenza (síndrome gripal)*

Com cefaleia, calafrios, dor de garganta, tosse seca, mialgias, prostração e febre às vezes elevada, que recorre nas pri-



meiras 72 a 96 horas e pode estar acompanhada de hiperemia conjuntival e coriza <sup>(2)</sup>.

### ***7.1.3) Malária***

Febre a cada dois dias (terçã), acompanhados por cefaleia, mialgia, náuseas e vômitos <sup>(17)</sup>.

### ***7.1.4) Febre Amarela (período virêmico)***

Início súbito e sintomas inespecíficos, como febre, calafrios, cefaleia, lombalgia, mialgias generalizadas, prostração, náuseas e vômitos <sup>(17)</sup>.

### ***7.1.5) Doença de Chagas Aguda***

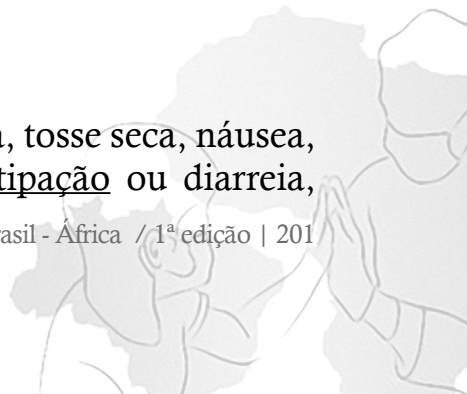
Febre constante com picos vespertinos ocasionais, podendo persistir por até 12 semanas, prostração, diarreia, vômitos, inapetência, cefaleia, mialgias, linfonodomegalias (aumento de linfonodos). Pode estar associada a exantema cutâneo de localização variável, com ou sem prurido e de aparecimento fugaz <sup>(17)</sup>.

### ***7.1.6) Toxoplasmose***

Linfadenopatia localizada, em geral envolvendo os nódulos linfáticos cervicais posteriores, acompanhado por febre e podendo cursar com retinocoroidite <sup>(17)</sup>.

### ***7.1.7) Febre Tifoide***

Febre alta prolongada, fadiga, cefaleia, tosse seca, náusea, perda de apetite, dor abdominal, constipação ou diarreia,



dissociação pulso-temperatura, hepatoesplenomegalia e roséola tífica (rara) <sup>(17)</sup>.

## 7.2) Fase tardia

Que se desenvolve após a fase imune, com possíveis manifestações ictero hemorrágicas, insuficiência renal, pneumonite, distúrbios hidroeletrólíticos.

### 7.2.1) *Hepatites Virais Agudas*

Anorexia, náuseas, vômitos, diarreia ou, raramente, constipação, febre baixa, cefaleia, mal estar, astenia e fadiga, aversão ao paladar e/ou ao olfato, mialgia, fotofobia, desconforto no hipocôndrio direito, urticária, artralgia ou artrite, e exantema papular ou maculopapular. Posteriormente, evolui com icterícia e diminuição dos sintomas prodrômicos, além de hepatomegalia dolorosa <sup>(17)</sup>.

### 7.2.2) *Hantavirose*

Febre, mialgias, lombalgia, dor abdominal, astenia, cefaleia intensa e sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia, dura cerca de 1 a 6 dias, podendo se prolongar até 15 dias. Pode evoluir para fase cardiopulmonar, que se inicia com tosse seca associada a taquicardia, taquidispneia e hipoxemia. Esses sintomas podem progredir rapidamente para edema pulmonar não cardiogênico, hipotensão arterial e colapso circulatório <sup>(17)</sup>.

### **7.2.3) Febre Amarela (período toxêmico)**

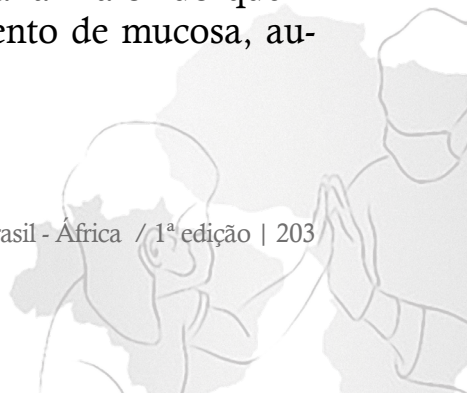
Apresenta-se com febre, diarreia e vômitos (ambos possuem aspecto de borra de café), insuficiência hepatorenal caracterizada por icterícia, prostração intensa, oligúria, anúria e albuminúria. Ademais, podem aparecer manifestações hemorrágicas: gengivorragias, epistaxe, otorragia, hematêmese, melena, hematúria, sangramentos em locais de punção venosa e prostração intensa. Pulso torna-se mais lento, apesar da temperatura elevada e há comprometimento do sensorio, com obnubilação mental e torpor, podendo evoluir para coma e morte <sup>(17)</sup>.

### **7.2.4) Malária grave**

Dor abdominal intensa, icterícia, mucosas muito hipocradas, oligúria, vômitos persistentes que impedem a tomada da medicação por via oral, sangramentos, dispneia, cianose, taquicardia, convulsão e desorientação <sup>(17)</sup>.

### **7.2.5) Dengue grave**

Declínio da febre com a presença de sinais de alarme resultantes do aumento da permeabilidade capilar, como dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico), hipotensão postural e/ou lipotímia, letargia e/ou irritabilidade, hepatomegalia maior do que 2 cm abaixo do rebordo costal, sangramento de mucosa, aumento progressivo do hematócrito <sup>(17)</sup>.



### **7.2.6) Febre Tifoide (complicações)**

Ocorrem em poucos casos, porém se caracterizam por sangramento gastrointestinal, perfuração intestinal e encefalites, podendo ocorrer complicações digestivas (colecistite, pancreatite e abscessos esplênicos ou hepáticos) e em outros órgãos (miocardite tífica, flebites, lesões glomerulares) <sup>(17)</sup>.

### **7.2.7) Endocardite**

Fadiga, astenia, anorexia, perda de peso, sudorese noturna, sopros cardíacos, insuficiência cardíaca congestiva, mialgias, artralgias e insuficiência renal aguda. Além disso são observadas lesões eritematosas maculares não dolorosas e nódulos violáceos dolorosos encontrados na polpa dos dedos das mãos e pés, lesões hemorrágicas exsudativas e edematosas da retina, de origem embólica ou vasculítica <sup>(2)</sup>.

### **7.2.8) Sepses**

Febre é bastante frequente podendo ser acompanhado de calafrios e tremores, mas alguns casos podem apresentar hipotermia, hiperventilação, alterações do nível de consciência, distúrbios de comportamento, polineuropatia periférica, caracterizada por fraqueza muscular, favorecida pela desnutrição e caquexia. Esses sintomas podem se associar a lesões petequiais ou as sufusões hemorrágicas, icterícia e esplenomegalia. Evolui com quadro de disfunção de múltiplos órgãos e sistêmicas <sup>(2)</sup>.

### **7.2.9) Meningites**

Febre, vômitos, náuseas, letargia, cefaleia, dor muscular, artralgia e dispneia. Menos frequentemente ocorre dor abdominal,

distensão ou diarreia. Além disso, são sintomas mais específicos a rigidez na nuca, petéquias e sinais hemorrágicos (sendo estes sinais específicos de meningococemia e não de todas as etiologias), alteração no estado mental, fotofobia, choque, paresia, déficit neurológico focal e convulsões <sup>(17)</sup>.

### 7.2.10) Colangite

Febre e dor abdominal são os sintomas mais frequentes, icterícia ocorre em uma parcela considerável, formas graves com hipotensão e confusão mental são mais raras <sup>(3)</sup>.

## 8) Tratamento

Após a devida avaliação inicial do paciente, com história clínica e com exame físico compatíveis, devem ser solicitados hemograma completo, ureia e creatinina, bilirrubinas e transaminases, sódio e potássio, além da sorologia para leptospirose. Nos casos leves, será feito tratamento com antibioticoterapia, orientação para o paciente quanto às complicações possíveis ou ocorrência de sinais de alerta, e vigilância do paciente até a fase de convalescença (1 a 2 semanas) <sup>(17)</sup>.

Entretanto podem ser identificados sinais de alarme, que são dispneia, tosse e taquipneia, alterações urinárias, geralmente oligúria, fenômenos hemorrágicos, incluindo escarros hemoptóicos, hipotensão, alterações do nível de consciência, vômitos frequentes, arritmias e icterícia.

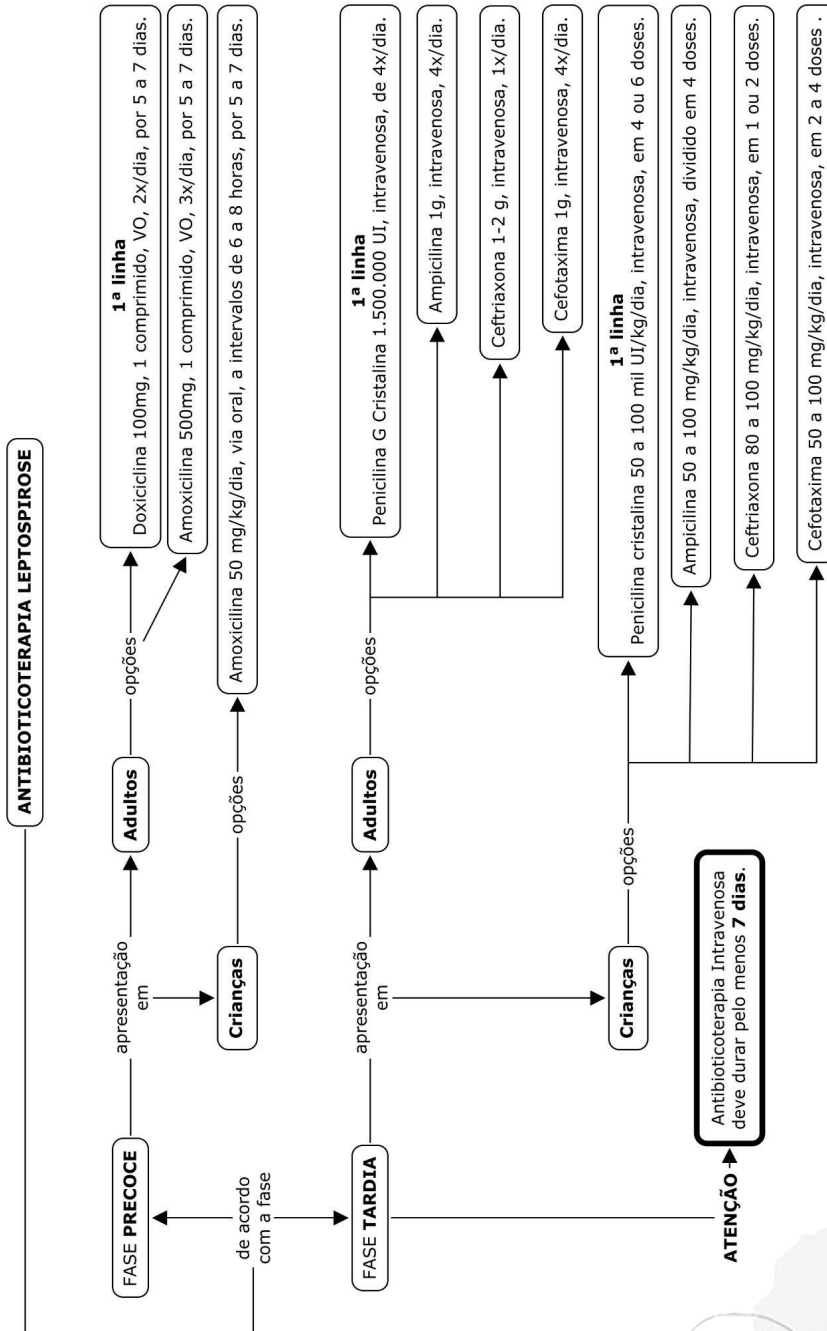
Na presença desses sinais é preciso colher CPKa, hemocultura para leptospira, hemocultura para aeróbios (*N. meningitidis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*), gasometria arterial e radiografia de tórax que ajudarão na estratificação adequada do doente e no diagnóstico diferencial <sup>(17)</sup>.

Na presença de pneumonite, deve-se encaminhar o paciente a unidade de cuidados intensivos, sendo necessário o uso de suporte ventilatório precoce (preferencialmente ventilação mecânica com estratégia protetora). Contudo, se não houver presença de síndrome da angústia respiratória, deverá ser realizada hidratação com soro fisiológico 0,9% 500 mL, intravenoso, em bolus, repetir até 3 vezes, e monitorização do padrão respiratório. Associado a hidratação, deve-se mensurar diurese e balanço hídrico, visando avaliar a insuficiência renal, a resposta a reposição volêmica e a necessidade de hemodiálise precoce <sup>(17)</sup>.

A antibioticoterapia está indicada em qualquer período da doença, mas sua eficácia costuma ser maior na primeira semana do início dos sintomas <sup>(17)</sup>.



Figura 2 - Fluxograma de drogas de escolha para o tratamento da Leptospirose.



Fonte: adaptado pelos autores de Ministério da Saúde (2023<sup>(3)</sup>).

## ATENÇÃO!

- A azitromicina e a claritromicina são alternativas para pacientes com contraindicação para uso de amoxicilina e doxiciclinam <sup>(17)</sup>.
- A doxiciclina não deve ser utilizada em crianças menores de 9 anos de idade, mulheres grávidas e pacientes portadores de nefropatia ou hepatopatia <sup>(17)</sup>.

## 9) Profilaxia

Dentre as medidas de prevenção da Leptospirose, destacam-se as instalações de saneamento básico, rede de coleta de lixo e abastecimento de água, escoamento adequado das águas pluviais para rede de esgoto, melhorias nas habitações humanas e o controle dos roedores, bem como uso de equipamentos de proteção individual (botas e luvas de borracha) para os trabalhadores que entram em contato com solo/água potencialmente contaminados. Não há indicação de realização de quimioprofilaxia para leptospirose como medida de saúde pública <sup>(14,23)</sup>.

Importante atentar para o fato de que, no verão, há aumento de casos de leptospirose, necessitando de alerta das vigilâncias epidemiológicas dos órgãos de saúde para que sejam tomadas medidas que contribuam para prevenção da doença e do seu agravamento <sup>(23)</sup>.



Quadro 1 - Medidas gerais para prevenção da leptospirose ou do seu agravamento nos casos de inundações e enchentes.

Orientações aos profissionais	Orientações à população
Alertar sobre a possibilidade de ocorrência da doença na localidade, de forma a aumentar a capacidade diagnóstica.	Divulgar informes sobre o risco de leptospirose para a população exposta à enchente.
Manter vigilância ativa e notificar casos suspeitos da doença, para o desencadeamento de ações de prevenção e controle.	Divulgar medidas para evitar novas ou continuadas exposições às situações de risco de infecção.
Realizar o tratamento oportuno dos casos suspeitos.	Orientar sobre a necessidade de avaliação médica em caso de febre, mialgia, cefaleia ou outros sintomas clínicos, no período de até 30 dias após contato com lama ou águas de enchente.
Profissionais de saúde, militares e de defesa civil, que se expuseram ao risco da infecção, devem usar Equipamentos de Proteção Individual (EPI).	Orientar sobre o fluxo de atendimento nos serviços de saúde que garanta diagnóstico mais ágil e tratamento precoce.

Fonte: adaptado pelos autores de Ministério da Saúde (2014<sup>(14)</sup>).

## Referências

- MARTINS, M.; SPINK, M. **A leptospirose humana como doença duplamente negligenciada no Brasil**. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. 3, p. 919-928, mar. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-81232020253.16442018>> Acesso em: 22 mar. 2023.
- DIAMENT, D.; LOMAR, A.; BRITO, T. Leptospiroses. In: FOCACCIA, R. et al. **Tratado de Infectologia** - 5. ed. rev. e atual. São Paulo : Editora Atheneu, 2015. p. 1519-1535.

3. FLORES, D. M., et al. **Epidemiologia da Leptospirose no Brasil 2007 a 2016**. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 2, p. 2675–2680, mar. 2020. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/8319/7178>>. Acesso em: 20 mar. 2023.
4. SOUZA, V. M, M. et al. **Anos potenciais de vida perdidos e custos hospitalares da leptospirose no Brasil**. Revista de Saúde Pública, v. 45, p. 1001-1008, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-89102011005000070>>. Acesso em 22 mar. 2023.
5. HAGAN, J. E. et al. **Spatiotemporal determinants of urban leptospirosis transmission: four-year prospective cohort study of slum residents in Brazil**. PLoS neglected tropical diseases, v. 10, n. 1, p. e0004275, jan. 2016. Disponível em <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004275>>. Acesso em 22 mar. 2023.
6. HAAKE, D. A.; LEVETT, P. N. **Leptospirosis in Humans**. Current Topics in Microbiology and Immunology, v. 387, p. 65–97, 12 nov. 2014.
7. MATOS(17 - 7 ), Ana Filipa Correia. **Leptospirose: revisão da literatura**. PQDT-Global, 2020. Disponível em: <<https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/46399/1/AnaFMMatos.pdf>>.
8. EVANGELISTA, K. V.; COBURN, J. **Leptospiras an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses**. Future Microbiology, v. 5, n. 9, p. 1413 – 1425, set. 2010.
9. NARITA, M. et al. **Leptospirosis after recreational exposure to water in the Yaeyama islands, Japan**. The American journal of tropical medicine and hygiene, v. 73, n. 4, p. 652–6, 2005.

10. BHARTI, A. R. et al. **Leptospirosis**: a zoonotic disease of global importance. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 3, n. 12, p. 757–771, dez. 2003.

11. QUE-GEWIRTH, N. L. S. et al. **A Methylated Phosphate Group and Four Amide-linked Acyl Chains in Leptospira interrogans Lipid A: THE MEMBRANE ANCHOR**

OF AN UNUSUAL LIPOPOLYSACCHARIDE THAT ACTIVATES TLR2 \*. *Journal of Biological Chemistry*, v. 279, n. 24, p. 25420–25429, 11 jun. 2004.

12. REIS, E. A. G. et al. **Cytokine Response Signatures in Disease Progression and Development of Severe Clinical Outcomes for Leptospirosis**. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 7, n. 9, p. e2457, 19 set. 2013.

13. YANG, C.-W. et al. **Toll-like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells**. *Kidney International*, v. 69, n. 5, p. 815–822, mar. 2006.

14. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Leptospirose**: diagnóstico e manejo clínico. Brasília: Ministério da Saúde. 2014: 44p. il. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leptospirose-diagnostico-manejo-clinico2.pdf>>.

15. ANDRADE, Lúcia et al. **Leptospirose**. In: Manual de medicina de emergência. Atheneu, 2016.

16. GRUETZMACHER, Christiane et al. **Leptospirose**. In: Manual de saúde da família. Guanabara Koogan, 2015.

17. BRASIL. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. rev. e atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_5ed\\_rev\\_atual.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf)>. Acesso em: 20 mar. 2023.

18. HAAKE, D. A. **Spirochaetal lipoproteins and pathogenesis**. Microbiology, v. 146, n. 7, p. 1491–1504, 1 jul. 2000.

19. FIGUEIREDO, D. L.; SANTILIANO, F. C.; DAVID, J. A. O. **Capítulo 18- Leptospirose humana e canina uma estreita relação**. Bruno Borges Deminicis & Carla Braga Martins, p.191, 2014.

20. FOCACCIA, Roberto; VERONESI, Ricardo. **Tratado de infectologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, p. 984-989, 2005.

21. FERREIRA, Tiago; COSTA, Valéria Carvalho; PEREIRA, Nelson Gonçalves. **Diretrizes para diagnóstico e tratamento de leptospirose**. Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, p. 1-10, 2010.

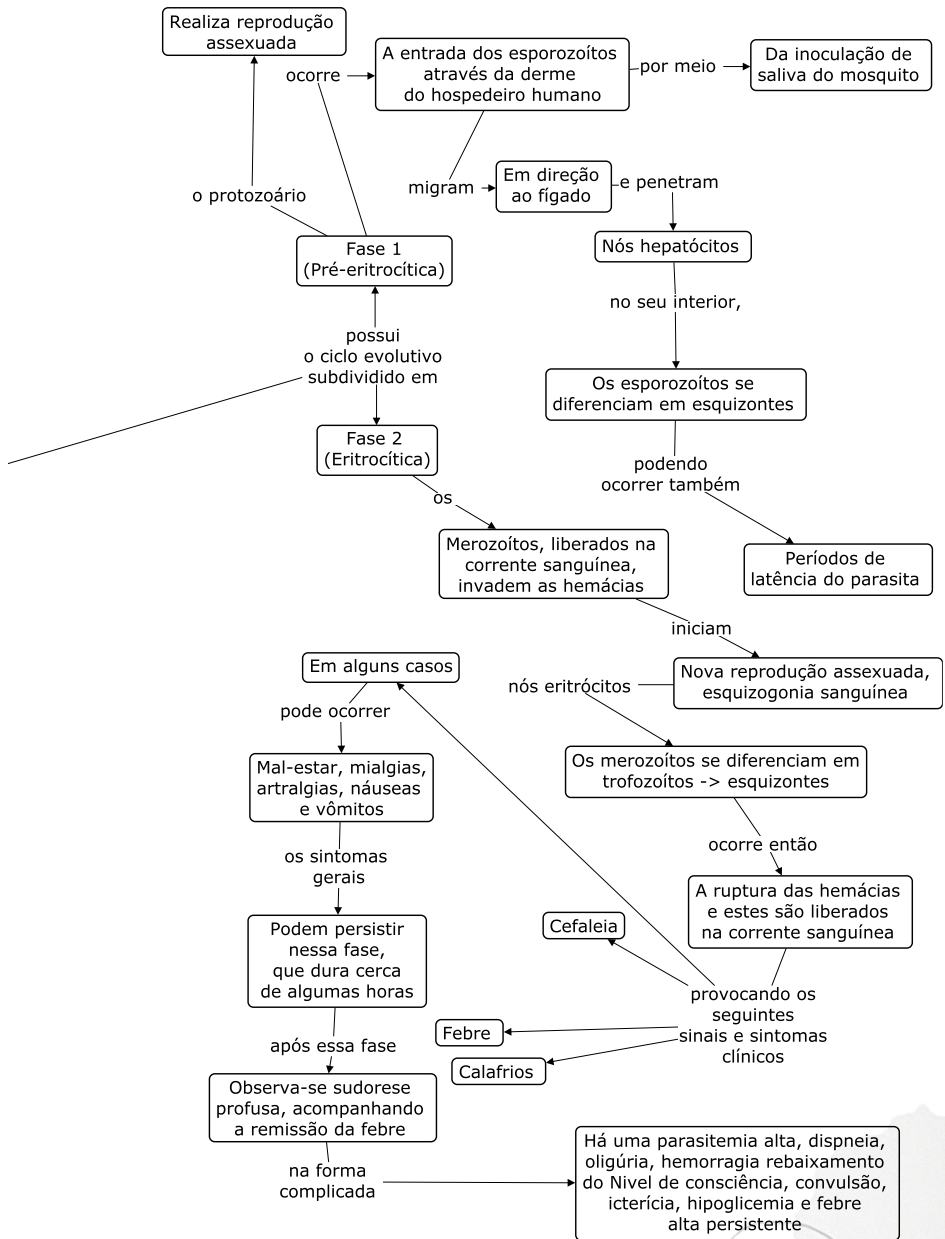
22. CUMBERLAND, P. et al. **Persistence of anti-leptospiral IgM, IgG and agglutinating antibodies in patients presenting with acute febrile illness in Barbados 1979-1989**. European Journal of Epidemiology, v. 17, n. 7, p. 601–608, 2001.

23. BRASIL. **Medidas essenciais para prevenção da leptospirose em caso de inundações e enchentes**. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2022/11/medidas-essenciais-para-prevencao-da-leptospirose-em-caso-de-inundacoes-e-enchentes>>. Acesso em: 12 abr 2023.

# CAPÍTULO 7 – MALÁRIA

Letícia Cavalcante Lócio  
Luanna Guedes Santos Lima Verde  
Sofia Dantas Pinto Monteiro  
Roseanne Rodrigues Martins Magalhães  
José de Ribamar Barroso Jucá Neto  
Melissa Soares Medeiros





## 2) Epidemiologia

A malária é considerada um grave problema de saúde pública, que afeta significativamente a morbidade e mortalidade do mundo, principalmente nas regiões tropicais e subtropicais.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2021, foram reportados 247 milhões de casos e 619.000 mortes por malária. A região africana é responsável por cerca de 95% dos casos, e 96% das mortes pela doença. Além disso, foi registrado que crianças menores de cinco anos representavam 80% das mortes na região africana <sup>(1)</sup>.

Segundo o *World Report of Malária 2022*, os países que mais possuem casos de malária no mundo, são: Nigéria, República Democrática do Congo, Uganda e Moçambique. De acordo com a OMS, na Região das Américas os casos de malária foram reduzidos em 60% (de 1,5 milhão para 0,6 milhão) e a incidência de casos em 70% (de 14 para quatro), entre 2000 e 2021. Acresça-se que, nessa região, 79% de todos os casos de malária ocorrem na Venezuela, no Brasil e na Colômbia <sup>(1)</sup>.

De acordo com o Ministério da Saúde, no Brasil, a principal região acometida é a Amazônica, sendo considerada uma área endêmica, registrando 99% dos casos autóctones. Em 2020, foram registrados 143.403 casos autóctones de malária no país, uma redução de 6,4% em comparação ao ano anterior e, em 2021, foram 139.112 casos autóctones, representando uma redução de quase 3% em relação a 2020. Do total de casos autóctones registrados no país em 2021, 17% foram de malária por *P. falciparum* e malária mista, sendo os outros 83% de malária por *P. vivax* e outras espécies <sup>(2)</sup>.

Em 2021, foram registrados 58 óbitos por malária no Brasil, representando 13,7% de aumento em comparação a 2020.

Porém, vale ressaltar que a letalidade por malária na região amazônica é baixa (0,04%), enquanto no restante do país a letalidade chegou a ser 23,25 vezes maior em 2021. Esse fato ocorre, na maioria das vezes, pela dificuldade de suspeitar e diagnosticar a malária em áreas não endêmicas <sup>(2)</sup>.

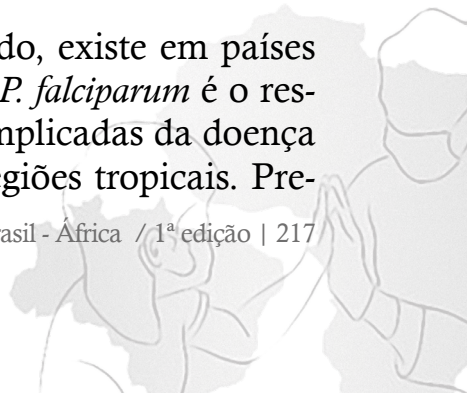
### 3) Fisiopatologia

A transmissão natural da malária ocorre por meio de picadas de mosquitos infectados. Os mosquitos são infectados, quase sempre, em pessoas doentes ou apenas portadoras das formas sexuadas (gametócitos) dos parasitos. Além disso, existe a transmissão por malária induzida, que ocorre de forma acidental, por transfusão sanguínea (onde o doador esteja contaminado), por acidentes com sangue infectado ou divisão de agulhas/seringas contaminadas.

Acresça-se, ainda, que existe outra forma de transmissão, considerada rara, chamada de transmissão congênita ou perinatal, que acontece ainda na fase intrauterina, por má implantação da placenta ou durante o trabalho de parto <sup>(5)</sup>.

Os vetores responsáveis pela transmissão natural da malária humana são insetos da ordem Diptera, da família Culicidae, do gênero Anopheles. Só as fêmeas são transmissoras naturais, pois são hematófagas. As principais espécies transmissoras da forma natural são: *P. falciparum*; *P. vivax*; *P. malariae*; *P. ovale*; e *P. knowlesi*. Porém, no Brasil, três espécies estão associadas à malária em seres humanos: *P. vivax*; *P. falciparum*; e *P. malariae* <sup>(5)</sup>.

O *P. vivax* é o mais disperso no mundo, existe em países tropicais, subtropicais e temperados. O *P. falciparum* é o responsável pelas formas mais graves e complicadas da doença e é encontrado mais comumente nas regiões tropicais. Pre-



domina nos países africanos ao sul do Saara, existindo ainda nas regiões tropicais e subtropicais das Américas e do sudeste asiático. O *P. malariae* é de incidência bem mais baixa, restrita a pequenas áreas das regiões tropicais e temperadas <sup>(5)</sup>.

As diferentes espécies de plasmódios são responsáveis por causar algumas peculiaridades no quadro clínico. Começando pelo período de incubação, que na infecção pelo *P. falciparum*, varia de 7 a 11 dias, no *P. vivax* de 10 a 14 dias e no *P. malariae* de 14 a 28 dias. O quadro clínico clássico da malária é caracterizado pelo paroxismo secundário ao rompimento das hemácias infectadas ao fim do ciclo eritrocitário, que também se diferencia dependendo da espécie. Na infecção por *P. falciparum* e *P. vivax* se repete a cada 48 horas, sendo conhecido como febre terçã, já na infecção por *P. malariae*, esse processo ocorre a cada 72 horas, sendo chamado de febre quartã. Logo, a evolução clínica e as eventuais complicações relacionadas à doença, podem variar de acordo com as características da espécie de plasmódio infectante e do hospedeiro (de acordo com seu grau de imunidade) <sup>(4)</sup>.

A malária é uma doença infecciosa provocada por protozoários, com agentes etiológicos pertencentes a quatro espécies diferentes, sendo elas: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium malariae*. Dentre essas, o *Plasmodium vivax* é o mais encontrado e distribuído nas zonas tropicais e subtropicais do globo <sup>(5)</sup>.

O ciclo evolutivo da doença possui parasitas com desenvolvimento complicado, iniciando-se pela forma infectante do protozoário chamado de esporozoíta, que penetra no organismo humano através da saliva de um mosquito vetor, do gênero *Anopheles*. O artrópode introduz os protozoários no sangue dos capilares subcutâneos e, em média de 45 minutos, eles desaparecem no sangue circulante. Alguns deles são destruídos por macrófagos, porém, sua maioria, conse-

gue atravessar a circulação hepática e penetrar nas células parenquimatosas deste órgão, nos hepatócitos, lugar onde se multiplicam, de forma assexuada, ocasionando a formação dos esquizontes teciduais primários, espécie de saco germinativo/evolutivo <sup>(5)</sup>.

Após, aproximadamente, 6 a 15 dias da infecção, o esquizonte tecidual primário torna-se maduro e rompe-se, liberando seu caudal de merozoítos nos capilares intra-hepáticos, chegando até 10 mil no *P. vivax*. Essa etapa é chamada de esquizogônica primária e, nessa fase, não são encontrados parasitas na circulação, devido a isso, esse período é denominado de pré-patente <sup>(5)</sup>.

Após a liberação, os merozoítos invadem as células eritrocitárias de uma forma rápida, que depende da interação entre a membrana do parasita e os receptores específicos na superfície dos eritrócitos. O fator Duffy constitui o receptor específico necessário para a invasão dos eritrócitos pelos merozoítos do *P. vivax*; no entanto, a presença deste fator em indivíduos da região tropical africana é mínima, justificando a baixa incidência de malária por estes parasitas. Nas células eritrocitárias, os merozoítos transformam-se em trofozoítas jovens que, posteriormente, crescem e dão origem aos esquizontes hemáticos, que por sua vez, se multiplicam e originam um número variado de merozoítos hemáticos (fase chamada de esquizogonia eritrocítica).

Devido às sucessivas multiplicações, os protozoários metabolizam a hemoglobina da hemácia, dando origem a um pigmento enegrecido, a hemozoína, que irá se depositar em vários órgãos durante a evolução da doença, manifestando-se clinicamente. As células infectadas se rompem e liberam os merozoítos, estes, por sua vez, voltam a parasitar outros glóbulos vermelhos, repetindo o ciclo e disseminando cada vez mais o parasita <sup>(5)</sup>.

Ao passar dos dias (cerca de 3 a 10 dias), durante a manifestação dos sintomas, alguns protozoários distinguem-se em gametócitos femininos e masculinos e amadurecem. No momento em que a fêmea do *Anopheles* se alimenta de um humano infectado, ela retira o protozoário, através do sangue, em forma de gametócitos que realizarão o ciclo sexuado no estômago do artrópode. Esses gametas sofrem um processo de exflagelação, que produz microgametas em uma forma flagelada (móveis), que fecundarão os microgametas já desenvolvidos, dando origem aos zigotos, que se tornam alongados e móveis, sendo chamados de oocinetos. Tais organismos atravessam a parede do estômago, transformando-se em oocistos, que aumentam de tamanho gradativamente, possuindo, cada vez mais, vários esporozoítas. Ao eclodir, os oocistos liberam esses milhares de parasitas na cavidade celomática do inseto, que migram para as glândulas salivares do animal. Após esse processo, as fêmeas tornam-se infectantes, tendo a capacidade de inocular os parasitas em um novo ser humano <sup>(5)</sup>.

De forma acidental, a malária pode ser transmitida por meio de transfusões sanguíneas ou injeções intravenosas, quando ocorre o uso de seringas sem uma esterilização qualificada <sup>(5)</sup>.

#### 4) Quadro clínico

O quadro clínico mais comum da malária é caracterizado por um episódio de febre bastante típico, que possui três períodos principais: frio, calor e suor. O quadro inicia repentinamente, durando cerca de 15 a 60 minutos, relacionado ao aumento súbito da temperatura do corpo e está associado a calafrios, náuseas, vômitos e dor de cabeça. Em seguida, a febre pode diminuir rapidamente, sendo acompanhada de melhora clínica.

Em um primeiro momento, reconhecer este padrão é bem difícil, pois os primeiros sintomas podem não se manifestar com um paroxismo típico, podendo ter como único sintoma febre contínua, subcontínua, remitente ou intermitente.

Ademais, o quadro clínico pode variar de um indivíduo para outro, na dependência básica de dois fatores principais: a espécie do plasmódio e o grau de imunidade do indivíduo.

Descreveremos a seguir, as principais características clínicas associadas a cada uma das espécies de plasmódio presentes no Brasil:

- 1. Infecção por *P. vivax*:** também chamada de febre terçã benigna, é inicialmente caracterizada por episódios diários de febre que, com o decorrer da doença passam a ser a cada 48h. Os episódios de febre neste tipo de infecção tem início com intensos episódios de calafrios de curta duração, com conseqüente febre alta e sudorese por várias horas. Além disso, é comum a associação de náuseas, cefaleia, vômitos, mialgia e hipotensão ao quadro. No exame físico é frequente a presença de palidez cutânea mucosa, icterícia e hepatoesplenomegalia. As complicações durante esse tipo de infecção são raras e consistem em: ruptura esplênica, coma malárico, edema agudo de pulmão e trombocitopenia;
- 2. Infecção por *P. falciparum*:** também chamada de febre terçã maligna, são infecções graves e, com frequência, associadas a alto grau de parasitemia. Em pacientes semi-imunes, ou seja, que já adquiriram outras infecções no passado O quadro clínico é similar aos pacientes com malária por *P. vivax*, e, excepcionalmente, desenvolvem as complicações graves da infecção, sobretudo as relacionadas ao sistema nervoso central;
- 3. Infecção por *P. malariae*:** também chamada de febre quartã, é considerada mais rara que as outras duas espécies.

Seu quadro clínico é bastante similar aos descritos anteriormente, porém, a principal diferença desse tipo de infecção é a periodicidade do quadro febril, que ocorre a cada 72 horas. Além disso, a esplenomegalia nesses pacientes é bastante frequente. Sua complicação mais temida é a sd. nefrótica, que acomete principalmente crianças entre quatro e cinco anos, pois essa condição costuma cursar com proteinúria maciça ( $> 3 \text{ g}/24 \text{ h}$ ), hipoproteinemia grave e edema generalizado, ocorrendo, principalmente, nas formas crônicas da doença <sup>(5)</sup>.

Os principais grupos de risco para a malária são crianças, gestantes e primoinfectados. Estes possuem maior risco de evoluir para complicações e um quadro mais grave da doença, caracterizado por: febre persistente, ausência de calafrios e sudorese, porém, com cefaleia intensa, vômitos frequentes e delírio. A malária é uma doença multissistêmica e, por isso, suas complicações podem envolver inúmeros órgãos, principalmente: cérebro, rins, pulmões, fígado e baço. Falaremos a seguir, sobre o acometimento desses órgãos durante o processo infeccioso da malária <sup>(5)</sup>.

**1. Cérebro:** os sintomas consistem em cefaleia, delírio, desorientação, manifestações psíquicas, convulsões e coma. Ao exame neurológico, podemos encontrar hiperreflexia e sinal de Babinsky bilateral. Além disso, o líquido pode revelar níveis pressóricos elevados, hiperproteinorraquia e discreta pleocitose. Acresça-se, ainda, que a elevação da pressão intracraniana é um achado comum, particularmente, em crianças que falecem com a doença. A mortalidade na malária cerebral ainda permanece elevada, pode atingir de 20 a 50% dos casos;

**2. Rins:** é possível que ocorra uma insuficiência renal grave com oligúria progressiva. Os níveis de ureia, creatinina e potássio elevam-se progressivamente, e os métodos dialí-

- ticos devem ser utilizados precocemente, por tempo indeterminado, até que haja recuperação da função renal;
- 3. Trato gastrointestinal:** é comum, principalmente, nos quadros de infecção por *P. falciparum*, um quadro de diarreia profusa, às vezes sanguinolenta;
  - 4. Pulmão:** nas infecções por *P. falciparum*, o edema pulmonar pode ser uma complicação frequente, estando associado à hiperparasitemia, à insuficiência renal e a reposição hídrica parenteral excessiva <sup>(5)</sup>.

## 5) Exames complementares

### 5.1) Diagnóstico Específico

Nas áreas endêmicas de malária, a doença deveria ser suspeitada em qualquer paciente que apresentasse uma história de febre  $>37,5$ , sem nenhuma outra causa aparente e em crianças que apresentarem palidez nas palmas das mãos e/ou hemoglobina  $<8$  <sup>(3)</sup>.

Já nas áreas de baixa incidência, o diagnóstico clínico se torna bem mais desafiador, porém, deve sempre ser suspeitada quando o paciente possui histórico de contato com algum paciente infectado com a doença, quando realizou viagem recente para uma área endêmica ou após ter tido febre de origem não identificada <sup>(3)</sup>.

De todo modo, os casos suspeitos de malária devem ser confirmados com um teste parasitológico, que deveria revelar o resultado em menos de 2 horas <sup>(3)</sup>.

A confirmação etiológica da doença é feita após identificar plasmódios no sangue periférico. Os principais métodos utilizados para a detecção da doença são o esfregaço periférico e a gota espessa <sup>(3)</sup>.

Os métodos de esfregaço e gota espessa são métodos simples, porém, necessitam de técnicos treinados, visto que é um método observador dependente. No entanto, apesar da limitação, quando realizado de forma adequada, esse método é capaz de identificar a espécie e o estágio do plasmódio envolvido, além da carga parasitária <sup>(3,5)</sup>.

Existem, ainda, os testes de imunocromatografia, também chamados de testes de diagnóstico rápido, que funcionam detectando antígenos específicos do parasita em uma amostra de sangue obtida por picada no dedo. Porém, alguns destes testes detectam apenas a espécie, como *P. falciporum*. Uma grande vantagem desses testes é a facilidade e praticidade de serem utilizados e interpretados <sup>(3,5)</sup>.

## 5.2) Outros Exames

Além dos exames específicos, alguns exames complementares podem ajudar na investigação diagnóstica dos pacientes com malária, alguns desses exames são <sup>(5)</sup>:

- 1. Hemograma:** presença de anemia normocítica e normocrômica, séria branca com leucopenia, podendo ter desvio à esquerda, o desenvolvimento de leucocitose nas formas graves pode ser sinal de mau prognóstico <sup>(5)</sup>;
- 2. Bilirrubina:** durante as formas leves da doença, pode ocorrer uma leve icterícia à custa de bilirrubina indireta. Já nas formas mais graves, a icterícia ocorre à custa de bilirrubina direta <sup>(5)</sup>;
- 3. Aminotransferases:** pode existir um aumento moderado das enzimas AST e ALT, ocorrendo principalmente nas formas graves da doença <sup>(5)</sup>;
- 4. Coagulação:** pode haver plaquetopenia e prolongamento do INR <sup>(5)</sup>;

- 5. Ureia e creatinina:** podem estar aumentadas nas fases iniciais da doença, por consequência da desidratação após sudorese e vômitos. Porém, em fases mais avançadas, podem estar consideravelmente elevadas, devido a uma verdadeira insuficiência renal com necrose tubular por consequente <sup>(5)</sup>;
- 6. Proteínas da fase aguda:** elevação de PCR, procalcitonina e alfa-1-glicoproteína ácida <sup>(5)</sup>.

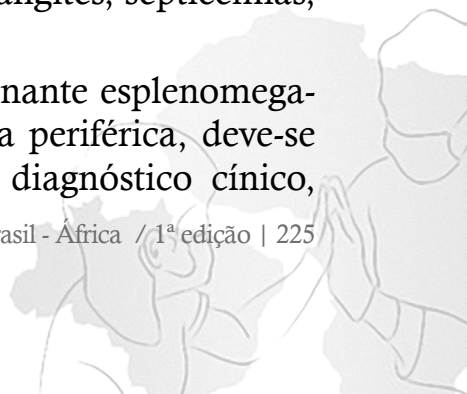
## 6) Diagnósticos diferenciais

Dentre as doenças que mais comumente podem ser confundidas com a malária em sua forma típica, são aquelas que se acompanham de bacteremia, septicemia, pielonefrite aguda, febre tifoide, entre outras. Em geral, doenças infecciosas e parasitárias que cursem com febre e esplenomegalia, também podem ser diagnósticos diferenciais, como é o caso da leishmaniose visceral <sup>(5,4)</sup>.

A malária, em sua forma inicial, que cursa com febre de início agudo, pode ser confundida com a influenza ou com as outras viroses autolimitadas, com a toxoplasmose aguda, a dengue e com a doença de chagas aguda, bem comuns em zonas endêmicas da própria malária <sup>(4)</sup>.

Em formato de complicações, o diagnóstico diferencial varia dependendo do órgão acometido, como quando a icterícia está presente, os principais diagnósticos diferenciais a serem pensados são: hepatites virais, febre amarela, leptospirose ictero-hemorrágica, encefalites, colangites, septicemias, entre outros <sup>(4)</sup>.

Em formas crônicas, onde é predominante esplenomegalias de grande monta com pancitopenia periférica, deve-se ser lembrado de várias patologias no diagnóstico clínico,



como hepatopatias crônicas virais, como é o caso da cirrose hepática pelos vírus B e C das hepatites, trombose da veia porta, hipertensão portal idiopática, leishmaniose visceral, doenças linfoproliferativas (linfoma) e quadros de anemias hemolíticas crônicas <sup>(5)</sup>.

É de extrema importância que nas áreas endêmicas, o diagnóstico seja baseado em exames físicos, laboratoriais, sorológicos, radiológicos e histopatológicos, sendo relevante ressaltar que, a existência de poucos parasitas no sangue periférico não implica, de forma necessária, que a patologia atual do paciente seja malária, visto que esta pode coexistir com várias outras comorbidades ao longo da vida de uma pessoa <sup>(5)</sup>.

## 7) Tratamento

O tratamento da malária tem como principal objetivo atacar o parasita em diferentes fases do seu ciclo reprodutivo, acabando, assim, com a sintomatologia apresentada pelo paciente. Os medicamentos utilizados, vão agir interrompendo o ciclo da esquizogonia sanguínea, destruindo os parasitos na sua forma de hipnozoítos, nas espécies *P. vivax* e *P. ovale*, prevenindo recaídas tardias, além de interromper a transmissão do parasito, a partir de medicamentos que interrompam o desenvolvimento de formas assexuadas do parasita, apresentadas na forma de gametócitos <sup>(5)</sup>.

A escolha dos medicamentos deve ser baseada em: espécie infectante, idade do paciente, história de exposição anterior, condições associadas (comorbidades, gravidez), gravidade da doença. Além disso, é de extrema importância a orientação correta quanto aos tipos de medicações utilizadas e a forma de ingeri-lo <sup>(5)</sup>.

## 7.1) Sinais de gravidade e necessidade de hospitalização

A gravidade e necessidade de hospitalização da doença devem ser avaliadas de acordo com os seguintes critérios:

- Crianças menores de 1 ano;
- Idosos com mais de 70 anos;
- Gestantes;
- Imunodeprimidos;
- Pacientes com qualquer um desses sintomas: febre acima de 41 graus, convulsão, contagem de parasitas acima de 200.000, vômitos repetidos, oligúria, dispneia, anemia intensa, icterícia, hemorragia, hipotensão.

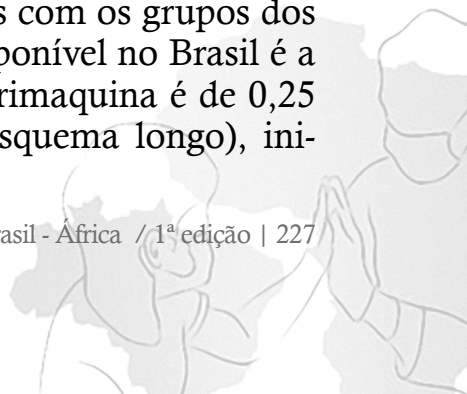
### 7.1.1) *Malária por Plasmodium vivax e Plasmodium ovale*

O tratamento ideal é realizado com as 4-aminoquinolinas (cloroquina e amodiaquina) <sup>(5)</sup>.

- **Cloroquina:** a dose feita é de 25 mg de base/kg de peso dividida em quatro tomadas: 10 mg/kg no início, 5mg/kg 6, 24 e 48 horas após <sup>(5)</sup>.

A cloroquina é considerada uma droga livre de riscos quando utilizada da maneira correta, além de ser segura durante a gravidez e em crianças <sup>(5)</sup>.

Com o fim de promover a cura da doença e evitar recaídas, pode associar as 4-aminoquinolinas com os grupos dos 8-aminoquinolinas, no qual o único disponível no Brasil é a primaquina. A dose recomendada de primaquina é de 0,25 mg de base/kg/dia durante 14 dias (esquema longo), iniciando juntamente com a cloroquina <sup>(5)</sup>.



### ***7.1.2) Malária por Plasmodium malariae***

O medicamento mais recomendado para tratar malária por *P. malariae* é a cloroquina, nas mesmas doses preconizadas para malária por *P. vivax* <sup>(5)</sup>.

### ***7.1.3) Malária por Plasmodium knowlesi***

Em geral, os estágios sanguíneos desta espécie são sensíveis à cloroquina <sup>(5)</sup>.

### ***7.1.4) Malária por P. falciparum não complicada***

Esquema de primeira escolha: arteméter e lumefantrina em comprimidos.

São utilizadas em combinação fixa de arteméter 20 mg e lumefantrina 120 mg. Desse modo, é feita a administração a cada 12 horas, durante três dias. Recomenda-se a ingestão da droga junto com alimentos e deve ser contraindicado em crianças menores de seis meses de idade e gestantes durante o 1º trimestre de gravidez <sup>(5)</sup>.

Esquema de segunda escolha: sulfato de quinino, na dose de 30 mg de sal/kg/dia em duas tomadas diárias durante três dias, associada a Doxiciclina ou Tetraciclina, na dose de 3,3 mg/kg/dia, também em duas tomadas diárias durante cinco dias, a partir do 1º dia de uso do quinino <sup>(5)</sup>.



### ***7.1.5) Malária por *P. falciparum* grave***

A infecção por essa espécie, devido a sua alta letalidade, deve ser tratada como uma emergência clínica. O tratamento tem como objetivo, prevenir a morte, devendo ser instituída o mais rápido possível <sup>(5)</sup>.

Duas classes de drogas podem ser utilizadas para terapia parenteral, o quinino e os derivados de artemisinina <sup>(5)</sup>.

Uma opção de tratamento é o artesunato, juntamente com a clindamicina. Porém, esse esquema não é indicado para gestante no primeiro trimestre <sup>(5)</sup>.

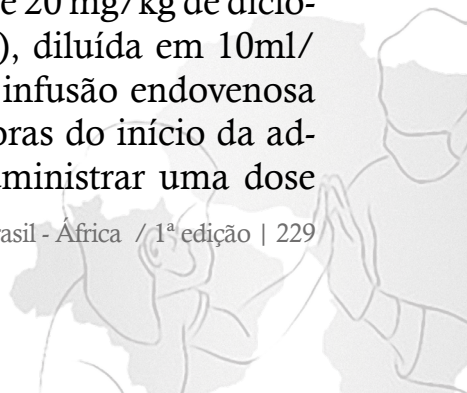
- **Artesunato:** 2,4 mg/kg (dose de ataque) por via endovenosa, seguida de 1,2 mg/kg administrados após 12 e 24 horas da dose de ataque. Posteriormente, manter uma dose diária de 1,2 mg/kg durante seis dias <sup>(5)</sup>.
- **Clindamicina:** 20 mg/kg/dia, dividida em três doses diárias, por sete dias.

Outra opção é a utilização de Artemether em associação a Clindamicina. Porém, não é indicado o uso desse esquema em gestantes no primeiro trimestre <sup>(5)</sup>.

- **Artemether:** 3,2 mg/kg (dose de ataque) por via intramuscular <sup>(5)</sup>.
- **Clindamicina:** 20 mg/kg/dia, dividida em três doses diárias, por sete dias <sup>(5)</sup>.

Uma alternativa para gestantes é a quinina em associação com Clindamicina <sup>(5)</sup>.

- **Quinina:** via endovenosa, na dose de 20 mg/kg de dicloridrato de quinina (dose de ataque), diluída em 10ml/kg de solução glicosada a 5%, por infusão endovenosa durante quatro horas. Após oito horas do início da administração da dose de ataque, administrar uma dose



de manutenção de quinina de 10mg de sal/kg, diluídos em 10 ml de SG 5%/ kg, por infusão endovenosa, durante quatro horas <sup>(5)</sup>.

- **Clindamicina:** 20 mg/kg/dia, dividida em três doses diárias, por sete dias. Cada dose deverá ser diluída em solução glicosada a 5% (1,5 ml/kg de peso), e infundida gota a gota em 1 hora <sup>(5)</sup>.

### **7.1.6) Malária por *P. vivax* e *P. falciparum* (malária mista)**

O tratamento utilizado para a malária por *P. falciparum* não complicada, pode ser utilizada para a malária mista <sup>(5)</sup>.

## **8) Profilaxia**

A prevenção da malária abrange, principalmente, na diminuição das taxas de incidência da doença e da manutenção da transmissão em níveis baixos e controlados. Para atingir esse objetivo, além do tratamento dos doentes, é necessário um conjunto de ações de natureza antivetorial. Estas incluem medidas realizadas em domicílios, em ambientes de trabalho, em locais comunitários, além do comportamento de cada indivíduo <sup>(5)</sup>.

Referente à proteção individual, pode ser feito o uso de roupas protetoras, de substâncias repelentes, tecelagem de portas e janelas, uso de mosquiteiros <sup>(5)</sup>.

Os cuidados individuais são de extrema importância em casos de viagens que contenham as situações: destino com elevados níveis de transmissão de malária, atividades que se iniciem no por do sol até o amanhecer, dormir no ar livre ou em habitações <sup>(5)</sup>.

## Referências

1. **World malaria report.** 2022.
2. **Situação Epidemiológica da Malária.** Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/malaria/situacao-epidemiologica-da-malaria-1>>.
3. **Guideline WHO Guidelines for malaria -** 14 March 2023.
4. MARTINS, M. Arruda et al. **Clínica Médica.** 2 ed. São Paulo: Manole, 2016. p. 623-641.
5. FOCACCIA, Roberto; VERONESI, Ricardo. **Tratado de infectologia.** 5 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2015. p. 1889-1944.



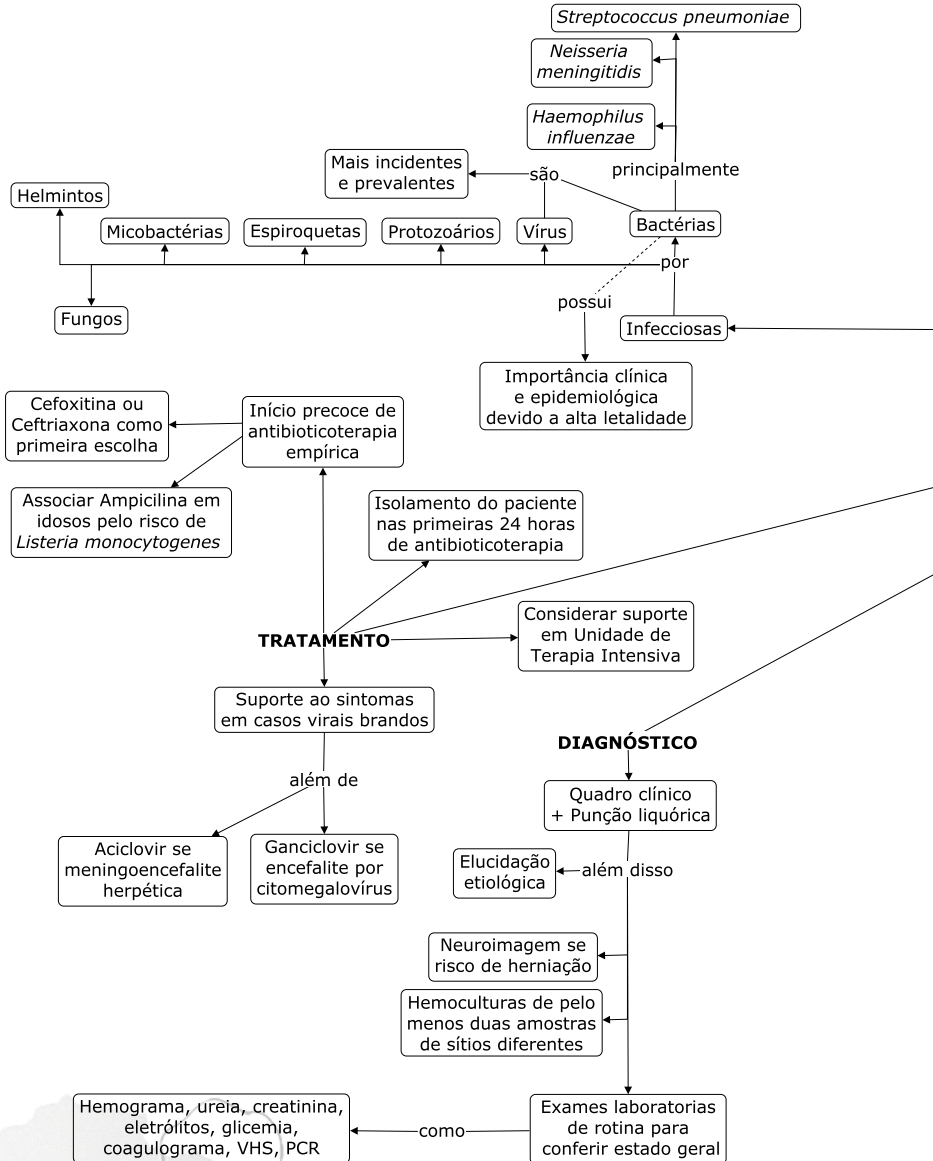


# **CAPÍTULO 8 – MENINGITES VIRAIS E BACTERIANAS**

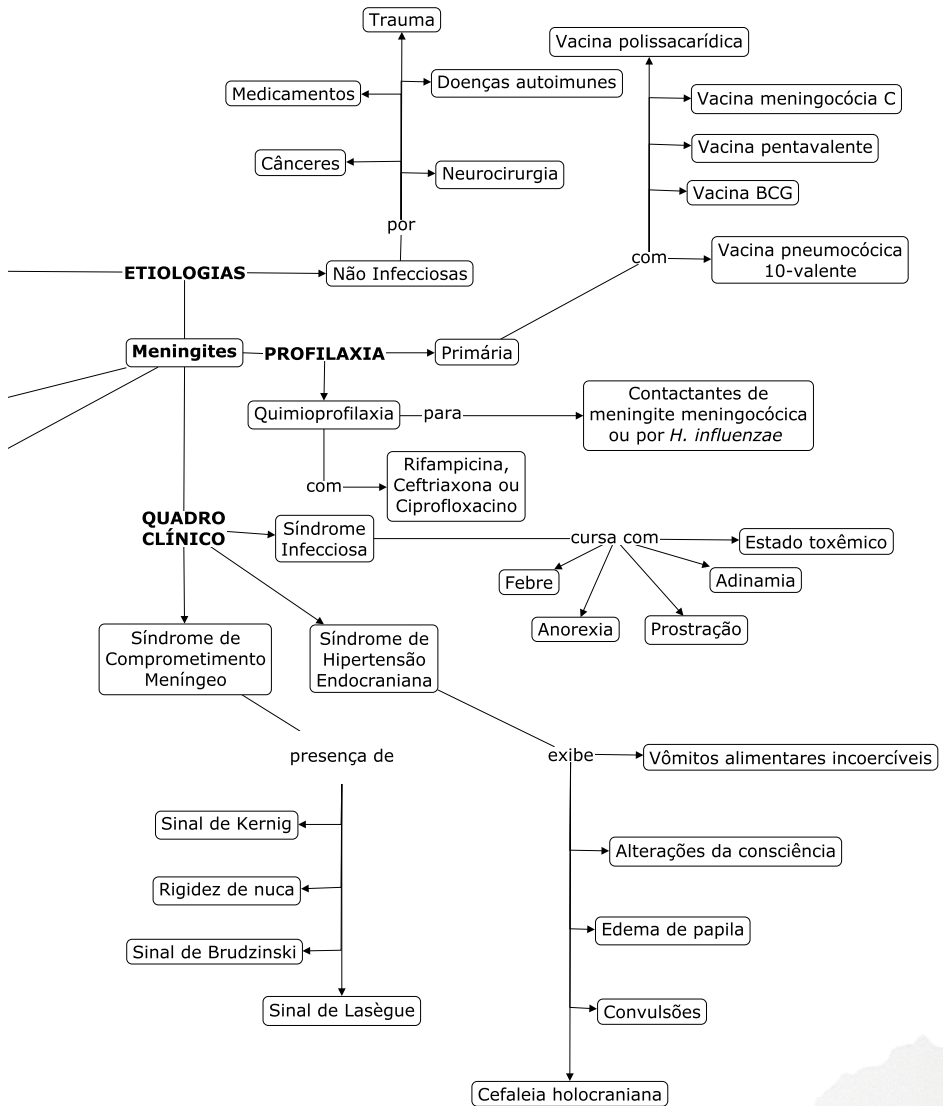
Franklin Santos  
João Victor Gonçalves de Castro Gomes  
Nayara Hana Andrade Rodrigues  
Roseanne Rodrigues Martins Magalhães  
José de Ribamar Barroso Jucá Neto  
Melissa Soares Medeiros

# 1) Resumo

Figura 1 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).



## 2) Introdução

Define-se como meningite o processo inflamatório que acomete as meninges (dura-máter, aracnoide e pia-máter), membranas de proteção do Sistema Nervoso Central (SNC), com foco nas leptomeninges (pia-máter e aracnoide), de modo que, geralmente, a causa base da inflamação é alguma infecção, podendo ser aguda, particularmente por bactérias e vírus, ou crônica, causada por protozoários, espiroquetas, helmintos, fungos ou micobactérias.<sup>1</sup> Observa-se, também, mesmo com menor frequência, a presença de etiologias não infecciosas, como meningite pós-traumática, medicamentosa ou secundária a doenças autoimunes, cânceres e neurocirurgias<sup>(2)</sup>.

Na etiologia infecciosa, o homem é o principal reservatório e o de maior importância epidemiológica, tendo em vista que a transmissão dos microrganismos mais comuns ocorre por contato próximo (residentes da mesma casa, colegas de trabalho ou escola, namorados), através das vias respiratórias, com gotículas e secreções da nasofaringe. Apesar disso, o período de transmissão costuma regredir rapidamente após início do tratamento, a exemplo da meningite meningocócica, com desaparecimento do meningococo da nasofaringe após 24 horas do início de antibioticoterapia adequada<sup>(3)</sup>.

O período de incubação, de modo geral, dura entre 2 e 10 dias, com média entre 3 e 4 dias. Vale ressaltar que, a depender do agente etiológico, diferentes padrões de instalação da doença podem ser notados, como é o caso na meningite tuberculosa, que pode cursar com manifestações clínicas meses após a infecção. Embora haja maior incidência em crianças menores de 5 anos e adultos maiores de 60 anos, a suscetibilidade à infecção é bem equilibrada, podendo atingir qualquer faixa etária<sup>(3)</sup>.

A Barreira Hematoencefálica (BHE) exerce papel importante na proteção do SNC, de maneira que vencer esse blo-

queio é o ponto-chave da fisiopatologia da doença, só então iniciando o processo infeccioso nas meninges. De modo geral, o paciente possui um foco infeccioso distante, e o agente patológico da atual infecção atinge a BHE por via hematogênica, mas outras vias de infecção são possíveis, como por contiguidade, com infecções próximas ao SNC, ou por continuidade ou acesso direto, como nos traumatismos cranianos e nas manipulações propedêuticas e terapêuticas do SNC <sup>(1)</sup>.

A apresentação clínica é abundante e usualmente grave, cursando com sintomas gerais, como febre, cefaleia intensa, náuseas, vômitos, sinais de irritação meníngea, provocando alterações no exame físico em algumas ocasiões e evolução para letargia, delírios, dificuldade respiratória e até coma <sup>(3, 4)</sup>.

O principal aparato diagnóstico laboratorial é a análise do Líquor Cefalorraquidiano (LCR). O tratamento é estabelecido por meio da identificação do agente patológico, mas essa etapa não pode atrasar a antibioticoterapia empírica precoce guiada pela clínica do paciente e direcionada às bactérias mais prováveis com base na epidemiologia, tendo em vista o impacto negativo sobre morbidade e mortalidade na etiologia bacteriana da doença <sup>(1)</sup>.

Além disso, prevenção e profilaxia são temas importantes quando se fala de meningite. Contamos, então, com diferentes esquemas vacinais para cobrir os principais tipos da doença, assim como esquemas farmacológicos para contactantes, evitando desfechos negativos em ocasiões de endemia ou epidemia explosiva <sup>(1, 3)</sup>.

### 3) Epidemiologia

Diversas etiologias podem ser responsáveis pelas inflamações do Sistema Nervoso Central e suas membranas meníngeas, sendo elas infecciosas (bactérias, vírus, fungos, helmintos,



espiroquetas e protozoários) e não infecciosas (medicamentosa, pós-traumática, associadas à terapêutica e propedêutica do SNC, cânceres, doenças autoimunes). Contudo, as de origem infecciosa bacteriana e viral são as mais frequentes, produzindo endemias ou mesmo microepidemias explosivas em ambientes compartilhados, como creches, escolas, local de trabalho e enfermarias <sup>(1)</sup>.

Apesar da ocorrência da maioria dos casos em pacientes pediátricos<sup>5</sup> em épocas endêmicas habituais, a suscetibilidade à meningite não mostra diferença marcante entre idade, sexo, raças ou grupo étnicos, salvo em períodos epidêmicos ou em casos de microepidemias explosivas. Já a mortalidade varia com a idade, sendo mais alta nas faixas extremas da vida <sup>(1)</sup>.

A meningite bacteriana tem grande importância para a saúde coletiva, contando não só com alta incidência de mais de 1 milhão de casos por ano em nível mundial, mas também com alta taxa de mortalidade, chegando a 200 mil óbitos por ano. Para fins comparativos e para entender o impacto dessa etiologia específica, o Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Saúde registrou no estado de São Paulo, Brasil, em 2018, letalidade de 20% para meningites meningocócicas (mais prevalente dentre as bacterianas) e de apenas 1% para as meningites virais <sup>(1)</sup>.

Levando em consideração esses dados epidemiológicos e sabendo da alta letalidade das meningites bacterianas, nota-se a importância da antibioticoterapia empírica precoce. Para nortear o uso de antibióticos, podemos considerar o perfil mais comum de bactéria para a faixa etária <sup>(1)</sup>:

- Recém-nascidos de até três meses de vida: *Streptococcus sp.*, *Escherichia coli* e outros gram-negativos enterobacteriáceos ou até mesmo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).
- Entre 3 meses e 10 anos de idade: *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) e *Haemophilus influenzae*.

- Acima dos 10 anos: *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*.
- Senilidade: há persistência da prevalência do meningococo e do pneumococo, mas agora também com bactérias oportunistas, como *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae* e enterobactérias.

Mesmo com a evidente importância dos dados epidemiológicos de meningites bacterianas a despeito, principalmente, da letalidade, a etiologia viral da infecção meningea é ainda mais incidente e prevalente. É o que mostram os dados de hospitalização por meningite de um hospital estadunidense, com 54,6% causada por infecções virais e 21,8% por infecções bacterianas, além de 7,3% por infecções fúngicas e parasitológicas, e 17,2% por origem inespecífica <sup>(5)</sup>. As vacinas para *Haemophilus influenzae* tipo B, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* atuam com grande importância para a diminuição da incidência das meningites bacterianas <sup>(6)</sup>.

#### 4) Fisiopatologia

De modo geral, sabe-se que a meningite representa uma inflamação aguda que acomete, por contiguidade ou via hematogênica, as meninges e o espaço subaracnóideo do sistema nervoso central (SNC). Esse evento se deve por um desbalanço em que os mecanismos de virulência do agente etiológico conseguem superar o mecanismo de defesa do organismo; portanto, os fatores de risco para a infecção estão relacionados à exposição a microrganismos virulentos e à diminuição dos mecanismos de defesa imune.

Entre os vários mecanismos de proteção contra a invasão de patógenos no SNC, destaca-se a barreira hematoencefálica (BHE) e, externamente, as leptomeninges. A forma de agressão é variável para cada agente etiológico, tendo como

principais estratégias a passagem pelas *tight junctions*, a lesão direta das células endoteliais e o transporte de micro-organismo no interior de leucócitos para o SNC, ultrapassando a BHE (mecanismo conhecido como “Cavalo de Troia”). Ressalta-se que esses mecanismos são formas que propiciam a entrada do patógeno ao sistema nervoso central, porém, a partir daí eles estarão sujeitos ao sistema imunológico local, que, também, promove um importante papel de defesa.<sup>7</sup>

A BHE é caracterizada por uma interposição entre o sistema circulatório e SNC, que tem como principal função agir como uma barreira seletiva que permite a entrada de substâncias como nutrientes essenciais e oxigênio e impede a entrada de substâncias tóxicas, patógenos ou outras moléculas que podem ser prejudiciais para o SNC. Isso ocorre por um efeito de barreira física formada pelas células endoteliais justapostas e as *tight junctions*, formando uma barreira impenetrável para a maioria de substâncias, células e patógenos que circulam na corrente sanguínea.<sup>8</sup>

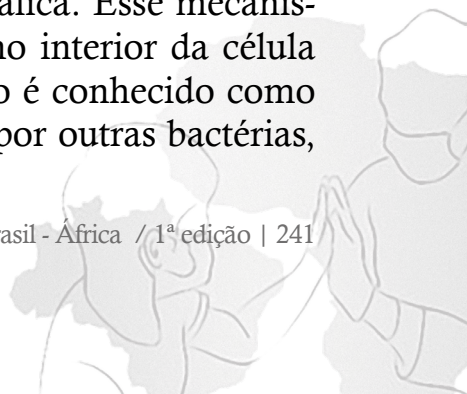
Diante disso, destaca-se que a integridade dessa barreira tem um importante papel de proteção do SNC. Portanto, as condições que afetam essa estrutura física estão ligadas à invasão de micro-organismos. Esse mecanismo é visto em infecções após traumas, como traumatismos cranianos, ou após punções liquóricas. Nessas ocasiões, o patógeno adentra ao SNC por meio da perda da barreira física.<sup>8</sup>

Uma outra forma é por meio da indução de uma inflamação local, que promove o aumento da permeabilidade através da BHE. Isso ocorre quando um patógeno infecta um tecido próximo (como a nasofaringe); ele pode ativar as células imunológicas locais, que liberam citocinas inflamatórias. Tais citocinas podem induzir mudanças nas células endoteliais da BHE, tornando-a mais permeável e permitindo a entrada de patógenos.<sup>8</sup>

Em suma, para a infecção ocorrer, é necessário que o patógeno adentre o SNC; que pode ser por meio de uma porta de entrada, por promover inflamação local e aumentar a permeabilidade à BHE, por promover lesão direta a BHE ou por entrar estando no interior de linfócitos.

Tendo em vista o descrito acima, seguem alguns exemplos da fisiopatologia encontrada na infecção por alguns patógenos:

- *Neisseria meningitidis*: a infecção ao SNC, que advém por via hematogênica, é precipitada por uma adesão da bactéria à mucosa faríngea por meio dos *pili* bacterianos, que atravessam a cápsula de polissacarídeos e promovem a ativação dos receptores de superfície bacteriano e promovem a sua ligação à mucosa faríngea. A partir daí, há a liberação de proteases capazes de clivar a IgA secretora; além disso, seus polissacarídeos capsulares impedem a ativação do sistema complemento, permitindo a invasão e infecção. (Além dessa, *haemophilus* e pneumococo também possuem o mecanismo através dos polissacarídeos e de clivagem de IgA descritos) <sup>(7, 8)</sup>.
- *Listeria monocytogenes*: após ser reconhecida pelo sistema imune, terá a ativação de fagócitos. Porém, após a sua internalização ao macrófago, há a liberação de uma hemoenzima chamada de listeriolisina O, que se insere no fagossomo e causa a sua ruptura. Isso impede a morte da bactéria por fagocitose e permite que esta escape para o citoplasma da célula hospedeira, em que é capaz de se multiplicar e se disseminar pelo organismo. Estando no interior da célula hospedeira, a bactéria pode ultrapassar a barreira hematoencefálica. Esse mecanismo que permite sua proliferação no interior da célula e sua disseminação pelo organismo é conhecido como “Cavalo de Troia” e é promovido por outras bactérias, como a *Brucella spp* <sup>(7, 8)</sup>.



Importante ressaltar que, após ultrapassar a BHE, as bactérias podem se multiplicar e gerar mecanismos imunológicos, principalmente via IL-1, IL-6 e TNF-alfa, que promovem inflamação local. Como resultado, ocorre a lesão da microcirculação e o processo inflamatório das meninges, que facilitam o edema vasogênico, causando hipertensão intracraniana. Com todo esse processo inflamatório, há a diminuição do metabolismo celular no SNC, produzindo disfunção cerebral, anaerobiose e isquemia, resultando em lesão neuronal por edema citotóxico <sup>(7)</sup>.

## 5) Quadro clínico

A apresentação clínica das meningites é ampla e, muitas vezes, inespecífica, além de variar conforme a etiologia e a idade do paciente <sup>(1, 6)</sup>. Nas meningites bacterianas, a tríade clássica mostra febre alta, acima de 39°C, rigidez de nuca e alteração do estado mental, embora apenas 41% dos casos apresentam os três sinais juntos <sup>(5)</sup>. Ademais, é comum a manifestação de lesões exantemáticas petequiais no início da doença, sinal extremamente frequente na meningite meningocócica. Diferente disso, as meningites virais costumam ter configuração mais branda, com sintomas variando de acordo com, além da idade, o perfil imunológico do paciente, cursando, geralmente, com febre de início agudo, cefaleia, rigidez de nuca, náuseas e vômitos <sup>(6)</sup> ou, até mesmo, irritabilidade, hiporexia, sonolência e letargia em recém-nascidos e crianças de até 18 meses <sup>(1, 9)</sup>. De maneira mais frequente, principalmente em crianças maiores e adultos, a meningite se exterioriza por meio de três síndromes, não necessariamente concomitantes <sup>(1)</sup>:

- Síndrome Infecciosa <sup>(1)</sup>: também chamada de Síndrome Toxêmica, consiste em sinais e sintomas sistêmicos inespecíficos comuns a infecções graves, como febre

alta, acima de 39°C, anorexia, mal-estar geral, prostração, mialgia, estado toxêmico (inapetência, irritabilidade, sonolência, letargia, apatia) e, até mesmo, evolução para delírium ou quadro confusional em geral.

- Síndrome de Hipertensão Endocraniana <sup>(1)</sup>: o comprometimento das meninges ocasiona o aumento do conteúdo intracraniano, que provoca compressões neurológicas, expressando sinais e sintomas secundários a esse processo. Logo, a cefaleia holocraniana, frequentemente dilacerante, e os vômitos não alimentares, por vezes incoercíveis e em “jato”, sempre estão presentes. Além desses, outros aspectos clínicos podem ser observados a depender da intensidade da hipertensão craniana, manifestando alterações de consciência, sinais de estimulação simpática (taquicardia, palidez, hipertensão arterial, pulso fino e rápido, sudorese), edema de papila, convulsões, que podem assumir caráter subentrante grave, e sinais neurológicos focais, que são imprevisíveis e ocorrem por compressão específica de algum ponto do encéfalo, sempre indicando mau prognóstico.
- Síndrome de Comprometimento Meníngeo <sup>(1)</sup>: o exsudato purulento proveniente das infecções meníngeas acomete a origem dos nervos raquidianos e acarreta os famosos sinais meníngeos. São eles:
  - Rigidez da nuca, tendo potencial de chegar ao opistótono, contratura extensora máxima da musculatura dorsal.
  - Sinal de Brudzinski (figura 2), que consiste em flexão de joelhos em reflexo a flexão do pescoço, pela dor.
  - Sinal de Kernig (figura 3), mostra dor à flexão de quadril seguida da extensão ipsilateral da coxa, com resposta reflexa de flexão do joelho contralateral.

- Sinal de Lasègue (figura 4), com resposta dolorosa à flexão de quadril, mantendo o joelho estendido durante o movimento, gerando, também, flexão da perna contralateral.

Figura 2 - Sinal de Brudzinski positivo.



Fonte: elaboração própria (2023).

Figura 3 - Sinal de Kernig positivo.



Fonte: elaboração própria (2023).

Figura 4 - Sinal de Lasègue positivo.



Fonte: elaboração própria (2023).

Por mais clássicos que sejam, os sinais meníngeos não são patognomônicos de meningite, assim como podem não estar presentes, a exemplo dos pacientes idosos, que costumam ter clínica pobre, muitas vezes com febre e confusão mental como únicos sinais <sup>(1)</sup>.

## 6) Exames laboratoriais

A partir da suspeita clínica, levantada diante do quadro clínico descrito acima e os fatores de risco, devem ser solicitados:

- Exames laboratoriais de rotina: hemograma, ureia, creatinina, eletrólitos, glicemia, coagulograma, marcadores inflamatórios (VHS e PCR);
- Hemoculturas (pelo menos duas amostras de sítios diferentes);
- Punção líquórica (imprescindível para diagnóstico de meningoencefalites agudas);
- Exames de neuroimagem: importante em pacientes com risco de herniação sob a punção líquórica (melhor descrito posteriormente) <sup>(10)</sup>.

## 6.1) Elucidação do diagnóstico etiológico

A punção liquórica deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita clínica. No entanto, em pacientes com sinais clínicos de comprometimento do parênquima cerebral, como diminuição do nível de consciência, confusão mental, convulsões e sinais de projeção motora, em que há risco de haver lesões com efeito de massa, pseudotumores ou abscessos, devem-se realizar exames neurorradiológicos, como tomografia de crânio ou ressonância magnética, previamente à punção liquórica, pelo risco de herniação. No entanto, ressalta-se que os exames não devem retardar o início do tratamento <sup>(7)</sup>.

A análise do líquido deve conter a contagem global do número de células, avaliação citológica, dosagem da concentração de proteínas, glicose e lactato, além de bacterioscopia, culturas e pesquisa de antígenos para principais agente etiológicos (discutido posteriormente) <sup>(7, 10)</sup>.

### 6.1.1) Meningite bacteriana

- Contagem de leucócitos: 100-100.000/mm<sup>3</sup>, com predomínio > 80% de polimorfonucleares;
  - Obs: em meningites bacterianas parcialmente tratadas com antibioticoterapia, pode haver percentual aumentado de células linfomonocitárias;
- concentração de glicose: < 40 mg/dL (hipoglicorraquia), tendo especificidade de 97% e sensibilidade de 70%;
- proteínas: > 100 mg/dL (hiperproteínorraquia);
- aumento importante do lactato;
- cultura: positiva em 80-90% dos casos.

### ***6.1.2) Meningite viral***

- Contagem de leucócitos: 50-500/mm<sup>3</sup> (Leve aumento no número de leucócitos, geralmente com predomínio de linfócitos, podendo cursar com polimorfonucleares - sobretudo nas primeiras 24 horas);
- Concentração de glicose: normal;
- Proteínas: ausência ou levemente aumentadas;
- Lactato normal;
- Microbiologia: pode-se realizar PCR para os principais agentes suspeitos

### ***6.1.3) Meningite tuberculosa:***

- Contagem de leucócitos: 100-500/mm<sup>3</sup>, com predomínio de linfócitos;
- Concentração de glicose: < 40 mg/dL;
- Proteínas: > 100 mg/dL;
- Microbiologia: pode-se ser pesquisado por BAAR, cultura, ADA e PCR.

### ***6.1.4) Meningite criptocócica:***

- Contagem de leucócitos: 10-200/mm<sup>3</sup>, com predomínio de linfócitos;
- Concentração de glicose: normal ou levemente diminuída
- Proteínas: 50-200 mg/dL;
- Microbiologia: pode-se pesquisar por Tinta da China, antígeno e cultura <sup>(7, 10)</sup>.



O exame bacterioscópico direto e o crescimento em cultura do patógeno são considerados padrão-ouro para diagnóstico etiológico, porém apresentam sensibilidade em torno de 50% e 65%, respectivamente <sup>(7)</sup>.

## 6.2) Exame direto (bacterioscopia pela gram)

- diplococo gram-negativo: meningococo;
- diplococo gram-positivo: pneumococo;
- cocobacilo gram-negativo: hemófilo;
- bacilo gram-positivo: listeria;
- cocos em cachos gram-positivos: estafilococos <sup>(10)</sup>.

A pesquisa do agente bacteriano, por meio da prova do látex, apresenta melhor sensibilidade (em torno de 70-95%) e alta especificidade (entre 85-98%), além de ser mais rápido e de fácil execução. Com esse exame, pode-se confirmar o diagnóstico etiológico por meningococo A, B, C, Y, W 134, pneumococo, hemófilo e estreptococo do tipo B <sup>(7)</sup>.

A biologia molecular é um exame que vem reduzindo seus custos e tem taxas de sensibilidade em torno de 100% para agente como meningococo e pneumococo e 70% para hemófilo e especificidade próxima a 100% para quase todos os principais agentes virais e bacterianos. E sua sensibilidade sofre menos influência de antibioticoterapia <sup>(7)</sup>.

A pesquisa imunológica é utilizada em fases subagudas e crônicas de quadros virais quando há um aumento de gama-globulinas no LCR <sup>(7)</sup>.

Exames de neurorradiologia podem ser utilizados para diagnóstico de meningites virais, porém não substituem a análise do líquido. Evidências de acometimento temporal é típico do herpes simples tipo 1; o realce periventricular ou

acometimento subependimário na ressonância magnética é típico de citomegalovírus <sup>(7)</sup>.

Importante ressaltar que, apesar de todo o avanço tecnológico dos exames descritos acima, atualmente, é possível identificar o agente em apenas cerca de 40% dos casos <sup>(7)</sup>.

## 7) Diagnóstico diferencial

O rico quadro clínico presente nos casos de meningite, somado à diversidade etiológica e à emergência dos casos por sua gravidade, requerendo atendimento rápido e eficiente, tornam a sua diferenciação com outros diagnósticos indispensável, uma vez que podem ser facilmente confundidos.

Somado a isso, distinguir quadros bacterianos e virais é um passo importante, buscando características clínicas e laboratoriais que tornam possível realizar essa diferenciação com certa precisão. Na meningite bacteriana, por exemplo, a queda do estado geral costuma ser mais importante quando comparado às meningites virais, além de achados no exame de líquido, já citados neste capítulo, que permitem melhor realizar essa diferenciação etiológica <sup>(11)</sup>. Desse modo, destacam-se alguns diagnósticos diferenciais:

### 7.1) Origem Infeciosa

#### 7.1.1) Febre Maculosa das Montanhas

Doença transmitida por picada de carrapato e causada pela bactéria *Rickettsia rickettsii*, apresenta-se em 40% a 70% dos casos com a tríade clássica formada por febre, cefaleia e exantema, iniciado com o padrão maculopapular. Na sua forma aguda, assemelha-se à meningite bacteriana ao cursar

com febre alta, prostração, mialgia, cefaleia, náuseas e vômitos. Tem o diagnóstico confirmado por imunofluorescência indireta (RIFI) de amostras de biópsia cutânea <sup>(1)</sup>.

### **7.1.2) Neurotuberculose**

Doença rara do sistema nervoso central, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, em que cerca de 95% dos casos evoluem com meningoencefalite, apresentando alta morbimortalidade. Apresentação atípica da tuberculose possui um quadro clínico de início insidioso, quase sempre procedido por infecções virais e tendo a cefaleia como principal sintoma. Com a evolução da doença, surgem sinais de irritação meníngea, hipertensão intracraniana, lesões em pares de nervos cranianos ou ainda encefalite. O diagnóstico é feito pela detecção de bacilos da tuberculose no líquido cefalorraquidiano <sup>(12)</sup>.

### **7.1.3) Encefalite Herpética**

Tendo como principal agente etiológica o vírus Herpes simples do tipo 1, a encefalite herpética cursa com início agudo de febre e acometimento neurológico focal, acarretando até 70% de letalidade se não tratada. Pode evoluir para meningoencefalite, com evolução aguda, alteração do comportamento, agressividade e realce de crises convulsivas, o que agrava ainda mais o caso. O diagnóstico é realizado por meio de PCR para detecção do DNA do HSV no líquido cefalorraquidiano para o diagnóstico de infecção do SNC <sup>(13)</sup>.

### **7.1.4) Abscesso cerebral**

Infecção supurativa focal no parênquima cerebral envolto por uma cápsula vascularizada. Seu quadro clínico conta

com o surgimento de cefaleia, em geral, hemicraniana, de forte intensidade e refratária ao tratamento, febre e sinais de acometimento neurológico focal, como hemiparesia. Pode cursar com crises convulsivas e sinais de hipertensão intracraniana como papiledema, vômito e sonolência ou confusão <sup>(14)</sup>. Exames de imagem, como a ressonância magnética, junto à coloração Gram e a cultura do material do abscesso por aspiração é o método diagnóstico <sup>(15)</sup>.

## **7.2) Origem Não Infeciosa**

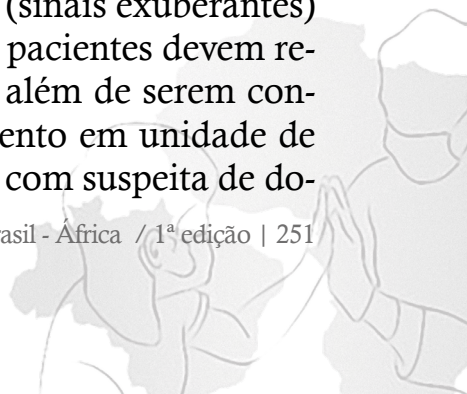
### **7.2.1) Hemorragia Subaracnoide**

Causada, principalmente, por ruptura de aneurisma, a HSA cursa com cefaleias em trovoadas, precedidas por cefaleia em sentinela por dias ou semanas. Por causa do sangramento irritativo, podem surgir sintomas de irritação meníngea e febre, assemelhando-se à meningite infecciosa. Tomografia de crânio sem contraste, junto à punção lombar do líquido cefalorraquidiano são métodos de escolha para o diagnóstico <sup>(16)</sup>.

## **8) Tratamento**

A partir da suspeita clínica de meningite, deve-se iniciar, o mais precoce possível, o tratamento empírico, o atraso em mais de 6 a ou horas pode aumentar a letalidade em 45-75% <sup>(7)</sup>.

A antibioticoterapia empírica deve ser iniciada logo com a suspeita clínica de infecção bacteriana (sinais exuberantes) ou sob análise de líquido sugestiva. Esses pacientes devem receber monitorização contínua rigorosa, além de serem considerados como candidatos para tratamento em unidade de terapia intensiva. Ademais, os pacientes com suspeita de do-



ença meningocócica devem receber isolamento pelas primeiras 24 horas de antibioticoterapia <sup>(7)</sup>.

Para início da antibioticoterapia empírica, tem-se como excelente opção o uso de uma cefalosporina de terceira geração (Cefoxitina ou Ceftriaxona). Em casos de pacientes em extremos de idade ou imunossuprimidos, deve-se associar Ampicilina para cobrir *Listeria monocytogenes*. Ademais, em pacientes com risco de meningoencefalite por pneumococo resistente, deve-se associar Vancomicina <sup>(7, 17)</sup>.

A maioria dos quadros de meningite viral são benignos e autolimitados, não sendo necessário qualquer tratamento específico. Contudo, na meningoencefalite herpética, deve-se considerar o tratamento com Aciclovir, associado a corticoide e anticonvulsivante. Além disso, nas encefalites por CMV, utiliza-se Ganciclovir <sup>(7)</sup>.

O uso de corticoide é indicado em casos de meningite pneumocócica, herpética ou por hemófilo. Como raramente o agente é isolado nas primeiras horas, deve-se iniciar o corticoide antes da administração do antibiótico, podendo ser posteriormente retirados, a depender do diagnóstico etiológico definitivo <sup>(7, 17)</sup>.

## 9) Profilaxia

Por ter diversas etiologias e ser considerada uma doença endêmica no Brasil, é importante a aderência à profilaxia primária da meningite com esquemas de vacinação, as quais combatem as principais causas bacterianas da doença. A seguir, estão as vacinas disponíveis pelo programa Nacional de Imunização (Quadro 1).

Quadro 1 - Esquema de Vacinação Profilática da Meningite.

Vacina	Meningite	Esquema
Vacina Meningocócica C (conjugada)	Meningite Meningocócica	Administrar duas doses (aos três e cinco meses de idade) com intervalo de 60 dias entre as doses. A dose de reforço deve ser administrada entre 12 a 15 meses de idade.
Pentavalente	Meningite por <i>Haemophilus influenzae</i>	Administrar três doses (aos dois, quatro e seis meses de idade) com intervalo de 60 dias entre as doses. Em indivíduos com mais de quatro anos de idade, sem reforço, administrar apenas um reforço.
Vacina BCG	Meningite Tuberculosa	Administrar o mais precoce possível. Em crianças prematuras ou com baixo peso, ao nascer, adiar a vacinação até elas atingirem 2kg. Na rotina dos serviços, administrar até quatro anos, 11 meses e 29 dias. Crianças vacinadas na faixa etária preconizada que não apresenta cicatriz vacinal após seis meses, revacinar apenas uma vez.
Vacina Pneumocócica 10- valente	Meningite Pneumocócica (pneumo 10)	Administrar duas doses (aos dois e quatro meses de idade), com intervalo de 60 dias entre as doses. O reforço deve ser feito entre 12 e 15 meses de idade.
Vacina Polissacarídica contra o <i>Streptococcus pneumoniae</i> 23 valente	Meningite Pneumocócica (pneumo 23)	Administrar uma dose na população indígena acima de dois anos de idade e em idosos a partir de 60 anos de idade não vacinados e que vivem acamados e/ou em instituições fechadas. A revacinação é indicada uma única vez, após cinco anos da dose inicial.

Fonte: adaptado pelos autores de Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (2022 <sup>(21)</sup>).

Outra forma de prevenir a doença, é por meio da quimioprofilaxia, destinada aos indivíduos contactantes com casos suspeitos, por, pelo menos, 10 dias antes do início dos sintomas e até 30 dias após o contato, da meningite meningocócica e de meningite por *Haemophilus influenzae*, as quais se diferenciam no manejo profilático. Na profilaxia por meningococo, por exemplo, a droga de escolha é a rifampicina, podendo ser administradas em crianças e adultos, com diferen-

tes posologias (Quadro 2). Drogas como a Ceftriaxona ou Ciprofloxacino podem ser utilizadas em casos de contra-indicação à Rifampicina <sup>(18)</sup> (Quadro 3).

Quadro 2 - Quimioprofilaxia da Meningite com Rifampicina.

Quimioprofilaxia da Meningite Gonocócica com Rifampicina		
Droga	Idade	Posologia
Rifampicina	<1 mês	5mg/kg/dose 12/12 h por 2 dias
	≥1 mês e adultos	10mg/kg/dose (máximo de 600mg) 12/12 h por 2 dias

Fonte: adaptado pelos autores de Nota técnica (2019 <sup>(18)</sup>).

Quadro 3: Drogas alternativas à Rifampicina na quimioprofilaxia por meningite meningocócica.

Quimioprofilaxia da Meningite Gonocócica – drogas alternativas		
Droga	Idade	Posologia
Ceftriaxona	< 12 anos	125 mg IM dose única
	≥ 12 anos	250 mg IM dose única
Ciprofloxacino	>18 anos	500 mg VO dose única

Fonte: adaptado pelos autores de Nota Técnica (2019 <sup>(18)</sup>).

Nos casos em que a infecção é por *Haemophilus influenzae*, a quimioprofilaxia está indicada somente em casos em que o contactante do caso de meningite seja uma criança menor que 4 anos não vacinada ou parcialmente vacinada, ou imunocomprometida independente do status vacinal, sendo, então, recomendada a administração da Rifampicina (Quadro 4).

Quadro 4: Droga de escolha na quimioprofilaxia da meningite por *Haemophilus influenzae*.

Quimioprofilaxia da Meningite por <i>Haemophilus influenzae</i>		
Droga	Idade	Posologia
Rifampicina	<1 mês	10mg/kg dia em doses únicas por 4 dias
	≥ 1 mês a 12 anos	20mg/kg/dia em doses únicas por 4 dias
	Adultos	600mg/dose em doses únicas diárias por 4 dias

Fonte: adaptado pelos autores de Nota Técnica (2019<sup>(18)</sup>).

Existem ainda medidas profiláticas não medicamentosas, como manter a higienização das mãos, evitar compartilhar objetos de uso pessoal com outros indivíduos, sobretudo com pacientes sabidamente contaminados, e fazer uso de máscaras por pessoas doentes para minimizar a contaminação são atitudes eficazes para o combate à propagação da meningite.

## Referências

1. Veronesi, Ricardo. **Tratado de Infectologia**. 6th ed., vol. 1, São Paulo, Atheneu, 2021.
2. CDC. **Meningitis | Non-Infectious Meningitis | National Center for Immunization and Respiratory Diseases**. Wwww.cdc.gov, 6 Aug. 2019, [www.cdc.gov/meningitis/non-infectious.html](http://www.cdc.gov/meningitis/non-infectious.html). Accessed Apr. 10AD.
3. Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde (org.). **Meningite**. In: SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da. Guia de Vigilância Epidemiológica. 12. ed. São Paulo: Ministério da Saúde, 2006. p. 21-47.

4. Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde. **Doença Meningocócica**. In: SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. p. 35-46.

5. Runde TJ, Anjum F, Hafner JW. Bacterial Meningitis. [Updated 2022 Aug 8]. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.

6. Cantu RM, M Das J. **Viral Meningitis**. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.

7. Martins, Milton de, A. et al. **Clínica Médica**. Volume 7: Alergia e Imunologia Clínica, Doenças da Pele, Doenças Infecciosas e Parasitárias. Disponível em: Minha Biblioteca, (2a edição). Editora Manole, 2016.

8. Santos, K. A. DOS et al. **Fisiopatologia das Meningites de origem viral**: uma revisão bibliográfica / Pathophysiology of Meningitis of viral origin: a bibliographic review. Brazilian Journal of Development, v. 8, n. 6, p. 47322–47333, 22 jun. 2022.

9. CDC. **Viral Meningitis**. Centers for Disease Control and Prevention, 25 May 2021, [www.cdc.gov/meningitis/viral.html](http://www.cdc.gov/meningitis/viral.html). Accessed 11 Apr. 2023.

10. Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. **ESCMID guideline**: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect. 2016.

11. Hoos, Karen I.; Tyler, Kenneth L. **Meningite Aguda**. In: J. Larry Jameson, et al. Medicina Interna de Harrison - 2 Volumes- 20.Ed. Vol. 2, McGraw Hill Brasil, 2020, cap 133.

12. Clara Barroso, Elizabeth, et al. **Tuberculoma Cerebral**. Journal de Pneumologia, vol. 28, no. 1, Jan. 2002, pp. 55–58.

13. Corey, Lawrence. Infecções por herpes-vírus simples. In:J. Larry Jameson, et al. Medicina Interna de Harrison - 2 Volumes - 20.Ed. Vol. 2, McGraw Hill Brasil, 2020, cap 187.
14. Fernandes, BR et al. **Diagnóstico Diferencial Das Meningites**. Revista Médica de Minas Gerais, 2008.
15. Roos, Karen L; Tyler, Kenneth L.. **Abscesso cerebral e empiema**. In:J. Larry Jameson, et al. Medicina Interna de Harrison - 2 Volumes - 20.Ed. Vol. 2, McGraw Hill Brasil, 2020, cap 135.
16. Hsiang-Yi, Sherry, et al. **Subarachnoid Hemorrhage**. Continuum, vol. 27, no. 5, Oct. 2021, pp. 1201–1245.
17. David GN, Henry F, Saag MS, et al. **The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2022**. Sperryville: Antimicrobial Therapy, 2022.
18. Nota Técnica. Definição de Caso. 22 Mar. 2019.
19. CDC. **Bacterial Meningitis**. Centers for Disease Control and Prevention, 15 July 2021, [www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html](http://www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html). Access 10 Apr. 2023.
20. Jayaraman, K. et al. **Magnetic Resonance Imaging Findings in Viral Encephalitis: A Pictorial Essay**. J Neurosci Rural Pract. 2018 Oct-Dec;9(4):556-560.
21. Meningite 2022 | Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Disponível em: <[www.saude.mg.gov.br/meningite](http://www.saude.mg.gov.br/meningite)>. Acesso em: 9 abr 2023.
22. Slane VH, Unakal CG. **Tuberculous Meningitis**. [Updated 2022 Nov 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.



# CAPÍTULO 9 – OTITE MÉDIA

Arthur Figueiredo de Alencar Malveira  
Iana Sabrina Cabral de Sena  
Isaac Dantas Sales Pimentel  
Liz Helena Gonçalves Figueirêdo  
Janaina Gonçalves da Silva Leite  
José de Ribamar Barroso Jucá Neto  
Melissa Soares Medeiros

## 1) Conceitos introdutórios

Para melhor entendimento do assunto em questão, faz-se necessário definir a topografia e a função da orelha média.

### 1.1) Orelha externa

#### 1.1.1) Órgão receptor do som <sup>(9)</sup>

Composta pelo pavilhão auricular e pelo meato acústico externo, a principal função do meato acústico externo é receber os sons do ambiente e os conduzir para a orelha média, além de proteger a membrana timpânica, por meio da profundidade e da manutenção do equilíbrio de temperatura e umidade, necessárias para a preservação de sua elasticidade. O cerúmen faz o importante papel de protetor da parede do meato <sup>(9)</sup>.

### 1.2) Orelha média

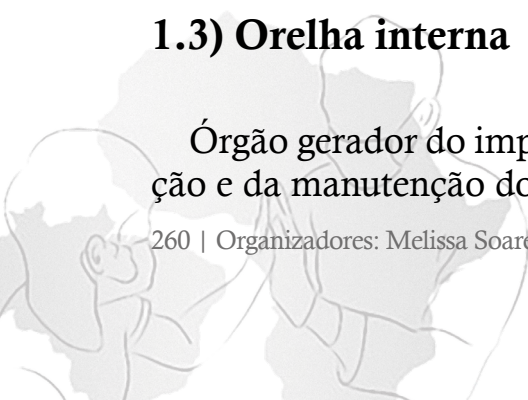
#### 1.2.1) Órgão receptor e amplificador do som <sup>(9)</sup>

Separada da orelha externa pela membrana timpânica, é composta pelos ossículos (martelo, bigorna e estribo) e é interligada com a nasofaringe pela tuba auditiva<sup>9</sup>.

Sua principal função é a transmissão de energia mecânica por meio dos ossículos até a janela oval, que se conecta com a cóclea <sup>(9)</sup>.

### 1.3) Orelha interna

Órgão gerador do impulso nervoso, responsável pela audição e da manutenção do equilíbrio <sup>(9)</sup>.



Separada da orelha média pela janela oval, é composta pela cóclea e pelo sistema vestibular.

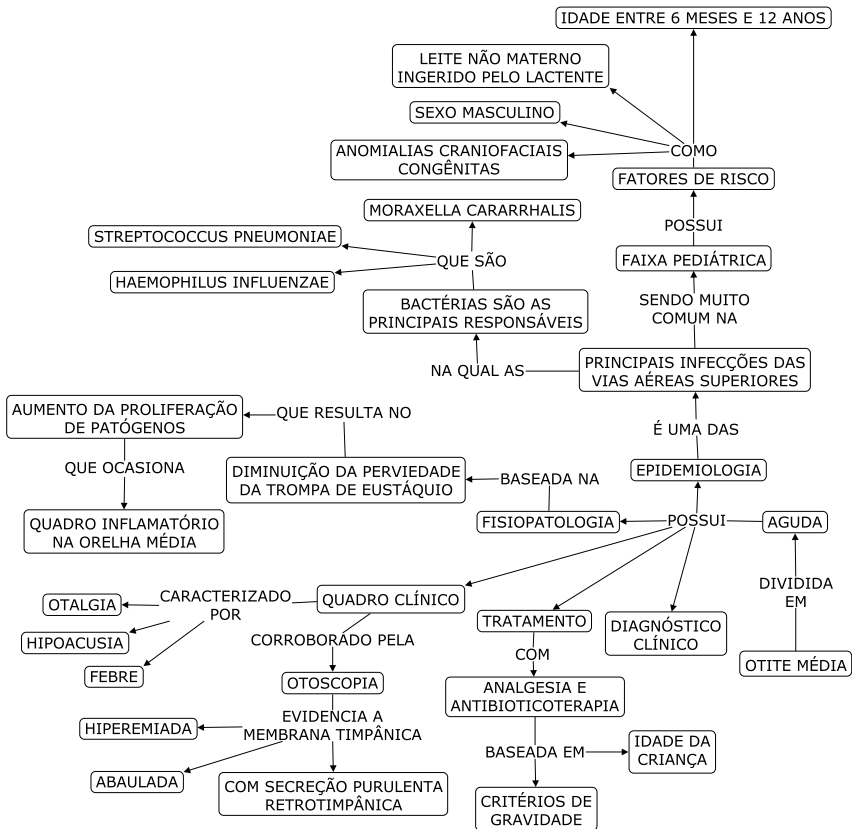
Sua principal função auditiva é transmitir as ondas sonoras pela cóclea, até a formação de impulsos nervosos, encaminhados para o nervo coclear e, assim, adentrar no Sistema Nervoso Central (SNC) <sup>(9)</sup>.



## 2) Otite Média Aguda (OMA)

### 2.1) Resumo

Figura 1 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).

### 2.2) Epidemiologia

É uma das principais Infecções das Vias Aéreas Superiores (IVAS), sendo uma enfermidade muito comum na faixa etária pediátrica, com incidência maior entre seis e 20 meses de idade. Estima-se que, até o terceiro ano de vida, a maioria das crianças apresentará pelo menos um episódio infeccioso <sup>(1)</sup>.

É considerada a maior causa da procura por pronto atendimento pediátrico, e a maior causa de receita de antibióticos em pediatria <sup>(1)</sup>. Cerca de 35% das IVAS, evoluem com OMA <sup>(1)</sup>.

Possui fatores de risco, tais como:

- Idade entre seis meses e dois anos <sup>(1)</sup>;
- Sexo masculino <sup>(1)</sup>;
- Estado socioeconômico baixo <sup>(1)</sup>;
- Leite ingerido pelo lactente que não seja o materno <sup>(1)</sup>;
- Anomalias craniofaciais congênitas <sup>(1)</sup>;
- Grau de contato com outras crianças <sup>(1)</sup>.

Em relação à etiologia, os agentes bacterianos são responsáveis por 75% dos quadros de OMA, sendo os principais:

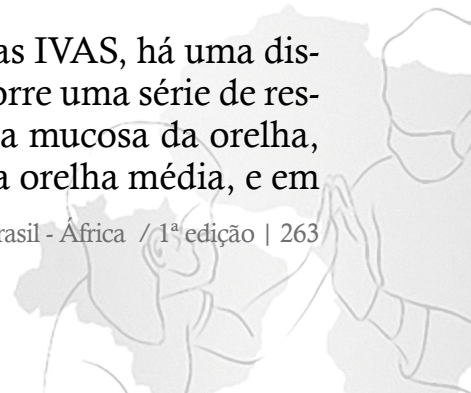
- *Streptococcus pneumoniae* — 40% dos casos <sup>(1)</sup>;
- *Haemophilus influenzae* — 25 a 35% dos casos <sup>(1)</sup>;
- *Moraxella catarrhalis* — 10 a 15% dos casos <sup>(1)</sup>.

As infecções de etiologias virais ocorrem, mais comumente, pelo Rinovírus e pelo Vírus sincicial respiratório (VRS), podendo ser encontrados isoladamente, ou em associação com bactérias patógenas <sup>(1)</sup>.

### 2.3) Fisiopatologia

É ocasionada por uma disfunção da tuba auditiva, que conecta a nasofaringe à orelha média. Ela tem como funções: proteção contra influxo de bactérias e vírus, drenagem de secreção advinda da orelha média e da equalização da pressão na orelha média.

Nos processos inflamatórios, como nas IVAS, há uma disfunção desse canal. Por conseguinte, ocorre uma série de respostas à falta de suprimento de ar para a mucosa da orelha, ocasionando um quadro inflamatório na orelha média, e em



seguida sua contaminação por bactérias <sup>(1)</sup>. Pode haver ainda a ascensão de patógenos através da tuba auditiva, contaminando a orelha média.

A grande prevalência de OMA, na infância, tem duas razões principais. A tuba auditiva da criança é mais curta e mais horizontalizada em comparação a dos adultos, com maior risco de ascensão de patógenos. Além disso, há um maior número de infecções virais na faixa etária pediátrica <sup>(1)</sup>.

## 2.4) Quadro clínico

A sintomatologia é variada, porém os principais sintomas são:

- Otalgia <sup>(1,2)</sup>;
- Hipoacusia ou plenitude auricular <sup>(1, 2)</sup>;
- Febre de intensidade variável <sup>(1, 2)</sup>.

Em lactentes ou crianças pequenas, a febre pode ser muito alta, predispondo a convulsão e, por não saberem localizar a dor, estas podem apresentar:

- Choro constante <sup>(1, 2)</sup>;
- Irritabilidade ou letargia <sup>(1, 2)</sup>;
- Diminuição do apetite <sup>(1, 2)</sup>;
- Vômitos ou diarreia <sup>(1, 2)</sup>.

À otoscopia, observa-se: membrana timpânica hiperemiada e abaulada, algumas vezes pulsátil pela transmissão por meio da secreção da orelha média dos batimentos cardíacos, secreção amarelada, esbranquiçada em orelha média, atrás do tímpano. Pode ser observada, também, otorreia purulenta em casos de perfuração espontânea da membrana timpânica <sup>(2)</sup>.

Figura 2 - Membrana timpânica normal.



Fonte: banco de dados dos autores (2023).

Figura 3 - Membrana timpânica com conteúdo amarelo purulento.



Fonte: banco de dados dos autores (2023).



Figura 4 - Membrana timpânica hiperemiada.



Fonte: banco de dados dos autores (2023).

## 2.5) Diagnóstico

O diagnóstico de OMA é clínico, baseado na história clínica e no exame físico.

## 2.6) Exames complementares

Não são essenciais para o diagnóstico de OMA <sup>(2)</sup>:

- Audiometria: geralmente, revela perda auditiva conduta em graus leve a moderado <sup>(2)</sup>;
- Imitanciometria: demonstra curva tipo B em função da presença de secreção retrotimpânica e, conseqüente, comprometimento da mobilidade da membrana timpânica (corroborada com a otoscopia pneumática) <sup>(2)</sup>;
- Exames de imagem: tomografia computadorizada e ressonância magnética para suspeitas de complicações <sup>(2)</sup>.

## 2.7) Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial da OMA é a Otite Média com Efusão (OME), que será mais bem abordada adiante. Entretanto, outras afecções como a Miringite bolhosa, Barotrauma, Otite Média Aguda recorrente e a Otite Média Crônica, são outros possíveis diagnósticos diferenciais <sup>(1,2,3)</sup>.

## 2.8) Tratamento

A OMA, geralmente, é uma doença autolimitada, portanto, em alguns pacientes, pode ser usado tratamento expectante com reavaliação em 24 a 48 horas.

A conduta de acompanhamento inicial, sem introdução de antibióticos, pode ser adotada em:

- Crianças a partir de seis meses de idade, com OMA unilateral sem sinais de gravidade ou otorreia <sup>(2)</sup>;
- Crianças maiores de dois anos de idade, com OMA unilateral ou bilateral e sem sinais de gravidade ou otorreia<sup>2</sup>.

O uso de analgésico sistêmico é mandatório para o alívio da dor. As primeiras opções são ibuprofeno e acetaminofeno, para alívio da otalgia leve a moderada. Podem ser utilizados os narcóticos (codeína e análogos) <sup>(2,4)</sup>, em pacientes com otalgia intensa.

O uso de antibióticos leva em consideração os seguintes fatores:

- Idade do paciente <sup>(2)</sup>;
- Gravidade dos sintomas <sup>(2)</sup>;
- Lateralidade da OMA <sup>(2)</sup>;
- Presença de otorreia <sup>(2)</sup>;



- Possibilidade de acompanhamento <sup>(2)</sup>;
- Disponibilidade dos cuidadores <sup>(2)</sup>.

É recomendado nas seguintes situações:

- Crianças menores de seis meses de idade (mesmo na ausência de sinais/sintomas de gravidade) <sup>(2)</sup>;
- Crianças a partir de seis meses de idade com sinais/sintomas de gravidade (febre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  ou otalgia moderada ou severa ou com duração de, pelo menos, 48 horas) <sup>(2)</sup>;
- Crianças menores de 24 meses de idade com OMA bilateral (mesmo na ausência de sinais/sintomas de gravidade) <sup>(2)</sup>;
- Crianças com otorreia (independente da idade e sinais/sintomas de gravidade) <sup>(2)</sup>;
- Crianças com doenças que podem alterar o curso natural da OMA (anormalidades craniofaciais, imunodeficiências, síndromes genéticas) <sup>(2)</sup>.

O antibiótico de escolha no tratamento da OMA é a Amoxicilina <sup>(4)</sup>.

Em pacientes com história de uso de Amoxicilina nos 30 dias anteriores, na presença de conjuntivite purulenta, em caso de Otite média recorrente sem melhora com Amoxicilina, em pacientes com risco de bactérias resistentes (ex: creche, escola), a primeira opção terapêutica é a Amoxicilina, associada a inibidor da  $\beta$ -lactamase (ácido clavulânico). Outras opções são Cefuroxima e Ceftriaxona <sup>(2, 4)</sup>.



Quadro 1 - Esquema terapeutico otite média.

Esquema	Antibiótico	Dose
Primeira linha	Amoxicilina	90 mg/kg/dia divididos em 3 doses; 500 mg 12/12h; 250 mg 8/8h.
Alergia à Amoxicilina	Cefuroxima Ceftriaxona Claritromicina	15 mg/kg 12/12h; 50 mg/kg/dia.
Uso recente de Amoxicilina	Amoxicilina-clavulanato	90 mg/kg/dia divididos em 3 doses.
Falha de tratamento	Amoxicilina-clavulanato Cefuroxima Ceftriaxona	90 mg/kg/dia divididos em 3 doses; 15 mg/kg 12/12h; 50 mg/kg/dia.

Fonte: elaboração própria (2023).

- Miringotomia ou timpanocentese: indicada para pacientes com OMA, refratária ao tratamento com antibiótico ou com complicações associadas, sua utilização vem sendo cada vez menos frequente <sup>(2)</sup>.

## 2.9) Profilaxia

De acordo com o Guideline (2013), da Associação Americana de Pediatria (AAP), recomenda-se:

- Aplicação da vacina conjugada pneumocócica a todas as crianças <sup>(2)</sup>;
- Aplicação da vacina anual contra *influenza* a todas as crianças <sup>(2)</sup>;

- Incentivar a amamentação exclusiva por pelo menos seis meses <sup>(2)</sup>;
- Recomendar que se evite a exposição à fumaça de cigarro <sup>(2)</sup>.

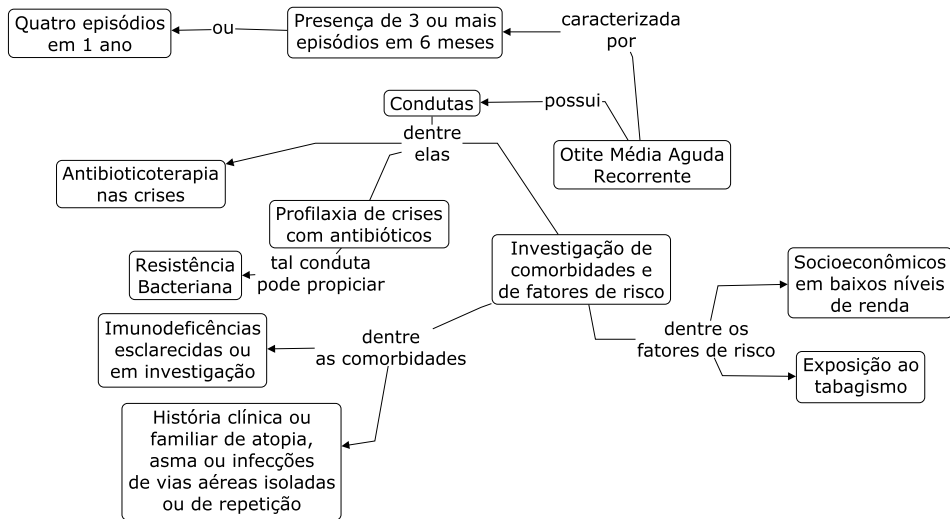




### 3) Otite Média Aguda Recorrente

#### 3.1) Resumo

Figura 5 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).

## 3.2) Definição

A otite média aguda recorrente é caracterizada pela presença de três ou mais episódios em seis meses, ou quatro episódios em um ano. Acredita-se que, decorra de reincidência ou reinfecção, embora seja mais aceito que ocorra de novas infecções<sup>(11)</sup>.

## 3.3) Tratamento

Os patógenos presentes na otite média aguda recorrente, geralmente, são os mesmos que acometem a forma clássica da doença, por isso, o tratamento se assemelha bastante ao da OMA. Além disso, o uso de antibióticos profiláticos para o controle da otite média recorrente pode reduzir os episódios anuais da doença, podendo chegar a apenas um<sup>10</sup>. Entretanto, estudos atuais alertam sobre o uso de antibióticos para profilaxia desta doença, pelo alto risco de indução a resistência bacteriana, podendo acarretar desfechos mais graves para os pacientes<sup>(7)</sup>.

Diversas causas podem ser responsáveis para o desenvolvimento da OMAR, tendo como exemplo, a disfunção da tuba auditiva. Tal condição pode ocasionar um desequilíbrio pressórico entre ambiente externo e orelha média, fazendo com que fluidos e secreções se acumulem predispondo um maior crescimento microbiano, e pode estar presente na patogênese da OMA e OMC secretora.

Além disso, devido às semelhanças de apresentação clínica entre a OMA recorrente, a OMA e a Otite Média Efusiva, é necessário investigar fatores clínicos e ambientais, que possam ser causadores ou precipitantes da recorrência de crises, segundo evidências randomizadas de comparação de subgrupos<sup>(16,17,18)</sup>. Dentre esses, os fatores ambientais, principalmente, correlacionado ao baixo nível socioeconômico

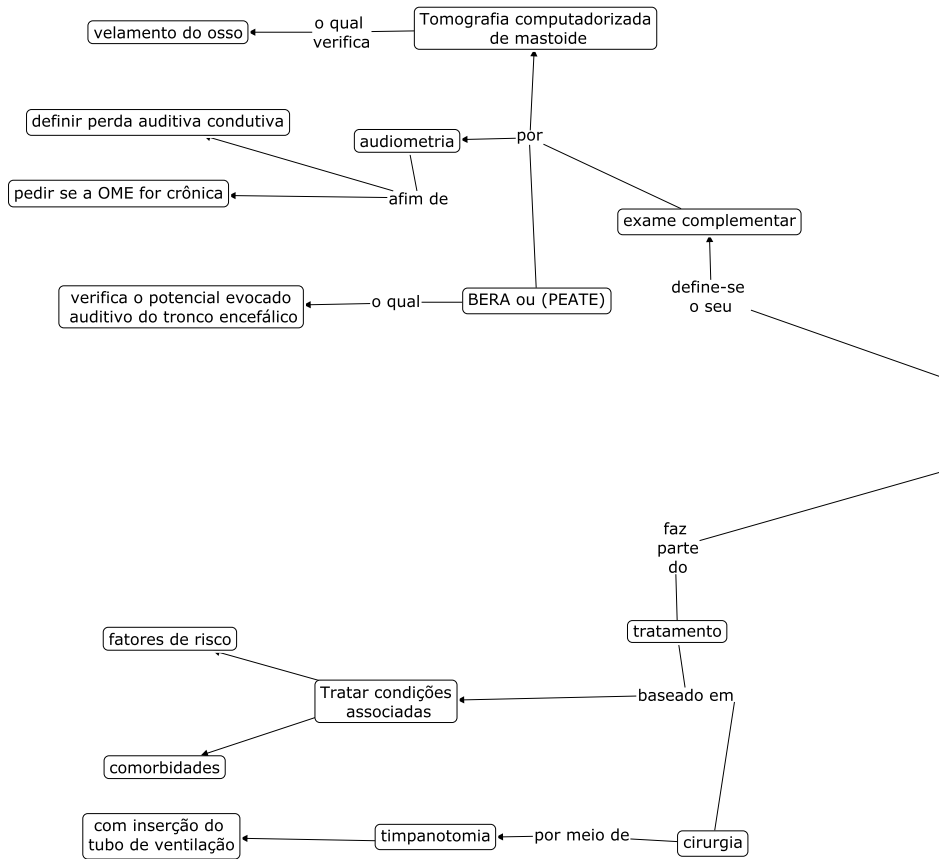
com maior exposição a infecções nos ambientes cotidianos, menor atenção e assistência parental e exposição ao tabagismo <sup>(16, 17, 18)</sup>. De outra forma, história clínica de atopia, asma e imunodeficiências, devem ser investigadas na história familiar e por meio de exames complementares, uma vez que são fatores de risco diretos para a ocorrência de OMA recorrente <sup>(16, 17, 18)</sup>. O controle dos possíveis fatores de risco e comorbidades associadas são essenciais para evitar a OMA recorrente.



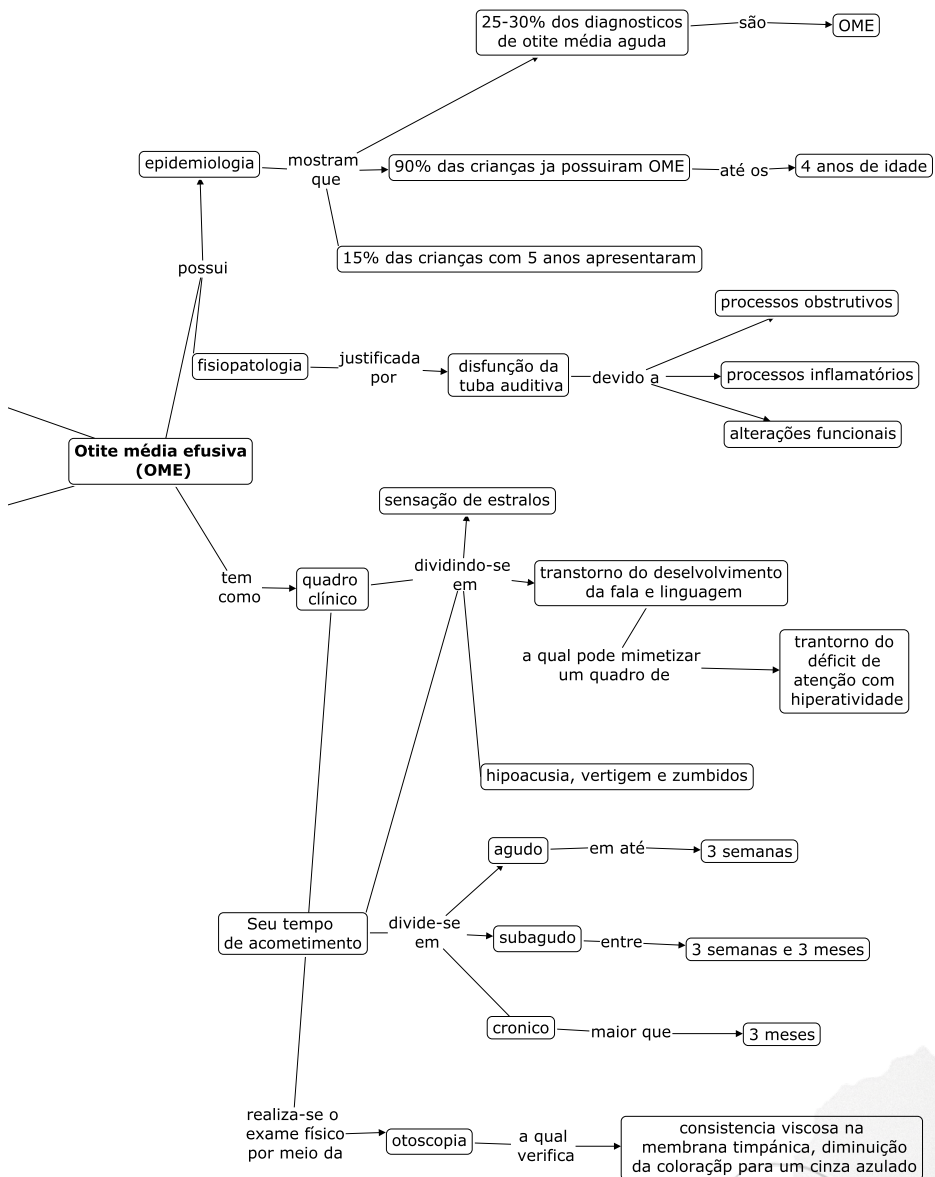
# 4) Otite Média Efusiva

## 4.1) Resumo

Figura 6 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).



## 4.2) Epidemiologia

A Otite Média Efusiva (OME), com efusão, secretora é a ocorrência de secreção não purulenta na orelha média, com membrana timpânica íntegra <sup>(1)</sup>.

Foi visto que, 25% - 30% dos casos diagnosticados de Otite Média Aguda, representam casos de OME <sup>(2)</sup>. Além disso, cerca de 90% das crianças, apresentam um quadro de OME até os quatro anos, sendo uma causa comum de perda auditiva condutiva na infância <sup>(1)</sup>. Dados epidemiológicos mostraram que, aos cinco anos, 15% das crianças, apresentaram a OME <sup>(2)</sup>. Estima-se que a OME seja a seqüela mais prevalente da otite média aguda <sup>(2)</sup>.

Classifica-se a OME pelo seu tempo de acometimento em aguda (<3 semanas), subagudo (três semanas a três meses), ou crônico (> 3 meses) <sup>(3)</sup>.

## 4.3) Fisiopatologia

É ocasionada por uma disfunção da tuba auditiva, pode ser causada por:

- Processos obstrutivos: hipertrofia de adenoide, ou tumores benignos, ou malignos da cavidade nasal ou nasofaringe <sup>(1)</sup>;
- Inflamatórios: processo inflamatório e edematoso da mucosa tubária, causado por IVAS, alergias respiratórias, refluxo faringo-laríngeo, entre outros <sup>(1)</sup>;
- Alterações funcionais: comum nas malformações do terço médio da face, bem como nas fendas palatinas, pois pode haver deformidades anatômicas da tuba auditiva, ou há uma hipotonia, ou um déficit de inserção dos músculos tensores e elevadores do véu palatino, responsáveis pela abertura da tuba auditiva <sup>(1)</sup>.

O líquido em orelha média reduz a mobilidade da membrana timpânica e da cadeia ossicular (materno, bigorna, estribo), interferindo na condução sonora pela via aérea, ou seja, causa uma perda auditiva condutiva <sup>(1)</sup>.

#### 4.4) Quadro Clínico

A OME pode se apresentar com quadros subclínicos, leves ou graves. Nesse contexto, a doença pode cursar de forma silenciosa, com uma hipoacusia condutiva leve e pouco perceptível. Ou pode cursar com zumbidos, hipoacusia leve a moderada, otalgia leve, plenitude auricular, estralos em ouvidos e até vertigem.

A perda auditiva condutiva, mesmo leve, pode comprometer o desenvolvimento da linguagem e da fala, gerando um possível comprometimento cognitivo. O quadro deve ser investigado em crianças com atraso no desenvolvimento escolar e da fala <sup>(3)</sup>.

Os pacientes com fatores de risco como anormalidades craniofaciais (ex: Síndrome de Down, Síndrome de Teacher Collins), e defeitos anatômicos ou funcionais do palato (fenda palatina e úvula bífida), devem ser avaliados de rotina com exame físico e audiológicos <sup>(2)</sup>.

Ao exame físico, deve-se avaliar a otoscopia de forma minuciosa. Pode haver alterações na coloração da membrana timpânica, algo mais opaca, além de retração timpânica em diversos graus. Pode observar conteúdo líquido hialino, transparente ou amarelo citrino, bem como bolhas retrotimpânicas.

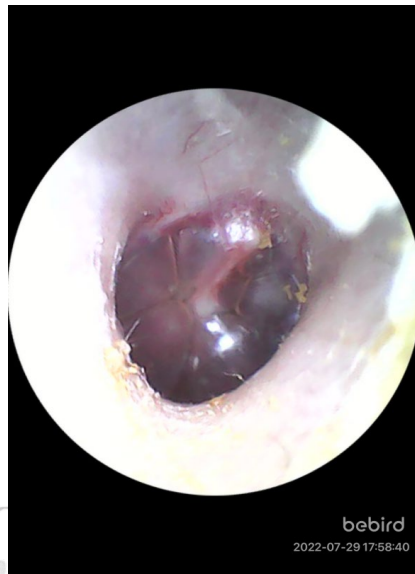


Figura 7: Conteúdo amarelo citrino em orelha média.



Fonte: banco de dados dos autores (2023).

Figura 8: Bolhas no interior da orelha média.



Fonte: banco de dados dos autores (2023).

## 4.5) Exames Complementares

Na audiometria pode-se detectar uma perda auditiva condutiva, com Gap aéreo-ósseo. A timpanometria pode confirmar com curva Jerger tipo B ou C, com alto valor preditivo negativo (se teste negativo, altas chances da orelha ser normal) <sup>(1)</sup>.

O potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PE-ATE) ou (BERA) pode ser utilizado em crianças, que não consigam realizar audiometria tonal. Pacientes com OME, apresentam aumento das latências absolutas das ondas I, III, V a 80 dB, com interditos I-III, III-V e I-V normais, característico da perda auditiva condutiva. Pode-se, ainda, estimar o grau da perda auditiva.

A tomografia computadorizada de mastoide não é necessária para o diagnóstico. Pode observar velamento (conteúdo hipodenso), na orelha média e/ou mastóide.

## 4.6) Diagnóstico diferencial

É necessário diferenciar da Otite Média Aguda, Otite Média Aguda Recorrente, Otite Média Crônica Silenciosa. Em crianças, com atraso do desenvolvimento e da fala, deve-se distinguir de quadros como Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), bem como Transtorno do espectro autista (TEA).

## 4.7) Tratamento

Devem-se tratar as morbidades associadas, principalmente, a rinite alérgica.

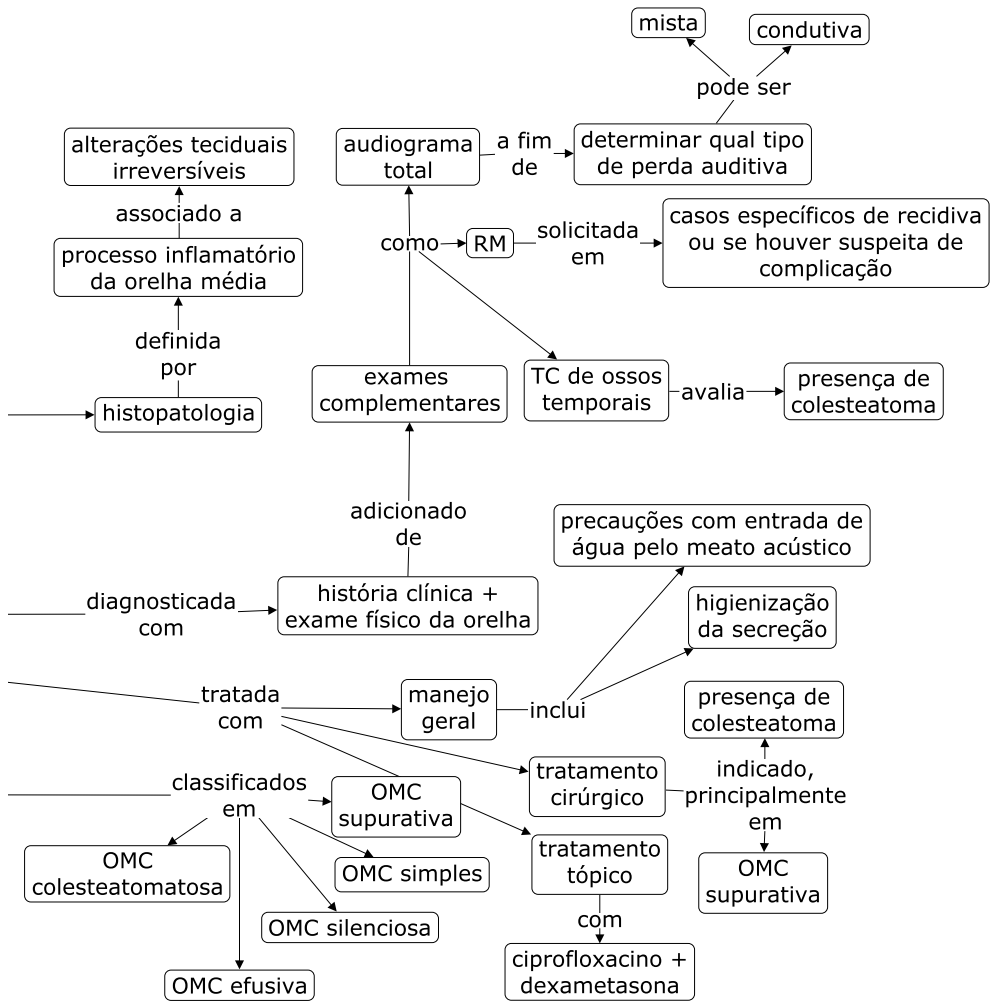


Caso haja a persistência do quadro mais de três meses, deve-se considerar tratamento cirúrgico: timpanotomia com aposição de tubo de ventilação. Em pacientes com hipertrofia de adenoide, deve-se realizar adenoidectomia.









## 5.2) Epidemiologia

A OMC é uma condição comum, que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. No Brasil, ainda nos dias atuais, todavia, a epidemiologia da Otite Média Crônica ainda não é amplamente conhecida, porém, é sabido que envolve diversos fatores, incluindo idade, sexo, condições socioeconômicas e fatores de risco individuais.

Além disso, há informações de existir grande associação, no Brasil, entre OMC e perda auditiva em crianças em idade escolar, especialmente, aquelas com exposição frequente a infecções respiratórias, creches ou ambientes com tabagismo passivo. Perda a qual afeta diretamente o desenvolvimento neuropsicomotor nesses indivíduos, além de possíveis complicações fatais, o que torna imprescindível o tratamento precoce e a sua prevenção <sup>(21)</sup>.

A prevalência dessa patologia varia entre 1% e 46%, dependendo da classe social e do grupo social, sendo condições socioeconômicas desfavoráveis, como baixo nível educacional e falta de acesso adequado aos cuidados de saúde, circunstâncias que podem aumentar o risco de desenvolvimento da otite média crônica <sup>(20)</sup>.

## 5.3) Definição

Segundo o Tratado de Otorrinolaringologia, a definição de Otite Média Crônica (OMC) se divide em três aspectos: clinicamente, se define Otite Média Crônica (OMC), uma condição inflamatória associada a perfurações amplas e persistentes da membrana timpânica e à otorreia.

De acordo com a cronologia, se intitula OMC quando o tempo do quadro inflamatório é superior a três meses. E, por fim, histopatologicamente, é definida por um processo inflamatório da orelha média associado a alterações teciduais

irreversíveis, podendo, ou não, ser prescindido de perfuração timpânica e de otorreia crônica <sup>(15)</sup>.

A Otite Média Crônica (OMC) tem uma associação com quadros mais insidiosos, persistentes e destrutivos, o que dão a OMC características que a tornam mais agressiva e com mais complicações, tanto funcionais como anatômicas, incluindo dano progressivo às estruturas da orelha média, como resultado de pólipos auriculares, colesteatoma e outras infecções, sendo hoje, a principal causa de perda de audição na infância <sup>(15)</sup>.

## 5.4) Classificação e Quadro Clínico

A OMC tem duas subclassificações: Otite Média Crônica Não Colesteatomatosa (OMCNC), e Otite Média Crônica Colesteatomatosa (OMCC), diferenciada pela presença do colesteatoma que confere um grau mais agressivo e erosivo da doença <sup>(15)</sup>.

Dentro das classificações da OMCNC, temos OMC simples, que é a forma mais comum e caracteriza-se por uma inflamação crônica da orelha média com presença de perfuração da Membrana Timpânica (MT), associada a episódios de otorreia intermitente, de aspecto fluido ou mucoide, sendo esse último, a principal queixa apresentada pelos pacientes. Nessa forma de apresentação da OMC os sintomas se apresentam de forma mais branda e as alterações da orelha média e mastoide não são permanentes.

A OMC supurativa é outra forma de apresentação de OMCNC, que se caracteriza por otorreia persistente, em geral, amarelo-esverdeada e com odor fétido. Há melhora temporária após antibioticoterapia. Nesse quadro ocorre hiperplasia e hiperatividade secretante da mucosa, sem presença de colesteatoma, com inflamação de toda a mucosa desde o mastoide até a MT.

A OMC silenciosa é uma forma de apresentação da OMC-NC, com MT íntegra e alterações teciduais inflamatórias irreversíveis na orelha média e/ou cavidade mastoidea. Pode ser subdividida em OMC silenciosa indetectada (falha na investigação diagnóstica) e indetectável. Nessa condição, o paciente apresenta sinais e sintomas como otorreia, osteíte, necrose ossicular, perdas auditivas condutivas e/ou neurosensoriais, porém o exame físico não detecta alterações.

A OMCC caracteriza-se por crescimento tecidual em local não usual, com conseqüente formação de tumor com tecido epidérmico e conectivo, usualmente, em forma de saco e que segue a arquitetura da orelha média, ático e mastoide. É constituído por epitélio escamoso estratificado, ocasionando exacerbada produção de queratina. A queratina é constantemente eliminada pela lesão. Pode haver destruição óssea, inclusive, da cadeia ossicular, com perda auditiva leve a moderada.

Pode ser congênito (origina-se de restos embrionários de tecido epitelial no ouvido médio, por erro embriológico no osso temporal), adquirido de forma primária (ocorre a partir de defeitos ou bolsas de retração na região atical da MT, geralmente, relacionados à disfunção da tuba auditiva) e adquirido de forma secundária (se origina por meio de uma perfuração, geralmente, por tratamentos inadequados das otites médias crônica, podendo ocorrer invaginação de tecido epidérmico do Canal Auditivo Externo (CAE), ou epitélio que reveste MT, por uma perfuração para o OM).

As queixas mais frequentes são otorreia purulenta constante, com ou sem laivos de sangue e odor fétido característico (ninho de rato), hipoacusia de condução ou mista, zumbidos, plenitude auricular e otorragia. À otoscopia, pode ser observada otorreia com descamações peroláceas e material queratínico saindo pelo CAE, perfuração timpânica ou eventual presença de pólipos.

Figura 10: membrana timpânica perfurada



Fonte: banco de dados dos autores (2023).

## 5.5) Diagnóstico e Exames Complementares

O diagnóstico é baseado na história clínica e no exame físico, principalmente, a otoscopia. Algumas vezes se faz necessário a aspiração auricular para visualizar melhor a membrana timpânica.

A audiometria tonal e vocal é exame complementar mandatório. Pode-se observar perda auditiva condutiva. Em alguns pacientes com OMC supurativa ou colesteatomatosa, há acometimento coclear associado, portanto encontra-se perda auditiva mista <sup>(19)</sup>. A timpanometria não deve ser realizada em pacientes com perfuração da membrana timpânica.

A tomografia computadorizada de ossos temporais ou mastoides é fundamental para avaliar erosão óssea ou de cadeia ossicular, bem como o estudo anatômico essencial para o planejamento cirúrgico <sup>(19)</sup>. A ressonância magnética de mastoide deve ser considerada em alguns pacientes, pois permite a diferenciação de fibrose, tumores, colesteatoma de quadros inflamatórios e/ou infecciosos <sup>(19)</sup>.

## 5.6) Tratamento

O principal objetivo do tratamento da OMC é o controle do processo inflamatório e o infeccioso, bem como a ressecção de todo o colesteatoma visível <sup>(17)</sup>.

O manejo geral inclui precauções com entrada de água pelo meato acústico externo, bem como o controle de IVAS e sinusite, que podem provocar agudização do processo inflamatório crônico <sup>(17)</sup>.

Pacientes com quadro otorreia abundante (agudização), poderá ter o controle com aspiração auricular, antibioticoterapia local (ciprofloxacino), além de antibioticoterapia oral (ciprofloxacino ou amoxicilina-clavulanato), a critério médico. Deve-se evitar lavagem/irrigação auricular mesmo com solução estéril em pacientes com membrana timpânica perfurada <sup>(17)</sup>.

Na OMC simples, é possível realizar tratamento clínico ou cirúrgico (timpanoplastia), a considerar o desejo do paciente, sua idade e seu status clínico. Nos pacientes com OMC Supurativa e OMC Colesteatomatosa, deve-se realizar mastoidectomia <sup>(14)</sup>.

## Referências

1. PECHEBEA, M.D; VITA, W.P. **Otite média, sinusite e tonsilite agudas**. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Simon

Junior H, Pascolat G, organizadores. PROEMPED Programa de Atualização em Emergência Pediátrica: Ciclo 2. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2018. p. 55–103. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 2).

2. SANTOS, F.C; PINHEIRO, M.N.S.M; SOARES; V.Y.R. **Conduta atual na otite média aguda.** In: Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial; Lessa MM, Pinna FR, Abrahão M, Caldas Neto SS, organizadores. PRO-ORL Programa de Atualização em Otorrinolaringologia: Ciclo 11. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2016. p. 53-75. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 1).

3. SENNES, Luiz. **Emergências otorrinolaringológicas.** In: VELASCO, Tadeu. Medicina de Emergência Abordagem Prática. Santana de Parnaíba (SP): Manole, 2022. p. 1594-1607.

4. BENTO, Ricardo; NETO, Rubens. Doenças da Orelha. In: MARTINS, Milton. Clínica Médica - Volume 6 - USP. Barueri-SP: Manole, 2009. p. 142-152.

5. WALLIS, S; ATKINSON, H; COATESWORTH, A.P. **Chronic otitis media.** Postgrad Med. 2015 May;127(4):391-5. doi: 10.1080/00325481.2015.1027133. PMID: 25913599.

6. HARMES, K.M; BLACKWOOD, R.A; BURROWS, H.L; COOKE, J.M; HARRISON, R.V. Passamani PP. **Otitis media: diagnosis and treatment.** Am Fam Physician. 2013 Oct 1;88(7):435-40. Erratum in: Am Fam Physician. 2014 Mar 1;89(5):318. Dosage error in article text. PMID: 24134083.

7. HAMPTON, T; WHITEHALL, E; BEASLEY, C; STEVENS, K; LOWE, N; HOGG, E; BHAT, J; EMERSON, H; KRISHNAN, M. Sharma S. **Recurrent acute otitis media: a survey of current management in England.** J Laryngol Otol. 2021 Oct;135(10):855-857. doi: 10.1017/S0022215121001924. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34477050.

8. HOBBERMAN, A. et al. **Tympanostomy Tubes or Medical Management for Recurrent Acute Otitis Media.** N Engl J Med. 2021 May 13;384(19):1789-1799. doi: 10.1056/NEJ-Moa2027278. PMID: 33979487.

9. SCHILDER, A; CHONMAITREE, T; CRIPPS, A. et al. **Otitis media.** Nature Reviews Disease Primers, Springer Nature, 2, 16063, p (1-18), setembro, 2016. Disponível em: <<https://rdu.be/dcJoe>>.

10. PELTON, S. I.; MARCHISIO, P. **Acute otitis media in children:** Prevention of recurrence.

11. **Editorial New England Journal of Medicine:** Wald ER. Management of Recurrent Acute Otitis Media. N Engl J Med. 2021 May 13;384(19):1859-1860. doi: 10.1056/NEJMe2104952. PMID: 33979493.

12. KHAVARGHAZALANI, B.; FARAHANI, F.; EMADI, M.; HOSSENI DASTGERDI Z. **Auditory processing abilities in children with chronic otitis media with effusion.** Acta Otolaryngol. V. 136, n.5, p. 456-459, 2016

13. PAPARELLA, M.M, et al. **Definition and classification.** Lim DJ, ed. **Recent advances in otitis media.** Ann ORL 1985;94:8-9.

14. TOMONAGA, K; KURONO, Y; MOGI, G. **The role of nasal allergy in otitis media with effusion.** A clinical study. Acta Otolaryngol Suppl. 1988;458:41-47.

15. GLASSCOCK, M.; HAYNES, D; STORPERI, Bohrer P. **Surgery for chronic ear disease.** In: Clinical Otology, Hughes G, Pensak M (Eds), Thieme, 1997. p.215.

16. LEE, S.K; LEE, M; Jung, S.Y. et al. **Antimicrobial resistance of Pseudomonas aeruginosa from otorrhea of chronic suppurative otitis media patients.** Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 143:500.



17. MACFADYEN, C.A; ACUIN, J.M; GAMBLE, C.L. **Systemic antibiotics versus topical treatments for chronically discharging ears with eardrum perforations**. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD005608.
18. BHUTTA, M.F, HEAD, K; CHONG, L.Y; et al. **Aural toilet (ear cleaning) for chronic suppurative otitis media**. Cochrane Database Syst Rev 2020; 9:CD013057.
19. MAHARJAN, M; KAFLE, P; BISTA, M, et al. **Observation of hearing loss in patients with chronic suppurative otitis media tubotympanic type**. Kathmandu Univ Med J (KUMJ) 2009; 7:397.
20. SEBASTIAN, Wallis. et al. **Chronic otitis media**. UK: Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, York Teaching Hospitals NHS Foundations Trust, 2012.
21. GOYCOOLEA, M.V; HUEB, M.M; RUAH, C. **Otitis media: the pathogenesis approach. Definitions and terminology**. Otolaryngol Clin North Am 1991; 24:757.
22. Tratado de otorrinolaringologia / organização Shirley Shizue Nagata Pignatari, Wilma Terezinha Anselmo Lima. - 3. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2018.
23. VENEKAMP, R. P. et al. **Grommets (ventilation tubes) for recurrent acute otitis media in children**. Cochrane Database of Systematic Reviews, 9 maio 2018.
24. GIORGIO CIPRANDI. et al. **Risk factors for recurrent acute otitis media: a real-life clinical experience**. v. 35, p. 33–38, 1 jan. 2021.
25. ALHO, O.-P. et al. **Risk factors for recurrent acute otitis media and respiratory infection in infancy**. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, v. 19, n. 2, p. 151–161, jun. 1990.



# CAPÍTULO 10 – PARASITOSSES I

Larissa Eleutério Gomes

Kauany Maia Ribeiro

Yasmim Berni Ferreira

Josias Martins Vale

José de Ribamar Barroso Jucá Neto

Melissa Soares Medeiros



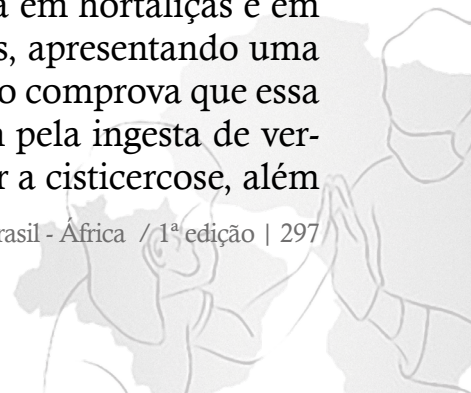
## 1.2) Epidemiologia

As teníases são parasitoses de ampla distribuição e encontradas, principalmente, em locais de baixo nível socioeconômicos e sanitário, além de serem mais prevalentes em regiões rurais, devido à criação de suíno e de gado. No mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a *T. saginata* é bem mais prevalente que a *T. solium*, apresentando, respectivamente 60 milhões e 2,5 milhões de infectados. Na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá essas verminoses estão praticamente erradicadas, mas em países, como Índia, China, México, África do Sul, Argentina e Brasil, é uma parasitose bastante endêmica. No Brasil, concluíram que as teníases estão presentes em todos os estados do país, sendo mais prevalente nas regiões Nordeste e Norte, seguido do Centro-Oeste, Sudeste e Sul, lembrando que as taxas podem variar entre as regiões rurais (maior incidência) e urbanas <sup>(1, 2)</sup>.

Vale ressaltar que apesar da infecção por *T. saginata* (boi) ser bem mais a prevalente, a cisticercose está mais associada à *T. solium* (suíno), sendo inexistente a neurocisticercose por tênia saginata <sup>(3)</sup>.

Na América Latina, estima-se, aproximadamente, 350.000 pacientes com neurocisticercose, os quais estão distribuídos em 18 países, assim constatando uma elevada prevalência nessa região, ademais, segundo a OMS cerca de 50.000 pessoas morrem por ano, devido a essa grave patologia <sup>(4, 5)</sup>.

Esse cenário, no Brasil, não é diferente, principalmente, nas regiões Sul e Sudeste <sup>(5)</sup>, onde no estado de São Paulo, foi visto que há uma contaminação elevada em hortaliças e em agriões pelos ovos e proglotes das tênias, apresentando uma taxa de 32% e 66%, respectivamente. Isso comprova que essa parasitose pode ser transmitida também pela ingestão de verduras, o que aumenta o risco de contrair a cisticercose, além



de exibir uma mudança de padrão epidemiológico: o aumento da incidência na área urbana de uma doença prevalente na área rural. Além disso, a neurocisticercose acomete pessoas de todas as faixas etárias, com um predomínio entre 11 e 35 anos, sendo igualmente no sexo masculino e no feminino <sup>(6)</sup>.

### 1.3) Fisiopatologia

As tênias possuem 2 fases durante o seu ciclo evolutivo, uma que ocorre nos hospedeiros intermediários, os quais são representados pelo porco e pelo boi, e a outra que acontece no hospedeiro definitivo que corresponde o ser humano <sup>(1)</sup>.

O ciclo se inicia quando o porco ou o boi ingerem alimentos contaminados por ovos ou proglotes grávidos eliminados nas fezes dos humanos que, muitas vezes, são exclusas de forma errônea nos pastos. Após a ingestão, os ovos ou os proglotes grávidos eclodem liberando as oncosferas (larvas), as quais penetram a parede intestinal e se deslocam para o tecido muscular do animal, ao se estabelecer neste tecido, as larvas se desenvolvem em cisticercos. O homem, ao comer carne crua ou mal cozida contaminada por cisticercos, torna-se o hospedeiro definitivo, e no intestino delgado, os cisticercos se tornarão vermes adultos, ao se reproduzirem, os ovos e os proglotes grávidos gerados irão ser eliminados nas fezes, assim reiniciando o ciclo <sup>(2, 3, 4)</sup>.

Na autoinfecção, o paciente se infecta por ovos de sua própria tênia por hábitos inadequados de higiene (autoinfecção externa) ou por alterações fisiopatológicas que determinem inversão do peristaltismo intestinal (autoinfecção interna) <sup>(3)</sup>.

É importante, lembrar que as oncosferas, ao perfurarem o trato gastrointestinal, entram na corrente sanguínea e podem se estabelecer no Sistema Cardiovascular, no Musculoesque-

lético, no Óptico e, principalmente, no Neuronal, gerando neste a neurocisticercose. A ingestão dos ovos ou dos proglotes grávidos, mediante autoinfecção externa ou alimentos contaminados, como as hortaliças, também é um caminho para que as oncosferas causem a cisticercose <sup>(1, 3, 8)</sup>.

## 1.4) Quadro clínico

O quadro clínico das teníases, na maioria dos casos, é assintomático ou oligossintomático e quando há sintomatologia, normalmente, é bem parecido com as demais parasitoses intestinais <sup>(3)</sup>, apresentando sintomas inespecíficos, como dor abdominal difusa, náuseas, vômitos, cefaleia, tontura, irritabilidade, perda de peso, aumento do apetite e abdômen aumentando <sup>(4)</sup>. Em quadros mais graves, onde há anos de infecção, pode ocorrer obstrução intestinal por bolos de proglotes, além de patologias, como apendicite e colangite, devido ao cenário de inflamação local e congestão vascular, gerado pelos ovos e pelos fragmentos de proglotes, assim necessitando de intervenção cirúrgica <sup>(1,2)</sup>.

Já em quadros de neurocisticercose, há sintomas, como crises convulsivas, hipertensão intracraniana, hidrocefalia e distúrbios psiquiátricos. Além do Sistema Nervoso Central (SNC), os cisticercos podem se alojar em órgãos, como coração, olhos e músculos, causando sintomas respectivos à estrutura infectada <sup>(9)</sup>.

## 1.5) Diagnóstico

O diagnóstico das teníases ocorre basicamente por métodos laboratoriais, já que muitas vezes, os pacientes são assintomáticos ou oligossintomáticos.

Diante disso, pode-se realizar exames, como o parasitológico de fezes, o qual vai detectar a presença de ovos ou proglotes no bolo fecal do paciente, esse exame é bastante sensível para o gênero, porém não consegue distinguir a espécie, devido à semelhança morfológicas entre os ovos da *T. saginata* e da *T. solium*. Com isso, atualmente o método de tamisação das fezes é o mais utilizado, pois há a pesquisa de proglotes, por meio de lavagem e peneiragem das fezes coletadas durante 24 horas. Esse processo permitir diferenciar as espécies, após clarificação e observação das proglotes, mediante microscópio <sup>(3)</sup>.

Além do EPF e do exame de tamisação das fezes, há os métodos sorológicos, os quais detectam antígenos nas fezes, por exemplo, o ELISA de captura com antissoro policlonal formado contra a larva e as substâncias excretadas e secretadas por esses parasitas <sup>(4)</sup>.

A identificação da tênia é essencial para o seguimento de pacientes com suspeita de neurocisticercose, devido a essa enfermidade ser causada exclusivamente pela *T. solium*. Para a confirmação dessa patologia são essenciais o exame de neuroimagem (tomografia computadorizada de cabeça) e o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) <sup>(6)</sup>.

## 1.6) Tratamento

Quadro 1 - Tratamento da teníase.

ANTI - HELMÍNTICOS		
MEDICAMENTOS	DOSE	ADMINISTRAÇÃO
NICLOSAMIDA	500 mg, tomar 2 comprimidos (1g), duas vezes ao dia. Dose única (2 g - 4 comprimidos)  <b>*Adultos e crianças &gt; 8 anos.</b>	Via oral.  Intervalo de duas horas entre as doses.  Tomar antes das refeições, e devem-se mastigar os comprimidos para melhor absorção.  Após a última dose, esperar uma hora e tomar duas colheres de leite de magnésio (laxante).
PRAZIQUANTEL	<b>Adultos:</b> 5 a 10 mg/Kg, dose máxima de 600 mg. Dose única.  <b>Crianças:</b> 10 a 20 mg/Kg por quatro dias consecutivos.	Via oral.  <b>*OBS:</b> não podem ser administrada na suspeita de cisticercose e em pessoas cardiopatas, nefropatas e hepatopatas.
ALBENDAZOL	400mg, tomar 1 comprimido (400mg), uma vez ao dia por três dias consecutivos.  <b>*Adultos e crianças &gt; 2 anos.</b>	Via oral.

Fonte: elaboração própria (2023).

Quadro 2 - Tratamento da neurocisticercose.

ANTI - HELMÍNTICOS		
MEDICAMENTOS	DOSE	ADMINISTRAÇÃO
ALBENDAZOL	15 mg/kg de peso/dia por 8 dias consecutivos.  <b>*Adultos e crianças &gt; 2 anos.</b>	Via oral.

Fonte: elaboração própria (2023).

## 1.7) Profilaxia

A profilaxia das teníases depende de vários fatores, principalmente questões socioeconômicas e culturais de cada região<sup>9</sup>. Essa prevenção, inicia-se com a melhoria das condições hidrossanitárias, mediante à aplicação e à ampliação de sistema de esgoto, e à educação pública em relação às condições higiênicas, como a conscientização da população em manter práticas de higiene, por exemplo, realizar as necessidades fisiológicas em locais adequados, lavar bem legumes e verduras, além de evitar comer carnes cruas ou mal cozidas, com isso há a quebra do ciclo de vida do parasita, evitando a contaminação de humanos e animais<sup>1</sup>. Além disso, faz-se necessário a inspeção sanitária de carnes suínas e bovinas, antes e após a morte desses animais, analisando músculos e carcaça<sup>(9)</sup>.

Outra forma de evitar a transmissão desses parasitas é garantir a eficácia do tratamento de pessoas infectadas, fazendo o controle de cura que consiste na pesquisa de ovos ou proglotes nas fezes, após 90 dias do fim do tratamento com o antiparasitário<sup>(10)</sup>. O tratamento dos familiares do portador também é crucial para a erradicação dessa doença, pois, muitas vezes, haverá a contaminação de algum familiar<sup>(2)</sup>.

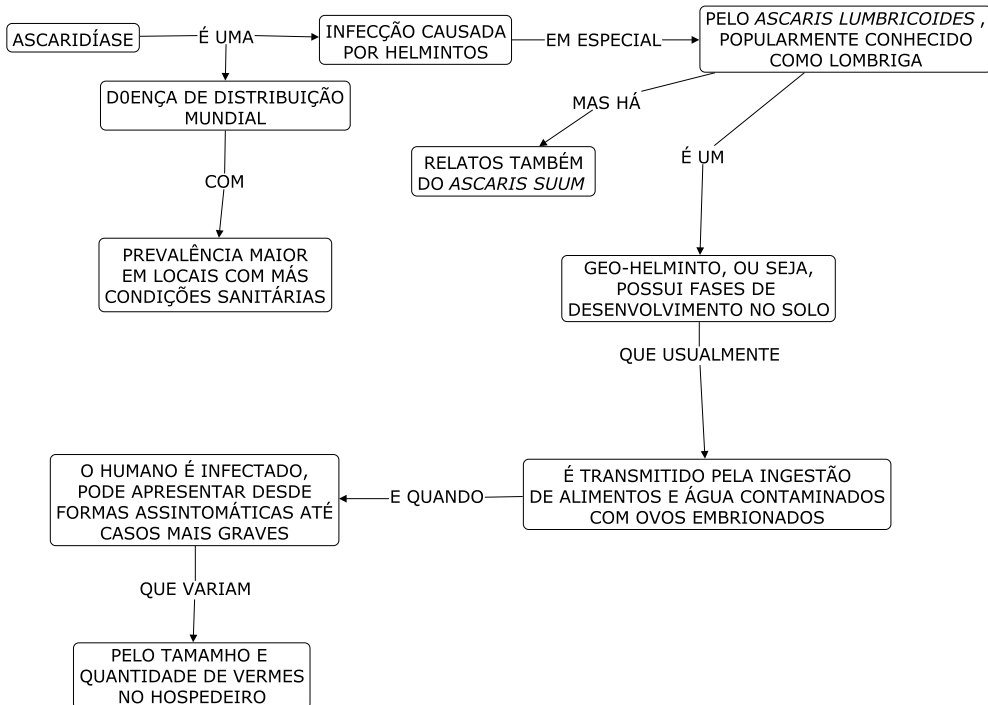




## 2) Ascaridíase

### 2.1) Resumo

Figura 2 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).

### 2.2) Epidemiologia

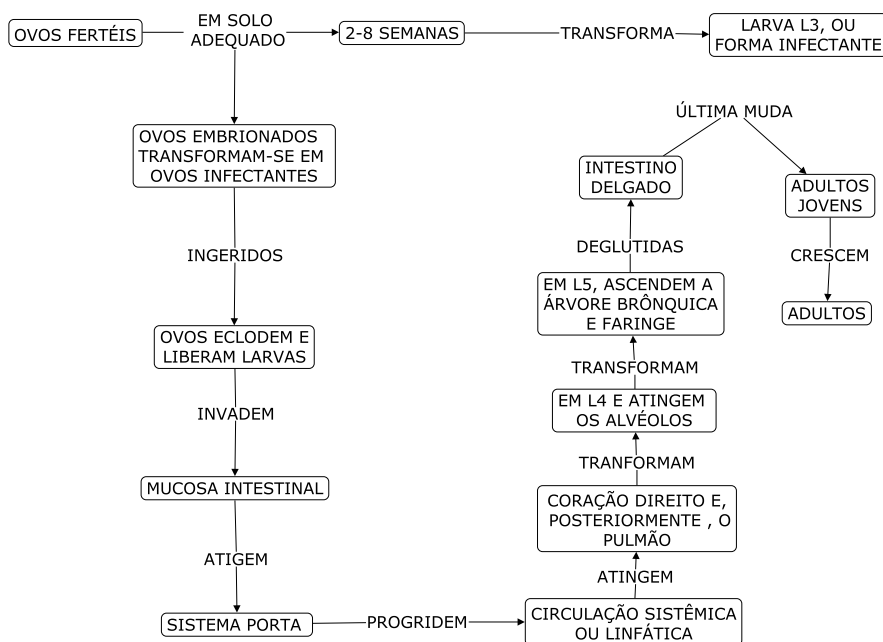
A ascaridíase é a helmintíase mais comum em todo o mundo. É mais prevalente em áreas tropicais ou subtropicais, especialmente em locais com más condições higiênicas. É mais prevalente em crianças de 2 a 10 anos e diminui com o aumento da idade. Segundo dados expostos pelo Ministério da Saúde do Brasil, cerca de 500 milhões de pessoas

estão infectadas em todo o mundo. Além disso, estima-se que é responsável por 2.000 a 10.000 mortes anualmente no mundo, sendo a maioria de crianças <sup>(4, 6, 7, 11)</sup>.

### **2.3) Fisiopatologia**

Os ovos de *Ascaris* são eliminados junto com as fezes, se caírem em solo adequado, em 2 a 8 semanas formam-se larvas que sofrem duas transformações ainda dentro da casca e se tornam a forma infectante, larva L3, nesse estágio podem permanecer por até anos se o ambiente for propício. Quando os ovos são ingeridos, os ovos rompem e as larvas eclodem no intestino delgado, atravessam a parede intestinal e migram para o fígado a partir da circulação porta. Atingem o lado direito do coração de onde são levadas aos pulmões para efetuar o ciclo pulmonar. Nesses órgãos, após 8 ou 9 dias as larvas L3 sofrem a terceira transformação, convertendo-se em L4, e chegam aos alvéolos, realizando a quarta transformação para L5. Cerca de duas semanas depois, as larvas atingem os bronquíolos e são arrastadas com o muco e movimentos ciliares, sobem pela traqueia e laringe e são deglutidas com as secreções brônquicas. Assim, alcançam o estômago e o intestino. No intestino, na maioria das vezes no jejuno, dá-se a quarta e última transformação, que as transforma em formas juvenis que continuam crescendo, e o desenvolvimento sexual se completa em cerca de dois meses. Em geral, após 2 meses da infecção, as fêmeas começam a deposição de ovos. Os vermes adultos vivem cerca de 1 a 2 anos. Alimentam-se de produtos digeridos no intestino do hospedeiro e mantêm-se no intestino delgado por meio de constantes movimentos <sup>(4, 5, 10, 11)</sup>.

Figura 3 - Fluxograma do ciclo de vida do de *Ascaris*.



Fonte: elaboração própria (2023).

## 2.4) Quadro clínico

As manifestações clínicas do paciente parasitado dependem da fase e localização do helminto. Na fase de invasão larvária, quando o número de parasitas é pequeno, geralmente o paciente se apresenta assintomático, no caso de grande invasão pode apresentar hepatomegalia e, raramente, icterícia. A presença de larvas nos pulmões pode causar sintomas inespecíficos como: tosse, dispneia, hemoptise e, especialmente em crianças, a síndrome de Löeffler (pneumonite eosinofílica). Já na presença do verme no intestino pode ser assintomática ou apresentar sintomas como: náuseas, vômitos e cólicas abdominais. Em casos de extensa quantidade de vermes, podem ocorrer complicações como: obstrução intestinal, volvo, perfuração intestinal, colecistite, colelitíase, apendicite, pancreatite aguda e abscesso hepático (4, 5, 10, 11).

## 2.5) Diagnóstico

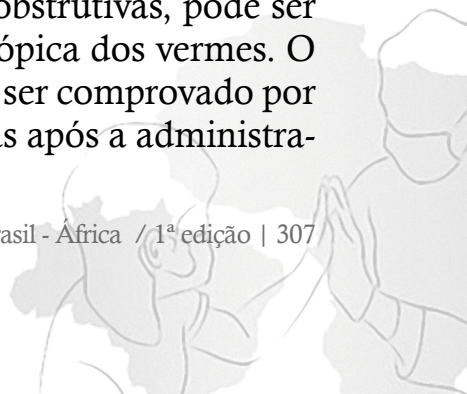
O diagnóstico da ascaridíase é viabilizado pela eliminação de um grande número de ovos pela fêmea do parasita, até 200.000 ovos ao dia. Assim, pode ser realizado pela detecção de ovos em material fecal, ou pela observação dos vermes adultos, que podem ser eliminados nas fezes ou pelo nariz e pela boca. Além disso, na fase pulmonar podem ser encontrados larvas no escarro e em exames radiográficos ou aspirado gástrico no trato gastrointestinal. Na síndrome de Löeffler o paciente apresenta infiltrado parenquimatoso grosseiro e esparso à radiografia do tórax <sup>(10, 11, 1)</sup>.

## 2.6) Tratamento

Devem ser tratados todos os pacientes com infecções intestinais por *Ascaris* com as seguintes opções:

- Albendazol, 400 mg por via oral em dose única;
- Mebendazol, 100 mg por via oral duas vezes por dia durante 3 dias, ou 500 mg por via oral dose única;
- Ivermectina 150 a 200 mcg/kg, por via oral, em dose única.

A dosagem para crianças e adultos é a mesma, mas a segurança da Ivermectina para crianças com menos de 15 kg ainda não é bem estabelecida. O Albendazol deve ser tomado junto com a alimentos e Ivermectina deve ser tomada de estômago vazio com água. No caso de comprometimento pulmonar, podem ser utilizados sintomáticos como: corticoides e broncodilatadores. Em complicações obstrutivas, pode ser necessário extração cirúrgica ou endoscópica dos vermes. O controle de cura após o tratamento deve ser comprovado por três exames de fezes, no 7º, 14º e 21º dias após a administração do anti-helmíntico <sup>(10, 11, 13)</sup>.



## 2.7) Profilaxia

A profilaxia desta helmintíase é baseada na melhoria das condições sanitárias, educação na prevenção, diagnóstico e tratamento dos pacientes infectados. A transmissão é especialmente por água e alimentos contaminados. Dessa forma, a lavagem adequada dos alimentos, lavagem das mãos antes e após as refeições e filtração da água consumida devem ser francamente implementadas na população. Além disso, evitar ingerir alimentos que possam estar contaminados com fezes humanas ou de porco, orientar a lavagem de mãos após manusear porcos ou em solos que tenham contato com esses animais e aconselhar não defecar em ar livre <sup>(10, 11, 14)</sup>.

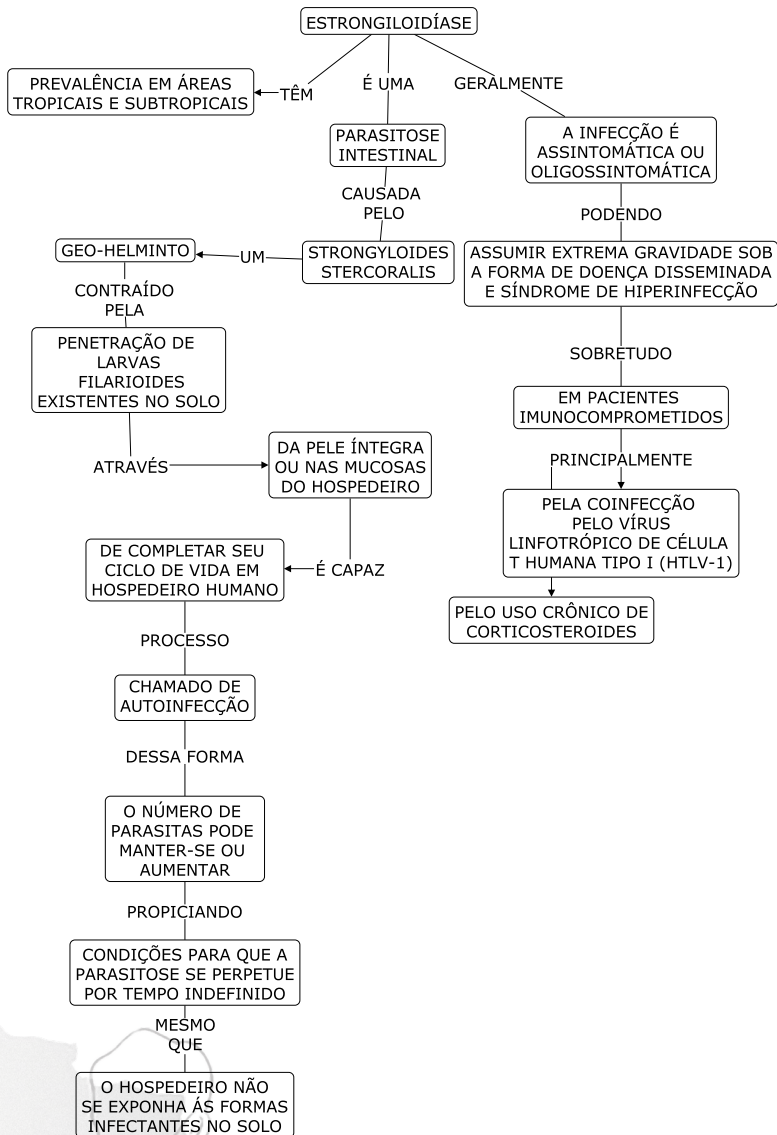




### 3) Estrongiloidíase

#### 3.1) Resumo

Figura 4 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).

## 3.2) Epidemiologia

A estrogiloidíase humana é causada por duas espécies do nematoide parasitário *Strongyloides*, sendo *S. stercoralis* o patógeno mais frequente em humanos; *S. fuelleborni* pode ser encontrado esporadicamente na África e em Papua Nova Guiné (5, 10, 15,16).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) aproximadamente 370 milhões de pessoas estão infectadas no mundo, sendo muito prevalente em áreas tropicais, subtropicais, em países subdesenvolvidos, devido às más condições de saneamento básico, e populações institucionalizadas (asilos, prisões). Em países desenvolvidos, onde as condições socioeconômicas e sanitárias são adequadas, os principais fatores de risco para adquirir a infecção são o turismo, a imigração e o trabalho com agricultura e jardinagem. A estrogiloidíase é considerada uma doença negligenciada pela OMS e a ivermectina foi acrescentada à Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, com a estrogiloidíase como indicação (5, 10, 15,16).

O Brasil é considerado uma área de elevada endemicidade, no qual, estima-se uma ocorrência de 5,5%. Além de não ser uma doença de notificação compulsória, o que dificulta a determinação de prevalência, há variação regional em função da idade, diferenças geográficas e socioeconômicas. Entretanto, os estados que mais frequentemente diagnosticam são Minas Gerais, Amapá, Goiás e Rondônia (5, 10, 15, 16).

## 3.3) Fisiopatologia

A infecção por *S. stercoralis* desenvolve-se a partir da penetração de larvas filarioides (forma infectante) presentes no



solo contaminado na pele humana. As larvas filarioides (L3) migram para os pulmões por via sanguínea, penetram nos alvéolos e são carregadas até a traqueia pelo movimento ciliar do epitélio respiratório. Assim, são deglutidas na faringe com as secreções respiratórias, atingindo o tubo digestivo. No intestino delgado, principalmente no duodeno e na porção inicial do jejuno, as larvas completam sua maturação e dão origem as fêmeas adultas, raramente encontradas nos exames de fezes que, inseridas na mucosa ou submucosa do duodeno, reproduzem-se por partenogênese e liberam ovos embrionados. Estes eclodem logo após a postura, liberando larvas rabditoides (L1) que são eliminadas nas fezes e ganham o solo <sup>(10, 15, 16)</sup>.

Dessa forma, em condições adequadas de temperatura e umidade, podem evoluir para larvas filarioides (ciclo direto) ou dar origem a machos e fêmeas adultos de vida livre que, após reprodução sexuada, produzem ovos dos quais liberam larvas rabditoides. Estas últimas, por sua vez, podem evoluir para uma nova geração de adultos de vida livre ou em larvas filarioides infectantes (ciclo indireto ou sexuada). A forma rabditoide é mais frequentemente encontrada no exame parasitológico e o período de tempo entre a infecção inicial e o início do encontro de larvas rabditoides nas fezes varia de 3 a 5 semanas. Por outro lado, sobretudo nas situações de hiperinfecção, é possível que as larvas filarioides completem sua maturação nos pulmões, fato evidenciado pelo encontro eventual de fêmeas adultas e ovos em secreções brônquicas <sup>(10, 15, 16)</sup>.

Uma importante particularidade do ciclo de vida de *S. stercoralis* é a possibilidade de larvas rabditoides sofrerem mudas ainda na luz intestinal, transformando-se em larvas filarioides no interior do próprio hospedeiro. Assim, as larvas filarioides podem penetrar tanto na mucosa intestinal (autoinfecção interna) como na pele da região anal ou perianal (autoinfecção externa) completando o ciclo sem a passagem

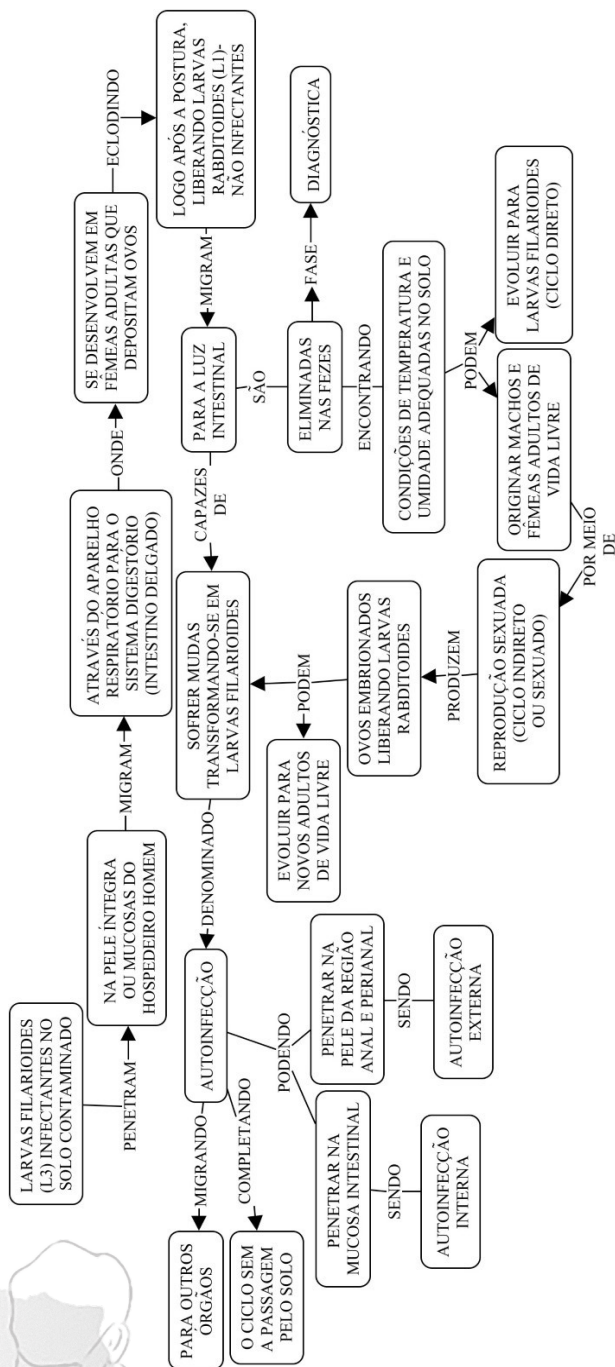
pelo solo. Esse processo de autoinfecção contribui para as formas crônicas da doença, dessa forma, enquanto o homem portar larvas poderá transmiti-las <sup>(10, 15, 16)</sup>.

Em condições clínicas especiais, como pacientes imunocomprometidos, coinfeção pelo vírus HTLV-I, uso crônico de corticosteroides ou alterações anatômicas do tubo digestivo, esse processo de autoinfecção pode ser acelerado resultando em cargas parasitárias muito elevadas (hiperinfecção) com graves consequências clínicas. Por outro lado, A estrogiloidíase não é uma infecção oportunista importante associada ao HIV e os estudos não demonstraram um risco aumentado nesta população <sup>(10, 15, 16)</sup>.

Por fim, a aquisição de estrogiloidíase pela ingestão de água contendo larvas filarioides, embora possível, tem importância epidemiológica discutível. A transmissão vertical por meio do aleitamento materno é teoricamente possível, uma vez que foi observada a presença eventual de larvas filarioides no leite de mulheres infectadas na África. A transmissão sexual pode ocorrer quando houver contato de pele e/ou mucosa com conteúdo intestinal que contenha larvas infectantes <sup>(10, 15, 16)</sup>.



Figura 5 - Fluxograma do ciclo de vida do *S. stercoralis*.



Fonte: elaboração própria (2023).

### 3.4) Quadro clínico

Frequentemente é assintomática. As formas sintomáticas apresentam inicialmente alterações cutâneas, secundárias à penetração das larvas na pele, caracterizadas por lesões papulares pruriginosas ou um quadro urticariforme linear migratório (*larva currens*), na qual, não provoca formação de crostas, possui rápida migração e comumente um envolvimento perianal. O diagnóstico diferencial desse exantema serpiginoso se faz com a larva *migrans* cutânea (*Ancylostoma braziliense* e *A. Caninum*), sendo que nesta a migração é bem mais lenta e a localização mais comum é nos membros inferiores, sobretudo na planta dos pés <sup>(5, 10, 15,16)</sup>.

Durante a migração das larvas filarioides pelos pulmões, pode ocorrer uma pneumonite eosinofílica (Síndrome de Loeffler) apresentando tosse seca, dispneia ou broncoespasmo e edema pulmonar, no qual, podem ser observados infiltrados pulmonares à radiografia de tórax e eosinofilia periférica. As manifestações intestinais podem ser de média ou grande intensidade, com diarreia, dor abdominal e flatulência, acompanhadas ou não de anorexia, náusea, vômitos e dor epigástrica, que pode simular quadro de úlcera péptica <sup>(5, 10, 15,16)</sup>.

Os quadros de estrogiloidíase grave ou forma disseminada caracterizam-se por: febre, dor abdominal, anorexia, náuseas, vômitos, diarreias intensas, as quais podem assumir características disenteriformes. O estabelecimento de enteropatia perdedora de proteína pode levar a hipoalbuminemia. Radiologicamente, pode-se observar distensão de alças de intestino delgado com nível hidroaéreo e edema de mucosa; exame ultrassonográfico ou tomográfico do abdome pode revelar a presença de linfadenomegalia. As manifestações pulmonares são frequentes, com sintomas variados, como tosse, sibilância, graus variados de dispneia, dor torácica

(inclusive de natureza pleurítica) e até hemoptise, algumas vezes volumosa. No RX, pode-se observar até cavitação e nessa situação é comum a observação de larvas no exame do escarro a fresco. Podem, ainda, ocorrer infecções secundárias como: meningite, endocardite, sepse e peritonite, mais frequentemente por enterobactérias e fungos <sup>(5, 10, 15,16)</sup>.

Quando os vermes, sobretudo as larvas, atingem órgãos e tecidos que habitualmente não fazem parte do ciclo do parasita, fala-se em estrongiloidíase disseminada. As formas mais graves estão associadas, sobretudo, ao uso prolongado de corticosteroides e a associação com o vírus HTLV-I. Vale ressaltar que, a estrongiloidíase não é uma infecção oportunista importante associada ao HIV e os estudos não demonstraram um risco aumentado nesta população <sup>(5, 10, 15, 16, 17)</sup>.

Quadro 3 - Tipos de infecção pelo *S. Stercorlis*.

<b>VIAS DE INFECCÃO</b>	
<b>AUTOINFECCÃO</b>	Processo, geralmente, assintomático que permite ao parasita sobreviver indefinidamente no hospedeiro humano.
<b>HIPERINFECCÃO</b>	Processo de autoinfecção intensa; etapa na qual é possível encontrar larvas filarioides em fezes frescas.
<b>INFECCÃO DISSEMINADA</b>	É possível encontrar larvas em qualquer parte, inclusive saliva, urina e sucos gástricos.

Fonte: adaptado de World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (2023).

Quadro 4 - Quadro clínico da estrongiloidíase.

<b>TEMPO DE DOENÇA</b>	<b>SINTOMAS</b>
<b>AGUDA</b>	Larva currens: migração intradérmica do <i>Strongyloides</i> (sinal mais característico, mas extremamente raro nesta fase); Coceira (geralmente, nos pés); Sibilância/tosse, febre baixa; Dor epigástrica; Náuseas e vômitos ocasionais; Diarreia e dor abdominal.

<b>CRÔNICA (GERALMENTE, DEVIDO A AUTOINFECÇÃO)</b>	Perda de peso (em caso de infecção mais severa); Prurido ou erupções cutâneas recorrentes (urticária crônica); Diarreia intermitente (alternando com constipação).
--	--

Fonte: adaptado de World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (2023).

### 3.5) Diagnóstico

A princípio, destaca-se a necessidade de estudar os pacientes com eosinofilia, inclusive sem antecedentes de residir ou ter visitado área endêmica. O diagnóstico definitivo é dado pelo achado de larvas rabditóides no exame parasitológico de fezes, escarro ou lavado gástrico através do Baermann-Moraes. Podem ser utilizados testes imunológicos, como ELISA, hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta. Os testes sorológicos comuns mostram uma diminuição significativa dos títulos entre os 6 e 12 meses após a erradicação do parasita, portanto, podem ser usados para avaliar a cura. O estudo radiológico do intestino delgado auxilia o diagnóstico <sup>(5, 10, 15,16)</sup>.

Quadro 5 - Diagnóstico de estrogiloidíase.

MÉTODO	
<b>PADRÃO-OURO</b>	Sorologia IgG anti- <i>Strongyloides</i> mais um exame de fezes: Baermann-Moraes ou Rugai ou PCR.

Fonte: adaptado de World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (2023).



### 3.6) Tratamento

Quadro 6 - Tratamento de estrogiloidíase.

ANTI-PARASITÁRIOS	DOSE
IVERMECTINA	Dose única por via oral (VO); (15 a 24 kg - 1/2 comprimido; 25 a 35 kg - 1 comprimido; 36 a 50 kg - 1 1/2 comprimidos; 51 a 65kg - 2 comprimidos; 65 a 79 kg - 2 1/2 comprimidos; 80 kg - 200 mg/kg).
CAMBENDAZOL	Dose única de 5 mg/kg por VO.
TIABENDAZOL	25 mg/kg durante 5 a 7 dias por VO. Ou 50mg/kg (VO), em dose única, à noite, Ou 10mg/dia, durante 30 dias. (Esse esquema é recomendado para situações de autoinfecção interna e déficit da imunidade celular).

Fonte: elaboração própria (2023).

O controle de cura deve ser realizado, preconizam-se três exames parasitológicos de fezes, após 7, 14 e 21 dias do tratamento<sup>(5)</sup>.

### 3.7) Profilaxia

Redução da fonte de infecção com tratamento sanitário adequado das fezes e uso de calçados. Pesquisa e tratamento de todos os infectados, inclusive assintomáticos e animais domésticos. Pacientes candidatos a transplante ou com doença hematológica com necessidade de terapia imunossupressora devem ser adequadamente investigados e tratados se houver a presença de infecção por *S. stercoralis*<sup>(5, 15)</sup>.

### 3.8) Diagnóstico diferencial

Existem muitas afecções que produzem sintomas semelhantes, como certas patologias que provocam diarreia aguda

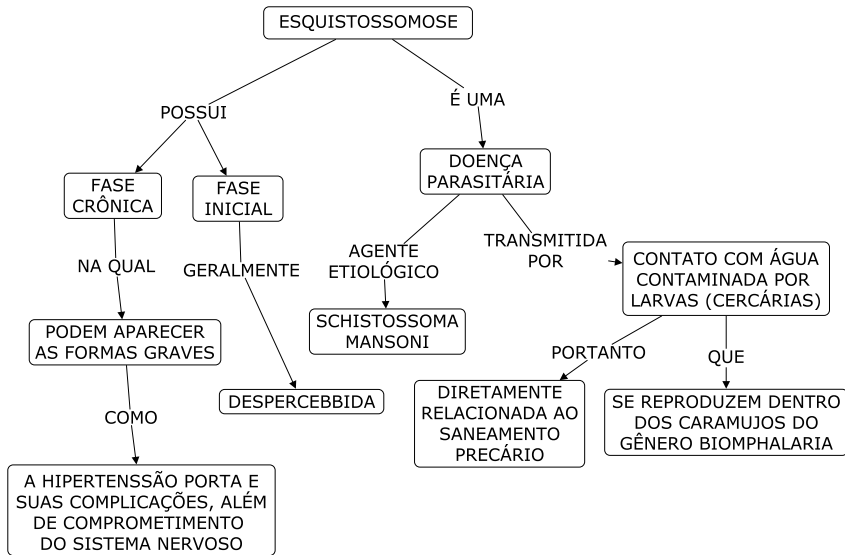
ou crônica e má absorção, além de eosinofilia. Devem ser considerados ascaridíase, giardíase, amebíase, ancilostomíase, pneumonia, urticária, colecistite, pancreatite, eosinofilia pulmonar tropical. A larva *currens* deve ser diferenciada da larva *migrans*, que é causada pela larva do *Ancylostoma brasiliensis* e *caninum* (5, 15, 10, 12).



## 4) Esquistossomose

### 4.1) Resumo

Figura 6 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).

### 4.2) Epidemiologia

A transmissão da esquistossomose está intimamente relacionada com diversos fatores como, precariedade do saneamento nas áreas rurais e na periferia das cidades, possibilitando a contaminação das coleções hídricas, amplamente utilizadas pela população mais pobre. Os recursos hídricos, indispensáveis ao desenvolvimento agrícola, contribuem, também, para a propagação da esquistossomose no País. Além disso, está associada a hábitos, práticas e atitudes das populações, portanto, o seu controle requer o conhecimento e a participação por parte da população. Outro fator predisponente são as estações e as mudanças de clima, visto que, as chuvas, níveis de água, grau de umidade

atmosférica e temperatura são fatores que condicionam a multiplicação das populações de caramujos <sup>(18,19,20)</sup>.

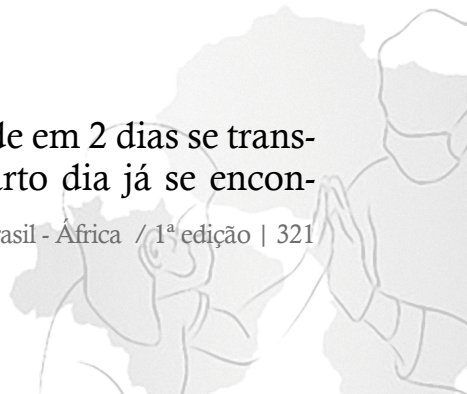
Entre as parasitoses que afetam o homem, a esquistossomose é uma das mais disseminadas no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), ocupa o segundo lugar depois da malária, pela sua importância e repercussão socioeconômica <sup>(5)</sup>. A esquistossomose afeta quase 240 milhões de pessoas em todo o mundo, e mais de 700 milhões de pessoas vivem em áreas endêmicas <sup>(18)</sup>. O Ministério da Saúde destacou que cerca de 1,5 milhão de pessoas vivem em áreas sob o risco de contrair essa doença. Além disso, no Brasil, a doença se espalha em áreas de transmissão distribuídas na maior parte do território. Os estados considerados endêmicos são: Alagoas, Bahia, Maranhão, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Paraíba, Sergipe, Espírito Santo e Minas Gerais. Já os estados caracterizados como focais são: Pará, Piauí, Ceará, Rio de Janeiro, São Paulo, Santa Catarina, Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás e no Distrito Federal. Nesse aspecto, no período de 2015 a 2019, foi registrado um total de 2.517 óbitos por esquistossomose em residentes no Brasil, no qual, a região Nordeste é aquela onde há a maior concentração do número de casos e óbitos <sup>(18, 19, 20)</sup>.

### **4.3) Fisiopatologia**

O *S. mansoni* para completar sua evolução e, consequentemente, gerar a infecção no ser humano (hospedeiro definitivo) necessita de um hospedeiro intermediário que é o caramujo do gênero *Biomphalaria*. Ou seja, a fisiopatologia ocorre em duas fases, descritas a seguir <sup>(11)</sup>.

#### **4.3.1) Hospedeiro Intermediário**

O miracídio penetra no caramujo, onde em 2 dias se transforma em esporocisto primário, no quarto dia já se encon-



tram como esporocisto secundário, os quais migram para a glândula digestiva do molusco entre o 18º e 20º dia de ciclo, ao completar 30 dias, os esporocistos secundários estão com milhares de cercárias, as quais são eliminadas na água e possuem o mesmo sexo do miracídio que as gerou <sup>(21)</sup>.

### ***4.3.2) Hospedeiro Definitivo***

As cercárias, presente na água, se fixam e penetram na pele ou na mucosa do homem, após 3 horas elas se desenvolvem em esquistossômulos e permanecem por 4 dias na pele, até conseguirem atingir os vasos linfáticos e sanguíneos, chegando no coração e seguindo para os pulmões, onde elas permanecem por 5 dias para completar o seu crescimento. No nono dia os esquistossômulos são encontrados no fígado, em vários períodos de desenvolvimento. Com 27 dias já há vermes acasalados e alguns ovos, com 40 dias já podem ser encontrados ovos (com miracídio) nas fezes humanas, as quais se descartadas incorretamente na água de rios ou açudes podem iniciar o ciclo novamente, infectando os caramujos <sup>(21)</sup>.

### **4.4) Quadro clínico**

As manifestações clínicas podem ser divididas de acordo com exame físico e sintomas descritos:

1. Forma aguda: Apresenta-se cerca de 6 a 8 semanas após a exposição, habitualmente em indivíduos que não habitam as áreas endêmicas, mas tiveram contato, e em crianças habitantes dessas áreas. Clinicamente, o paciente apresenta um quadro febril, com variação irregular da temperatura e toxemia com instalação súbita, exantema maculopapular, diarreia, dor, distensão abdominal e chiado no peito. Ao

exame físico, pode ainda apresentar hepatoesplenomegalia dolorosa de pequenas dimensões.

## 2. Formas crônicas mais comuns:

- Forma intestinal: É a forma crônica mais frequente, apresenta sintomas inespecíficos, comuns a outras alterações gastrointestinais, tais como: diarreia, dores abdominais intermitentes, sobretudo no hipogástrio e na fossa ilíaca esquerda.
- Forma hepatointestinal: devido a formação de granulomas e fibrose ocasiona o aumento do fígado, que passa a ser palpável ao exame físico e com presença de irregularidades, especialmente no lobo esquerdo.
- Forma hepatoesplênica: é a forma grave mais importante dessa doença. Pode ser dividida em forma compensada, descompensada e complicada. Na forma compensada a característica fundamental é a hipertensão portal, mas pode não estar presente, que leva a esplenomegalia e varizes esofágicas; os sintomas gerais são inespecíficos, mas pode apresentar hematêmese. Já na forma descompensada ocorre diminuição acentuada da função do fígado, a ascite e hemorragia digestiva alta são umas das manifestações mais comuns.
- Forma pulmonar: é mais comum em pacientes com a forma hepatoesplênica, já que é mais prevalente em pacientes com hipertensão portal. Em fases avançadas, está presente a síndrome de cor pulmonale. Assim, observa-se síncope de esforço, hiperfonese de P2, impulsão na região mesogástrica e sinais de insuficiência cardíaca.
- Forma renal: É mais frequente a glomerulonefrite membranoproliferativa ou esclerose glomerular, embora se possa encontrar qualquer tipo de glomerulonefrite. A síndrome nefrótica é a manifestação mais comum, com

presença de edema e, às vezes, hipertensão arterial. Manifestações urinárias, hematúria e cilindrúria podem anteceder as manifestações clínicas <sup>(4, 19, 21, 22)</sup>.

## 4.5) Diagnóstico

### 4.5.1) Exames laboratoriais

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. A história do doente mais o fato de ser originário ou haver vivido em região reconhecidamente endêmica orientam o diagnóstico <sup>(19,23)</sup>.

#### 4.5.1.1) Métodos diretos

Consistem na visualização ou na demonstração da presença de ovos de *S. mansoni* nas fezes ou tecidos ou de antígenos circulantes do parasito através de:

1. **Pesquisa de ovos de *S. mansoni* nas fezes** - A técnica de KatoKatz é a mais utilizada pelos programas de controle e recomendada pela Organização Mundial da Saúde.
2. **ELISA de captura** - Este teste, embora imunológico, é considerado método de diagnóstico direto porque evidencia a presença de antígeno circulante secretado pelo verme adulto.
3. **Biópsia retal** - Consiste na retirada de fragmentos da mucosa retal, no qual, permite a detecção e a contagem de ovos em seus diferentes estágios evolutivos. Por ser um método invasivo, é indicado para os casos em que o exame parasitológico de fezes é repetidamente negativo ou para avaliação de novos fármacos antiesquistossomóticos.

4. **Biópsia hepática** - Deve ser indicado quando a doença se apresenta clinicamente grave e quando os meios diagnósticos já mencionados não permitiram a confirmação da esquistossomose ou a sua diferenciação de outras hepatopatias.
5. **Outros métodos de alta sensibilidade em desenvolvimento** - Detecção de ácidos nucleicos (PCR) nas fezes, métodos de isolamento de ovos de *S. mansoni* nas fezes pela interação com microesferas (Helmintex).
6. **Teste rápido na urina (Point-of-Care Circulating Cathodic Antigen – POC-CCA)** - É possível detectar a infecção ativa, porque depende da presença do verme vivo e apresenta relação com a intensidade da infecção. É realizado através da pesquisa de antígenos circulantes que são eliminados na urina e os mais utilizados são o CAA e CCA (antígenos anódico e catódico circulantes). Os antígenos aparecem na circulação 3 a 4 semanas após a infecção e desaparecem 10 a 20 dias após o tratamento. O teste rápido na urina tem sido utilizado pela OMS, principalmente na África, tanto pela sua sensibilidade quanto pela sua praticidade. Sua única desvantagem em relação ao KATO-KATZ é que não diagnostica outras parasitoses e não quantifica o número de ovos por grama de fezes <sup>(19,23)</sup>.

#### 4.5.1.2) Métodos indiretos

1. **Reação de ELISA** - Identificação de anticorpos IgG, IgM e IgA. IgG pode permanecer detectável por longo tempo mesmo após a cura parasitológica. Esse diagnóstico isolado não é confirmatório e pode ser usado de forma complementar.

**2. Reação periovular** - A incubação dos ovos de *S. mansoni* com soro de paciente com esquistossomose provoca reação de precipitação hialina ao redor da casca de formação globular ou alongada. Esta técnica tem alta sensibilidade e especificidade, porém é laboriosa <sup>(19,23)</sup>.

## ***4.5.2) Exames de imagem***

### ***4.5.2.1) Ultrassonografia do abdômen***

Método importante na forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. Possibilita a obtenção de informações como tamanho do fígado e do baço, calibre dos vasos portais e auxilia na exclusão ou confirmação de outras doenças intra-abdominais que entram no diagnóstico diferencial da esquistossomose. Além disso, nas formas graves, a reação inflamatória crônica consequente a presença de vermes adultos nos ramos intra-hepáticos da veia porta, causa uma intensa fibrose periportal e um aspecto conhecido como fibrose em haste de cachimbo de barro (clay pipe-stem cirrhosis ou fibrose de Symmers), devido a sua espessura e a cor esbranquiçada, alteração que é visualizada ao ultrassom, apresentando maior sensibilidade do que uma biópsia hepática percutânea.

### ***4.5.2.2) Radiografia do tórax em PA e perfil***

Importante para diagnosticar a hipertensão arterial pulmonar consequente da arterite pulmonar esquistossomótica.

### ***4.5.2.3) Endoscopia digestiva alta***

Utilizada no diagnóstico e tratamento das varizes gastroesofágicas resultantes da hipertensão portal na esquistossomose hepatoesplênica.

#### 4.5.2.4) Ressonância magnética

Exame radiológico de grande importância no diagnóstico da mielopatia esquistossomótica.

#### 4.5.2.5) Eco-doppler-cardiografia

Exame de escolha na avaliação da hipertensão pulmonar esquistossomótica <sup>(19,23)</sup>.

### 4.6) Tratamento

Quadro 7 - Tratamento da esquistossomose. Contraindicações da praziquantel e oxamniquina: insuficiência hepática; insuficiência renal; gravidez; crianças menores de dois anos.

MEDICAMENTOS	ESQUISTOSSOMOSE CRÔNICA
<b>PRAZIQUANTEL</b>	600 mg em 1 comprimido. <b>Adultos (&gt; 15 anos):</b> 50 mg/kg de peso - dose única. <b>Crianças (&gt; 2 anos):</b> 60 mg/kg de peso - dose única. Administração: Via oral, após uma refeição.
<b>OXAMNIQUINA</b>	250 mg de sal ativo em 1 cápsula ou 50 mg/ml de solução no uso pediátrico. <b>Adultos (&gt; 15 anos):</b> 15 mg/kg de peso - dose única <b>Crianças (&gt; 2 anos):</b> 20 mg/kg de peso - dose única Administração: Via oral, após 1 hora de uma refeição.

Fonte: elaborado pelos autores (2023).



### **4.6.1) Aguda**

Na esquistossomose aguda grave, o tratamento é iniciado com corticoide oral - prednisona (1mg/kg de peso/dia). Após 1 ou 2 dias é iniciado a Oxamniquina ou a Praziquantel nas doses utilizadas na forma crônica.

Ao completar 1 semana, a dose de corticosteroide é reduzida para 0,5 mg/kg de peso/dia e para 0,25 mg/kg de peso na terceira semana<sup>(19)</sup>.

No tratamento de complicações, como a hipertensão portal, pode ser realizado endoscopia, tratamento cirúrgico e transplante, este em casos que não houveram eficácia nos outros procedimentos<sup>(19)</sup>.

### **4.7) Profilaxia**

As medidas profiláticas consistem em:

1. Tratamento específico: em pacientes tratados individualmente ele cura ou diminui a carga parasitária, alivia os sintomas, evita as formas graves e produz regressão da fase clínica. No tratamento coletivo, diminui a transmissão da doença;
2. Prevenção de contato com água contaminada: quando a água não for tratada, deve ser fervida ou armazenada em tanque pelo menos 1 a 2 dias; em caso de contato com água possivelmente contaminada, a pessoa deve se secar com toalha vigorosamente para tentar evitar que os parasitas penetrem na pele;
3. Reduzir a densidade populacional de caramujos em criadouros de importância epidemiológica: o uso de métodos químicos no controle dos caramujos é recomendado em localidades onde haja foco e deve coincidir com o tratamento clínico

4. Controle de cura: em todos os casos deve ser feita a confirmação da efetividade do tratamento por meio de exames de fezes no quarto mês ou biópsia retal negativa para ovos vivos entre o quarto e sexto mês após o tratamento.
5. Educação comunitária: um dos meios mais importantes para prevenção da doença, a população deve ser educada quanto a enfermidade e suas formas de profilaxia <sup>(10, 19, 20)</sup>.

## Referências

1. TOLEDO R. C. C, et al. **Complexo teníase / cisticercose**: uma revisão. *Higiene Alimentar*. 2018, São Paulo. 32 (282/283): 30-34. Disponível em <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/10/916509/282-283-jul-ago-2018-30-34.pdf>>.
2. FOCACCIA, Roberto. **Veronesi**: tratado de infectologia. 2015, 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2127 - 2136 p. v. 2. ISBN 978-85-388-0648-6.
3. CHIEFFI P. P; SANTOS S. V. **Teníase - cisticercose**: uma zoonose negligenciada. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*. 2020. São Paulo. 65: e48. Disponível em: <<https://doi.org/10.26432/1809-3019.2020.65.048>>.
4. NEVES, David Pereira et al. **Parasitologia Humana**. 2016. 13. ed. São Paulo Atheneu, 261-271 p. ISBN 978-85-388-0715-5. Disponível em: <[https://tga.blv.ifmt.edu.br/media/filer\\_public/31/76/3176ffaa-16bb-4615-b066-a81a5344d823/neves\\_-\\_parasitologia\\_humana\\_-\\_13ed\\_-\\_2016.pdf](https://tga.blv.ifmt.edu.br/media/filer_public/31/76/3176ffaa-16bb-4615-b066-a81a5344d823/neves_-_parasitologia_humana_-_13ed_-_2016.pdf)>.
5. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias**: guia de bolso. 8.

ed. Amp. Brasília, 2010. ISBN 85-334-1048-4. Disponível em: <[https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/doencas-diarreicas-agudas/doencas-infecciosas-e-parasitarias\\_-guia-de-bolso.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/doencas-diarreicas-agudas/doencas-infecciosas-e-parasitarias_-guia-de-bolso.pdf)>.

6. TAKAYANAGUI, O. M; LEITE, J. P. **Neurocisticercose**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 34(3): 283-290, mai-jun, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0037-86822001000300010>>.

7. **Epidemiology & Risk Factors**: Ascaris, Center for Disease Control and Prevention, [Internet], 2020. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/ascariasis/epi.html>>.

8. PFUETZENREITER, R. R; PIRES, F. D. A. **Epidemiologia da teníase/cisticercose por taenia solium e taenia saginata**. Ciência Rural. Santa Maria, v. 30, n. 3, p. 541-548, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-84782000000300030>>.

9. RIBEIRO N. A. S; TALLES E. O; BALIAN S. C. **Complexo Teníase Humana-Cisticercose**: ainda um sério problema de saúde pública. Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia CRMV - SP. São Paulo. v. 10, n. 1, p. 20-25, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.36440/recmvz.v10i1.256>>.

10. PARASITÓSES intestinais. In: MARTINS, Milton de Aruda et al. **Clínica Médica**: Alergia e imunologia clínica, doenças da pele, doenças infecciosas e parasitárias. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2016. v. 7, cap. 18, p. 697-705. Disponível em: <<https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/15014>>.

11. FOCACCIA, Roberto. **Veronesi**: Tratado de Infectologia. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. 1983-1987 p. v. 2. ISBN 978-85-388-0648-6.

12. Laboratory Diagnosis: Ascaris, Center for Disease Control and Prevention, 2019. Disponível em: <CDC - DPDx-Ascariasis>.

13. Treatment: Ascaris, Center for Disease Control and Prevention, 2020. Disponível em: <CDC - Ascariasis - Resources for HealthProfessional >.

14. Prevention and Control: Ascaris, Center for Disease Control and Prevention, 2018. Disponível em: <CDC - Ascariasis - Prevention & Control>.

15. **Diretrizes Globais da Organização Mundial de Gastroenterologia:** manejo da estrogiloidíase. Fevereiro, 2018. Disponível em: <<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/management-of-strongyloidiasis-portuguese-2018.pdf>>.

16. FOCACCIA, Roberto. **Veronesi:** Tratado de Infectologia. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. 2039-2045 p. v. 2. ISBN 978-85-388-0648-6.

17. SANTANA A. T. T; LOUREIRO M. B. **Síndrome de Hiperinfecção e/ou Disseminação por Strongyloides Stercoralis em Imunossuprimidos.** Revista Brasileira de Análises Clínicas, vol. 49, no. 4, 2016. Disponível em: <<https://www.rbac.org.br/artigos/sindrome-de-hiperinfeccao-eou-disseminacao-por-strongyloides-stercoralis-em-pacientes-imunodeprimidos/>>.

18. Boletim Epidemiológico Vol.53 No20 — Português (Brasil). Maio, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico--vol-53-no20/view>>.

19. BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância da Esquistossomose Mansoni:** diretrizes técnicas. 4a ed. Brasília - DF, 2014.

Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia\\_esquistossome\\_mansoni\\_diretrizes\\_tecnicas.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf)>.

20. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Educação em saúde para o controle da esquistossomose**. Brasília, 2018. 40 p. : il. ISBN 978-85-334-2676-4. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/educacao\\_saude\\_controle\\_esquistossomose.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/educacao_saude_controle_esquistossomose.pdf)>.

21. FOCACCIA, Roberto. **Veronesi**: Tratado de infectologia. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. 2015 - 2038 p. v. 2. ISBN 978-85-388-0648-6.

22. Esquistossomose Mansônica. In: MARTINS, Milton de Aruda et al. **Clínica Médica: Alergia e imunologia clínica, doenças da pele, doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2016. v. 7, cap. 8, p. 509-519.

23. GOMES, Elaine C. S.; DOMINGUES, Ana Lúcia C.; BARBOSA, Constança S. **Esquistossomose: manejo clínico e epidemiológico na atenção básica**. Recife: Fiocruz Pernambuco, 2017. Disponível em: <<http://bvssp.icict.fiocruz.br/lildbi/docsonline/get.php?id=5234>>.

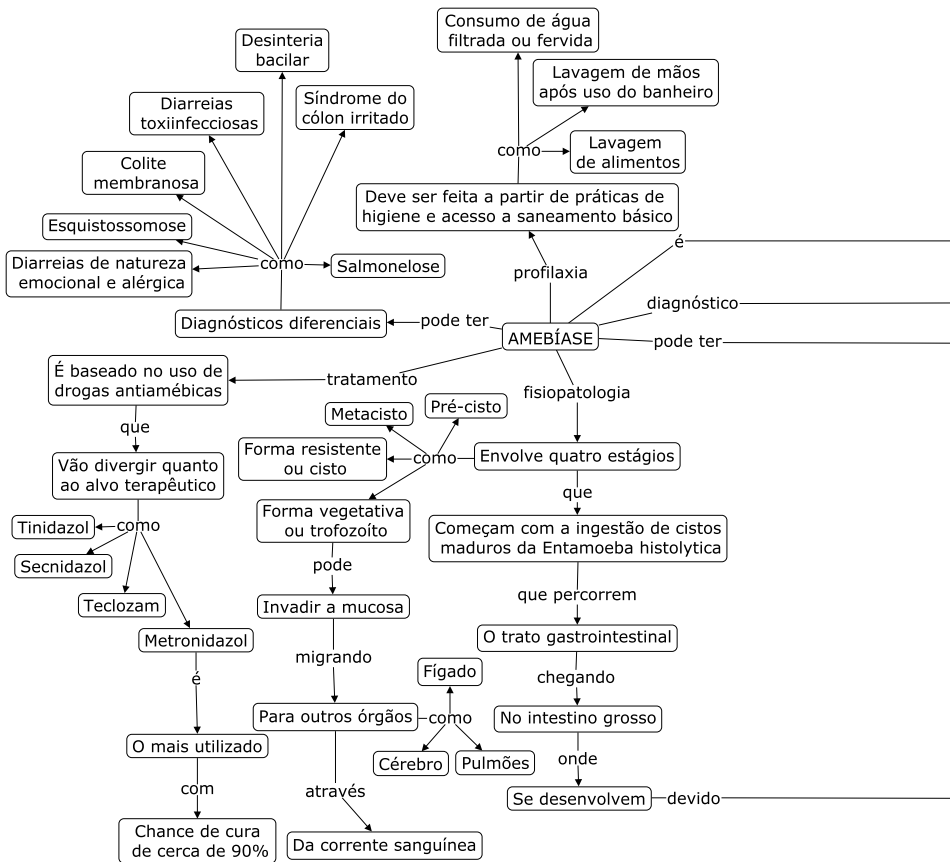
# CAPÍTULO 11 – PARASITÓSES II

Larissa Chaves Lima  
Marianna Maria Lima Santiago  
Naiana Queiroz de Freitas  
Josias Martins Vale  
José de Ribamar Barroso Jucá Neto  
Melissa Soares Medeiros

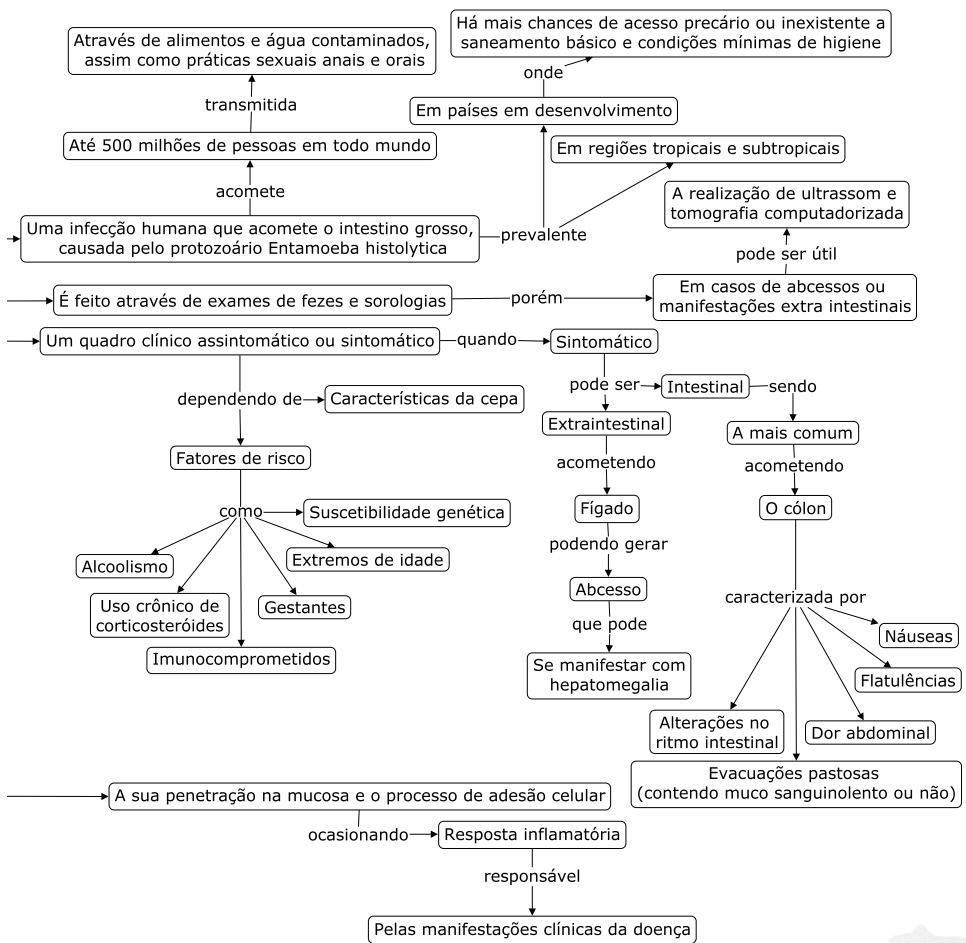
# 1) Amebíase

## 1.1) Resumo

Figura1 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).



## 1.2) Epidemiologia

A amebíase é uma infecção humana que acomete o intestino grosso, causada pelo protozoário *Entamoeba histolytica*. Este parasita extracelular apresenta distribuição mundial, sendo mais prevalente em regiões ditas tropicais e subtropicais. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em todo o mundo, aproximadamente 500 milhões de pessoas podem estar infectadas pelo protozoário. A infecção amebiana é prevalente no subcontinente indiano, na África, extremo oriente e em áreas da América do Sul e Central. Existem relatos de surto de amebíase em regiões caracterizadas pela pobreza, baixos índices de saneamento básico e maus hábitos alimentares. Contudo, há relatos de amebíase em viajantes e imigrantes em países desenvolvidos retornados de áreas expostas <sup>(1, 2)</sup>.

Portanto, são considerados fatores de risco para a infecção amebiana: a higiene precária, a falta de água tratada, o clima, a região socioeconômica pouco desenvolvida, viagem a regiões consideradas endêmicas, entre outros. De acordo com a distribuição mundial, estima-se que cerca de 10% da população mundial está infectada por *Entamoeba dispar* e *Entamoeba histolytica*, que são espécies morfológicamente idênticas; entretanto, a *Entamoeba histolytica* é patogênica. Nos países em desenvolvimento, a taxa de infecção é considerada alta. No Brasil, os números demonstram uma maior frequência na região Norte. A incidência de amebíase hepática difere entre as regiões, sendo mais prevalente na região Norte e, incomum na região Sul <sup>(2, 3)</sup>. A contaminação decorre não só da ingestão de água e alimentos contaminados, mas de práticas de sexo anal, oral e do manuseio de aparelho de enema contaminados contendo os cistos de *E. histolytica* <sup>(4)</sup>.

### 1.3) Fisiopatologia

Sabe-se que existem setes espécies de amebas, contudo, somente a *E. histolytica* causa doenças ao ser humano. Pesquisadores afirmam, que a diferença entre as amebas se baseia pelo tamanho do trofozoíto, do cisto, além da estrutura, do número de núcleos nos cistos e pela forma das inclusões citoplasmáticas. Embora a *E. histolytica* e a *E. dispar* sejam morfológicamente iguais, o que as diferencia são os fatores de virulência, detectados por meio de exames isoenzimáticos, imunológicos e genéticos. Estudos sorológicos sugerem que, a *Entamoeba histolytica* induz a produção de anticorpos <sup>(4, 8)</sup>.

O habitat natural do protozoário é o intestino grosso, no qual encontra um ambiente propício para o seu desenvolvimento e, assim, dá continuidade ao seu ciclo biológico. O ciclo da *Entamoeba histolytica* é monoxênico e tem quatro estágios de desenvolvimento: a forma vegetativa ou trofozoíto, metacisto, pré-cisto e forma resistente ou cisto. O período de incubação é considerado variável, de poucos dias até meses ou anos; em média, duas a quatro semanas. A infecção decorre da ingestão de cistos maduros da *Entamoeba histolytica*. A forma trofozoíta atravessa o estômago e o intestino delgado, penetra na mucosa, inicialmente, pelas regiões intraglandulares, e segue com o processo de adesão celular. Proteínas como cisteína-proteases, lectinas e proteína quinase C, atuam no processo de citólise e adesão do trofozoíta, ocorrendo, assim, uma resposta inflamatória aguda com presença de células de defesa, como leucócitos e macrófagos, desenvolvendo ulcerações profundas ou o ameboma, massa granulomatosa <sup>(4, 8)</sup>.

Ao penetrar nos tecidos, os trofozoítos crescem e produzem microulcerações em direção à musculatura lisa. Na submucosa, ao se desenvolverem, as amebas liberam substâncias tóxicas que podem estender-se em grande proporção

pelo intestino grosso. Quando atinge os vasos sanguíneos, o processo acomete o fígado, formando, assim, focos pequenos de necrose parenquimatosa e, após aglutinar, forma um abscesso único. A invasão da mucosa pela *E. histolytica* estimula o recrutamento de linfócitos e a formação de anticorpos, ativando assim, o sistema fagocítico mononuclear. Os trofozoítos lisam as células de defesa e, assim, liberam mediadores químicos inflamatórios, que acabam por resultar em dano tecidual <sup>(8,9)</sup>.

O ciclo se inicia com a eliminação de cistos e trofozoítos no meio ambiente. Os cistos são, normalmente, encontrados em fezes formadas, enquanto os trofozoítos são, normalmente, encontrados em fezes diarreicas. A infecção ocorre por meio de água, alimentos ou mãos contaminadas. A existência ocorre no intestino delgado, e os trofozoítos são liberados, os quais migram para o intestino grosso. Ao chegar ao intestino grosso, os trofozoítos começam a se dividir por divisão binária, e produzem os cistos que são eliminados nas fezes iniciando novo ciclo. Em alguns pacientes, os trofozoítos invadem a mucosa intestinal e, através da corrente sanguínea, podem migrar para locais extraintestinais como fígado, cérebro e pulmões (doença extra-intestinal). A associação de lise celular e liberação de citocinas inflamatórias corroboram a base da fisiopatologia da *Entamoeba histolytica* <sup>(9)</sup>.

## 1.4) Quadro clínico

A maioria das infecções humanas pela *E. histolytica* é assintomática e se dá pela colonização da luz intestinal pelo parasita. Para a infecção ser sintomática, vários fatores são determinantes. Os mesmos vão desde as características das cepas de *E. histolytica*, a fatores do hospedeiro, tais como: idade, imunocompetência e suscetibilidade genética. Gestantes, extremos

de idade, alcoolismo e uso crônico de corticosteroides podem ser considerados fatores de risco para doença grave <sup>(4)</sup>.

A amebíase apresenta-se nas formas assintomática, sintomática intestinal e extraintestinal. Pode acometer diversos órgãos; entre eles, o mais afetado é o cólon, causando colite associada à disenteria. A forma intestinal, também conhecida por colite amebiana aguda, é a mais comum e, geralmente, é oligossintomática (ou não disentérica), podendo apresentar evacuações pastosas (contendo muco sanguinolento ou não), náuseas, vômitos, febre baixa, cefaleia, leucocitose, flatulência, dor abdominal, tenesmo, sensação de plenitude e alterações no ritmo intestinal. Esta pode cronificar, passando a chamar-se de amebíase intestinal crônica, caracterizada por períodos de diarreia com muco, dor abdominal, perda de peso, intercalados, por períodos assintomáticos. O ameboma é a forma pseudotumoral, comumente, se localiza na parede do reto, sigmoide ou ceco. Geralmente são pequenos, porém, se atingirem tamanhos maiores, podem causar obstrução intestinal <sup>(5,6)</sup>.

A *Entamoeba histolytica* pode atingir a corrente sanguínea e acometer outros órgãos. As formas extraintestinais atingem, sobretudo, o fígado (manifestação extraintestinal mais comum), sob a forma de pequenos focos de necrose, dando origem a um abscesso único, localizado mais frequentemente no lobo hepático direito. Esse abscesso é espesso e de coloração amarronzada, ocasionando importantes sintomas sistêmicos, constituídos por sinais de toxemia com febre alta e calafrios, além de desconforto doloroso no hipocôndrio direito, podendo irradiar para ombro e axila, cursando com hepatomegalia em 90% das vezes. Mais raramente, pode haver ruptura do abscesso hepático para o pericárdio. A sintomatologia é de dor precordial, taquicardia e dispneia, podendo acarretar tamponamento cardíaco, pericardite e insuficiência cardíaca aguda. Essa ruptura pode, também, originar uma peritonite amebiana <sup>(5,6)</sup>.

A infecção do trato respiratório é, na maioria das vezes, secundária ao abscesso hepático. Focos de necrose podem-se estender pelo diafragma, a pleura e o pulmão direito em 10 a 20% dos casos. O quadro clínico é caracterizado por tosse contínua e dor torácica, podendo ser confundida com pneumonia bacteriana. De forma mais grave, pode apresentar empiema pulmonar, novo abscesso e/ou formação de fístulas hepatobronquiais, com excreção de secreção amarelada (achocolatada) formada por trofozoítos e material necrótico <sup>(5, 6)</sup>.

A infecção cerebral por ruptura do abscesso hepático é ainda mais rara cuja sintomatologia é caracterizada por cefaleia, vômito, convulsões e mudanças de comportamento mental. A amebíase cerebral é extremamente rara, proveniente de disseminação hematogênica, manifesta-se por grave quadro de meningoencefalite <sup>(5, 6)</sup>.

Feridas preexistentes contaminadas com o protozoário caracterizam a forma cutânea da amebíase que podem cronificar-se, porém, é rara em nosso meio. Pode ocorrer em feridas operatórias, traumáticas e, por vezes, observadas em região glútea e períneo na infecção crônica <sup>(5, 7)</sup>.

## 1.5) Exames laboratoriais

Baseia-se, essencialmente, no exame parasitológico e em testes sorológicos na amebíase invasiva. A forma mais comum de obter o diagnóstico é por meio da detecção de cistos nas fezes formadas (exame a fresco), ou de trofozoítas em fezes disentéricas; os métodos de concentração de Faust e Ritchie aumentam a sensibilidade do exame. Indicam-se três amostras, em período não superior a 10 dias, pois as amebas podem ser excretadas intermitentemente, e sua eliminação não ser contínua nas fezes. Dessa forma, a taxa de detecção aumenta para 85 a 95% <sup>(4, 5)</sup>.

O teste sorológico pode ser utilizado e é de grande valia nos casos de necrose amebiana do fígado, principalmente, em pacientes que não têm o parasita detectável nas fezes, com sensibilidade próxima de 100%; os métodos disponíveis são ELISA, fixação do complemento e hemaglutinação indireta <sup>(5)</sup>.

O teste ELISA é o mais utilizado, sendo considerado satisfatório para o diagnóstico de amebíase intestinal e extraintestinal, quando o parasita não é detectável nas fezes. A sorologia baseia-se na detecção de anticorpos circulantes contra antígenos específicos da *E. histolytica*. Após sete dias de sintomas, há uma positividade superior a 95%. Em países desenvolvidos (não endêmicos), o teste sorológico positivo é preditivo da doença. Por outro lado, em países endêmicos, a sorologia negativa é útil para afastar a amebíase invasiva <sup>(4)</sup>.

No abscesso hepático, pode-se fazer o diagnóstico por meio de exames de imagem. A ultrassonografia é o exame de primeira escolha, mas pode-se lançar mão da cintilografia e tomografia computadorizada. A ultrassonografia e tomografia axial computadorizada são úteis no diagnóstico de abscessos amebianos <sup>(3, 10)</sup>.

## 1.6) Diagnóstico diferencial

A sintomatologia relacionada à amebíase intestinal pode ser confundida com outras doenças intestinais, como: salmonelose, síndrome do cólon irritado, desintéria bacilar, colite membranosa, esquistossomose, diarreias toxi-infecciosas, diarreias de natureza emocional e alérgica. o diagnóstico diferencial é feito e direcionado por meio da história clínica do paciente e da presença do parasita no exame parasitológico de fezes. Outros exames podem auxiliar na investigação, como testes imunológicos, de biópsias das úlceras intestinais e/ou da reação em cadeia da polimerase <sup>(12, 13)</sup>.

Uma intoxicação alimentar que, facilmente, pode ser confundida com amebíase intestinal sintomática (colite amebiana aguda), é a disenteria bacteriana causada por uma bactéria do gênero *Shigella*. Ambas ocorrem por água e alimentos contaminados e podem ser transmitidas por contato pessoal <sup>(12,13)</sup>.

O quadro de amebíase do trato respiratório é constituído de tosse contínua e dor torácica, comumente confundida com pneumonia bacteriana. Sintomas indicativos de apendicite podem ocorrer. A cirurgia, nesses casos, pode resultar em disseminação peritoneal de amebas <sup>(12,13)</sup>.

## 1.7) Tratamento

O tratamento da amebíase é baseado no uso de drogas antiamebianas, que possuem dois alvos principais, o lúmen intestinal e a circulação sistêmica, ou ambos. Existem várias drogas disponíveis para o tratamento da amebíase, que divergem pela eficácia e o nível de toxicidade. As drogas que agem, diretamente, no lúmen intestinal, são usadas para tratar casos em que haja a presença de colite amebiana, como a paromomicina, que deve ser usada na dose de 25 a 30 mg\ Kg\ dia em três doses, durante sete dias, e o furoato de diloxanida que deve ser usado em dose de 500 mg, três vezes ao dia, durante 10 dias, enquanto as que agem nos tecidos, ou em ambos os sítios pertencem ao grupo dos nitroimidazóis, como o metronidazol, iodoquinol e secnidazol <sup>(2,4)</sup>.

Entre as opções terapêuticas, o metronidazol é um dos mais utilizados, tanto para formas intestinais como extraintestinais, possuindo uma taxa de cura de cerca de 90%. Entretanto, assim como a maioria dos outros medicamentos, ele possui muitos efeitos adversos, como náuseas, vômitos, tonturas, gosto metálico, diarreias e gastrite, fazendo com que muitos indivíduos abandonem o tratamento antes do

prazo preconizado, ocasionando uma maior resistência do protozoário <sup>(2,4)</sup>.

Para as formas intestinais da doença, a primeira opção é o secnidazol via oral, com dose única de 2g para adultos e 30 mg/Kg/dia para crianças, sem ultrapassar 2g/dia. A segunda opção é o metronidazol 500mg, três vezes por dia, com duração de cinco dias para adultos e 35 mg/Kg/dia para crianças, que devem ser divididas em três doses por dia, durante cinco dias. A terceira opção é o tinidazol, 2g, após uma das refeições, durante dois dias para adultos <sup>(3)</sup>.

Para formas assintomáticas ou leves, recomenda-se o uso do teclozam, na dose de 1.500 mg/dia, divididas em três tomadas de 500 mg, dose única para adultos e 15 mg/Kg/dia, durante cinco dias para crianças. Em casos extra intestinais, os mais utilizados são o tinidazol, na dose de 50 mg/Kg/dia, durante dois ou três dias para adultos e 50 mg/Kg/dia para crianças e o metronidazol, 750 mg, três vezes ao dia, durante 10 dias para adultos e 50 mg/Kg/dia, durante 10 dias para crianças. Em casos mais graves, em que há a formação de abscessos hepáticos, pode ser que somente a terapia farmacológica não resolva, podendo ser necessária a aspiração do abscesso em conjunto com terapia antimicrobiana <sup>(3,11)</sup>.

## 1.8) Profilaxia

O cuidado para evitar a infecção ou, até mesmo, surtos de amebíase têm-se tornado cada vez mais frequente. A ocorrência de surtos (dois ou mais casos) requer a notificação à vigilância epidemiológica municipal, regional ou central, mesmo que não seja considerada uma patologia de notificação compulsória. O paciente infectado, também, carece de medidas que possam prevenir a transmissão, adotando-se as

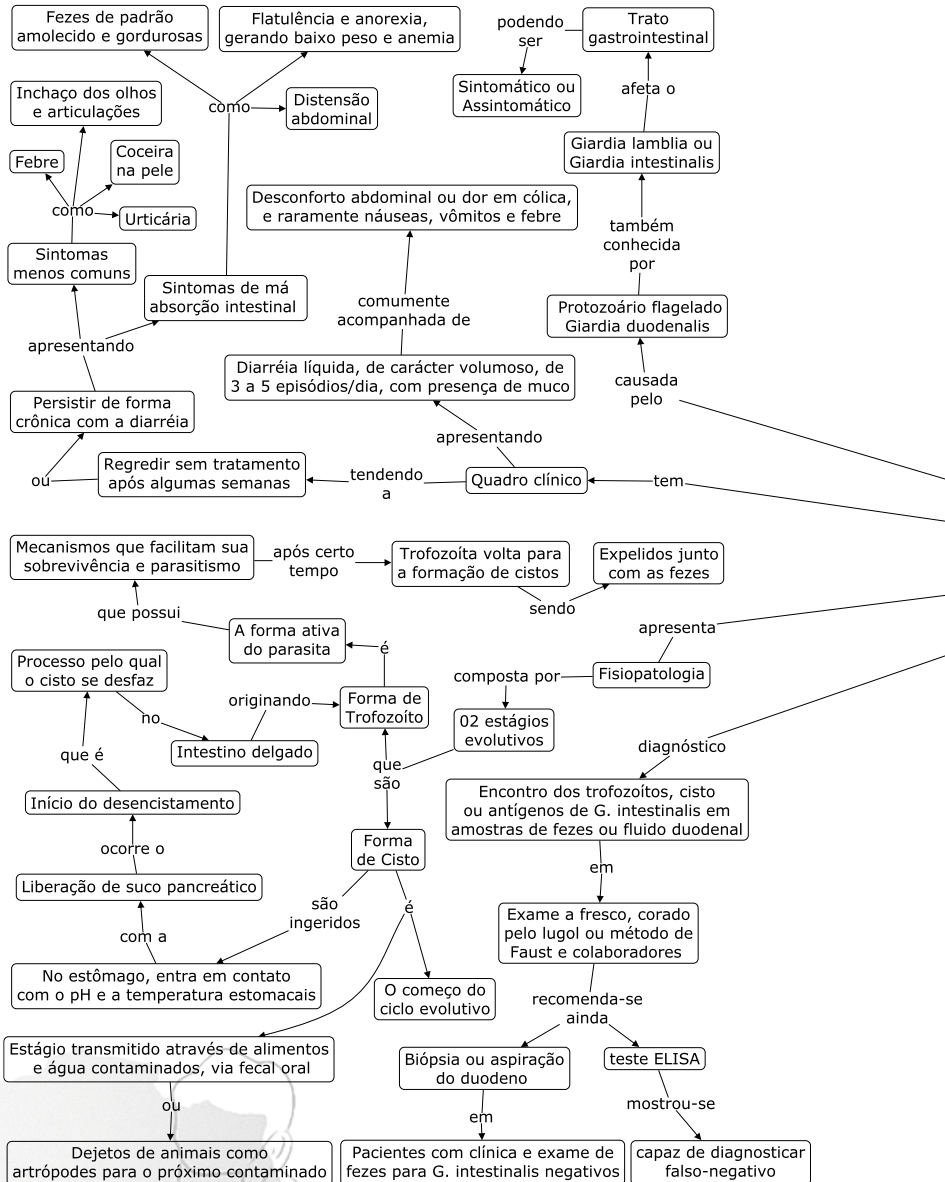
precauções em relação à manipulação de fezes, as roupas contaminadas e aos lençóis. Evitar práticas sexuais que favoreçam o contato fecal-oral. É imperioso que a população receba educação quanto às boas práticas de higiene pessoal, seja na lavagem adequada das mãos após utilizar o vaso sanitário, seja na lavagem cuidadosa dos alimentos durante a preparação, como lavar cuidadosamente os vegetais com água potável, deixando-os imersos em hipoclorito de sódio a 2,5% (uma colher de sopa de hipoclorito em um litro de água filtrada), durante meia hora, para eliminar os cistos. Não obstante, medidas de saneamento básico são de suma importância para evitar a transmissão do protozoário. Realizar a fiscalização dos prestadores de serviços na área de alimentos é atividade a cargo da vigilância sanitária <sup>(4,3,5)</sup>.



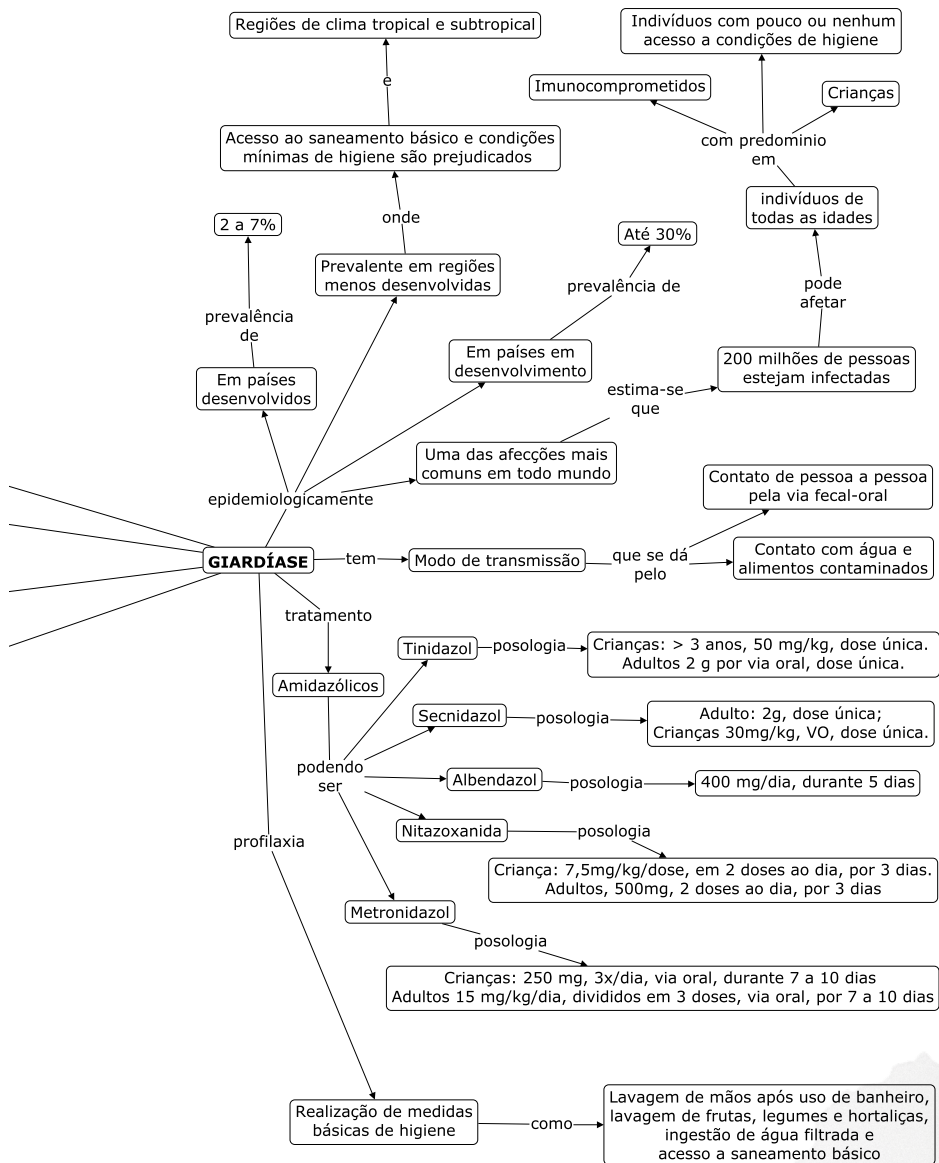
## 2) Giardíase

### 2.1) Resumo

Figura 2 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).



## 2.2) Epidemiologia

A *Giardia duodenalis*, também chamada de *Giardia lamblia* ou *Giardia intestinalis*, é um parasita flagelado que afeta o trato gastrointestinal, podendo ser assintomático ou causar diarreia, dor abdominal, problemas disabsortivos e perda de peso em casos mais avançados, causando a giardiase, uma das afecções mais comuns em todo mundo, em que se estima que cerca de 200 milhões de pessoas estejam infectadas. Sua forma de transmissão se dá pelo contato com água e alimentos contaminados, assim como, por contato de pessoa a pessoa com a via fecal-oral, sendo muito prevalente em regiões menos desenvolvidas, onde o acesso a saneamento básico e condições mínimas de higiene é prejudicado, e em regiões de clima tropical e subtropical. Ela pode afetar indivíduos de todas as idades, mas predomina em crianças, pessoas com o sistema imune comprometido e indivíduos com pouco ou sem nenhum acesso a condições de higiene. Em países desenvolvidos, estima-se uma prevalência de 2 a 7% e até 30% em países em desenvolvimento. Nos Estados Unidos, há cerca de um milhão de casos todos os anos, sendo, portanto, uma doença notificável no país. No Brasil, a prevalência é de cerca de 12,4% a 50%, variando entre estudos, de acordo com a população e faixa etária estudada <sup>(14, 15)</sup>.

## 2.3) Fisiopatologia

A *Giardia duodenalis* apresenta dois estágios evolutivos, a forma de trofozoíto e a forma de cisto, que é o estágio transmitido por meio de alimentos e água contaminados, pela via fecal oral, ou pelos dejetos de animais como artrópodes para o próximo contaminado. A quantidade de cistos eliminados por um indivíduo contaminado varia, mas, geralmente, são

em grande quantidade, podendo chegar até bilhões de cistos, mesmo em indivíduos pouco sintomáticos. Apesar disso, não são eliminados de forma contínua durante todos os dias de infecção. O ciclo evolutivo da doença começa com a ingestão dos cistos que passam por todo o trato gastrointestinal. No estômago, o cisto entra em contato com o pH e a temperatura estomacal, ocorrendo o início do desencistamento, que é o processo pelo qual o cisto se desfaz. No intestino delgado, mais especificamente, na primeira porção, esse processo se completa dando origem ao trofozoíto, a forma ativa do parasita, que possui mecanismos que facilitam sua sobrevivência e parasitismo na parede intestinal. Após certo tempo, por mecanismos ainda não explícitos, a forma trofozoíta caminha, novamente, para a formação de cistos que não conseguem exercer o parasitismo no intestino, pois não possuem aparato para adesão à parede intestinal, sendo expelidos do trato gastrointestinal juntamente com as fezes, terminando, assim, o ciclo evolutivo <sup>(19)</sup>.

## 2.4) Quadro clínico

A infecção pode ocorrer tanto em adultos, quanto em crianças, podendo, na maioria das vezes, apresentar-se de forma assintomática. Quando sintomática, é comum ter o aparecimento de diarreia líquida, de caráter volumoso, com três a cinco episódios por dia, com presença de muco. É comum vir acompanhada de desconforto abdominal ou, até mesmo, dor em cólica; entretanto, raramente náuseas, vômitos e febre <sup>(16, 17)</sup>.

Os sintomas tendem a regredir sem tratamento específico após algumas semanas ou persistir de forma crônica, com a diarreia. Quando se torna crônica, sintomas de má absorção intestinal podem vir a surgir, como fezes de padrão amole-

cido e gordurosas, distensão abdominal, flatulência e anorexia, gerando baixo peso e anemia. Outros sintomas menos comuns incluem: febre, coceira na pele, urticária, inchaço dos olhos e articulações <sup>(17,18)</sup>.

## 2.5) Exames laboratoriais

O diagnóstico definitivo é realizado por meio do encontro dos trofozoítos, cistos ou antígenos de *G. intestinalis* em amostras de fezes ou fluido duodenal, diferindo a técnica de acordo com a consistência das fezes. Em fezes formadas, utiliza-se a fresco, corado pelo lugol, ou o método de Faust, onde os colaboradores podem ser utilizados. A pesquisa de trofozoítos, em fezes líquidas é preferível pela rotina e menor custo, pode-se utilizar lugol ou hematoxilina férrica, além de tricômico e o conversante Merthiolate-Iodo-Formol (MIF) <sup>(17, 20, 21)</sup>.

Recomenda-se, ainda, a biópsia ou a aspiração do duodeno em pacientes com apresentação clínica e exame de fezes para *G. intestinalis* negativos. O teste ELISA, também mostrou ser útil ao diagnosticar falso-negativo em que possam vir a ocorrer nos exames microscópicos. Estudos recentes revelam a técnica do PCR como promissora para o diagnóstico de giardíase, embora não seja acessível para exames de rotina <sup>(17, 20)</sup>.

## 2.6) Diagnóstico diferencial

A sintomatologia desencadeada pela infecção por *Giardia duodenalis*, pode-se assemelhar a sintomas de outras parasitoses, sejam causadas por protozoários, bactérias ou outros agentes infecciosos. O tipo de diarreia que vai desenvolver-se depende da localização do parasita, pois as respostas inflamatórias que ocorrem no intestino delgado proximal causam

má absorção e, conseqüentemente, uma diarreia osmótica. Contudo, quando acontece no cólon, os distúrbios da água e exsudatos de pus e sangue vão contribuir para o desenvolvimento da disenteria <sup>(23, 24)</sup>.

Uma das grandes causas de disenteria é a *Cryptosporidium parvum*. Ainda que seja mais comum em indivíduos imunodeprimidos, como portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), o quadro de diarreia aguda é encontrado, também, em adultos imunocompetentes. Outro diagnóstico diferencial a ser citado, é a helmintíase intestinal causada por cestoides das espécies *Hymenolepis nana* e *Hymenolepis diminuta*, em que o parasita adere à parede intestinal. Nesse caso, a maioria dos infectados são assintomáticos; no entanto, as infecções graves podem chegar a causar variados tipos de inflamações até ulcerações nas vilosidades da mucosa, e, com isso, ter manifestações clínicas, como a diarreia (às vezes, com muco dor abdominal), anorexia, perda de peso e cefaleia <sup>(24)</sup>.

Algumas bactérias têm o potencial de causar gastroenterite e enterocolite, síndromes caracterizadas pela perda de apetite, náuseas, vômitos, diarreia de leve a intensa, cólica e desconforto abdominal. As que se destacam são: *Escherichia coli*, Espécies de *Salmonella*, Espécies de *Shigella*, Espécies de *Campylobacter* e Espécies de *Vibrio*. Algumas dessas são produtoras de toxinas, que irão atuar no recrutamento de citocinas inflamatórias, que facilita a invasão e destruição da mucosa no sítio de infecção <sup>(14, 23)</sup>.

## 2.7) Tratamento

Algumas infecções são autolimitadas, e o tratamento não é necessário. Atualmente, os compostos imidazólicos são as drogas de primeira escolha no tratamento da giardíase. O

metronidazol, albendazol, nitazoxanida, tinidazol e secnidazol, são as drogas de escolha <sup>(17)</sup>.

O tratamento mais barato, em relação a outras drogas, é o metronidazol, o qual deve ser utilizado na posologia de 250 mg, três vezes ao dia, por via oral, durante 7 a 10 dias, para adultos e na dose de 15 mg/Kg/dia, divididos em três doses por via oral, durante igual período, para crianças. Apresenta eficácia de 80% a 100% em pacientes pediátricos <sup>(17, 22)</sup>.

tinidazol e secnidazol são usados em dose única, tendo eficácia de 80% a 100%, menos efeitos colaterais que o metronidazol e de mais fácil adesão ao tratamento pelo paciente. O tinidazol é prescrito para maiores de três anos, na dose de 50 mg/Kg em dose única. Para adultos, a dose é de 2,0 g por via oral, também em dose única. A suspensão oral de tinidazol tem sabor desagradável, sendo pouco tolerada pelas crianças. O secnidazol é utilizado na dose de 2g, em dose única; em crianças, a dose é de 30mg/Kg, via oral, também em dose única tomada após uma refeição. O albendazol, na dose de 400 mg por dia, durante cinco dias, também se mostrou eficaz <sup>(17, 22)</sup>.

A Nitazoxanida é utilizada na dose de 7,5mg/Kg dose, suspensão oral em duas doses ao dia, sendo usada por três dias. Para adultos, a dose é de 500mg, duas doses ao dia, por três dias. Tem o benefício de tratar outros parasitas intestinais, sendo aprovado para uso em crianças a partir de um ano de idade. Outros compostos imidazólicos são disponíveis com a mesma eficácia dos demais, podendo ser administrados na mesma dose do tinidazol, como nimorazol e ornidazol <sup>(17, 22)</sup>.

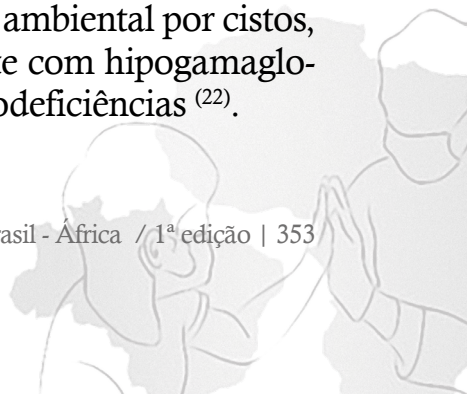
Gestantes assintomáticas ou com sintomas leves no primeiro trimestre de gestação, não devem ser tratadas. Mulheres grávidas assintomáticas, a partir do segundo trimestre de gravidez, devem optar pelo metronidazol ou paromomicina

(aminoglicosídeo). O albendazol tem uso contraindicado, devido a seus efeitos teratogênicos e embriotóxicos. Em relação ao tinidazol e ao secnidazol, recomenda-se, também, que não sejam utilizados, necessitando de estudos adicionais em razão da provável teratogenicidade <sup>(19, 22)</sup>.

A recorrência de sintomas após o tratamento pode ser atribuída à reinfecção, tratamento insuficiente, imunossupressão, ou resistência à droga. Se há suspeita de reinfecção, um segundo tratamento com classe diferente de droga é recomendado <sup>(22)</sup>.

Determinados pacientes permanecem infectados com *G. duodenalis*, às vezes, por longos períodos, apesar de tratados corretamente. Os motivos são pouco conhecidos, mas cogita-se a possibilidade de, ao menos em uma parte dos casos, tratar-se de pacientes com deficiência de IgA secretora, em nível de tubo digestivo. Um fator que também pode contribuir para a ineficácia do tratamento, em alguns casos, pode ser a resistência de algumas cepas de *Giardia* aos medicamentos <sup>(17)</sup>.

Pacientes imunocomprometidos, têm maior risco de apresentar giardíase, sendo difícil o tratamento. Nas crianças infectadas pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), a terapia antirretroviral é combinada com a terapia antiparasitária, sendo primordial para o tratamento dessas infecções. Adultos com (HIV), geralmente, respondem a terapia padrão. Se a giardíase for refratária para esses pacientes, a maior duração do tratamento ou a combinação de terapia antiparasitária, por exemplo, metronidazol mais uma das seguintes: paromomicina ou albendazol pode ser utilizada. Às vezes, tratar os assintomáticos pode diminuir a contaminação ambiental por cistos, principalmente, em domicílios de paciente com hipogamaglobulinemia, fibrose cística ou outras imunodeficiências <sup>(22)</sup>.



## 2.8) Profilaxia

A principal forma de prevenir o contato com os cistos do parasita causador da giardíase é a realização de medidas básicas de higiene, a exemplo a lavagem de mãos após o uso de banheiro, lavagem de frutas, legumes e hortaliças de forma adequada, ingestão de água filtrada e acesso a saneamento básico. Outra forma passível de adquirir os cistos é através dos meios aquáticos, como piscinas e reservas, que, mesmo com tratamento com cloro e outras substâncias, não estão livres do agente causador, pois esses métodos não são efetivos para exterminação do protozoário, sendo necessário o cuidado com esses ambientes, principalmente, com indivíduos suscetíveis <sup>(18)</sup>.

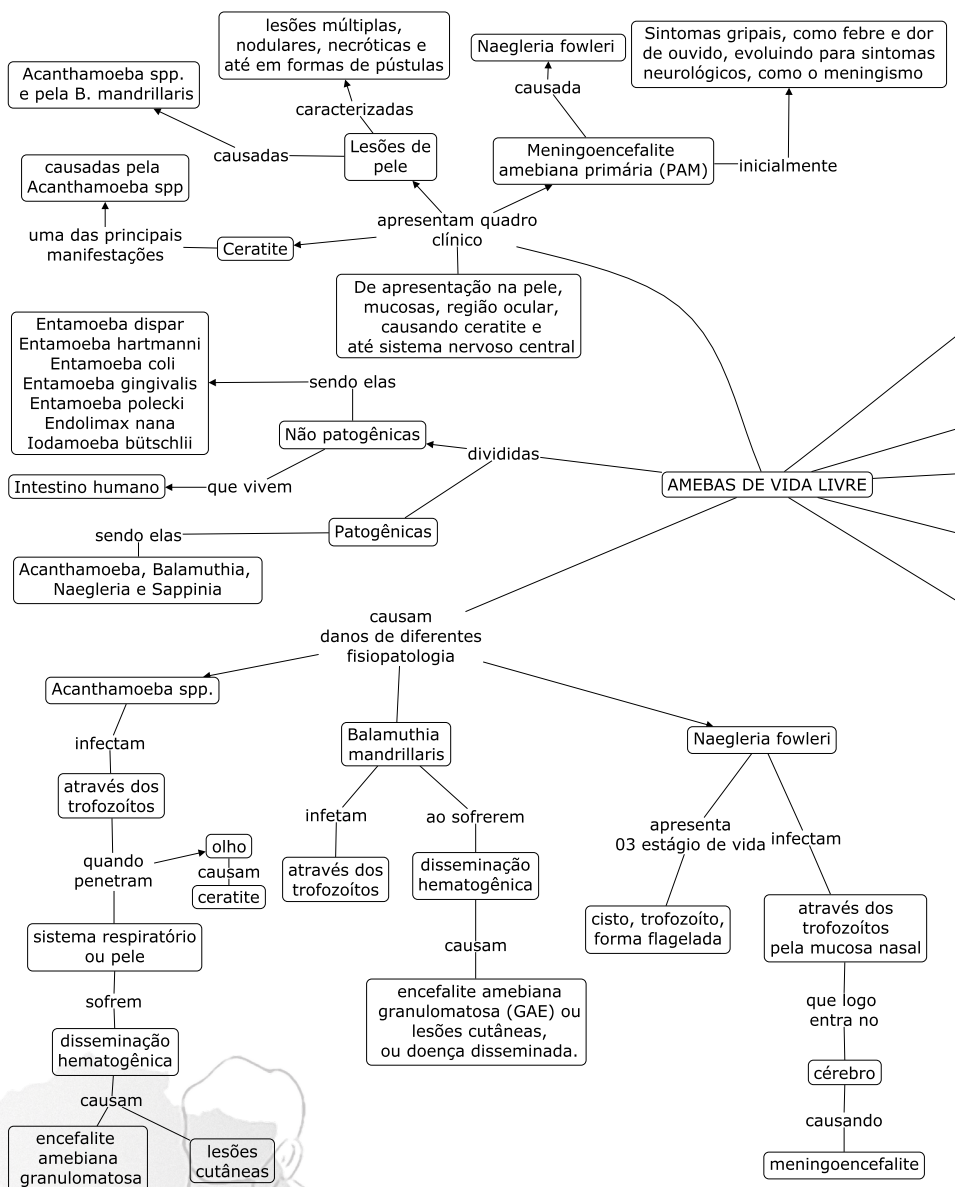




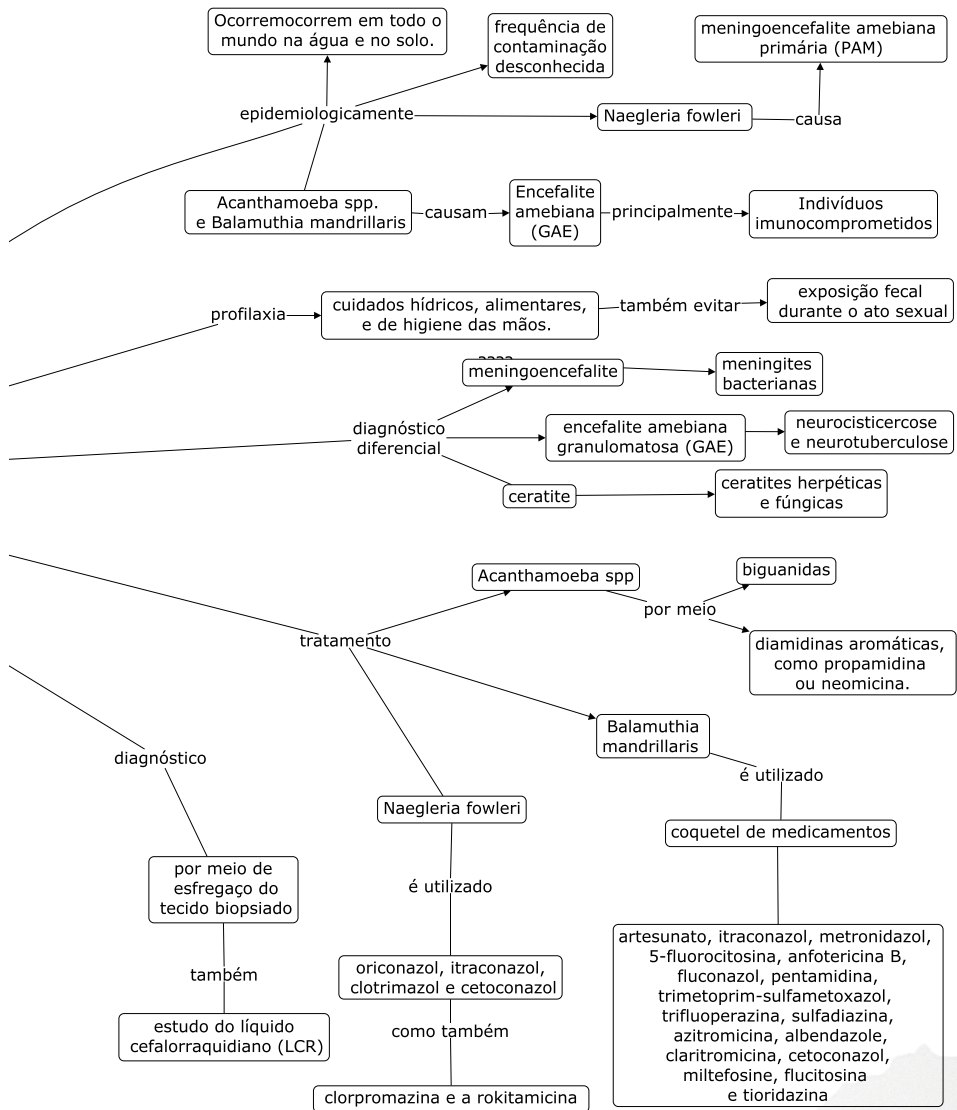
### 3) Outras amebas

#### 3.1) Resumo

Figura 3 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).



## 3.2) Amebas não patogênicas

Existem outros tipos de amebas que podem ser identificadas em exames parasitológicos de fezes, chamadas de comensais, são elas: *Entamoeba dispar*, *E. hartmanni*, *E. coli*, *E. gingivalis*, *E. polecki*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii*. A maioria vive no intestino humano, mas não são patogênicas. O encontro dessas espécies em exames de fezes não indica a necessidade de tratamento específico, mas pode sinalizar para condições sanitárias precárias e hábitos de higiene inadequados, constituindo, assim, fator de risco para desenvolver outras doenças veiculadas por água e alimentos. Deve servir de alerta para que seja feito um trabalho de educação em saúde nessa temática com esses indivíduos e comunidade de maior risco com o intuito de promoção e prevenção de doenças <sup>(5)</sup>.

## 3.3) Amebas de vida livre

### 3.3.1) Epidemiologia

As amebas de vida livre dos gêneros *Acanthamoeba*, *Balamuthia*, *Naegleria* e *Sappinia* causam raras doenças em humanos. São patógenos oportunistas que ocasionam infecções, principalmente, em humanos imunocomprometidos. Essas amebas apresentam clínica de difícil diagnóstico, pois, por promoverem infecções raras, se não houver suspeição, elas podem ser mal diagnosticadas ou totalmente não diagnosticadas até que uma autópsia seja realizada, pois muitas delas são fatais <sup>(25)</sup>.

*Acanthamoeba* spp. e *Balamuthia mandrillaris*, são amebas capazes de causar Encefalite Amebiana Granulomatosa (EGA). *Acanthamoeba* é uma causadora de ceratite grave entre usu-

ários de lentes de contato, podendo acarretar, também, lesões cutâneas. *Naegleria fowleri* produz Meningoencefalite Amebiana Primária (MAP), uma doença aguda do Sistema Nervoso Central (SNC) e, geralmente, letal. *Sappinia diploidea* foi relatada em um caso humano de encefalite amebiana <sup>(25, 26)</sup>.

Essas amebas ocorrem em todo o mundo na água e no solo. Determinar a fonte de *Acanthamoeba* spp. e *B. mandrillaris* é difícil, pois, em muitos casos, o curso da infecção é prolongado, logo, o momento exato da contaminação pode não ser claro, podendo existir uma associação com enchentes ou uma possível exposição à água ou ao solo contaminados. No caso de ceratite por *Acanthamoeba* spp, há ligação com lentes de contato ou trauma ocular. *Naegleria fowleri* ocorre por exposição à água doce em temperaturas de até 45°C; assim, as exposições acontecem durante os meses de verão, em crianças e jovens que brincam em áreas contaminadas ou após lavagem nasal. Fatores de risco particulares associados a *B. mandrillaris* e *Acanthamoeba* spp. incluem diabetes e condições imunossupressoras, como viver com HIV ou fazer um transplante de órgão. No caso de *B. mandrillaris*, os hispânicos parecem estar predispostos à infecção. Embora as infecções em humanos pareçam ser raras, sua verdadeira frequência é desconhecida, pois o diagnóstico pode não ser possível em todos os cenários. Muitos casos são fatais e as autópsias podem não ser realizadas. Além disso, os profissionais de saúde e os médicos legistas podem não estar cientes ou desconfiados dessas entidades clínicas. Vale lembrar que na África Subsaariana e no Sudeste Asiático, onde há uma alta prevalência de HIV/AIDS, é bem possível que um grande número de casos tenha passado despercebido <sup>(25)</sup>.

A Encefalite Amebiana por *B. mandrillaris* (BAE) afeta pessoas de praticamente todas as idades, mais homens do que mulheres. Diferentemente do GAE, por *Acanthamoeba* spp., onde a doença comumente afeta indivíduos imunocomprometidos, o BAE afeta, principalmente, indivíduos imunocompetentes <sup>(27)</sup>.

A meningoencefalite amebiana primária é uma doença que dura, em média, quatro dias; é de natureza difundida, tendo o maior número de casos relatados nos Estados Unidos, Paquistão e México, respectivamente; ocorre, principalmente, em homens. A exposição comumente relatada é ligada à meningoencefalite amebiana primária e à natação/mergulho (58%), banho (16%), esportes aquáticos (10%) e irrigação nasal (9%), enquanto as fontes de água foram lagoas/lagos/reservatórios (45%), natação em piscinas (13%), valas/canais/poças (12%) e água da torneira (12%)<sup>(27)</sup>.

### 3.3.2) Fisiopatologia

Todos os gêneros de amebas de vida livre, aqui apresentados, possuem dois estágios: cisto e trofozoíto. *N. fowleri*, adicionalmente, possui um terceiro estágio flagelado. Os trofozoítos são o estágio infeccioso do organismo. No estágio de cisto, as amebas estão dormentes e resistentes a estressores ambientais. Os cistos amebianos podem sobreviver por mais de 20 anos. Quando as condições forem adequadas, passam a se transformar em trofozoítos<sup>(25)</sup>.

*Acanthamoeba* spp., são encontrados em diversos locais, como solo, água doce, vegetais, hortaliças, esgoto, piscinas, suprimentos de lentes de contato, consultórios odontológicos, máquinas de diálise, e água da torneira. Os trofozoítos são as formas infecciosas, ainda que, também, os cistos possam adentrar no corpo por vários meios: através do olho, das passagens nasais para o trato respiratório inferior ou da pele ulcerada/dermatite, podendo produzir doenças nos locais de entrada. Quando *Acanthamoeba* spp., penetra no olho, pode causar ceratite grave, particularmente nos usuários de lentes de contato. Quando entra no sistema respiratório ou através da pele, pode ocasionar disseminação hematogênica que, provavelmente, mediada pela fosforilação das cadeias leves da miosina do hos-

pedeiro, modificam as junções celulares, permitindo o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, produzindo encefalite amebiana granulomatosa, ou lesões cutâneas, ou doença disseminada em indivíduos imunologicamente comprometidos. A suscetibilidade do hospedeiro, possivelmente, desempenha um papel importante na patogênese, uma vez que muitos indivíduos entram em contato com eles, mas apenas alguns desenvolvem doenças <sup>(25, 26)</sup>.

*Balamuthia mandrillaris* pode ser encontrado no solo e na poeira. Os trofozoítos também são as formas infecciosas, e as vias de entrada no corpo ocorrem semelhantemente à *Acanthamoeba* spp. *B. mandrillaris* e liga-se às células endoteliais usando uma proteína de ligação à galactose. Por disseminação hematogênica, pode invadir o Sistema Nervoso Central (SNC), causando Encefalite Amebiana Granulomatosa (GAE), ou lesões cutâneas, ou doença disseminada <sup>(25, 26)</sup>.

*Naegleria fowleri* tem três estágios em seu ciclo de vida: cistos, trofozoítos e forma de flagelados. É encontrado em água doce, solo, poços geotérmicos, água recreativa e da torneira mal clorada. Trofozoítos podem se transformar em formas flageladas temporárias que não se alimentam e, geralmente, retornam ao estágio de trofozoíto. Os trofozoítos infectam humanos penetrando na mucosa nasal através dos nervos olfatórios, geralmente, durante a natação ou lavagem nasal. Eles adentram pela placa cribriforme, que se encontra na incisura etmoidal do osso frontal, e forma o teto da cavidade nasal, e apresentam quimiotaxia seletiva para o tecido neural. A acetilcolina liberada pelos neurônios da região olfativa e da base do lobo frontal faz com que a ameba entre, rapidamente, no cérebro, ocorrendo poucos danos na mucosa nasal, causando Meningoencefalite Amebiana Primária (PAM). *N. fowleri* produz fosfolipases, neuraminidase, metaloproteínas e substâncias semelhantes à perforina, que desencadeiam um efeito citopático com apoptose em culturas celulares.

Os trofozoítos de *Naegleria fowleri* são encontrados no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e no tecido, enquanto as formas flageladas são, ocasionalmente, encontradas no LCR. Os cistos não são vistos no tecido cerebral <sup>(25,26)</sup>.

### 3.3.3) Quadro clínico

As manifestações clínicas das infecções por amebas de vida livre são bem distintas entre si e diferem de acordo com o tipo de ameba, podendo-se manifestar na pele, nas mucosas, na região ocular, causando ceratite e até no Sistema Nervoso Central (SNC), onde podem causar Encefalite Amebiana Granulomatosa (GAE) e meningoencefalite Amebiana Primária (PAM) <sup>(25, 27)</sup>.

A ceratite é umas das principais manifestações causadas pela *Acanthamoeba* spp., e os principais sintomas estão relacionados a vermelhidão, a fotofobia, ao lacrimejamento, a sensação de corpo estranho e, em casos mais graves, quando não diagnosticada precocemente ou quando confundida com outro diagnóstico diferencial, a evolução da catarata ou do glaucoma secundário. A ceratite tem como fatores de risco o uso de lentes de contato em atividades aquáticas e sua higienização com água da torneira, nas quais elas podem ser contaminadas pelos cistos da ameba <sup>(25, 27)</sup>.

As lesões de pele, geralmente, são causadas pela *Acanthamoeba* spp. e pela *B. mandrillaris* e são caracterizadas por lesões múltiplas, nodulares, necróticas e até em forma de pústulas. Geralmente, afeta indivíduos imunocomprometidos e podem ser dolorosas. Além das manifestações cutâneas, essas duas amebas também podem causar a Encefalite Amebiana Granulomatosa (GAE), condição grave e ainda pouco documentada, que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC), podendo causar dores de cabeça, convulsões, tontura, febre, déficits neurológicos, paralisia de nervos cranianos e coma <sup>(25, 27)</sup>.

A *Naegleria fowleri* causa a Meningoencefalite Amebiana Primária (PAM), que também é uma condição grave, pois está relacionada com o SNC e tem evolução rápida de cinco a sete dias, podendo levar a óbito. O quadro se inicia com sintomas gripais, como febre e dor de ouvido, evoluindo para sintomas neurológicos, como o meningismo. <sup>(25, 27)</sup>.

### ***3.3.4) Exames laboratoriais***

O diagnóstico se dá pela realização de esfregaço do tecido biopsiado, advindo da pele, córnea ou do tecido nervoso, com consequente avaliação microscópica, em que são vistos os cistos ou trofozoítos. Além disso, também podem ser feitos testes de imunofluorescência, Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e exame a fresco, ou corado do conteúdo do ambiente, ou de objetos propícios, como lentes de contato. Contudo, apesar do uso de colorações para análise, a melhor forma de distinção entre as espécies é pela inspeção de sua morfologia e, muitas vezes, o exame a fresco pode não ser suficiente pelo número de amostras e, por isso, o isolamento e cultivo pode-se fazer necessário <sup>(25, 28)</sup>.

O estudo do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) é outro método de diagnóstico, porém, para que ele seja confirmatório, é necessária a presença de trofozoítos na amostra. Contudo, pode ser que isso não ocorra, e, por isso, não deve ser utilizado para fins diagnósticos de forma isolada <sup>(25, 28)</sup>.

Em casos de Meningoencefalite Amebiana Primária (PAM), o exame histopatológico do tecido cerebral corado pela técnica hematoxilina-eosina é útil para a caracterização dos trofozoítos, em que aparecem como células grandes com formação de halo claro ao redor. <sup>(25, 28)</sup>.

### ***3.3.5) Diagnóstico diferencial***

Nos casos de Meningoencefalite Amebiana Primária (PAM), os principais diagnósticos diferenciais são todas as possíveis causas de meningoencefalite devido aos sinais e sintomas em comum, principalmente, com as meningites bacterianas, podendo a história epidemiológica ajudar no desfecho. Ao quadro da Encefalite Amebiana Granulomatosa (GAE), se assemelham os casos de tumores e abscessos cerebrais, podendo, também, ser confundida com patologias como neurocisticercose e neurotuberculose em casos de infecção pela *Balamuthia mandrillaris*. A ceratite causada pela *Acanthamoeba* spp. pode vir com sinais e sintomas semelhantes aos de ceratites herpéticas e fúngicas, podendo, inclusive, ocorrer de forma conjunta <sup>(25, 28)</sup>.

### ***3.3.6) Tratamento***

#### ***3.3.6.1) Acanthamoeba spp.***

A ceratite ocasionada pela *Acanthamoeba* spp. envolve a combinação de agentes tópicos antimicrobianos, a fim de atingir tanto o trofozoíto quanto as formas de cisto. As biguanidas, como a Polihexametileno Biguanida (PHMB) a 0,02%, ou a clorexidina a 0,02%, são consideradas os agentes de primeira linha mais eficazes, distinguindo-se por sua capacidade de penetrar no poro amebiano e danificar a membrana celular interna do organismo. Essas drogas também podem ser usadas em combinação com diamidinas aromáticas, como propamidina ou neomicina. O tratamento é, normalmente, continuado por até 6 a 12 meses <sup>(29)</sup>.

Embora as indicações precisas para desbridamento cirúrgico ou transplante de córnea não sejam claras, elas são normal-

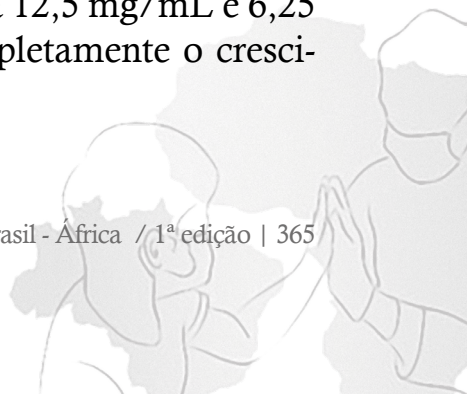
mente realizadas para doenças graves e/ou doenças refratárias ao tratamento. O transplante de córnea acarreta algum risco de reinfecção, dependendo da extensão em que os organismos foram erradicados com sucesso antes da cirurgia <sup>(25, 29)</sup>.

### 3.3.6.2) *Balamuthia mandrillaris*

Atualmente, não existe um tratamento eficaz contra encefalite causada pela *Balamuthia mandrillaris*. Entretanto, um coquetel de medicamentos é utilizado, como tal: artesunato, itraconazol, metronidazol, 5-fluorocitosina, anfotericina b, fluconazol, pentamidina, trimetoprim-sulfametoxazol, trifluoperazina, sulfadiazina, azitromicina, albendazol, claritromicina, cetoconazol, miltefosine, flucitosina e tioridazina. Recentemente, foi revelado que as quinazolinonas têm atividades antiamebianas contra *B. mandrillaris*, ao mesmo tempo em que reduzem a citopatogenicidade das amebas <sup>(29)</sup>.

### 3.3.6.3) *Naegleria fowleri*

O desenvolvimento de tratamentos contra *N. fowleri* ainda está em andamento e, nesse esforço, vários compostos foram investigados contra a ameba *in vitro*. Agentes azólicos, como voriconazol, iraconazol, clotrimazol e cetoconazol, são agentes antifúngicos eficazes contra *N. fowleri*, e o cetoconazol foi relatado como sendo tão eficaz quanto à anfotericina b. a clorpromazina e a rokitamicina, em que se revelaram ativos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, pois a 12,5 mg/mL e 6,25 µg/mL, respectivamente, inibiram completamente o crescimento do parasita <sup>(29)</sup>.



### 3.3.7) Profilaxia

Por serem doenças raras, vários aspectos desses protozoários ainda são desconhecidos. Assim, medidas eficazes para a profilaxia das infecções por amebas de vida livre, ainda, não são tão concisas. O que se sabe é que deve ocorrer por cuidados hídricos, alimentares e de higiene das mãos. Também se deve evitar a exposição fecal durante o ato sexual <sup>(26, 28)</sup>.

A profilaxia baseia-se na prática de medidas gerais, consideradas auxiliares para a solução do problema:

- Educação sanitária junto aos banhistas, no sentido de se evitar a poluição da água com matéria orgânica. Para proteger outras pessoas, crianças e adultos com diarreia não devem entrar em águas recreativas;
- Limpeza sistemática de piscinas, principalmente de filtros, fundo e bordos, para remoção de acúmulos de matéria orgânica;
- Recomendação de cuidados no manejo e a limpeza de lentes de contato, com o intuito de diminuir a população de bactérias, alimento das amebas, controlam, indiretamente, a sobrevivência de *Acanthamoeba* spp.;
- Proibição do uso de lentes durante banhos de piscinas ou em qualquer sinal de irritação da córnea. Essas infecções também podem ser contraídas em atividades profissionais, como de lazer e práticas esportivas;
- Locais onde a higiene e o saneamento são inadequados ou desconhecidos deve-se evitar o consumo de saladas, legumes crus, frutos crus e sem casca. Frutas necessitam ser manipuladas pela pessoa que as come. Os produtos devem ser enxaguados com água potável;
- Treinamentos periódicos em segurança alimentar entre os funcionários de estabelecimentos que vendem alimentos diminuem o risco de transmissão de patógenos;

- Alimentos que são totalmente cozidos e servidos quentes são mais seguros;
- Devem-se lavar as mãos com água e sabão antes de preparar alimentos, antes de comer, depois de usar o banheiro ou trocar fraldas e após o contato com animais;
- A fórmula infantil em pó deve ser reconstituída com água fervida para o alimento das crianças;
- Em muitas partes do mundo, onde o tratamento de água, o saneamento e a higiene são inadequados, a água da torneira pode conter agentes causadores de doenças. Assim, orienta-se a fervura da água para consumo e preparo de alimentos. A água da torneira, que é segura para beber ainda não é estéril, portanto, não deve ser usada para irrigação nasal e nunca deve ser usada para limpar ou enxaguar lentes de contato;
- Para ajudar a prevenir *Naegleria fowleri*, deve-se manter o nariz fechado, ou usar um clipe de nariz ao nadar, mergulhar ou participar de atividades similares em água doce e quente.

## Referências

1. ALI, Ibne Karim M.; CLARK, C. Graham; PETRI JR, William A. **Molecular epidemiology of amoebiasis**. Infection, Genetics and Evolution, v. 8, n. 5, p. 698-707, 2008.
2. CARRERO, Julio C. et al. **Intestinal amoebiasis: 160 years of its first detection and still remains as a health problem in developing countries**. International Journal of Medical Microbiology, v. 310, n. 1, p. 151358, 2020.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. **DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS: guia de bolso**. Cartilha de Bolso, Distrito Federal, v. 8, p. 92-94, 2010.



4. ANDRADE JUNIOR, Dahir Ramos de. **Amebíase**. In: VERONESI-FOCACCIA. Tratado de infectologia. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. Cap. 86. p. 1745-1760.

5. FMUSP, S. F.-H. F. DE M. DA U. DE S. P. (FMUSP) E H. DAS C. DA et al. **Clínica Médica**. Vol. 7 - Alergia e Imunologia Clínica, Doenças da Pele, Doenças Infecciosas (Versão digital). [s.l.] MANOLE, 2013. p. 684.

6. SOUZA, C. S. DE. 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, v. 17, n. 2, p. 66–70, 4 dez. 2019.

7. ALMEIDA, Amanda Andrade; LEITE, Tailana Santana Alves. **Entamoeba histolytica como causa da amebíase**. Revista Saúde e Meio Ambiente, v. 10, n. 1, p. 133-139, 2020.

8. CHAVES, Antonio Carlos Palermo; SEIXAS FILHO, J. T.; DANTAS, M. M. L. **Revisão do mecanismo fisiopatológico da amebíase**. Revista Augustus, v. 14, n. 29, p. 74-87, 2010.

9. NAKADA-TSUKUI, Kumiko; NOZAKI, Tomoyoshi. **Immune response of amebiasis and immune evasion by Entamoeba histolytica**. Frontiers in immunology, v. 7, p. 175, 2016.

10. UFMG. **Amebíase**. In: UFMG. Cartilha Pediátrica de Doenças Infecto Parasitárias. Minas Gerais: Observaped, 2015. p. 25-32.

11. **Bad Bug Book Handbook of Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.fda.gov/files/food/published/Bad-Bug-Book-2nd-Edition-%28PDF%29.pdf>>.

12. DULGHEROFF, Ana Carolina Bernardes. et al. **Amebíase intestinal**: diagnóstico clínico e laboratorial. Revista Científica do ITPAC, v. 8, n. 2, p. 1-5, 2015.
13. MORAES, Ruy Gomes de; LEITE, Ignácio da Costa; GOU-LART, Enio Garcia. **Parasitologia e micologia humana**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2008. Cap 13: 69-82.
14. COFFEY, Cushla M. et al. **Evolving epidemiology of reported giardiasis cases in the United States**. 1995–2016. Clinical infectious diseases, v. 72, n. 5, p. 764-770, 2021.
15. FANTINATTI, Maria. **Epidemiology of Giardia duodenalis assemblages in Brazil**: there is still a long way to go. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 115, p. 1-12, nov. 2020.
16. BRASIL. **Giardíase** . Secretaria da Saúde. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/biblioteca/7621-giard%C3%ADase#:~:text=-Preven%C3%A7%C3%A3o%3A%20O%20melhor%20meio%20de>>.
17. GRYSCHKEK, Ronaldo César Borges. **Parasitoses intestinais**. In: USP. Clínica médica USP. 7. ed. São Paulo: Manole, 2009. p. 676-677.
18. CDC. **General Information**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/giardia/general-info.html>>.
19. CIMERMAN. Sérgio Giardíase. In: **VERONESI-FOCAC-CIA**. Tratado de infectologia. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. Cap. 91. p. 1831-1835
20. SANTANA, Luiz Alberto et al. **Atualidades sobre giardíase**. Jornal Brasileiro de Medicina, v. 102, n. 1, p. 7-10, 2014.
21. FERNANDES, Sofia et al. **Protocolo de parasitoses intestinais**. Acta Pediátrica Portuguesa, v. 43, n. 1, p. 35-41, 2012.

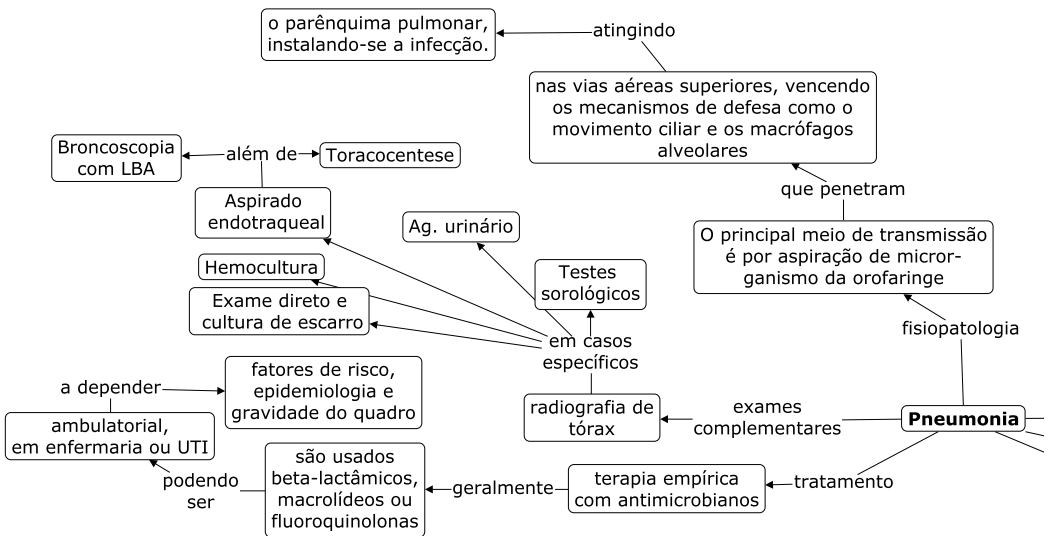
22. MONTE, J. N. PARASITÓSES SBP 2020. Disponível em: <<https://www.passeidireto.com/arquivo/103843899/parasitoses-sbp-2020>>. Acesso em: 2 abr. 2023.
23. MOTTA, Maria Eugênia Farias Almeida; SILVA, Gisélia Alves Pontes da. **Diarréia por parasitas**. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 117-127, ago. 2002. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1519-38292002000200004>>.
24. Ministério da Saúde. **DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**: guia de bolso. Cartilha de Bolso, Distrito Federal, v. 8, p. 202-204, 2010.
25. KOFMAN, A.; GUARNER, J. **Infections Caused by Free-Living Amoebae**. Journal of Clinical Microbiology, v. 60, n. 1, 19 jan. 2022. Disponível em: <<http://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00228-21>>. Acesso em: 4 mar 2023.
26. CDC - DPDx - Free Living Amebic Infections. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dpdx/freeLivingAmebic/index.html#print>>. Acesso em: 20 mar 2023.
27. BHOSALE, Namrata K.; PARIJA, Subhash Chandra. **Balamuthia mandrillaris**: An opportunistic, free-living amoeba—An updated review. Tropical Parasitology, v. 11, n. 2, p. 78, 2021.
28. FORONDA. Annette Silva Amebas de vida livre. In: VERO NESI-FOCACCIA. **Tratado de infectologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. Cap. 87. p. 1761-1772.
29. MUNGROO, M. R. et al. **Patógenos oportunistas de ameba de vida livre**. Patógenos e Saúde Global, p. 1–15, 2 out. 2021. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20477724.2021.1985892>>. Acesso em: 21 mar. 2023.>

# CAPÍTULO 12 – PNEUMONIA

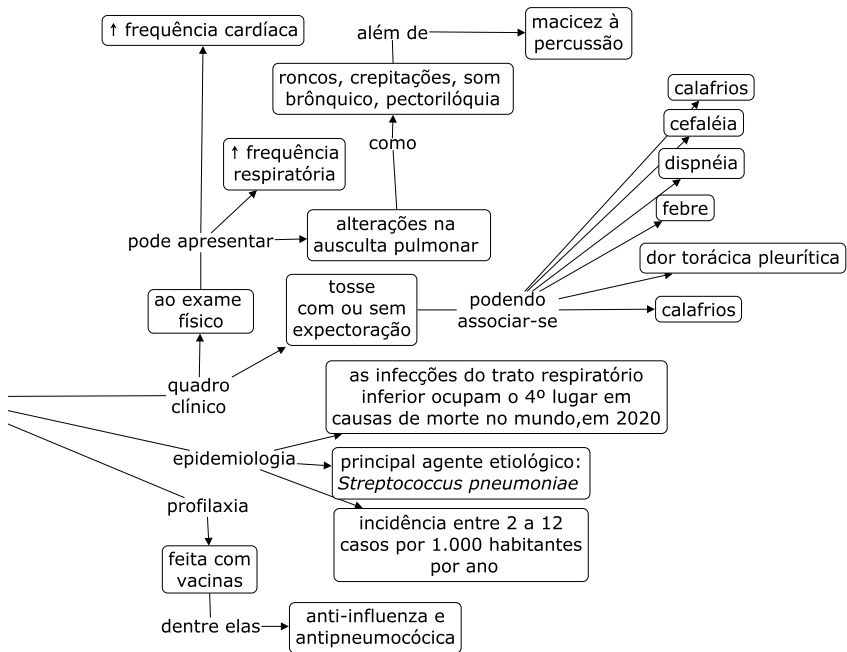
Bianca Melo de Santana  
Juliana de Medeiros Ferreira Gomes Silva  
Maria Luiza Varela Leal Barros  
Paula Soares Machado  
Simone Castelo Branco Fortaleza  
José de Ribamar Barroso Jucá Neto  
Melissa Soares Medeiros

# 1) Resumo

Figura 1 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).



## 2) Epidemiologia e etiologia

A Pneumonia é um processo inflamatório agudo do parênquima pulmonar, que se instala quando ocorre um desequilíbrio entre o agressor, no caso vírus, bactérias ou fungos, e o sistema imunológico do hospedeiro. A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) acomete pacientes na comunidade ou em até 48 horas após internação hospitalar. Com incidência entre 2 a 12 casos por 1.000 habitantes por ano, sendo mais prevalente em crianças e idosos, tem elevada morbidade, segundo DATASUS, em 2019, ocorreram no Brasil 609.374 internações por pneumonia <sup>(1)</sup>. Considerada uma das principais causas de morte no mundo, com taxa de mortalidade variável entre 0,1% e 5% nos pacientes ambulatoriais, chega a 12% nos casos que requerem internação, e até a 30% nos casos que internam em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) <sup>(2)</sup>. No Brasil, houve uma redução relevante na taxa de mortalidade por pneumonia nos últimos anos, chegando a uma taxa média de 18% para adultos com menos de 65 anos, e 23% para os idosos, essa redução pode ser explicada pela melhoria socioeconômica da população e maior acesso aos antibióticos e ao sistema de saúde <sup>(2)</sup>. Entretanto, as infecções do trato respiratório inferior ocuparam o 4º lugar em causas de morte no mundo em 2020, segundo relatório divulgado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), ficando atrás de doença isquêmica cardiovascular, acidente vascular encefálico e doença pulmonar obstrutiva crônica, respectivamente <sup>(2)</sup>.

O principal agente etiológico dessa enfermidade é o *Streptococcus pneumoniae*. Outros agentes como *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella ssp.*, Enterobactérias, *Staphylococcus aureus*, anaeróbios, *Pseudomonas aeruginosa*, vírus respiratórios ou fungos

também podem estar presentes, a depender da epidemiologia local e fatores de risco individuais. Os vírus mais encontrados na PAC, em exame de reação em cadeia de polimerase, são: influenza, rinovírus, vírus sincicial respiratório, adenovírus, parainfluenza e metapneumovírus. Destacando o papel da infecção pelo coronavírus (SARS-CoV), com alta prevalência nesse século devido à pandemia iniciada no ano de 2020. Os fungos representam os agentes etiológicos mais raros dentre os causadores de pneumonias, acometendo com maior frequência pacientes imunocomprometidos, destacando-se o gênero *Aspergillus*, dentre outros <sup>(3,4)</sup>.

Quadro 1 - Patógenos mais comuns em pneumonia adquirida na comunidade, por ordem de frequência <sup>(3)</sup>.

PAC ambulatorial	Internados (não em UTI)	Internados em UTI
<i>S.pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i>
<i>M.pneumoniae</i>	<i>M.pneumoniae</i>	Bacilos gram-negativos
<i>C.pneumoniae</i>	<i>C.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae</i>
Vírus respiratórios	Vírus respiratórios	<i>Legionella sp.</i>
<i>H.influenzae</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>S.aureus</i>
	<i>Legionella sp.</i>	

Fonte: elaboração própria (2023).

Quadro 2 - Agentes etiológicos de acordo com fatores de risco <sup>(4)</sup>.

Alcoolismo	<i>S. pneumoniae</i> , anaeróbios orais, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) e/ou tabagismo	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Legionella spp</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Aspiração	Gram-negativos entéricos, anaeróbios orais
Abscesso pulmonar	Anaeróbios orais, Gram negativos ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> ), <i>S. aureus</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Exposição a fezes de pássaros e morcegos	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Uso de drogas injetáveis	<i>S. aureus</i> , anaeróbios, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>

Hotel ou cruzeiro de navio nas últimas duas semanas	<i>Legionella pneumophila</i>
Imunossuprimidas, por uso de quimioterápicos ou pacientes infectados pelo vírus HIV	Pneumonia viral: influenza, coronavírus, adenovírus, rinovírus, parainfluenza, entre outros
Imunocomprometido transplante de medula óssea <sup>(8)</sup>	Pneumonia fúngica: gênero <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Petriellidium</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> e <i>Candida</i>
Pneumonia fúngica em pacientes imunocompetentes	<i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> e <i>Paracoccidioides braziliensis</i> <sup>(10)</sup>

Fonte: elaboração própria (2023).

### 3) Fisiopatologia

A pneumonia é uma infecção do parênquima pulmonar, que acomete com maior frequência os pacientes portadores de doenças crônicas, imunodeficientes ou portadores de comorbidades como: tabagismo, doença pulmonar crônica, *diabetes mellitus*, neoplasias, insuficiência cardíaca, doença neurológica, doença hepática crônica, uso de substâncias narcóticas e de bebidas alcoólicas <sup>(5)</sup>.

A via de contaminação mais comum da pneumonia é a aspiração de microrganismos da orofaringe, que pode ser colonizada por patógenos como o *Streptococcus pneumoniae*, tendo como outros mecanismos envolvidos: a via inalatória (vírus, *Legionella* e micobactérias), via hematogênica (*Staphylococcus*) e menos, frequentemente, por contiguidade (abscesso hepático) <sup>(6)</sup>.

Esses mecanismos permitem que os micro-organismos penetrem pelas vias aéreas superiores, vençam os mecanismos de defesa, como o movimento ciliar e os macrófagos alveolares, e atinjam o parênquima pulmonar, instalando a infecção.

Em condições normais os microorganismos ao chegarem aos alvéolos são fagocitados e destruídos por macrófagos. Tais macrófagos são ativados e liberam citocinas e quimio-

cinas, como fator de necrose tumoral alfa, interleucina <sup>(8)</sup> e leucotrienos, que ajudam a recrutar neutrófilos da corrente sanguínea para os espaços alveolares, onde participam da captação e destruição desses patógenos. Apenas quando os microorganismos são em número maciço ou escapam desse sistema de defesa, é que a colonização do pulmão tem como consequência a pneumonia <sup>(7)</sup>.

#### 4) Quadro clínico

O quadro clínico da pneumonia bacteriana é variável, caracteriza-se pelo surgimento de sintomas de doença aguda do sistema respiratório, como: tosse seca ou com expectoração, dispneia e dor torácica pleurítica que podem estar associados a sintomas inespecíficos incluindo febre, calafrios, tremores, cefaleia, náuseas, vômitos, dor abdominal, artralgia, mialgia e mal-estar <sup>(8)</sup>.

Nas pneumonias virais o quadro clínico dos pacientes, em geral, é precedido por uma síndrome gripal, com febre de início súbito, tosse seca, dor de garganta, coriza, cefaleia, mialgia entre outros sintomas, e após alguns dias o paciente pode evoluir com sintomas semelhantes aos da pneumonia bacteriana.

O quadro clínico das pneumonias fúngicas, se assemelha ao das pneumonias, em geral. Os sintomas cursam com febre, suor intenso ou calafrios, tosse com secreção amarelada ou esverdeada, dor torácica que pode ser ventilatório-dependente, respiração rápida e superficial. Além disso, podem cursar com cefaleia, perda de peso e sintomas mais específicos associados a cada espécie de fungos. Pacientes imunocomprometidos que apresentem hipoxemia e dispneia, devem ser investigados para infecção fúngica. Clinicamente, tais infecções podem se manifestar com quadro febril que não responde à antibioticoterapia <sup>(4)</sup>.

Pacientes idosos devem ser avaliados com maior cautela por apresentarem menos queixas do trato respiratório e mais sintomas sistêmicos, tais como: confusão, delírios, quedas, alteração da capacidade funcional e pioram da comorbidade de base, como insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, *diabetes mellitus* e hipertensão arterial sistêmica.

Ao exame físico, os sinais encontrados incluem aumento da frequência respiratória e cardíaca, alterações na ausculta pulmonar (roncos, crepitações, som brônquico, pectorilóquia) e macicez à percussão. A avaliação da taquipneia no contexto da pneumonia torna-se de suma importância para o diagnóstico e prognóstico. Em pacientes idosos, tal sinal pode preceder outros achados clínicos, auxiliando no tratamento e diagnóstico, evitando complicações <sup>(9)</sup>.

## 5) Exames complementares

O diagnóstico da pneumonia é feito, usualmente, por meio da anamnese, exame físico e de uma radiografia de tórax, nas incidências Pósterio-Anterior (PA) e perfil, evidenciando infiltrado novo. Os achados radiográficos são variáveis e consistem em opacidades localizadas ou difusas como consolidações, opacidades intersticiais e cavitações. Os exames de imagem auxiliam no diagnóstico e extensão do comprometimento pulmonar. Alguns sinais indicam pior prognóstico, como: cavitações, múltiplas consolidações ou rápida progressão dos infiltrados (Figuras 2 e 3). Exames laboratoriais alterados: hemograma completo, com leucocitose ou leucopenia, e marcadores de inflamação elevados (PCR- Proteína Creativa e Pocalcitonina), podem ajudar no diagnóstico e acompanhamento.

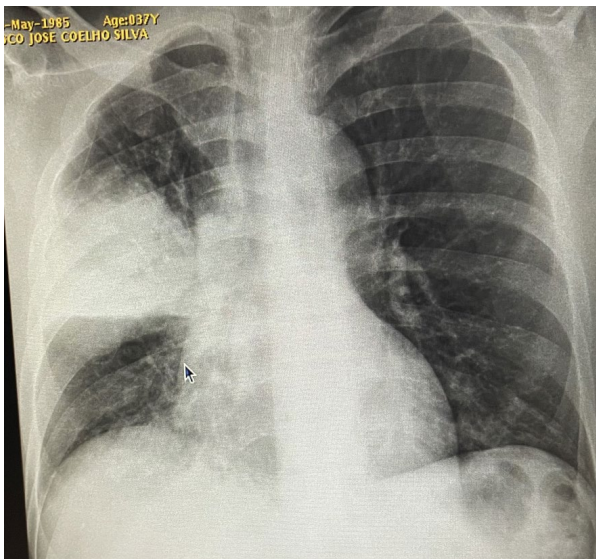
Além disso, a radiografia de tórax pode sugerir diagnósticos alternativos e condições associadas.

A tomografia de tórax não é solicitada de rotina, tem alto custo e não há evidências de mudança no desfecho da PAC, com exceção em paciente obeso, imunossuprimidos ou com doença estrutural pulmonar prévia, onde a identificação de infiltrado novo pela radiografia de tórax fica comprometida, ou naqueles que apresentam evolução desfavorável, para diagnóstico diferencial e avaliação de complicações (cavidades, adenopatias, massas) (Figura 4). A ultrassonografia de tórax tem seu papel na presença de atelectasia e derrame pleural, orientando toracocentese.

A identificação etiológica é desnecessária em paciente com PAC ambulatorial, tornando-se importantes nos pacientes mais graves, que necessitam de hospitalização ou nos casos de falência de tratamento ambulatorial. A identificação do agente etiológico pode ser feita através de exames, como: hemocultura, cultura da secreção, pesquisa do antígeno urinário, sorologias, além de exames mais específicos, em casos selecionados, como culturas especiais, broncoscopia com coleta de lavado broncoalveolar ou toracocentese na presença de derrame pleural significativo (quadro 3) <sup>(3)</sup>. Testes de biologia molecular capazes de identificar bactérias e vírus, ainda, não é realidade na prática clínica da maioria dos centros, sendo eles o MALDI-TOF MS, *Nxtag*, Multiplex rápido, dentre outros.

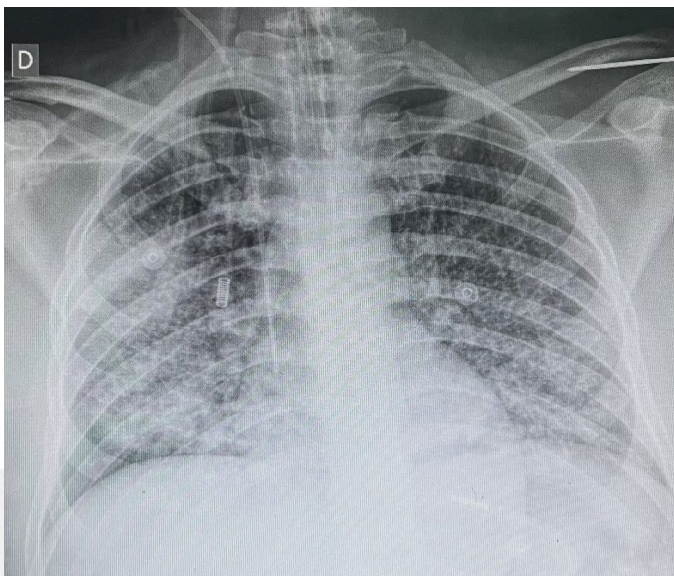


Figura 2 - PAC: opacidade de padrão alveolar em lobo superior direito.



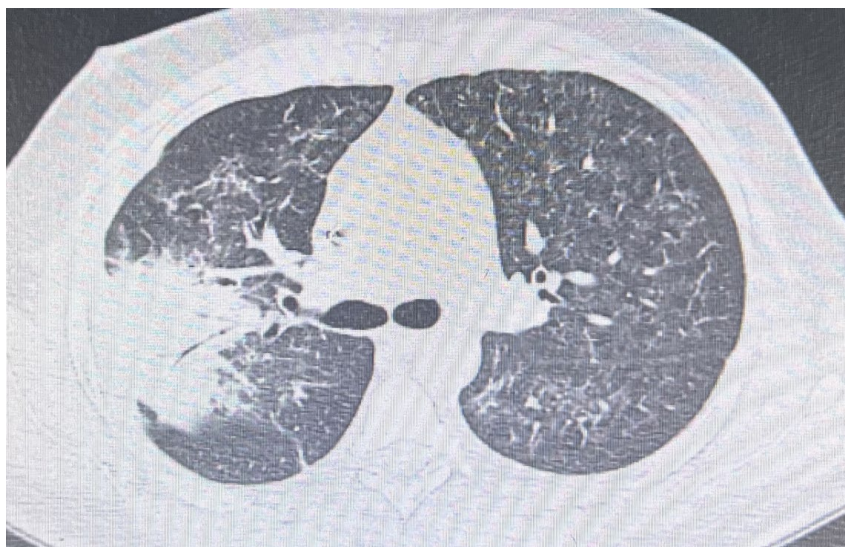
Fonte: banco de dados dos autores (2023).

Figura 3 - Paciente com PAC grave: Opacidade de padrão intersticial/micronodular



Fonte: banco de dados dos autores (2023).

Figura 4 - Tomografia computadorizada de tórax em PAC evidenciando consolidação com broncograma aéreo.



Fonte: banco de dados dos autores (2023).

Quadro 3 - Principais exames para identificação do patógeno <sup>(3)</sup>.

PAC grave	Casos selecionados/ contexto clínico apropriado
<ul style="list-style-type: none"><li>- Exame direto e cultura de escarro;</li><li>- Hemocultura;</li><li>- Antígeno urinário;</li><li>- Testes sorológicos;</li><li>- Eventual cultura para atípicos.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Culturas especiais;</li><li>- Galactomanana e 1-3-beta-glucana para fungos;</li><li>- Testes antigênicos e de biologia molecular para vírus e germes atípicos;</li><li>- Aspirado endotraqueal;</li><li>- Broncoscopia com estudo do lavado broncoalveolar;</li><li>- Toracocentese.</li></ul>

Fonte: elaboração própria (2023).

## 6) Estratificação de risco

Os pacientes com diagnóstico de PAC devem ser avaliados, rapidamente, quanto à gravidade da doença, decisão do local de tratamento e antibiótico indicado.

As ferramentas para estratificação de risco predizem a probabilidade de evolução para óbito em 30 dias e orientam a escolha do local de tratamento (ambulatorial, hospitalar ou Unidade de Terapia Intensiva - UTI), assim como a antibioticoterapia <sup>(10)</sup>. Outros fatores devem ser levados em consideração para a decisão do tratamento, como a viabilidade do uso de medicações por via oral, comorbidades associadas (alcoolismo, insuficiência cardíaca ou hepática, neoplasias), fatores psicossociais, características socioeconômicas e a avaliação da oxigenação <sup>(11)</sup>.

Existem diversos instrumentos validados para a realização da estratificação de risco, como: CURB-65, CRB-65, *Pneumonia Severity Index* (PSI), diretrizes da *American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA), *Severe Community-Acquired Pneumonia* (SCAP) e SMART-COP <sup>(5)</sup>.

O CURB-65 baseia-se em variáveis associadas seu nome (em inglês): confusão mental (escore  $\leq 8$ , segundo o *abbreviated mental test score*); Ureia  $> 50$  mg/dl; frequência Respiratória  $> 30$  ciclos/min (*Blood pressure*): pressão arterial sistólica  $< 90$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $< 60$  mmHg; e Idade  $\geq 65$  anos. O CRB-65, uma forma simplificada, exclui a dosagem de ureia, sendo útil na indisponibilidade de exames laboratoriais (quadros 4 e 5; Figuras 3 e 4) <sup>(12)</sup>.

Quadro 4 - Variáveis CURB-65.

CURB-65
C - confusão mental (1 ponto)
U - ureia $> 50$ mg/dl (1 ponto)
R - frequência respiratória $> 30$ irpm (1 ponto)
B - PAS $< 90$ mmHg ou PAD $< 60$ mmHg (1 ponto)
65 - idade maior que 65 anos (1 ponto)

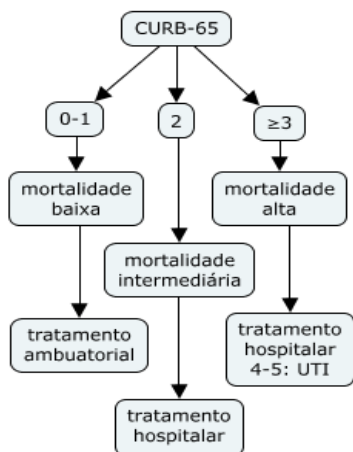
Fonte: elaboração própria (2023).

## Quadro 5 - Variáveis CRB-65.

CRB-65.
C - confusão mental (um ponto).
R - frequência respiratória > 30 irpm (um ponto).
B - PAS < 90 mmHg ou PAD < 60 mmHg (um ponto).
65 - idade maior que 65 anos (um ponto).

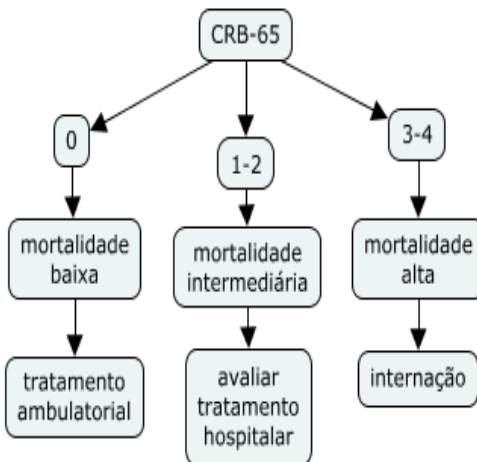
Fonte: elaboração própria (2023).

Figuras 5 - Fluxograma das pontuações CURB-65.



Fonte: elaboração própria (2023).

Figuras 6 - Fluxograma das Pontuações CRB-65.



Fonte: elaboração própria (2023).

O PSI é composto por 20 itens, incluindo características demográficas, comorbidades, alterações laboratoriais, alterações radiológicas e exame físico. Classificam os pacientes em cinco categorias, estima à mortalidade em 30 dias e sugere o local de tratamento. Esse critério pode subestimar a gravidade da doença em jovens e sem comorbidades (quadros 6 e 7)<sup>(12)</sup>.

Quadro 6 - Variáveis Analisadas no PSI (*Pneumonia Severity Index*).

Variável analisada	Pontos
<b>Dados demográficos</b>	<b>Pontos</b>
Idade	Homem= idade; Mulher=idade - 10.
<b>Comorbidades</b>	<b>Pontos</b>
Residência em asilo	10
Neoplasia	30
Doença hepática	20
Insuficiência cardíaca congestiva	10
Doença cérebro-vascular	10
<b>Exame físico</b>	<b>Pontos</b>
Doença renal	10
Sensório alterado	20
FR > 30 irpm	20
PAS < 90 mmHg	20
Temp axilar < 35°C ou > ou = 40°C	15
FC > ou = 125 bpm	10
<b>Exames complementares</b>	<b>Pontos</b>
PH arterial < 7,35	30
Uréia > ou = 78	20
Sódio < 130 mEq/l	20
Glicose > ou = 250 mg/dl	10
Hematócrito < 30%	10
PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg	10
Derrame pleural	10

Fonte: elaboração própria (2023).



Quadro 7 - Interpretação PSI (*Pneumonia Severity Index*).

Risco	Classe	Pontos	Mortalidade %	Tratamento
Baixo	I	Algoritmo	0,1	Ambulatorial
Baixo	II	$\leq 70$	0,6	Ambulatorial
Baixo	III	71-90	2,8	Breve internação
Moderado	IV	91-130	8,2	Hospitalar
Alto	V	$\geq 130$	29,2	hospitalar

Fonte: elaboração própria (2023).

Os critérios de gravidade da ATS/IDSA (*American Thoracic Society e Infectious Diseases Society of America*) e sua versão simplificada, são classificados em maiores e menores.

Na presença de um dos critérios maiores (choque séptico ou indicação de ventilação mecânica), ou três ou mais critérios menores, é indicada admissão à UTI (quadro 8) <sup>(3)</sup>.

Esses critérios não devem ser utilizados na avaliação de pacientes ambulatoriais. Para esse perfil é recomendado o motivo PSI ou CURB-65 <sup>(12)</sup>.

Quadro 8 - Critérios de gravidade das diretrizes da ATS/IDSA.

CRITÉRIOS MAIORES	CRITÉRIOS MENORES
Choque séptico	FR > 30 ciclos/min.
Necessidade de ventilação mecânica	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> < 250; Infiltrados multilobulares; Confusão mental; Uréia ≥ 50 mg/dl; PAS < 90 mmHg.

Fonte: elaboração própria (2023).

Outras ferramentas podem ser utilizadas para avaliar outros desfechos, são elas: o SCAP (risco de sepse grave, necessidade de ventilação mecânica e risco de falência terapêutica) e o SMART-COP (necessidade de suporte ventilatório mecânico invasivo ou não invasivo ou de drogas vasoativas para suporte circulatório). São considerados marcadores mais objetivos da gravidade da PAC (quadros 9 e 10)<sup>(12)</sup>.

Quadro 9 - Critérios SCAP. Uma pontuação do SCAP  $\geq 10$  pontos, prediz um maior risco de uso de ventilação mecânica e necessidade de droga vasoativa<sup>(5)</sup>.

CRITÉRIOS MAIORES	CRITÉRIOS MENORES
PH < 7,30 (13 pontos)	FR > 30 ciclos / min (nove pontos).
PAS < 90 mmHg (11 pontos)	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> < 250 (seis pontos); Uréia > 30 mg/dl (cinco pontos); Idade $\geq$ 80 anos (cinco pontos); Alteração do nível de consciência (cinco pontos); Presença de infiltrado radiológico multilobar ou bilateral (cinco pontos);

Fonte: elaboração própria (2023).

Quadro 10 - Critérios SMART-COP. Uma pontuação do SMART-COP superior a três, indica maior risco de uso de ventilação mecânica invasiva ou de drogas vasoativas na evolução da PAC<sup>(5)</sup>.

PAS < 90 mmHg (dois pontos).
Envolvimento multilobar (um ponto).
Albumina < 3,5 g/dl (um ponto).
FR $\geq$ 25 ciclos/min (um ponto).
FC > 125 bpm (um ponto).
Confusão mental (um ponto).
SpO <sub>2</sub> < 93% ou PaO <sub>2</sub> < 70 mmHg (dois pontos).
pH < 7,30 (dois pontos).

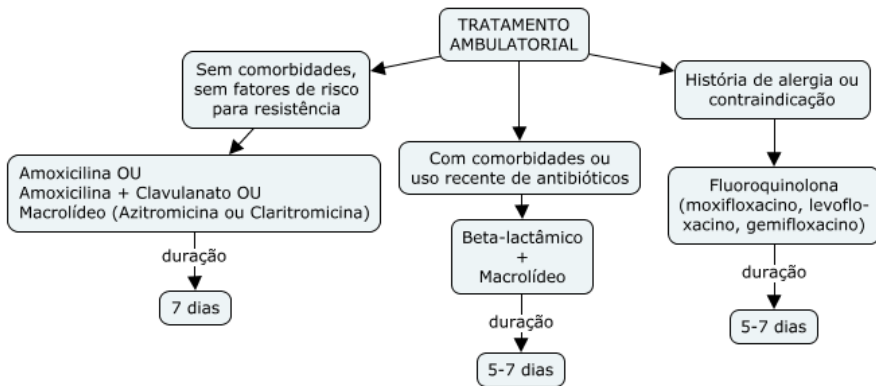
Fonte: elaboração própria (2023).

## 7) Tratamento

A escolha do antimicrobiano, geralmente, é empírica considerando os fatores de risco e a epidemiologia <sup>(10)</sup>. A definição do local onde o paciente será tratado, se em domicílio ou se será internado, depende da gravidade de apresentação, presença de hipoxemia, hipotensão, comprometimento multilobar, comorbidades descompensadas, dentre outros.

Para os pacientes ambulatoriais, o antibiótico recomendado é a monoterapia com beta-lactâmicos ou macrolídeos para aqueles pacientes que não apresentam comorbidades, que não tem uso recente de antibióticos e que não tem fatores de risco para resistência, contra indicação ou história de alergias a esses antibióticos. Naqueles pacientes com uso de antibiótico nos últimos três meses, presença de comorbidades, ou doença mais grave, está indicada a associação de um beta-lactâmico com macrolídeo ou o uso de uma fluoroquinolona (figura 5) <sup>(5)</sup>.

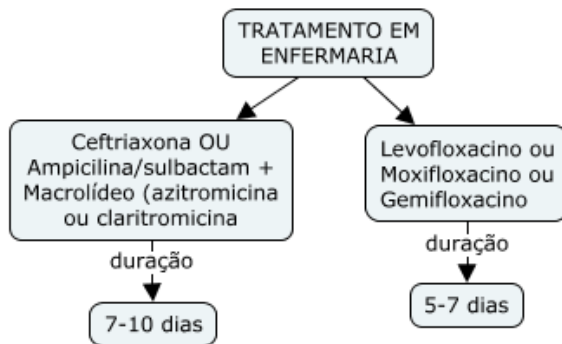
Figura 7 - Fluxograma do tratamento ambulatorial.



Fonte: elaboração própria (2023).

Nos pacientes internados em enfermaria, está indicada a monoterapia com fluoroquinolona ou a associação de um beta-lactâmico com um macrolídeo (Figura 8)<sup>(5)</sup>.

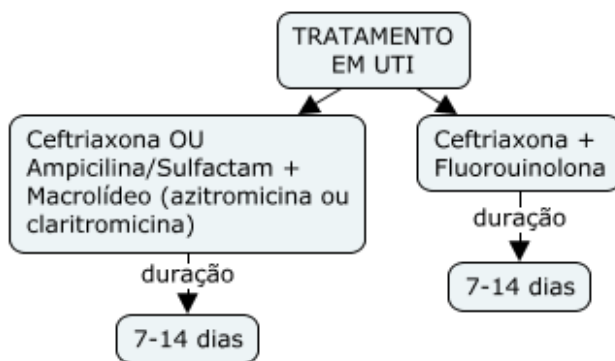
Figura 8 - Fluxograma do tratamento em enfermaria.



Fonte: elaboração própria (2023).

Na PAC grave, em que os pacientes necessitam de internamento em UTI, está recomendada a terapia combinada de forma mais precoce possível, incluindo, preferencialmente, um beta-lactâmico e um macrolídeo por via endovenosa, tendo como alternativa quinolona respiratória, como levofloxacina ou moxifloxacina (Figura 9)<sup>(5)</sup>.

Figura 9 - Fluxograma do tratamento em UTI.



Fonte: elaboração própria (2023).

Para a terapia alvo-específica, é importante o reconhecimento dos fatores de risco para os principais agentes etiológicos da PAC, como: idade, exposição ocupacional e presença de comorbidades. Além disso, as pneumonias por patógenos multirresistentes estão associadas, principalmente, com a epidemiologia local<sup>(5)</sup>. Na suspeita de infecção por germes produtores de betalactamase, como *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ou anaeróbios, deve-se usar a associação de Amoxicilina e Clavulanato.

A presença de fatores de risco específico para MRSA (*Staphylococcus Aureus* Resistente a Oxacilina), como infecção prévia por MRSA ou colonização, hemodiálise em longo prazo ou insuficiência cardíaca, pode justificar a antibioticoterapia com cobertura para esses agentes, as opções incluem vancomicina e linezolida<sup>(10)</sup>.

Na presença de fatores de risco para infecção por bactérias gram-negativas, infecção fúngica ou pneumonia viral, deve-se iniciar tratamento visando à cobertura desses agentes. Os pacientes com pneumonia por influenza A, tem mortalidade reduzida quando tratados com oseltamivir<sup>(13)</sup>.

O tempo suficiente para garantir o sucesso do tratamento antimicrobiano para PAC difere conforme a gravidade, cinco a sete dias parecem suficientes na maioria dos casos não graves, ficando um tempo superior reservado para casos específicos de maior gravidade (10 a 14 dias)<sup>(12)</sup>.

Quadro 11 - Terapia alvo-específica.

Pneumococo resistente à penicilina	- <b>Não grave:</b> B-lactâmico alta dose; - <b>Grave:</b> Ceftriaxona, cefotaxima, cefepime ou ceftarolina.
<i>S.aureus</i> resistente à meticilina	- Clindamicina, ou linezolida, ou Vancomicina.
Enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido	- Ertapenem.

<i>Pseudomonas</i> spp.	- Fluoroquinolonas antipseudomonas, Piperacilina/tazobactam, meropenem, polimixina B.
Influenza	- Oseltamivir.
Vírus sincicial respiratório	- Ribavirin.
Adenovírus	- Ribavirin.
Coronavírus	-Paxlovid.
<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> ; <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Coccidioides immitis</i> ; <i>Aspergillus fumigatus</i>	- Anfotericina B.
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	- Trimetoprim-sulfametoxazol.

Fonte: elaboração própria (2023).

O uso de corticosteróide na PAC grave com o objetivo de reduzir a intensa reação inflamatória é descrito em trabalhos randomizados iniciais, que mostraram melhora do índice de oxigenação e radiológica, redução da disfunção orgânica e de biomarcadores (Proteína C Reativa- PCR), além de menor evolução para choque séptico e de falência terapêutica. Na PAC grave, a recomendação é de 40 a 50 mg de Prednisona por via oral ou equivalente por um período mínimo de cinco dias, no choque séptico refratário a dose recomendada é 200mg de Hidrocortisona por via endovenosa<sup>13</sup>.

## 8) Complicações

Deve-se suspeitar de complicações, quando a resposta terapêutica é lenta, após sete dias, ou caso haja deterioração clínica rápida, em até 24 horas. Ressalta-se que, pacientes idosos e imunocomprometidos podem ter uma resposta mais demorada ao tratamento instituído, não sendo necessária mudança precoce da conduta sem algo que a justifique.

O abscesso pulmonar e o empiema pleural figuram entre as principais complicações, podendo ocorrer disseminação infecciosa para outros sítios, levando ao desenvolvimento de meningite, endocardite, pericardite, artrite, dentre outros. Os casos de PAC graves internados, podem evoluir com complicações como Síndrome do Desconforto Respiratório Aguda (SDRA) e trombozes - Trombose venosa periférica e tromboembolia pulmonar.

## 9) Profilaxia

Dentre as medidas de prevenção mais eficazes encontram-se as vacinas <sup>(14)</sup>. A vacina anti-influenza tem indicação prioritária para adultos com idade igual ou superior a 60 anos; pacientes com enfermidades crônicas pulmonares, cardiovasculares, renais, hepáticas, hematológicas e metabólicas; adultos em estado de imunossupressão; gestantes e mulheres que planejam engravidar; residentes em lares de idosos; potenciais transmissores; profissionais de saúde; população indígena e população privada de liberdade. Existem dois tipos disponíveis, atualmente, de vacinas antipneumocócicas, a vacina polissacarídica 23-valente (VPP23), não conjugada a carreador proteico e a vacina antipneumocócica conjugada (PCV13), que tem um carreador proteico para os antígenos polissacarídeos. Devem ser administradas em adultos com idade igual ou superior a 60 anos; indivíduos com idade entre dois e 59 anos com doença crônica cardíaca, pulmonar, doença falciforme, diabetes, alcoolismo, cirrose hepática, fistulas cérebro-espinais ou implantes cocleares; indivíduos com idade entre dois e 59 anos com doença imunossupressora ou em uso de droga imunossupressora; adultos entre 19 e 59 anos, tabagistas ou portadores de asma; residentes de casa de saúde e asilos de longa permanência <sup>(5)</sup>.

Para pessoas com comorbidades, é recomendado um esquema sequencial de PCV13 e VPP23, devendo ser iniciado com uma dose da PCV13, seguida por uma dose de VPP23 (6-12 meses após) e, cinco anos após a primeira dose, fazer uma segunda dose de VPP23 <sup>(12)</sup>.

## Referências

1. Brasil, Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS**. Informações de Saúde, Sistema de Informações sobre Mortalidade.
2. OMS. Organização Mundial de Saúde. **Relatório Mundial de Violência e Saúde**. Genebra: OMS, 2020.
3. Corrêa Rde A, Lundgren FL, Pereira-Silva JL, Frare e Silva RL, Cardoso AP, Lemos AC, et al. **Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009**. J Bras Pneumol. 2009;35(6):574-601.
4. Martins, Milton de Arruda; Carrilho, Flair José; Alves, Venâncio Avancini Ferreira; Castilho, Euclides Ayres de; Cerri, Giovanni Guido (eds). **Clínica Médica** [2.ed. ampl. rev.], v.2. BARUERI: Manole, 2016.
5. RA, A, Costa AN, B, Lundgrenec F, Michelim L, et al. **Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018**.
6. ANVISA. **Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde: módulo 3: principais síndromes infecciosas**. Módulo 3: Principais Síndromes Infecciosas. 2013.

7. GOLDMAN L., AUSIELLO D. **Cecil: Medicina**. 24 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Vol I. Cap 97.
8. Lopes AC, et al. **Tratado de Clínica Médica**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2016.
9. **Guia de pneumologia / coordenação deste guia Sonia Maria Faresin... [et al.]**. -- 2. ed. -- Barueri, SP.
10. VELASCO, Irineu Tadeu (ed.). **Medicina de emergência: abordagem prática**. 16. ed. Santana de Parnaíba: Manole Ltda, 2022.
11. Freeman, A. M., & Leigh Jr, T. R. (2018). **Viral pneumonia**.
12. **Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018**. J Bras Pneumol. 2018;44(5):405-424.
13. Martin-Loeches, I., Torres, A., Nagavci, B. et al. **Diretrizes ERS/ESICM/ESCMID/ALAT para o manejo de pneumonia grave adquirida na comunidade**. Medicina Intensiva (2023).
14. VERONESI, Ricardo et al. **Tétano. Tratado de infectologia. Tradução**. São Paulo: Editora Atheneu, 2002.



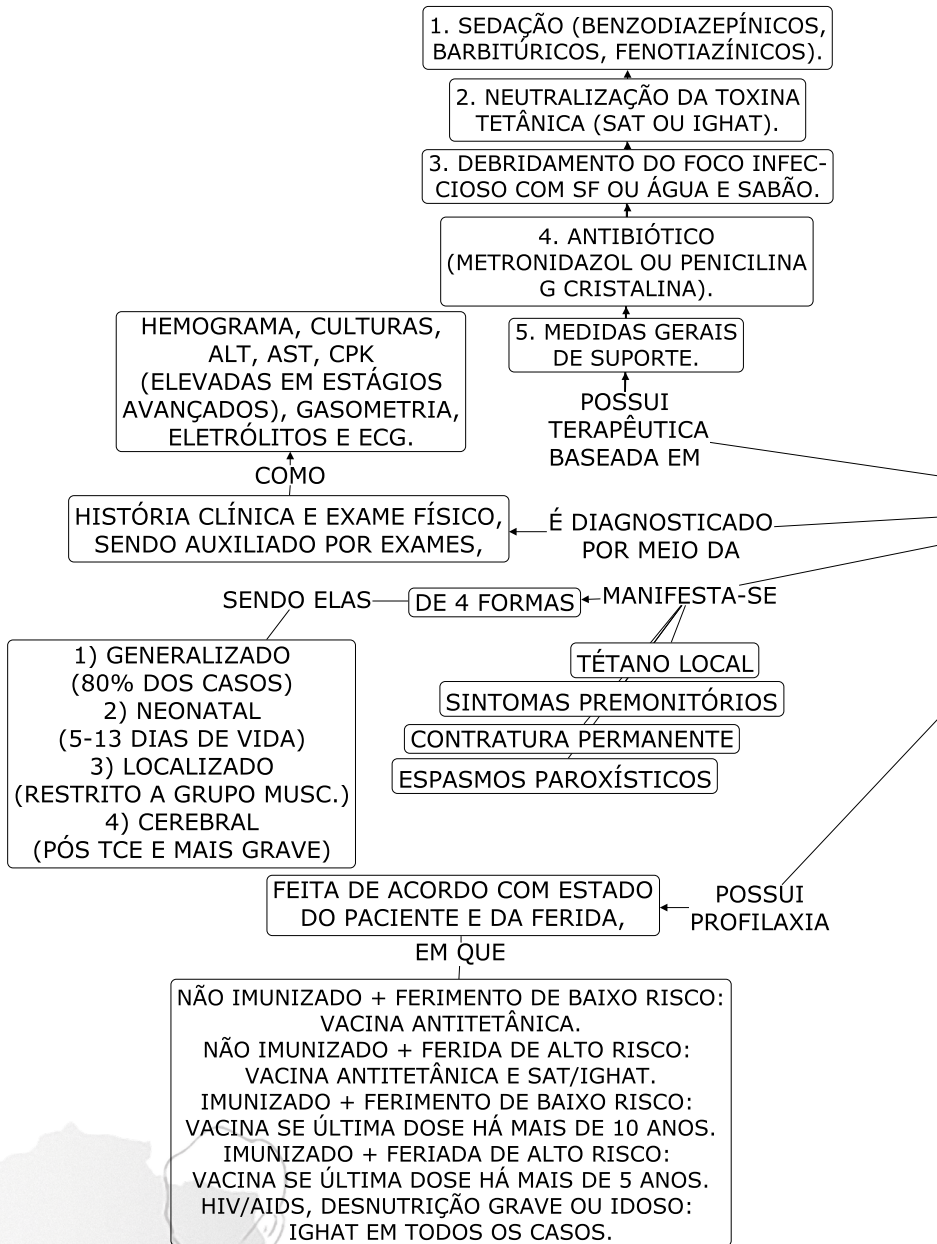


# CAPÍTULO 13 – TÉTANO

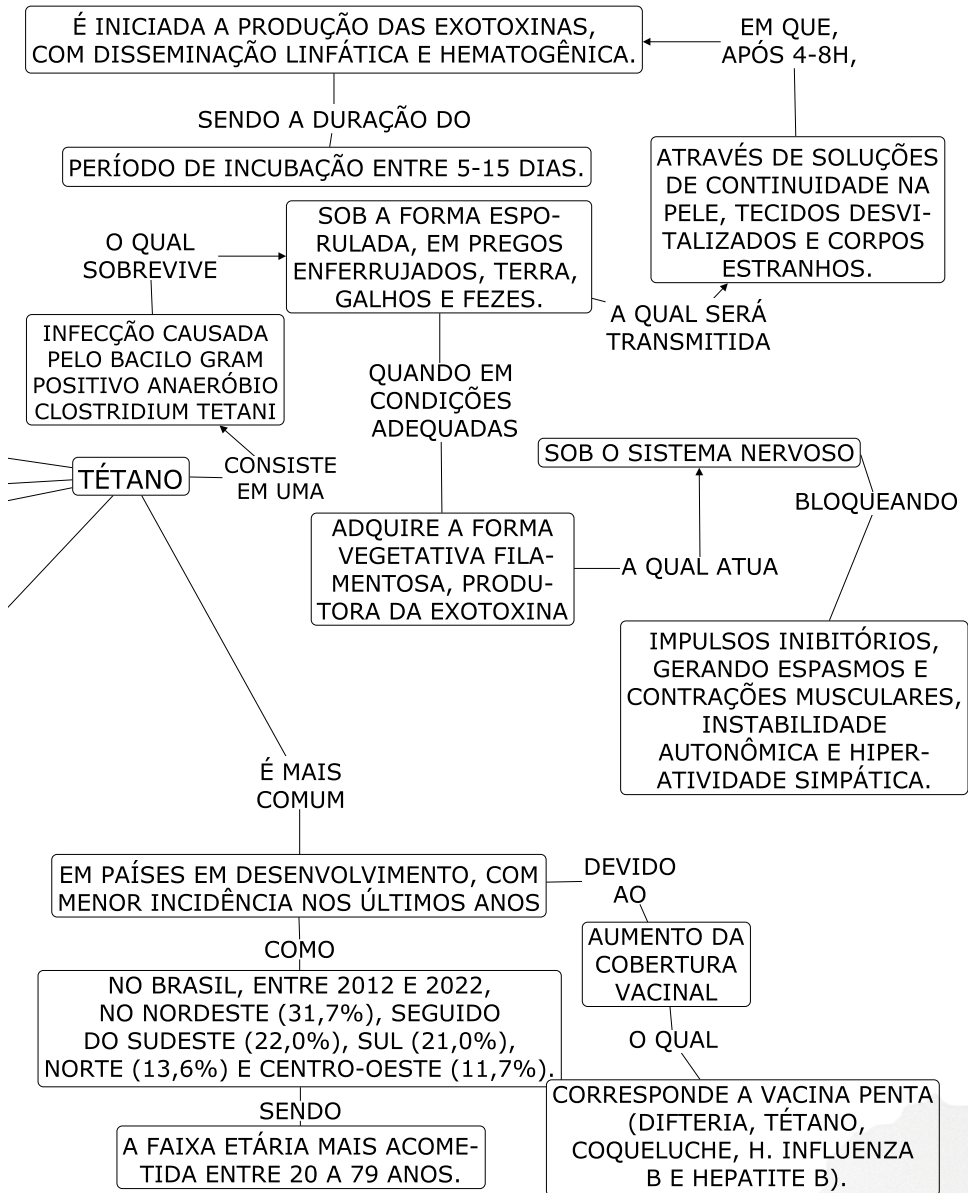
Isabella Araújo Duarte  
Maria Clara Borges Girão Peixoto  
Pedro Iughetti Moraes  
Raul Sancho de Carvalho Rocha  
Roseanne Rodrigues Martins Magalhães  
José de Ribamar Barroso Jucá Neto  
Melissa Soares Medeiros

# 1) Resumo

Figura1 - Fluxograma.



Fonte: elaboração própria (2023).



## 2) Fisiopatologia

O tétano consiste em uma doença infecciosa aguda, não contagiosa (não há transmissão entre indivíduos), causado pelo *Clostridium tetani* (*C.tetani*), o qual produz duas exotoxinas: tetanolisina e tetanospasmina, sendo esta última, a responsável pelo quadro clínico da doença, já que provoca um estado de hiperexcitabilidade no sistema nervoso central, manifestando-se com espasmos musculares intensos e rigidez generalizada <sup>(2, 4)</sup>.

Esse patógeno consiste em um bacilo gram-positivo anaeróbio, que consegue sobreviver na natureza por vários anos por meio de sua forma esporulada, podendo ser encontrado em pregos enferrujados, terra, galhos de árvore, fezes de animais, entre outros locais. Quando em boas condições ambientais, o *C. tetani* adquire a forma vegetativa filamentosa, a qual é capaz de produzir a exotoxina que gera a doença <sup>(2)</sup>.

Existem cepas desse bacilo que são toxigênicas e outras não toxigênicas. Tal diferenciação existe, devido à presença de um plasmídeo que promove a produção da toxina, o que torna uma cepa patogênica <sup>(2)</sup>.

Em geral, a infecção decorre da passagem de esporos mediante soluções de continuidade na pele, visto que, quanto maior a presença de tecidos desvitalizados, corpos estranhos, infecção e isquemia, maior a chance de crescimento do bacilo, já que esses cenários reduzem o potencial de oxirredução, promovendo um ambiente favorável para o desenvolvimento da bactéria <sup>(1)</sup>.

Após quatro a oito horas da entrada do patógeno, inicia-se o processo de produção das exotoxinas, as quais se disseminam por meio do corpo pelo sangue e vasos linfáticos, atingindo seu pico após término da fase ativa de crescimento

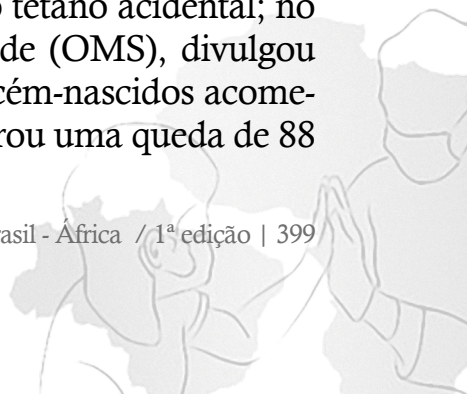
(2,4). No entanto, o período de incubação (intervalo entre a invasão do bacilo e o início dos sintomas), geralmente, varia entre cinco a quinze dias, e quanto mais rápido for esse intervalo, pior o prognóstico do paciente <sup>(1)</sup>.

A neurotoxina do tétano atua sobre diversos sítios do Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo a medula espinal, o Sistema Nervoso Simpático (SNS), as placas motoras periféricas e, até mesmo, o cérebro. As manifestações clínicas aparecem quando a tetanospasmina interfere na liberação dos neurotransmissores, bloqueando os impulsos inibitórios e, por isso, acarretando espasmos e contrações musculares <sup>(4)</sup>. Além disso, ela também pode afetar o sistema nervoso autônomo, o que gera instabilidade autonômica e um estado hiper simpático <sup>(5)</sup>.

Vale ressaltar que, quando a exotoxina é produzida no organismo, ela é fragmentada por enzimas, pois cada fragmento é responsável por gerar um tipo de sintomas no paciente. Por exemplo, o fragmento beta pode estar relacionado à hiperatividade simpática no tétano grave, além de causar insuficiência cardíaca e asfixia nos pacientes <sup>(2)</sup>.

### 3) Epidemiologia

O tétano é uma doença de distribuição universal, que pode afetar todas as faixas etárias em indivíduos suscetíveis, além de ambos os sexos. É mais comumente vista em países em desenvolvimento, mas sua incidência vem caindo ao longo dos anos devido ao aumento da cobertura vacinal. Não há muitos dados disponíveis quanto à incidência global do tétano acidental; no entanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS), divulgou que, em 2018, houve 25000 mortes de recém-nascidos acometidos por tétano neonatal, o que demonstrou uma queda de 88 % em comparação com o ano 2000 <sup>(6)</sup>.



No Brasil, a região mais acometida pelo tétano acidental, entre os anos de 2012 a 2022, foi o Nordeste com 821 casos (31,7%), seguido do Sudeste com 571 casos (22,0%); Sul com 542 casos (21,0%); Norte com 352 casos (13,6%); e, por fim, o Centro-Oeste com 304 casos (11,7%), totalizando 2590 casos registrados no país. No tocante ao coeficiente de incidência, houve uma redução neste período, já que era de 0,16 em 2012 e passou a 0,05 por 100.000 habitantes em 2022. Durante esse mesmo tempo, a faixa etária mais acometida com 81 % dos casos, pertence ao intervalo de 20 a 79 anos de idade <sup>(3)</sup>.

Nota-se uma diminuição do número de casos ao longo dos anos, no Brasil, visto que, na década de 1990, registraram-se mais de 1000 casos por ano, já na década de 2000, esse valor caiu para cerca de 460 casos por ano.

Ademais, foram mais acometidos os profissionais do grupo dos aposentados e pensionistas, além de trabalhadores da agropecuária, da construção civil e donas de casa <sup>(1)</sup>.

Além da redução na quantidade de casos novos, evidencia-se uma queda na taxa de letalidade da doença, visto que, em 2019, houve 224 casos com uma taxa de letalidade correspondente de 31 %; em 2020, 176 casos e uma taxa de 38 %; em 2021, 172 casos e uma taxa de 27% e por fim, em 2022, houve 152 casos e uma taxa de 18%. Vale ressaltar que, ainda, são taxas elevadas quando se compara com os países desenvolvidos, os quais variam entre 10 a 17% <sup>(3)</sup>.

#### 4) Quadro clínico

A infecção por tétano tem um tempo de incubação do vírus no corpo do hospedeiro humano com duração média de sete dias, podendo se estender até os 14 dias, com a expres-

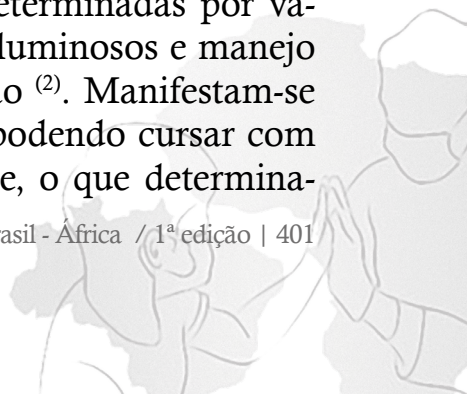
são física de uma lesão que, na maioria dos casos, passa despercebida, sem outras manifestações sintomáticas <sup>(9)</sup>. Após essa fase, o indivíduo entra em um quadro que pode ser dividido de acordo com a ordem cronológica de manifestação dos sintomas, sendo:

1. Tétano local;
2. Sintomas premonitórios;
3. Contratura permanente;
4. Espasmos paroxísticos.

O tétano local, mais comumente, não chega ao conhecimento do atendimento médico, visto que o paciente, raras vezes, identifica os espasmos musculares da região do ferimento <sup>(2)</sup>. Em um segundo momento, são expressos sinais inespecíficos, os quais são fontes de queixas pelos pacientes, mas não de associação causal por eles, como irritabilidade, dores nas costas e em membros <sup>(16)</sup>.

Em relação à rigidez muscular que vem após, caracteriza-se pela autopercepção e pode acometer grupos isolados de músculos ou acometer, de forma generalizada, o corpo <sup>(2)</sup>. Nessa fase, são identificadas, clinicamente, as fácies características da doença, como o riso sardônico e o trismo, dificuldade de abrir a boca, devido à hipertonia dos músculos da face, além de posições típicas como o opistótono, que irão permanecer por tempo variável, sem oferecerem risco direto à sobrevivência do paciente <sup>(1)</sup>.

Com a progressão da doença, as convulsões ou espasmos evoluem de forma violenta, indicando uma piora no prognóstico e na qualidade de vida. São determinadas por variados estímulos, sendo desde sonoros, luminosos e manejo no leito até hidratação via oral e micção <sup>(2)</sup>. Manifestam-se sob a forma de abalos tonicoclônicos, podendo cursar com hipertonia torácica e contração da glote, o que determina-



ria uma insuficiência respiratória, causa frequente de morte. Nas formas mais graves, o sistema autônomo simpático pode ser atingido pela hiperatividade dessa fase, levando a uma disautonomia, caracterizada por um quadro febril associado à hipertensão arterial, taquicardia e sudorese profusa <sup>(1)</sup> .

Além da divisão relacionada à evolução do quadro, é empregada, também, a classificação de acordo com os achados clínicos do tétano, sendo referidos quatro tipos <sup>(11)</sup> .

1. Generalizado;
2. Neonatal;
3. Localizado;
4. Cerebral.

O tipo com acometimento generalizado é a forma mais comum de tétano, sendo responsável por cerca de 80% dos casos. Sua apresentação dá-se por um padrão descendente de espasmos que se inicia na face, com as fácies sardônicas, e progride para as musculaturas do pescoço, com a dificuldade de deglutição, do peitoral, manifestando alterações respiratórias e dos membros inferiores, cursando com a limitação de locomoção <sup>(9)</sup>. A permanência do quadro pode chegar a quatro semanas, sendo acompanhada de acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) ou não.

O tétano neonatal é descrito por uma forma generalizada, que acomete a faixa etária entre cinco e treze dias de vida de recém-nascidos, de mãe não imunizada pelo esquema vacinal completo de três doses e dentro do prazo de eficácia de cinco anos que a dose confere, devido à falta de imunização passiva vertical. Outra forma de contração se dá por causa da infecção direta na sala de parto, por contaminação pelo coto umbilical, no momento do corte por materiais não esterilizados <sup>(17)</sup>. Uma vez infecto, o lactente pode manifestar sinais e sintomas diferentes do quadro clínico típico de uma criança ou adulto, sen-

do indicativo, inicialmente, a dificuldade de sucção ou a recusa do seio materno, irritabilidade e choro excessivo <sup>(15)</sup>.

A forma do tétano localizado é uma permanência da fase local na subdivisão do quadro clínico, na qual a hipertonia se inicia em um grupo muscular e se restringe a essa área, não havendo a evolução para os espasmos em outros grupos musculares. Existem duas formas mais comuns desse tipo: as cefálicas e as monoplégicas <sup>(2, 7)</sup>. No caso das primeiras, caracterizam-se por serem as mais comuns e recebem essa denominação, pois decorrem de um ferimento ocorrido na região *têmporo-orbitária* e tem como a manifestação mais característica, a paralisia facial em dimídio congruente ao da lesão. Associado a essa apresentação, também pode cursar com os espasmos localizados em glote e faringe, desencadeados, principalmente, pela manipulação da hidratação oral com água, nomeando, também, esse tipo de “Tétano hidrofóbico”, por caracterização semelhante à infecção por raiva, nesse tocante <sup>(2)</sup>.

O tétano cerebral ou cefálico ocorre de forma mais comum, após traumatismo craniano e repercute, clinicamente, com rigidez de nuca, disfagia, trismo, pálpebras retraídas, desvio do olhar e *risus sardonicus* <sup>(9)</sup>. Muitos desses sinais são decorrentes do acometimento do sétimo nervo craniano, o nervo facial, mas outros nervos também podem sofrer alterações, cursando com manifestações mais difusas, como paralisia dos músculos respiratórios e descompensação cardíaca, evoluindo, assim, com um quadro mais generalizado e grave <sup>(18)</sup>.

No curso da doença, devido às diversas alterações físicas, neurais sensitivas e relacionadas à ação da toxina em nível de medula espinhal e tronco cerebral, podem ocorrer várias complicações secundárias, destacando-se pneumonia, infecção urinária, sepse, asfixia por obstrução alta ou insuficiência respiratória baixa, fratura de vértebras e de costelas, retenção de ureia de origem extrarrenal <sup>(1, 2)</sup>.

## 5) Diagnóstico – exames laboratoriais

O diagnóstico do tétano é eminentemente clínico, não sendo necessária a confirmação por outros exames, baseando-se na anamnese completa e bem colhida e no exame físico. Porém, são realizados alguns exames laboratoriais para auxílio na determinação da conduta mais adequada, visando o melhor prognóstico e ao controle das complicações<sup>(11)</sup>.

Entre os exames, realiza-se o hemograma, mostrando-se dentro dos padrões da normalidade, exceto nos casos de infecção secundária associada ao tétano, em que vai expressar leucocitose com desvio a esquerda à custa de granulócitos e linfopenia <sup>(1)</sup>. As culturas, geralmente, apresentam resultados insatisfatórios para auxílio de conduta, positivando nos casos com associação a outras infecções oportunistas. O valor das transaminases Alanino Aminotransferase (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST), e a Creatinofosfoquinase (CPK), se encontra elevado nos estágios mais avançados da doença<sup>(2)</sup>.

A gasometria e as concentrações dos eletrólitos são indicadas para avaliação e podem apresentar alterações quando há presença de insuficiência respiratória decorrente do surgimento dos espasmos e das altas doses de sedativos, que são administradas ao longo da evolução do tétano <sup>(1,19)</sup>.

As culturas urinárias mostram discretas alterações como hematúria e albuminúria e a ureia aumentada, traduz pior evolução clínica daquele quadro. Quanto às alterações cardíacas, o eletrocardiograma revela taquicardia sinusal, onda P pontiaguda e AQRS desviada à esquerda da normalidade, geralmente em pacientes mais jovens <sup>(2)</sup>. Tais alterações são espelho de uma repolarização ventricular fora de ritmo, devido a anormalidades diretas no miocárdio cardíaco e não devido aos distúrbios eletrolíticos que o paciente apresenta <sup>(18)</sup>.

## 6) Diagnósticos diferenciais

Quadro 1 - Diagnósticos diferenciais para tétano.

PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS PARA TÉTANO		
Patologia	História clínica	Exame físico e achados laboratoriais
<b>Distonias induzidas por drogas (ex: fenotiazinas)</b>	Intoxicação por metoclopramida e neurolépticos <sup>(1,2)</sup> .	Desvio dos olhos, contorção da cabeça e pescoço, ausência de contração muscular tônica entre os espasmos <sup>(2)</sup> .
<b>Processos inflamatórios buco-tonsilofaríngeos</b>	Abscesso dentário, periostite alvéolo-dentária, erupção viciosa do siso, fratura e/ou osteomielite de mandíbula <sup>(2)</sup> .	Acompanhados de trismo, porém falta de progressão ou espasmos sobrepostos <sup>(1,2)</sup> .
<b>Envenenamento por estricnina por ingestão de veneno de rato</b>	História de ingestão intencional ou acidental do tóxico <sup>(20)</sup> . Início brusco dos sintomas, com delírio estricnínico. Evolução rápida para a cura ou morte <sup>(1, 2, 20)</sup> .	Ausência de trismo e de hipertonia generalizada nos intervalos entre as contrações <sup>(2)</sup> . Espasmos mais localizados nas extremidades. Amostras de sangue, urina e tecido (no estômago), para estricnina positivos <sup>(2)</sup> .
<b>Síndrome neuroléptica maligna</b>	Estado mental alterado e uso recente de droga com propensão a causar a complicação.	Febre, instabilidade autonômica e rigidez muscular.
<b>Síndrome da pessoa rígida</b>	Rara. Início insidioso, com meses de progressão da rigidez muscular grave <sup>(1,2,21)</sup> . Inicia com rigidez dos músculos do tronco, espalhando-se para os membros superiores e inferiores proximais <sup>(21)</sup> . Comorbidades psiquiátricas são comuns <sup>(21)</sup> .	Os espasmos do tronco e membros podem ser precipitados por movimentos voluntários ou estimulação auditiva, tátil ou emocional. Ausência de trismo ou espasmos faciais e resposta rápida ao diazepam. Associado a autoanticorpos contra a descarboxilase do ácido glutâmico.
<b>Meningite</b>	Febre alta desde o início (no tétano, só em formas graves ou complicadas), cefaleia e vômitos, alterações do sensório.	Ausência de trismos, Kernig e Brudzinski presentes. Alterações líquóricas, confirmando a inflamação das meninges.

<b>Tetania</b>	Ablação das glândulas tireoide e paratireoide e hipocalcemia, podem reforçar hipótese de hipoparatiroidismo.	Espasmos nas extremidades (mão de parteiro ou sinal de Trousseau) e contração em flexão de adução dos pés. Trousseau e Chvostek presentes e relaxamento muscular entre os paroxismos. Sinais de Erb (hiperexcitabilidade à corrente galvânica) e Chvostek (contração dos músculos periorais por excitação facial) presentes.
<b>Raiva</b>	História de mordedura, arranhadura ou lambadura por animal suspeito, em um período de 25 a 90 dias. A mordida pode ocasionar tétano, se o ferimento for contaminado.	Convulsões, ausência de trismos, disfagia, espasmos laringeos, hiperexcitabilidade cutânea (hiperestesias), alterações de comportamento.
<b>Histeria</b>	Comportamento psíquico do paciente, que tende a exibicionismo dos sintomas. Quando distraído, os sintomas desaparecem.	Ausência de ferimentos ou espasmos intensos.
<b>Doença no soro</b>	Artrite temporomandibular após o uso de soro heterólogo.	Podem cursar com trismo, lesões maculopapulares, hipertrofia ganglionar, lesão renal e outras artrites.
<b>Hipertermia maligna</b>	Rara. Estado hipermetabólico, mais frequente em salas de cirurgia e ambientes de UTI, após uso de alguns anestésicos voláteis e succinilcolina <sup>(22)</sup> .	Espasmos do masseter (especialmente, com succinilcolina) e rigidez muscular generalizada. Hipercalemia, altos níveis de CPK, mioglobínúria, insuficiência renal aguda.
<b>Síndrome serotoninérgica</b>	Paciente com terapia serotoninérgica nova/alterada.	Estado mental alterado, hiperatividade autonômica e anormalidades neuromusculares.

Fonte: elaboração própria (2023).

## 7) Tratamento

O tétano é uma patologia que deve ser tratada em ambiente hospitalar, sendo necessária a realização de uma hospitalização de forma imediata, preferencialmente, com interna-

mento em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI), devido à sua gravidade, suas complicações e seu manejo, dessa forma, com o cuidado correto é possível minimizar as sequelas e a letalidade da doença <sup>(1)</sup>.

No caso do tétano grave, os pacientes, provavelmente, serão internados em UTI, com necessidade de sedação e ventilação mecânica, para esta, a traqueostomia é preferida, pois os tubos endotraqueais podem induzir espasmos musculares<sup>(9)</sup>.

Esse tratamento inclui como principais medicamentos os sedativos, o soro antitetânico e os miorrelaxantes, além disso, é necessária a realização de medidas gerais<sup>(2)</sup>.

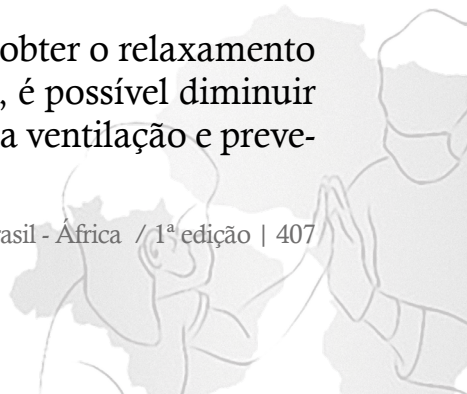
Subdivide-se o tratamento do tétano em alguns princípios básicos que são<sup>(1)</sup>:

1. Sedação;
2. Neutralização da toxina tetânica;
3. Debridamento do foco infeccioso para eliminação do *C. tetani*;
4. Antibioticoterapia;
5. Medidas gerais de suporte.

Sendo considerada parte do tratamento específico do tétano, a imunização ativa e passiva (neutralização da toxina tetânica) e debridamento do foco infeccioso para eliminação da *C. tetani*. O restante dos princípios básicos qualifica-se como parte do tratamento inespecífico do tétano <sup>(2)</sup>.

## 7.1) Sedação do paciente

O grande objetivo desse tratamento é obter o relaxamento muscular do paciente, pois, dessa forma, é possível diminuir o estímulo doloroso, obter uma adequada ventilação e prevenir hipertonia e espasmos <sup>(7,8)</sup>.



O miorrelaxante ideal seria aquele que fosse capaz de cessar os espasmos musculares sem deprimir o centro respiratório do paciente, sem acarretar efeitos adversos no organismo e que apresentasse uma ampla margem de segurança entre a dose relaxante e a paralisante <sup>(2)</sup>. Entretanto, este fármaco não existe; dessa forma, utilizam-se as drogas que mais se aproximam desse ideal terapêutico, que são benzodiazepínicos, barbitúricos e fenotiazínicos <sup>(2)</sup>.

Os benzodiazepínicos são uma terapia fundamental ao tétano, sendo o diazepam a droga mais estudada e utilizada para o tratamento das manifestações do tétano. O diazepam causa sedação, relaxamento muscular e reduz a ansiedade <sup>(9)</sup>. O midazolam é outro benzodiazepínico que é amplamente utilizado também <sup>(7)</sup>. O diazepam ou o midazolam são administrados em bomba de infusão contínua, com o intuito de evitar complicações cardiovasculares e respiratórias <sup>(9)</sup>. A dose do diazepam para adultos é de 1 a 10 mg/kg/dia e em crianças é de 0,1 a 2 mg/kg/dose, ambas feitas por via endovenosa., Enquanto a posologia do midazolam é de 0,07 a 0,1 mg/kg/dia em adultos e 0,15 a 0,2 mg/kg/dia em crianças, ambos por via intramuscular <sup>(1)</sup>. No entanto, quando não há resposta satisfatória com o diazepam, está recomendado o uso da clorpromazina que é um fenotiazínico, sua posologia é de 25 a 50mg/kg/dia (até 1g/dia) em adultos e 0,55 mg/kg/dia em crianças acima de seis meses, sendo a via de administração, a via endovenosa para as duas faixas etárias <sup>(1)</sup>.

Outra opção são os barbitúricos, sendo o fenobarbital o mais utilizado no tétano, nas doses de 10 a 20 mg/kg nas 24 horas, esta droga possui como maior indicação, seu uso no controle de emergências, como espasmos violentos, subentrantes e apneias, até que seja estabelecido outro tratamento capaz de controlar a situação <sup>(2)</sup>.

Uma classe farmacológica que, também, pode ser associada na terapêutica do tétano são os opioides, com o intuito

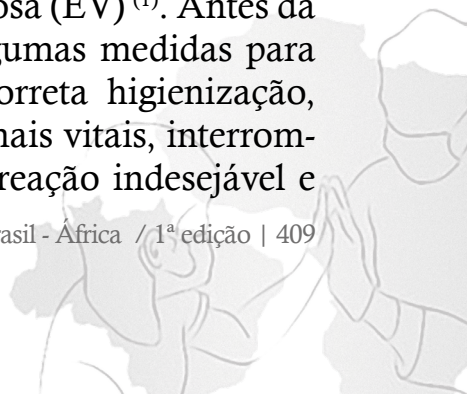
de obter uma analgossedação no paciente <sup>(1)</sup>. O magnésio, também, pode ser utilizado para prevenir espasmos musculares e controlar a disfunção autonômica <sup>(9,11)</sup>; com isso, ele é frequentemente utilizado em associação com os benzodiazepínicos para controlar complicações autonômicas, como hiperpirexia, hipotermia, pressão arterial lábil <sup>(12)</sup>. O mesmo deve ser administrado por via EV, na forma de bolus de 5g seguido de infusão contínua de 2-3g/hora, até que o controle do espasmo seja obtido <sup>(13)</sup>.

Em caso de pacientes com tétano grave, indica-se a utilização de bloqueadores neuromusculares nos pacientes refratários aos miorelaxantes <sup>(1)</sup>.

## **7.2) Neutralização da toxina tetânica**

Pode ser feito mediante o uso do Soro Antitetânico (SAT), e da Imunoglobulina Humana Antitetânica (IGHAT) <sup>(7, 8)</sup>.

A descoberta do SAT foi fundamental para baixar a mortalidade desta patologia <sup>(2)</sup>. O SAT é um soro heterólogo que está sendo, cada vez mais, purificado para diminuir seus riscos de complicações graves, como o choque anafilático; porém, mesmo assim, sua aplicação deve ser feita em um serviço de saúde capaz de tratar possíveis complicações <sup>(1)</sup>. A indicação do uso do SAT depende do tipo e das condições da ferida e, também, do quadro vacinal pregresso do paciente em relação à vacina antitetânica e do uso prévio do SAT <sup>(1)</sup>. A sua dose profilática é de 5.000 UI e a sua dose terapêutica é de 20.000 UI, podendo ser administrada por via Intramuscular (IM) ou Via Endovenosa (EV) <sup>(1)</sup>. Antes da sua administração, devem ser feitas algumas medidas para prevenir reações anafiláticas, como: correta higienização, uso do material correto, controle dos sinais vitais, interromper o uso do SAT em caso de alguma reação indesejável e



iniciar o tratamento com drogas indicadas (adrenalina) <sup>(1)</sup>. Além disso, pode ser feito um teste de sensibilidade previamente ao uso do soro heterólogo e, também, pode ser feita uma aplicação de anti-histamínico uma hora antes do SAT. <sup>(2)</sup> Em caso de uma reação a aplicação do soro heterólogo, recomenda-se o uso da IGHAT se for necessário repetir a imunização passiva; no entanto, diante da impossibilidade do uso deste, recomenda-se utilizar o SAT e acompanhar o paciente nos próximos 10 dias <sup>(1)</sup>.

Recentemente, o SAT está cada vez mais sendo substituído pelo soro homólogo que é a IGHAT, principalmente em países desenvolvidos, pois o IGHAT possui vantagens, como uma maior duração no sangue e menor risco de choque anafilático, porém ele é de alto custo e possui uma difícil disponibilidade <sup>(2)</sup>. O tratamento de primeira linha, quando disponível, é feito com o IGHAT, o qual reduz o curso das doenças e diminui sua gravidade e é capaz de remover a toxina tetanospasmina liberada, mas não possui efeito sobre a toxina que já esteja ligada ao Sistema Nervoso Central (SNC) <sup>(9)</sup>. O IGHAT possui as seguintes indicações: imunodeprimidos, recém-nascidos em situações de risco para tétano cujas mães sejam desconhecidas ou apresentam vacinação antitetânica inadequada, recém-nascidos prematuros com lesões em risco de infecção por tétano, independentemente do status vacinal da mãe e indivíduos que apresentaram algum tipo de hipersensibilidade a qualquer soro heterólogo <sup>(1)</sup>. A dose profilática do IGHAT é de 250 UI, e a dose terapêutica é de 500 UI, aplicados por via IM <sup>(1)</sup>, uma dose de 500 UI é tão eficaz quanto doses maiores <sup>(9)</sup>.

### **7.3) Eliminação do *C. tetani* e antibioticoterapia**

A eliminação do *C. tetani* é feito mediante a antibioticoterapia e o debridamento do foco infeccioso <sup>(1,7,8)</sup>.

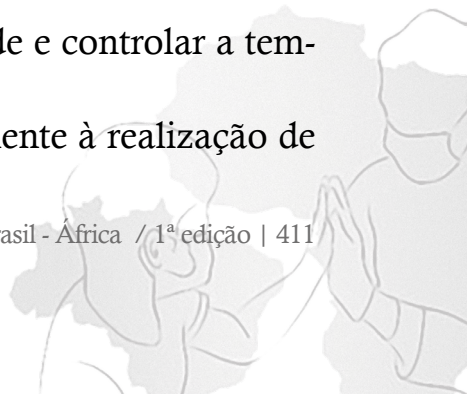
Na antibioticoterapia, os antibióticos de escolha no tratamento do tétano são a penicilina G cristalina, na dose de 2.000.000 UI/dose (adultos) e 50.000 a 100.000 UI/kg/dia (crianças), EV, de quatro em quatro horas por sete a dez dias, e o metronidazol, na dose de 500 mg (adultos) e 7,5 mg (crianças), EV, de oito em oito horas, por sete a dez dias <sup>(1)</sup>. O metronidazol demonstrou retardar a progressão da doença e diminuir a mortalidade <sup>(10)</sup>. Sendo o metronidazol considerado o tratamento de primeira linha e a penicilina o de segunda linha <sup>(11)</sup>. A penicilina é considerada de segunda linha e, em alguns centros, deixou de ser recomendada, pois alguns estudos mostraram que ela pode ter um efeito sinérgico com a tetanospasmina <sup>(9)</sup>.

No debridamento do foco, deve ser feita uma limpeza da ferida com soro fisiológico ou água e sabão, fazer o desbridamento, removendo todo o tecido desvitalizado, corpos estranhos e, posteriormente, fazer uma limpeza com água oxigenada ou solução antisséptica, como clorexidina ou álcool 70% <sup>(1)</sup> O desbridamento do ferimento irá controlar a fonte de produção da toxina <sup>(9)</sup>.

## 7.4) Medidas gerais de suporte

Existe uma série de procedimentos adicionais que devem ser implementados, pois desempenham algum papel na melhoria do tétano <sup>(1,2,7,8)</sup>, como:

- Manipular o doente somente quando necessário;
- Hidratação adequada do paciente;
- Tratamento e acompanhamento por equipe multiprofissional e especializada;
- Diminuir a acústica, a luminosidade e controlar a temperatura em níveis adequados;
- Relaxar e sedar o paciente previamente à realização de qualquer procedimento;



- Manter vias aéreas pervias (realizar intubação ou traqueostomia se necessário);
- Administrar anti-histamínico antes do uso do SAT.
- Realizar analgesia para aliviar a dor ocasionada pelas contraturas musculares;
- Realizar mudança de decúbito a cada duas horas para prevenção de lesões por pressão (em pacientes sob sedação profunda);
- Utilizar heparina de baixo peso molecular, na dose de 5.000 UI, 12 em 12 horas, por via subcutânea, em paciente com risco de TVP e em idosos.

## 8) Profilaxia

O grande objetivo é reduzir a incidência dos casos de tétano, que é feita mediante a imunização ativa, passiva e medidas gerais <sup>(1,2,14)</sup>.

Há inúmeras medidas gerais e inespecíficas, que possuem algum papel na prevenção do tétano, tais medidas são noções básicas de higiene e antissepsia no cuidado de ferimentos, cuidados médicos após acidentes, acompanhamento obstétrico durante a gravidez e parto, substituição do transporte de tração animal por automóveis e proteção dos membros inferiores com roupas e sapatos adequados <sup>(2)</sup>. Toda profilaxia contra o tétano deve ser usada juntamente com a limpeza e desbridamento oportuno dos ferimentos, devendo ser feito o tratamento cirúrgico de forma imediata se houver indicação, além disso, as feridas com probabilidade de infecção pelo *C. tetani* podem ser deixadas abertas, ou seja, sem sutura, para evitar condições anaeróbicas <sup>(14)</sup>.

A principal medida de prevenção contra o tétano é a vacinação dos suscetíveis com o toxoide tetânico, sendo ela uma

das vacinas mais baratas, seguras e com uma eficácia amplamente demonstrada <sup>(1,2)</sup>. No Brasil, essa imunização é feita pela vacina penta, que oferece proteção contra difteria, tétano, coqueluche, *haemophilus influenza* tipo B (Hib) e hepatite B. Ela está indicada para a imunização passiva de crianças a partir de dois anos de idade, apresentando um esquema de três doses, com intervalo de 60 dias entre as doses, posteriormente, é recomendado um reforço de 12 a 15 meses com a vacina DTP, um segundo reforço é indicado aos quatro anos de idade e, a partir dessa idade, recomenda-se um reforço a cada dez anos, após a última dose administrada com a vacina dT (duplo adulto) que confere imunização contra a difteria e o tétano <sup>(1)</sup>.

Esse esquema vacinal apresenta algumas particularidades dignas de nota <sup>(1)</sup>, como:

- A vacina dT pode ser administrada desde a comprovação da gravidez, em qualquer período gestacional, a depender do esquema vacinal da gestante, combinada com uma dose de dTpa a partir da 20ª semana da gestação, para completar um total de três doses (duas da dT e uma da dTpa), somando as vacinas prévias com as que serão aplicadas, ou se o esquema já for completo (3 ou mais doses registradas de dT), recomenda-se somente uma única dose de dTpa<sup>(1)</sup>;
- Em indivíduos, a partir do sete anos de idade, não vacinados ou sem comprovação vacinal ou com esquema incompleto, recomenda-se completar o esquema vacinal para difteria e tétano até completar três doses da dT, com intervalo de 60 dias entre as doses, em um mínimo de 30 dias <sup>(1)</sup>;
- Para os pacientes que tiveram tétano, recomenda-se iniciar o esquema de vacinação ou completar até a terceira dose após a alta hospitalar <sup>(1)</sup>.

A conduta a ser tomada na profilaxia do tétano é baseada na imunização prévia do paciente e na classificação dos ferimentos de baixo risco ou alto risco <sup>(1,14)</sup>.

Em relação à imunização <sup>(1, 14)</sup>:

- Não imunizado, que é quando o paciente possui menos de três doses ou tem histórico vacinal desconhecido;
- Imunizado, que é quando o paciente apresenta três ou mais doses.

Em relação ao risco do ferimento <sup>(1,14)</sup>:

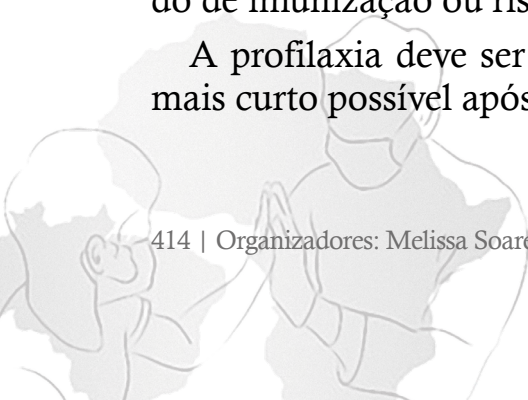
- Ferida com alto risco de tétano: perfurações, avulsões ou resultante de projéteis, esmagamento, queimaduras, congelamento, mordidas de animais ou humanos, feridas contaminadas, ferimentos profundos ou superficiais sujos, presença de corpos estranhos ou tecidos desvitalizados, politraumatismos e fraturas expostas;
- Ferida com baixo risco de tétano: ferimentos superficiais, limpos, sem corpos estranhos ou tecidos desvitalizados.

No caso do indivíduo não imunizado com ferimento de baixo risco, recomenda-se a aplicação da vacina antitetânica; em indivíduos não imunizados com ferida de alto risco, recomenda-se a aplicação tanto da vacina antitetânica como do SAT ou da IGHAT <sup>(1, 14)</sup>.

Em indivíduos imunizados com ferida de baixo risco, recomenda-se a aplicação da vacina antitetânica, somente, se a última dose tiver sido aplicada há mais de 10 anos; caso o paciente seja imunizado e apresente uma ferida de alto risco, recomenda-se a aplicação da vacina somente se o último reforço tiver sido há mais de cinco anos <sup>(1, 14)</sup>.

Em pacientes com HIV/AIDS, desnutridos graves ou idosos, o IGHAT é recomendado, independentemente do estado de imunização ou risco do ferimento <sup>(1, 14)</sup>.

A profilaxia deve ser administrada no período de tempo mais curto possível após uma ferida ou lesão traumática <sup>(14)</sup>.



## Referências

1. BRASIL. **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.
2. VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto. **Tratado de Infectologia**. 6a ed. São Paulo: Ed Atheneu; 2020.
3. BRASIL. **Situação epidemiológica do Tétano Acidental**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tetano-acidental/situacao-epidemiologica-do-tetano-acidental#:~:text=Entre%20os%20anos%20de%202012>>.
4. CDC/NCIRD. **Immunology and Vaccine-Preventable Diseases – Pink Book – Tetanus**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>>.
5. BUSH, L. M.; VAZQUEZ-PERTEJO, M. T. **Tétano**. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/doenc%C3%A7as-infecciosas/bact%C3%A9rias-anaer%C3%B3bias/t%C3%A9tano#:~:text=T%C3%A9tano%20%C3%A9%20uma%20intoxica%C3%A7%C3%A3o%20aguda>>. Acesso em: 16 maio. 2023.
6. RIO GRANDE DO SUL. **NOTA INFORMATIVA-TÉTANO ACIDENTAL (TA) E NEONATAL (TNN)-2022**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/202205/26142613-nota-tetano-09-03.pdf>>.
7. LISBOA, T. et al. **Diretrizes para o manejo do tétano acidental em pacientes adultos**. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, Rio de Janeiro, v. 23, n. 4, p. 394-409, 2011.

8. TAVARES, W.; MARINHO, L. A. C. **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. 2. ed. ampl. e atual. São Paulo: Atheneu, 2010.

9. BAE, C.; BOURGET, D. **Tetanus**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459217/>>.

10. AHMADSYAH, I.; SALIM, A. **Treatment of tetanus: an open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole**. *BMJ*, v. 291, n. 6496, p. 648–650, 7 set. 1985.

11. GELBART, D. Tetanus. *Journal of the American Academy of PAs*, v. 30, n. 12, p. 46–47, 1 dez. 2017.

12. CENEVIVA, G. D.; THOMAS, N. J.; KEES-FOLTS, D. **Magnesium sulfate for control of muscle rigidity and spasms and avoidance of mechanical ventilation in pediatric tetanus**. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, v. 4, n. 4, p. 480–484, 1 out. 2003.

13. THWAITES, C. et al. **Magnesium sulphate for treatment of severe tetanus: a randomised controlled trial**. *The Lancet*, v. 368, n. 9545, p. 1436–1443, out. 2006.

14. CALLISON, C.; NGUYEN, H. **Tetanus Prophylaxis**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644434/>>.

15. BRASIL. Ministério da Saúde. **Tétano Neonatal; o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. 2019, Disponível em: <<http://saude.gov.br/saude-de-a-z/tetano-neonatal>>. Acesso em: 14 mai 2023.

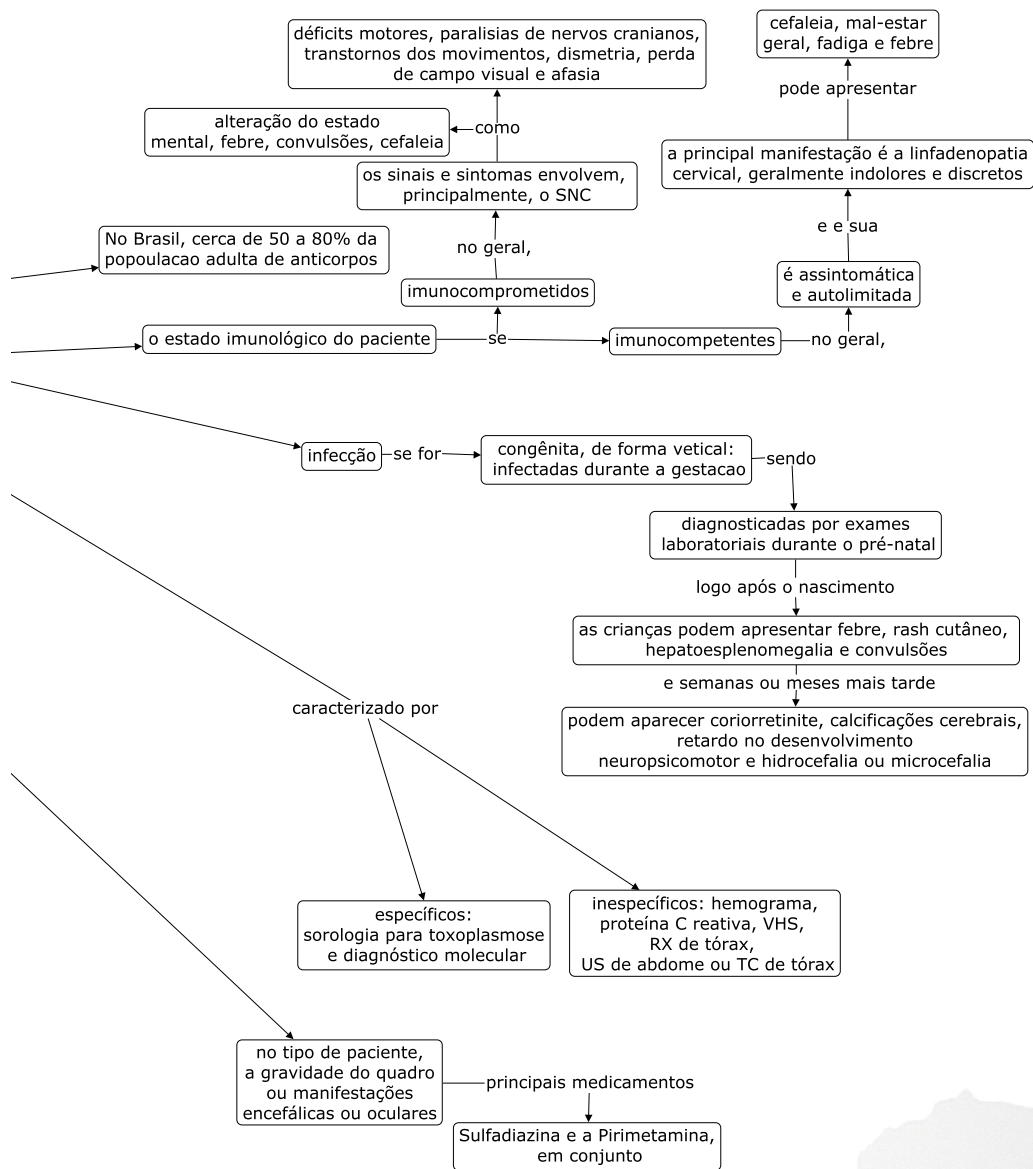
16. Berkowitz AL. Tetanus, Botulism, and Diphtheria. **Continuum (Minneapolis)**. 2018 Oct;24(5, Neuroinfectious Disease):1459-1488. [PubMed].
17. Blencowe H, Cousens S, Mullany LC, Lee AC, Kerber K, Wall S, Darmstadt GL, Lawn JE. **Clean birth and post-natal care practices to reduce neonatal deaths from sepsis and tetanus: a systematic review and Delphi estimation of mortality effect.** BMC Public Health. 2011 Apr 13;11 Suppl 3(Suppl 3):S11. [PMC free article] [PubMed].
18. Yeh FL, Dong M, Yao J, Tepp WH, Lin G, Johnson EA, Chapman ER. **SV2 mediates entry of tetanus neurotoxin into central neurons.** PLoS Pathog. 2010 Nov 24;6(11):e1001207. [PMC free article] [PubMed].
19. Bunch TJ, Thalji MK, Pellikka PA, Aksamit TR. **Respiratory failure in tetanus: case report and review of a 25-year experience.** Chest. 2002 Oct;122(4):1488-92. [PubMed].
20. UpToDate. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/tetanus/print?search=tetano%20diagnostico%20diferencial&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/tetanus/print?search=tetano%20diagnostico%20diferencial&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 15 mai 2023.
21. TSIORTOU, P.; ALEXOPOULOS, H.; DALAKAS, M. C. **GAD antibody-spectrum disorders: progress in clinical phenotypes, immunopathogenesis and therapeutic interventions.** Therapeutic Advances in Neurological Disorders, v. 14, p. 175628642110034, jan. 2021.
22. KLINCOVÁ, M. et al. **Malignant Hyperthermia in PICU—From Diagnosis to Treatment in the Light of Up-to-Date Knowledge.** Children, v. 9, n. 11, p. 1692, 4 nov. 2022.



# CAPÍTULO 14 – TOXOPLASMOSE

Ana Yasmim Mapurunga Perdigão  
Francisco Glauco de Azevedo Carvalho Filho  
Jullie Anne Melo Albuquerque  
Roseanne Rodrigues Martins Magalhães  
José de Ribamar Barroso Jucá Neto  
Melissa Soares Medeiros





## 2) Epidemiologia

### 2.1) Introdução

A infecção pelo *Toxoplasma gondii* é uma das mais prevalentes no mundo, embora seja mais frequentemente encontrada em regiões quentes e úmidas. A toxoplasmose repercute em saúde pública, uma vez que ocorre de 0,25 a 5 casos de infecções congênitas, por 1000 nascidos vivos. Aproximadamente, 10 a 20% dos casos de uveítes são atribuídos à toxoplasmose e à encefalite por *T. gondii*. Em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), tem prevalência de até 40%.

Diante disso, é notória a grande importância clínica para o ser humano, principalmente, em duas situações específicas: como causa de infecção congênita, quando 5 a 24% das crianças tornam-se doentes e morrem no período neonatal, na elevada proporção de crianças com graves sequelas neurológicas e visuais e, como infecção, oportunidade que possui alta morbimortalidade em indivíduos imunossuprimidos <sup>(1)</sup>.

### 2.2) Etiologia

*Toxoplasma gondii*, agente etiológico da toxoplasmose, é o único membro conhecido do gênero. Estudos realizados na Europa e nos Estados Unidos descreveram, classicamente, três linhagens clonais designadas como tipo I, tipo II e tipo III, as quais variam em termos de distribuição epidemiológica. No Hemisfério Norte, a maioria das cepas isoladas de casos humanos, incluindo pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), é do tipo II. Entretanto, estudos realizados no Brasil identificaram o tipo I como

o mais frequente em pacientes com toxoplasmose ocular e naqueles com toxoplasmose cerebral e AIDS. Recentemente, em virtude da identificação de uma proporção importante de polimorfismos e diversidade genética nos isolados clínicos brasileiros, foi sugerido que a classificação clonal previamente descrita, pode não ser adequada para todos os contextos epidemiológicos.

Existem três estágios principais de desenvolvimento do *T. gondii*: taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos <sup>(1)</sup>.

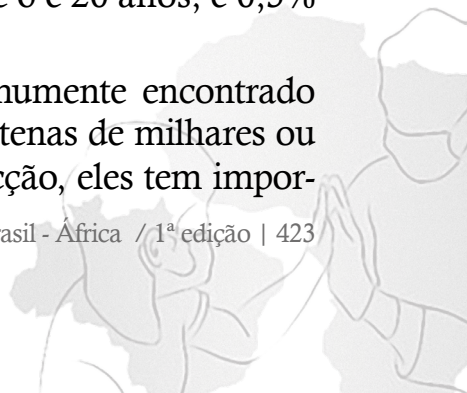
### 2.3) Epidemiologia

A infecção por *T. gondii* acomete cerca de um terço da população mundial. As taxas de prevalência são calculadas, principalmente, por meio de inquéritos sorológicos que indicam que, aproximadamente, 25 a 30% da população humana mundial, estejam infectadas por *T. gondii*.

Embora a maioria das infecções seja assintomática em indivíduos adultos imunocompetentes, caso ocorra o acometimento em mulheres em fase gestacional, pode ser fatal, pois, se não for tratada, é muito comum o aparecimento de sequelas tardias. Dessa forma, tem-se dado maior atenção à detecção precoce de alterações ao nascer e ao acompanhamento em longo prazo.

Em 2022, no Brasil, a prevalência de anticorpos na população adulta varia de 50 a 80%, com maiores índices em alguns estados do Norte e do Sul. A incidência aumenta com a idade, estimando-se a frequência anual de conversão sorológica em 10% entre 0 e 5 anos; 1% entre 6 e 20 anos; e 0,3% acima de 20 anos de idade <sup>(1)</sup>.

Em cerca de 50% dos gatos, são comumente encontrado anticorpos. Como os gatos eliminam centenas de milhares ou milhões de oocistos durante a primoinfecção, eles tem impor-



tância fundamental na epidemiologia da toxoplasmose. Os oocistos persistem no solo úmido por muitos meses (na Costa Rica, foram observados até 12 meses, e no Kansas, Estados Unidos, até 18 meses), portanto, muitos seres humanos e animais podem infectar-se com os oocistos de um gato. Contudo, se houver a ingestão de um animal infectado, somente um ou, no máximo, alguns carnívoros são infectados <sup>(2)</sup>.

O Panamá, o Novo México e os Estados Unidos foram capazes de observar o envolvimento dos cães com fezes de gato. As crianças têm o hábito de colocar as mãos na boca dos cães e, como não têm repugnância ao cheiro de fezes, como os adultos, pois os cães gostam de ser agradados, esses podem ser importantes portadores mecânicos de oocistos de *T. gondii* conforme mostra a correlação estatística no Panamá.

Atualmente, a notificação, a investigação e o diagnóstico oportuno dos casos agudos em gestantes, podem viabilizar a identificação de surtos, e como consequência, o bloqueio rápido da fonte de transmissão, e a tomada de medidas de prevenção, e controle em tempo oportuno, além da intervenção terapêutica adequada e consequente redução de complicações, sequelas e óbitos <sup>(3)</sup>.

### 3) Fisiopatologia

Durante as fases do ciclo vital do *Toxoplasma gondii*, o protozoário apresenta três estágios de evolução: esporozoíto, o bradizoíto e o taquizoíto. O hospedeiro definitivo (gato) possui células infectadas por taquizoítos, que se reproduzem (fase sexuada) e formam oocistos não esporulados, contendo bradizoítos, que são eliminados nas fezes. Diante da exposição ao ar ambiente, os bradizoítos presentes nos oocistos não esporulados se proliferam em esporozoítos (oocisto esporulado). Ao ingerir os oocistos, o trato gastrointestinal do

hospedeiro intermediário (ser humano, mamíferos e aves), realiza o processo digestivo e libera os esporozoítos do cisto, que invadem vários órgãos, como tecido linfático, musculatura esquelética, miocárdio, retina, placenta e Sistema Nervoso Central (SNC). Dessa maneira, desenvolvem-se as marcas da infecção: morte celular e necrose focal circundada por uma resposta inflamatória aguda. Nesses locais, o parasita infecta as células do hospedeiro, replica-se (fase assexuada), provoca a destruição da célula infectada e invade as células adjacentes. A maioria dos taquizoítos é eliminada pelas respostas imunes, humorais e mediadas por células do hospedeiro. Diante da resposta imune do hospedeiro, os taquizoítos cessam sua proliferação e são formados cistos intracelulares, contendo bradizoítos <sup>(4)</sup>.

A transmissão da toxoplasmose pode ser via oral, via sangue, doação de órgãos e transplacentária. A maioria dos casos é adquirida via oral, pela ingestão de oocistos esporulados no solo, por alimentos ou água contaminados. Cerca de 1/3 das mulheres que adquirem a infecção durante a gravidez transmite o parasita ao feto, e os fatores que influenciam a transmissão são a idade gestacional e o tempo de infecção. Essencialmente, não há risco de infecção congênita se a mãe se torna infectada  $\geq$  seis meses antes da concepção, quando menos que isso, as chances aumentam conforme as datas se aproximam. Na gravidez, se a mãe é infectada durante o primeiro trimestre, a incidência de infecção transplacentária é mais baixa (cerca de 15%), mas a doença no neonato é mais grave. Se a infecção materna ocorre no terceiro trimestre, a incidência é maior (65%), mas o lactente, geralmente, é assintomático ao nascimento <sup>(4)</sup>.

No indivíduo imunocompetente, há uma cascata de respostas imunes protetoras. Na mucosa intestinal, a invasão de taquizoítos induzem a produção de IgA antígeno-específico. Dentro do hospedeiro, rapidamente, o *T. gondii* induz

a produção de anticorpos séricos, tanto IgM como IgG. O principal tipo de reação imune mediada pelo *T. gondii* é a imunidade mediada por células, sendo um potente indutor da produção de IL-12 pelas células dendríticas, que está associada à produção de IFN-gama e linfócitos T CD4 (com predomínio de TH1) e CD8<sup>(4)</sup>.

#### 4) Quadro clínico

As manifestações clínicas na toxoplasmose dependem do estado imunológico do paciente (imunocompetente ou imunocomprometidos) e se a infecção for congênita ou adquirida.

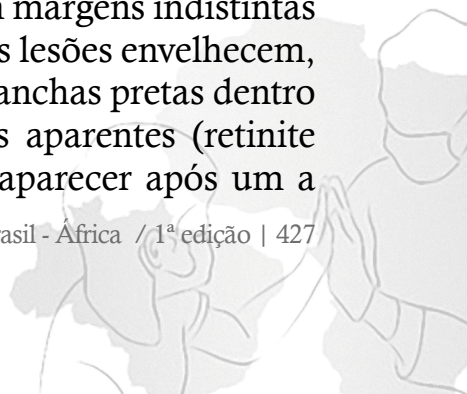
Em pacientes imunocompetentes, a toxoplasmose aguda, geralmente, é assintomática e autolimitada, e a principal manifestação é a linfadenopatia cervical, geralmente, indolores, discretos e que variam em firmeza. Entre 20 a 40% dos pacientes com linfadenopatia, também tem cefaleia, mal-estar geral, fadiga e febre (geralmente, com uma temperatura < 40°C). Uma proporção menor de indivíduos sintomáticos tem mialgia, dor de garganta, dor abdominal, exantema maculopapular, meningoencefalite e confusão mental. Ainda podem surgir complicações como: pneumonia, miocardite, pericardite, encefalopatia e polimiosite<sup>(4)</sup>.

Em pacientes imunocomprometidos (ex: AIDS e terapia imunossupressora), os sinais e sintomas envolvem, principalmente, o Sistema Nervoso Central (SNC), podendo haver disfunção focal, como: alteração do estado mental, febre, convulsões, cefaleia; ou não focal, como déficits motores, paralisias de nervos cranianos, transtornos dos movimentos, dismetria, perda de campo visual e afasia. O início da infecção pode variar desde um processo insidioso ao longo de várias semanas, até um estado agudo de confusão, com déficits focais fulminantes. Os achados do SNC incluem:

encefalopatia, meningoencefalite e lesões tumorais. Ainda pode haver um envolvimento pulmonar, com dispneia, febre e uma tosse não produtiva, e pode progredir rapidamente para insuficiência respiratória aguda, com hemoptise, acidose metabólica, hipotensão e, ocasionalmente, coagulação intravascular disseminada. A infecção do coração, geralmente, é assintomática, mas pode se associar ao tamponamento cardíaco ou à insuficiência biventricular. Infecções do trato gastrointestinal e do fígado têm sido documentadas <sup>(4)</sup>.

Na Toxoplasmose congênita, há a transmissão do parasita de forma vertical. As mães que são infectadas durante a gestação, geralmente, são assintomáticas, sendo diagnosticadas por exames laboratoriais durante o pré-natal. Quando a gestação prossegue, a proporção de fetos infectados aumenta, mas a gravidade clínica da infecção diminui. As crianças podem apresentar febre, rash cutâneo, hepatoesplenomegalia e convulsões logo após o nascimento e, semanas ou meses mais tarde, podem aparecer coriorretinite (90%), calcificações cerebrais (70%), retardo no desenvolvimento neuropsicomotor (60%), e hidrocefalia ou microcefalia (50%) <sup>(4)</sup>.

A Toxoplasmose ocular é uma forma de manifestação da infecção pelo *T. gondii* que, geralmente, está associada à reativação da infecção crônica, apesar de que também pode ocorrer na forma aguda, havendo uma variedade de sintomas, como visão turva, escotomas, fotofobia e dor ocular, envolvimento da mácula, com perda de visão central e nistagmo secundário à má fixação, e comprometimento dos músculos extraoculares, que pode levar a distúrbios de convergência e a estrabismo. O exame oftalmológico revela áreas brancas amareladas, semelhantes a algodão, com margens indistintas de hiperemia (retinite aguda). Quando as lesões envelhecem, placas brancas com bordas distintas e manchas pretas dentro do pigmento retiniano, tornam-se mais aparentes (retinite crônica). A retinite aguda costuma desaparecer após um a



dois meses, devido à ruptura do cisto e a persistência crônica, associada à AIDS e imunossupressão pelo uso de corticoide, leva a perda progressiva da visão, caso persistente <sup>(1)</sup>.

## 5) Exames laboratoriais

### 5.1) Exames laboratoriais inespecíficos

- O **hemograma** é útil na propedêutica dos quadros de adenomegalia aguda febril. Na toxoplasmose, pode ser encontrado linfocitose com presença significativa (mais de 10%) de atipia linfocitária, que corresponde às diversas células mononucleares ativadas no sangue circulante (TCD4+, CDS+, NK);
- Pode haver elevação das **transaminases hepáticas** (AST e ALT), que indicam certo grau de necrose hepatocelular, devido à proliferação do toxoplasma no fígado;
- Marcadores de atividade inflamatória como: **proteína C reativa** (PCR) e **velocidade de hemossedimentação** (VHS) podem estar elevados;
- Pode ser útil solicitar exames de imagem como: **radiografia de tórax**, **ultrassonografia de abdome** ou **tomografia de tórax**, quando há suspeita clínica de doença visceral ou para diagnóstico diferencial com doenças linfoproliferativas <sup>(4)</sup>.

### 5.2) Exames laboratoriais específicos

- A **sorologia** para toxoplasmose é o exame de rotina mais utilizado, podendo ser identificados anticorpos IgG e IgM contra o *T. gondii* no soro. Embora casos de IgM (-) com um título de IgG (+) indiquem infecção

- distante, o IgM pode persistir por > 1 ano, não devendo ser considerado, necessariamente, um reflexo de doença aguda. O teste sorológico possui alta sensibilidade para pacientes imunocompetentes, no entanto, em pacientes imunocomprometidos pode haver ausência de anticorpos. Há vários métodos de detecção de anticorpos, sendo o teste de imunofluorescência indireta e o teste ELISA os de mais destaque. Durante o pré-natal, a sorologia deve ser realizada nas primeiras 16 semanas de gestação;
- O **diagnóstico molecular** é realizado por meio da análise de amostras biológicas (líquor, líquido amniótico, humor aquoso, lavado broncoalveolar e sangue), e uso da técnica de PCR para identificar o material genético do parasita. É um método de grande importância em pacientes imunocomprometidos e no diagnóstico de toxoplasmose congênita <sup>(4)</sup>.

### 5.3) Populações específicas

- Adultos e crianças imunocompetentes
- Para paciente que demonstra apenas linfadenopatia, um título positivo de IgM é uma indicação de infecção aguda
- O título de IgM deve ser dosado novamente em três semanas
- A elevação no título de IgG sem aumento do título de IgM sugere que há infecção, mas não aguda
- Se aumento limítrofe em IgG ou IgM, os títulos devem ser dosados novamente em três a quatro semanas <sup>(4)</sup>.
- Hospedeiro imunocomprometido
- Infecção presuntiva: baseia-se em apresentação clínica, história de exposição e avaliação radiológica.

- Infecção latente: as pessoas infectadas por HIV, devem ser testadas para anticorpo IgG a Toxoplasma, logo, depois que a infecção por HIV for diagnosticada.
- No paciente imunossuprimido, a evidência sorológica de infecção quase sempre precede o desenvolvimento de Encefalopatia por Toxoplasma (ET).
- Pacientes com ET
- A avaliação neurorradiológica deve incluir TC de crânio com dose dupla de contraste.
- Tomografia Computadorizada (TC): encontra-se nesse exame, lesões isoladas e, frequentemente, múltiplas (< 2 cm).
- Ressonância Magnética (RM): a RM revela lesões múltiplas em ambos os hemisférios; a RM propicia uma avaliação mais sensível da eficácia da terapia do que a TC.
- A resolução radiológica das lesões leva de três semanas a seis meses. É possível haver melhora clínica sem melhora radiológica <sup>(5)</sup>.
- Infecção congênita
- Diagnóstico sorológico baseia-se em:
  - A persistência de anticorpo IgG ou de um título positivo de IgM depois da primeira semana de vida;
  - A dosagem de IgG deve ser repetida a cada dois meses;
  - Um aumento de IgM além da primeira semana de vida é indicativo de **infecção aguda**;
  - A avaliação ocular e cerebral, com exame oftalmológico, avaliação do líquido e estudos de imagem, é singular para estabelecer o diagnóstico <sup>(4)</sup>;
- Toxoplasmose ocular;

- As lesões de fundo de olho podem-se correlacionar com o título de anticorpo sérico, principalmente, em caso de toxoplasmose congênita.
- **Diagnóstico estabelecido:** lesões típicas e título de anticorpo sérico na faixa de alta positividade.
- **Diagnóstico presuntivo:** lesões atípicas e título de anticorpo sérico na faixa de baixa positividade.
- Para facilitar o diagnóstico, pode ser solicitada a dosagem de IgG policlonal antígeno-específica parasitária, bem como a PCR parasita-específica <sup>(4)</sup>.

## 6) Diagnóstico diferencial

### 6.1) Diagnóstico diferencial a partir das seguintes formas

#### 6.1.1) *Forma ganglionar*

- Mononucleose por vírus Epstein-Barr (EBV);
- Infecção aguda por Citomegalovírus (CMV);
- Infecção aguda por Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV);
- Forma aguda da doença de Chagas;
- Sífilis secundária;
- Linfomas.

#### 6.1.2) *Forma ocular*

- Sífilis;
- CMV;



- EBV;
- Tuberculose;
- HIV;
- Hanseníase;
- HTLV I/II;
- Doenças que causam *larva migrans* ocular.

### 6.1.3) Forma congênita

- Rubéola;
- CMV;
- Sífilis;
- Chagas;
- Listeriose <sup>(6)</sup>.

## 6.2) Podem ser sumarizados e clarificados

Observe no quadro a seguir:

Quadro 1 - Diagnóstico diferencial laboratorial.

Condição	Semelhanças	Diagnóstico diferencial	Exame diferenciador
Infecção congênita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febre</li> <li>• Rash-cutâneo</li> <li>• Hepatoespleno-megalia</li> <li>• Convulsões</li> <li>• Coriorretinite</li> <li>• Calcificações cerebrais</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecção por CMV</li> <li>2. Infecção por HSV-1 e 2</li> <li>3. Infecção por Rubéola</li> <li>4. Sífilis</li> <li>5. Listeriose</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cultura viral e PCR</li> <li>2. Cultura viral e PCR</li> <li>3. Sorologia</li> <li>4. Sorologia</li> <li>5. Cultura bacteriana</li> </ol>
Síndrome mono-like	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefaleia</li> <li>• Fadiga</li> <li>• Febre</li> <li>• Mal-estar</li> <li>• Linfadenopatia cervical</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecção por EBV</li> <li>2. Infecção por CMV</li> <li>3. Infecção por HIV</li> <li>4. Infecção por <i>Bartonella</i></li> <li>5. Linfoma</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sorologia e PCR</li> <li>2. Sorologia e PCR ou cultura</li> <li>3. Sorologia e carga viral</li> <li>4. Biópsia e sorologia</li> <li>5. Biópsia</li> </ol>

Coriorretinite em imunocompetentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visão turva</li> <li>• Escotomas</li> <li>• Fotofobia</li> <li>• Dor ocular</li> <li>• À oftalmoscopia: áreas branco-amareladas</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tuberculose</li> <li>2. Sífilis</li> <li>3. Histoplasmose</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cultura bacteriana e PCR</li> <li>2. Sorologia</li> <li>3. Sorologia e cultura e antígeno</li> </ol>
Coriorretinite em imunocomprometidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idem</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecção por CMV</li> <li>2. Sífilis</li> <li>3. Infecção por HSV-1 e 2</li> <li>4. Infecção por VZV</li> <li>5. Infecção fúngica</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cultura viral e PCR</li> <li>2. Sorologia</li> <li>3. Cultura viral e PCR</li> <li>4. Cultura viral e PCR</li> <li>5. Cultura viral</li> </ol>
Lesões do SNC em pacientes com AIDS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomas focais: alteração do estado mental, febre, convulsões, cefaleia etc.</li> <li>• Sintomas não focais: déficits motores, paralisias de nervos cranianos, dismetria etc.</li> <li>• Rigidez nuca</li> <li>• Achados de neuroimagem: encefalopatia, meningoencefalite e lesões tumorais</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Linfoma ou metástase</li> <li>2. Abscesso cerebral</li> <li>3. Leucoencefalopatia multifocal progressiva</li> <li>4. Infecção fúngica</li> <li>5. Infecção micobacteriana</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Biópsia do tecido</li> <li>2. Biópsia e cultura</li> <li>3. PCR para vírus JC</li> <li>4. Biópsia e cultura</li> <li>5. Biópsia e cultura e PCR</li> </ol>

Fonte: adaptado pelos autores de JAMESON, J. LARRY *et. al.* **Medicina Interna de Harrison**. 20 ed. Porto Alegre : Editora AMGH (2015, 2019).

## 7) Tratamento

O tratamento pode mudar a depender do tipo do paciente, gravidade do quadro ou manifestações encefálicas ou oculares.

Os principais medicamentos utilizados são a sulfadiazina e a pirimetamina, em conjunto. O objetivo da quimioterapia é sanar os sintomas da infecção.

O ácido folínico é empregado em alguns casos e tem ação semelhante à junção da sulfadiazina e a pirimetamina.

A duração do tratamento varia entre 6 a 12 semanas. Terá fim quando houver resolução dos sintomas.

Durante o tratamento, é de bom tom colher exames laboratoriais - como hemograma, transaminases hepáticas e outros - semanalmente, com o fim de observar possíveis repercussões sistêmicas que a quimioterapia pode causar. Por exemplo: caso o paciente apresente trombocitopenia ou leucopenia, é recomendada a administração de ácido fólico e levedo de cerveja <sup>(6)</sup>.

## 7.1) No paciente adulto hígido imunocompetente

- A toxoplasmose aguda assintomática não precisa de tratamento.
- A toxoplasmose aguda sintomática é tratada conforme a quadro abaixo <sup>(1)</sup>:

Quadro 2 - Quimioterapia da toxoplasmose em adultos.

Dose diária	Até o 3º dia	4º dia em diante
Pirimetamina	75-100 mg / dia	25-50 mg
Sulfadiazina	500-1.500 / dia	Idem
Ácido Fólico	10-15 mg / dia	Idem

Fonte: adaptado pelos autores de VERONESI-FOCACCIA. **Tratado de Infectologia**. 5 ed. São Paulo : Editora Atheneu (2015, 2023).

## 7.2) No paciente pediátrico

Quadro 3 - Quimioterapia da toxoplasmose em crianças.

Dose diária	Até o 3º dia	4º dia em diante
Pirimetamina	2 mg / kg / dia	1 mg / kg / dia
Sulfadiazina	25 mg / kg / dia	Idem
Ácido Fólico	1 mg / dia	1 mg / dia
Fermento de pão	100 mg	100 mg

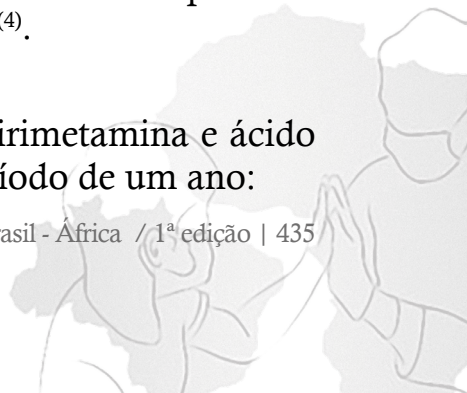
Fonte: adaptado pelos autores de VERONESI-FOCACCIA. **Tratado de Infectologia**. 5 ed. São Paulo : Editora Atheneu (2015, 2023).

### 7.3) Paciente gestante

- O toxoplasma faz parte das principais infecções que podem ser adquiridas durante a gravidez; as TORCHs (Toxoplasmose, Outros (HIV, HBV, parvovirose, Sífilis, Zika), Rubéola, Citomegalovirose, Herpes simples) <sup>(7)</sup>.
- O objetivo do tratamento na grávida é suprimir a ação do toxoplasma sobre o feto<sup>6</sup>.
- Gestante com infecção sem comprovação de infecção fetal:
  - Espiramicina 1 g de 8/8h até o fim da gestação;
  - A espiramicina é a única droga permitida durante o 1º trimestre.
- **Gestante com infecção e comprovação ou forte suspeita de infecção fetal** (PCR + no âmnio ou alteração do ultrassom morfológico):
  - Pirimetamina e sulfadiazina:
    - A partir de 21 semanas até o fim da gestação.
    - Dose de ataque 100 mg/dia por dois dias, e a seguir 50 mg/dia; da primeira. E, 75 mg/kg/dia, divididos em quatro doses (máximo 4 g/dia), da segunda.
- O ácido **folínico** é associado à diminuição dos efeitos colaterais como anemia, plaquetopenia e/ou leucopenia <sup>(1)</sup>.

### 7.4) Paciente recém-nascido

- O objetivo do tratamento do recém-nascido é prevenir ou diminuir as sequelas da doença <sup>(4)</sup>.
- Quimioterápicos:
  - A terapia com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico é indicada por um período de um ano:



- **Dose sulfadiazina:** 100 a 200 mg/kg/dia, divididos a cada 4 ou 6 horas;
  - **Doses pirimetamina:** de ataque de duas mg/kg/dia por três dias, seguida de 1 mg/kg/dia até dose máxima de 25 mg/dia;
  - **Dose ácido fólico:** 10 a 25 mg/dia por 12 meses.
- Dependendo dos sinais e sintomas, a prednisona (um mg/kg/dia) pode ser usada para infecção congênita <sup>(1)</sup>.

#### 7.4) Paciente com coriorretinite

- Se não tratada, a lesão pode ser irreversível;
- Apesar de a ruptura do cisto parecer ser autolimitada, deverá ser tratada;
- Sulfadiazina e pirimetamina de 4-8 semanas na mesma posologia da **quadro 1**, em adultos; e, **quadro 2**, em crianças;
- Os **corticoesteroides** podem ser utilizados para diminuir a necrose e a inflamação e para minimizar a subsequente cicatriz.
  - Opções: prednisona 40 mg 1x/dia durante uma semana, seguido de 20 mg 1x/dia por 7 semanas.
  - As doses de sulfadiazina e pirimetamina devem continuar sendo administradas até uma semana além do período de uso dos corticosteroides <sup>(1)</sup>.

#### 7.5) Paciente portador de imunossupressão

- O maior desafio no tratamento desses pacientes é determinar a duração do tratamento, já que, apesar de o trata-

- mento antitoxoplásmico não requerer a participação do hospedeiro, não se sabe em quanto tempo o indivíduo conseguirá adquirir imunidade de antitoxoplasma <sup>(7)</sup>;
- Já se sabe que pacientes com AIDS devem ser tratados por toda a vida;
  - Uma vez que o material para diagnóstico retorne com alta suspeição, o tratamento deve ser começado sem perda de tempo, de acordo com a **quadro 1**, em adultos; e, **quadro 2**, em crianças;
  - Os pacientes devem ter sua contagem de plaquetas e leucócitos vigiadas, além de ser necessário o uso de ácido fólico e levedura de cerveja <sup>(5)</sup>.
  - **Indivíduos com imunodeficiências não AIDS:**
    - Tratamento com sulfadiazina e pirimetamina de quatro a seis semanas após a resolução dos sinais e sintomas;
    - Terapia de manutenção/supressão deverá ser considerada para evitar recorrência <sup>(2)</sup>.
  - Indivíduos com imunodeficiência AIDS e toxoplasmose cerebral:
    - Fase de ataque:
      - Sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico (doses de acordo com o quadro) ou trimetoprim-sulfametoxazol (10/50mg/kg/dia VO ou EV, em duas doses ao dia), ambos durante seis semanas.
    - Fase de tratamento supressivo:
      - Sulfadiazina e pirimetamina e ácido fólico;
        - Poderá ser descontinuado se linfócitos CD4+ > 200 células/mm<sup>3</sup>.

- Em caso de edema cerebral difuso, efeito de massa intenso ou hipertensão intracraniana, poderá ser feito dexametasona <sup>(1)</sup>.

## 8) Profilaxia

### 8.1) É recomendável

- Cozinhar qualquer carne a uma temperatura acima de 66°C;
- Lavar as mãos depois de manipular a carne e antes de colocá-la em contato com a boca ou os olhos;
- Os gatos que vivem no interior devem receber, preferencialmente, alimentos não crus, comida seca e enlatados;
- Se houver a possibilidade de o gato se alimentar fora de casa, as fezes dele devem ser recolhidas e atiradas em vasos sanitários antes que o oocistos esporule;
- Os tanques de areia infantil devem ser cobertos quando não estiverem em uso;
- Cães que podem sair de casa e se envolver com fezes de gatos devem ser vigiados;
- As gestantes devem:
- Evitar comer carne crua ou malcozida;
- Usar luvas descartáveis, quando lidarem com os locais em que os gatos defecam;
- Lavar as mãos após manipular carne crua, gatos, cães, terra e areia, e sempre antes das refeições;
- Nunca cuidar de gatos, com exceção dos exclusivamente domésticos com alimento estritamente controlado <sup>(1)</sup>.

## Referências

1. VERONESI-FOCACCIA. **Tratado de Infectologia**. 5 ed. São Paulo : Editora Atheneu, 2015.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de Notificação e Investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita** [recurso eletrônico]/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
3. MELLO, C. O. de, OLIVEIRA, G. de, SPINATO, G., BAPTISTELLA, A. R., & BONAMIGO, E. L. (2022). **Perfil epidemiológico da toxoplasmose em gestantes e soroprevalência nacional**. Arquivos Catarinenses De Medicina, Santa Catarina, v. 51, n. 01, p. 71-88, Dez, 2022. Disponível em: <<https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/66>>.
4. KASPER, Dennis L. **Medicina interna de Harrison**. 20 ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2020.
5. NITRINI, Ricardo e BACHESCHI, Luiz Alberto. **A neurologia que todo médico deve saber**. 3 ed. São Paulo : Atheneu. 2015.
6. MARTINS, Milton de Arruda et al. **Clínica Médica: alergia e imunologia clínica, doenças de pele, doenças infecciosas e parasitárias**. 2 ed . Barueri, SP : Manole. 2016.
7. SALOMÃO, Reinaldo. **Infectologia: Bases clínicas e tratamento**. 1 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2017.



# CAPÍTULO 15 – TUBERCULOSE

Ariany Cláudio Lima Mota

Arthur Holanda Dantas

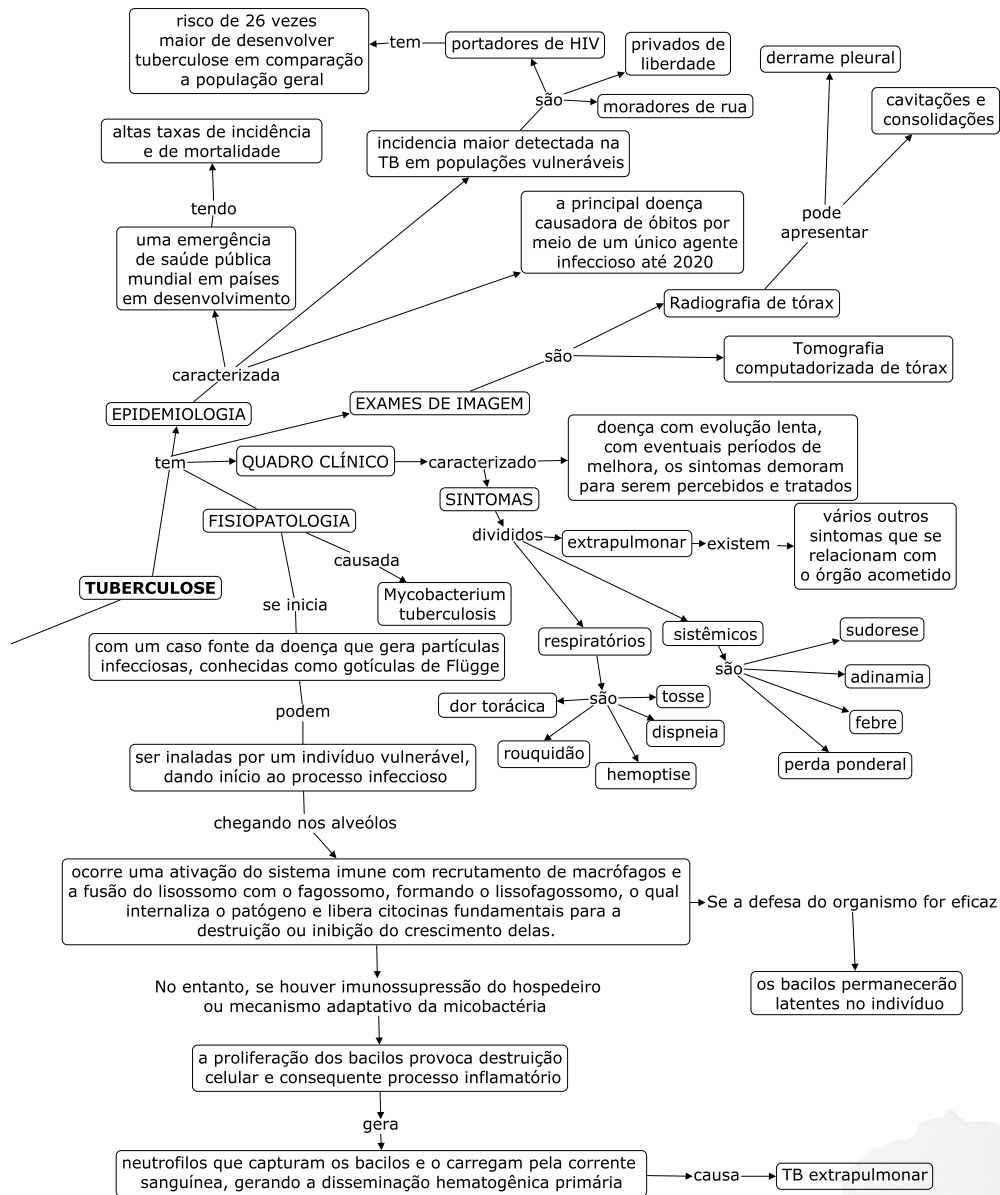
Davi Lucena Machado

Ana Laís Lacerda Rulim

José de Ribamar Barroso Jucá Neto

Melissa Soares Medeiros





## 2) Epidemiologia

A tuberculose (TB) é considerada uma emergência de saúde pública mundial, sobretudo, em países em desenvolvimento, tendo altas taxas de incidência e de mortalidade. Foi considerada a principal doença causadora de óbitos por meio de um único agente infeccioso até 2020, quando foi ultrapassada pelo novo coronavírus, a partir de 2019 <sup>(8)</sup>. Segundo relatório global da tuberculose em 2022, feito pela WHO, estima-se que 10,6 milhões de pessoas tiveram tuberculose em 2021, representando um aumento de 4,5% em relação ao ano anterior. Já em relação ao número de mortes, foram registrados 1,6 milhões de mortes por TB em 2021 (sendo 1,4 milhão representando os pacientes sem HIV e 187 mil pacientes com HIV positivo), demonstrou-se ser a maior mortalidade desde 2017<sup>(6)</sup>.

Acredita-se que, uma das razões para o aumento da TB como causa de morte no mundo e o aumento considerável nos casos, se deve às consequências trazidas pelo impacto da Pandemia do Covid-19 na saúde pública, que trouxe muitas dificuldades no acompanhamento do tratamento de outras doenças concomitantes. Os fatores como isolamento social, interrupção dos serviços de tuberculose e *lockdown*, tornaram a comunicação difícil entre os pacientes mais necessitados e os serviços de saúde, permitindo um aumento no número de pacientes sem tratamento adequado e sem diagnóstico. Nesse período, tornou-se evidente em países emergentes, a dificuldade em prevenir, diagnosticar e tratar a TB da maneira adequada, devido, principalmente, aos custos elevados no combate a COVID, a redução dos recursos de testagem, falta de equipamentos de saúde adequados e barreiras de transporte <sup>(7)</sup>.

Reduções nas notificações de casos de TB em 2020 e 2021 refletiram um impacto negativo na detecção de casos de TB

e levaram a um aumento no número de pessoas com TB não diagnosticadas, e não tratadas na comunidade, aumentando, portanto, a mortalidade <sup>(6)</sup>.

A incidência da tuberculose no mundo varia bastante dependendo da região e está muito relacionada à condição econômica e investimentos na saúde local. Em 2021, 47 países tiveram uma baixa incidência de TB (<10 casos por 100.000 habitantes por ano), principalmente na Região das Américas e na Europa, além de alguns países nas regiões do Mediterrâneo Oriental e do Pacífico Ocidental, porque possuem melhor condição de tratar e prevenir contaminação pelo bacilo. Em contrapartida, nos 30 países com alta carga de tuberculose, houve 150 a 400 casos, por 100.000 habitantes e mais de 500 casos por 100.000 habitantes na República Centro-Africana, Gabão, Lesoto, Filipinas e África do Sul <sup>(6)</sup>.

No Brasil, o impacto negativo da COVID 19, repercutiu no subdiagnóstico dos casos de TB. Segundo a WHO, houve uma redução de 93% nas notificações de TB no mundo, principalmente por subnotificação do Brasil e outros 15 países, em 2020(8). É importante destacar que, no Brasil, uma variação importante foi detectada na TB em populações vulneráveis, mais especificamente na população privada de liberdade entre 2015 e 2021 de 20% <sup>(8)</sup>.

Além disso, uma questão preocupante para o futuro do tratamento da TB é a resistência aos seus tratamentos de primeira linha, como rifampicina e isoniazida. Em 2021, houve um aumento de 3,1%, de pacientes resistentes aos medicamentos se comparado ao ano anterior, o que se traduz em 450 mil casos relatados <sup>(6)</sup>.

Por fim, a TB ativa em indivíduos que vivem com HIV/AIDS, representa a condição mais impactante em termos de mortalidade relacionado à AIDS e à tuberculose no Mundo. O risco nessa população é 26 vezes maior de desenvolver

tuberculose, em comparação ao geral, mesmo quando possuem níveis elevados de células CD4<sup>(13)</sup>. Entre todos os casos incidentes de TB em 2021, 6,7% foram pessoas vivendo com HIV; essa proporção tem diminuído continuamente por vários anos <sup>(6)</sup>.

### 3) Fisiopatologia da doença

A tuberculose é uma doença cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis* <sup>(11)</sup>. Esta espécie é caracterizada por possuir crescimento lento, o que repercute na apresentação insidiosa dos sintomas. Nesse contexto, existe uma cascata para a transmissão de TB na qual, normalmente, se inicia com um caso fonte da doença que gera partículas infecciosas, conhecidas como gotículas de Flügge, as quais sobrevivem no ar e podem ser inaladas por um indivíduo vulnerável, dando início ao processo infeccioso <sup>(14)</sup>.

É importante salientar que, a infecção se inicia a partir da inalação de bacilos pela traqueia e, que a maioria desses são capturados e expelidos do organismo pelas células ciliadas da mucosa traqueal. Enquanto algumas partículas, em menor quantidade, devido uma falha no sistema imunológico ou mecanismo adaptativo da micobactéria, conseguem ultrapassar a traqueia e atingir a região dos alvéolos <sup>(11,12)</sup>.

Nestes, ocorre uma ativação do sistema imune com recrutamento de macrófagos que irão atrair as micobactérias por meio de receptores do complemento, de manose ou receptor scavenger tipo A. Durante esse processo ocorre a fusão do lisossomo com o fagossomo, formando o lisofagossomo, o qual internaliza o patógeno e libera citocinas fundamentais para a destruição ou inibição do crescimento delas <sup>(10,11)</sup>.

Se a defesa do organismo for eficaz, os bacilos permanecerão latentes no indivíduo. No entanto, se houver imunossupressão do hospedeiro – como frequente ocorre nos pacien-

tes HIV positivos – ou se houver um mecanismo adaptativo da micobactéria, o mecanismo de proteção imunológica se torna prejudicado, isto é, ocorre uma inibição da fusão do fagossoma-lisossoma (através do prejuízo na via cálcio / calmodulina e redução na acidez dessas estruturas). Desta forma, o *M. tuberculosis* se prolifera intensamente e ocorre a infecção de outros macrófagos, com perpetuação do processo <sup>(11)</sup>.

Nesta fase inicial de infecção, a proliferação dos bacilos provoca destruição celular e, conseqüentemente, um processo inflamatório, com liberação de citocinas que estimulam o recrutamento de neutrófilos, os quais capturam os bacilos e os carregam pela corrente sanguínea, gerando a disseminação hematogênica primária <sup>(10)</sup>.

A tuberculose extrapulmonar (EPTB), pode afetar qualquer parte do corpo, sendo os linfonodos, os locais mais comumente envolvidos. No entanto, também são descritos casos de envolvimento pleural, neurológico, sinovial, pericárdico, abdominal e geniturinário <sup>(15)</sup>.

#### 4) Quadro clínico

Um paciente com suspeita de tuberculose deve ser abordado com anamnese e exame físico bem realizado, na procura de sinais e sintomas da doença. O diagnóstico deve ser confirmado por exames complementares que serão descritos adiante <sup>(2)</sup>. Ademais, é necessário esmiuçar as comorbidades e eventuais fatores de risco, como HIV, contactantes de TB, permanência em instituições carcerárias e vulnerabilidade social.

Tendo em vista que a tuberculose é uma doença com evolução lenta, com eventuais períodos de melhora, os sintomas demoram a serem percebidos e tratados. Estima-se que 66%

dos pacientes que adquirem a tuberculose demoram três meses para buscar assistência médica pelas queixas relacionadas à doença <sup>(10)</sup>.

Os sintomas mais comuns estão relacionados com a TB pulmonar e são divididos em respiratórios (tosse, hemoptise, dispneia, dor torácica e rouquidão), e sintomas sistêmicos. A tosse pode ser seca (27,2%), ou acompanhada de muco (72,8%). A hemoptise pode ser a primeira manifestação da doença, está presente em apenas 10,7% dos pacientes. Dispneia é mais comum em pacientes com TB miliar pelo processo inflamatório, estando presente em 15,8% casos de TB. Rouquidão é incomum. Enquanto a dor torácica se apresenta de forma branda quando ocorre comprometimento da pleura <sup>(10)</sup>.

Além disso, foram relatados outras queixas relacionadas a diferentes sistemas na TB como, perda ponderal, presente em 69% dos casos, que pode estar associada a adinamia, febre e sudorese <sup>(12)</sup>. A elevação térmica se dá por meio do processo inflamatório e da destruição de macrófagos, e foi relatada por 52,5% dos pacientes, e pode estar presente nas TB do tipo miliar, pleural, abdominal e esquelética <sup>(11)</sup>. Uma resposta compensatória a esse mecanismo pode se apresentar através de outro sintoma, a sudorese noturna, que tenta diminuir a temperatura corporal <sup>(10)</sup>.

O exame físico pode apresentar paciente com perda de peso perceptível, além de apresentar alterações significativas no exame pulmonar, dependendo do tipo de lesão provocada pela doença <sup>(2)</sup>.

Se a tuberculose for extrapulmonar, existem vários outros sintomas que se relacionam com o órgão acometido. A linfadenite tuberculosa, por exemplo, se apresenta mais comumente com edema indolor na região supraclavicular bilateralmente. Cefaleia, vômitos, rigidez nucal, mudanças de humor, distúrbios motores de início insidioso podem ser manifestações da meningite tuberculosa. Enquanto a TB ge-

nitourinária pode cursar com sintomas de infecção urinária de repetição e dor no flanco, porém sem agente etiológico visualizado pelo Gram <sup>(11)</sup>.

## **5) Exames laboratoriais**

Com a finalidade de diagnosticar corretamente um quadro de Tuberculose (TB), pode-se utilizar de diversos exames; no entanto, o principal aspecto para a correta detecção de TB é o alto índice de suspeita clínica <sup>(3)</sup>. Nesse contexto, destacam-se populações de alto risco que apresentem sintomas típicos e uma radiografia de tórax clássica: infiltrados no lobo superior com cavitações.

Alguns exames que podem ser utilizados na investigação de Tuberculose são: teste rápido molecular para tuberculose, teste cutâneo com tuberculina, microscopia para BAAR, cultura de micobactérias, teste de sensibilidade a fármacos, que serão descritos a seguir.

### **5.1) Teste rápido molecular para Tuberculose (tR-M-tb, GeneXpert®)**

Consiste na amplificação do ácido nucleico, utilizando como base uma amostra do escarro. É um meio que possibilita o diagnóstico eficaz de TB e que possui alta especificidade e sensibilidade (semelhante às culturas em meio líquido). É uma tecnologia de amplificação do ácido nucleico em tempo real, completamente automatizada, conhecida como GeneXpert MTB/RIF). Esse teste pode detectar, simultaneamente, a presença do germe e da resistência a rifampicina em menos de duas horas <sup>(9)</sup>.

A OMS recomenda o seu uso no mundo todo como teste diagnóstico de primeira linha em todos os adultos, crianças

e pessoas com HIV, com sinais ou sintomas de TB ativa. As amostras recomendadas são: escarro (espontâneo ou induzido) e lavado broncoalveolar para tuberculose pulmonar. Para outros sítios (TB extrapulmonar), amostras de lavado gástrico, líquido e gânglios linfáticos e outros tecidos também podem ser utilizadas pela técnica <sup>(3)</sup>.

## **5.2) Teste cutâneo com tuberculina (PPD)**

Possui valor limitado no diagnóstico de tuberculose ativa, devido sua sensibilidade e especificidade serem relativamente baixas, sendo mais utilizado para o diagnóstico de TB latente <sup>(9)</sup>.

O PPD é feito mediante a mensuração da resposta à estimulação antigênica por células T que residem na pele, mas não à resposta das células T de memória recirculante. Não possui a capacidade de diferenciar a infecção latente, da infecção ativa e da cicatriz sorológica da vacinação pela BCG.

Além disso, ainda existem as reações falso-positivas e falso-negativas, sendo as primeiras comuns em pacientes imunossuprimidos e naqueles com TB massiva. Já as reações falso-positivas podem ser causadas por infecções com micróbactérias não tuberculosas e pela vacinação com BCG <sup>(3)</sup>.

## **5.3) Microscopia para BAAR**

O exame microscópico direto ou baciloscopia direta é um método seguro e simples, no qual é feita a pesquisa do Bactó Ácido Resistente (BAAR), pelo método de Ziehl-Nielsen <sup>(9)</sup>. A baciloscopia tem sensibilidade de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar em adultos. A sensibilidade diminui em crianças devido à dificuldade de coleta de amostra adequada <sup>(3)</sup>. Ademais, os pacientes com baciloscopia positiva são os principais responsáveis pela permanência da cadeia

de transmissão, configurando um ponto que requer especial atenção em termos epidemiológicos.

Esse exame está indicado em pacientes sintomáticos respiratórios, em suspeita clínica ou radiológica de tuberculose pulmonar, independente do tempo de tosse e para acompanhamento e controle de cura em casos com confirmação laboratorial. Nesse contexto, a baciloscopia deve ser realizada em duas amostras, sendo uma delas feita preferencialmente ao despertar. O material deve ser enviado para esfregaço para BAAR e para cultura micobacteriológica. Ressalta-se que, a baciloscopia positiva e o quadro clínico compatível com TB, fecham o diagnóstico. O diagnóstico de certeza ocorre quando a cultura (padrão ouro) ou teste molecular são positivos.

#### **5.4) Cultura para Micobactéria**

A cultura possui elevada sensibilidade e especificidade se feita adequadamente. É feita a semeadura em amostra de meio sólido, com Löwenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh, os quais possuem menor custo, mas apresentam crescimento bacteriano lento, variando de 14 a 30 dias. Já a cultura em meio líquido é automatizada e o tempo varia de 5 a 12 dias, porém é um método mais oneroso <sup>(3)</sup>.

O resultado da cultura confirma a infecção por micobactéria e permite identificar a espécie, caracterizando o *Mycobacterium tuberculosis* ou outra espécie de micobactéria. A identificação da espécie é feita por métodos bioquímicos e fenotípicos ou por meio de técnicas moleculares.

#### **5.5) Teste de sensibilidade**

O Teste de Suscetibilidade a Fármaco (TSF) é importante se forem identificados um ou mais fatores de risco, para a



resistência aos fármacos padrão do tratamento ou se o paciente não responder ao tratamento inicial <sup>(9)</sup>. Assim, deve possuir em TSF pelo menos Rifampicina para todos os isolados iniciais de *M. tuberculosis*, pois funciona como um ótimo sinalizador para resistência por outros fármacos. Ressalta-se que, este dado que pode ser obtido pelo próprio GeneXpert.

Os métodos disponíveis para o TSF, são: o método das proporções, que utiliza o meio sólido e tem resultado até 42 dias de incubação, e o método automatizado, utilizando meio líquido, com resultados dos resistentes entre 5 a 13 dias e sensíveis em 13 dias <sup>(3)</sup>. Os princípios testados são: estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida <sup>(3)</sup>.

## 5.6) Exame de imagem: Radiografia de tórax

Dentre os exames de imagem, a radiografia de tórax é o exame de imagem de escolha na avaliação inicial e no acompanhamento da tuberculose pulmonar.

Nesse método, é possível observar vários padrões radiológicos, como: derrame pleural, padrão intersticial, micronódulos, massa, entre outros. Os mais característicos, entretanto, são: a presença de cavitações, consolidações e/ou nódulos com tendência à escavação <sup>(3)</sup>.



Figura 2 - Radiografia de tórax com presença de cavitação em lobo superior direito.



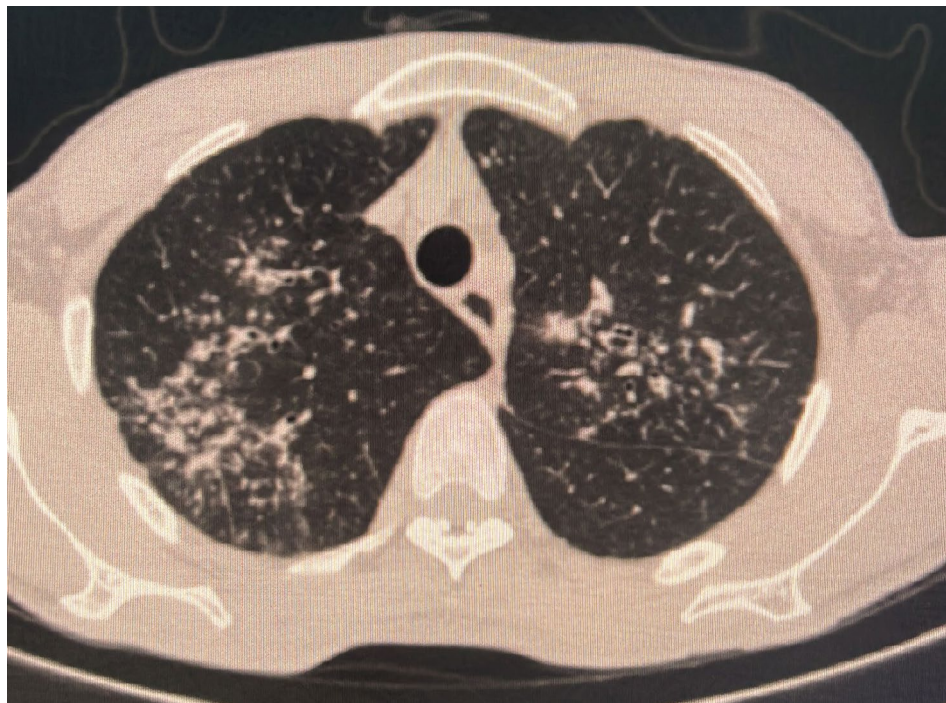
Fonte: banco de dados dos autores (2023).

A radiografia de tórax, em pacientes com diagnóstico bacteriológico, tem como principal função, excluir outra doença pulmonar associada, além de avaliar a extensão do acometimento e sua evolução.

Nos casos de radiografia de tórax normal, porém com alta suspeição clínica ou na presença de imunossupressão, pode-se utilizar a tomografia computadorizada de tórax, sendo esse o exame mais sensível para visualizar alterações no parênquima pulmonar <sup>(3)</sup>.



Figura 3 - Tomografia de tórax com achados de nódulos e micro nódulos com padrão perilinfático acompanhado de sinais diretos de doença de pequenas vias aéreas, de distribuição predominante superior, associados a linfonodopatia hiperdensa.



Fonte: banco de dados dos autores (2023).

## 6) Diagnóstico diferencial

Deve-se ressaltar que, os sinais e sintomas da tuberculose pulmonar não são específicos, e a diferenciação diagnóstica deve fazer parte da avaliação médica, recordando as outras possibilidades diagnósticas, como: neoplasias, infecções bacterianas e doenças infecciosas pulmonares crônicas, como: paracoccidiodomicose, histoplasmose, criptococose, abscesso pulmonar e as outras micobacterioses não-tuberculosas, tendo como destaque o *M. kansasii*.

Em pacientes imunossuprimidos, uma maior ênfase deve ser dada para descartar doenças fúngicas pulmonares, que tanto têm maior prevalência nessa população, como podem mimetizar os sintomas <sup>(9)</sup>.

A seguir, no quadro, foram resumidas as principais informações sobre os principais diagnósticos diferenciais de tuberculose pulmonar <sup>(9, 10)</sup>.

Quadro1 - Principais diagnósticos diferenciais de Tuberculose Pulmonar.

Doença	Etiologia	Quadro clínico	Exames complementares
Neoplasias de pulmão (principalmente carcinoma de células escamosas)	Neoplásica	Assintomático, tosse dispneia e hemoptise; pode ter dor torácica, sibilos e história de carga tabágica elevada.	Tomografia de tórax com contraste apresentando massa sólida captante de contraste.
Micobactérias não tuberculosas	Infecciosa ( <i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. xenopi</i> ).	Tosse produtiva crônica, dispneia, hemoptise, febre e perda de peso. Deve ser considerada se resposta terapêutica ineficaz ao tratamento da TB.	As alterações radiológicas são semelhantes às da TB. Diferencia-se com o isolamento da espécie de micobactéria em cultura.
Histoplasmose	Infecciosa fúngica ( <i>Histoplasma capsulatum</i> )	Assintomática em indivíduos imunocompetentes. Febre, perda ponderal, trombocitopenia e hepatoesplenomegalia.	Radiografia torácica mostra sinais de pneumonite com adenopatia hilar ou mediastinal. Cultura com presença de leveduras.
Aspergilose	Infecciosa fúngica ( <i>A. fumigatus</i> )	Prevalência de sintomas sistêmicos (febre e perda de peso) em relação aos sintomas pulmonares.	Anticorpos IgG para <i>Aspergillus</i> detectáveis, presença de uma ou mais cavidades expansíveis na TC de tórax, cultura do escarro com crescimento do fungo.
Criptococose	Infecciosa fúngica ( <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>Cryptococcus gattii</i> )	Tosse, aumento da produção de escarro e dor torácica. A febre ocorre na minoria dos casos.	Culturas de LCS e sangue positivo para células criptocócicas. Na TC de tórax, podem-se visualizar massas pulmonares granulomatosas (criptococomas).

Silicose	Exposição (sílica)	História ocupacional (cavador de poço), tosse e dispneia crônica.	Radiografia com nódulos coalescentes em lobos superiores, com retração do hilar por fibrose em casos crônicos.
Abscesso pulmonar	Infeciosa	Inicialmente, semelhante à pneumonia, com febre, tosse, produção de escarro e dor torácica, pode apresentar sudorese noturna, fadiga e anemia.	Tomografia de tórax apresentando áreas de cavitação com níveis hidroaéreos.
Sarcoidose	Depósito	Tosse seca crônica, nódulos em região anterior das pernas (eritema nodoso).	Tomografia de tórax com acometimento do lobo superior com nódulos coalescentes e distorção por fibrose, nódulos subpleurais e perilinfáticos

Fonte: elaborada pelos autores com base em "Medicina interna Harrison" e "Tratado de Infectologia" <sup>(9, 10)</sup> (2023).

## 7) Tratamento

O tratamento da tuberculose possui como principais objetivos, a cura e a redução da transmissibilidade do *Mycobacterium tuberculosis* na população, em geral. Dessa forma, a correta adesão terapêutica por parte dos pacientes emerge como um fator extremamente importante para a minimização dos índices de morbimortalidade da doença, evitando, também, os casos de recidiva e de resistência bacteriana aos fármacos <sup>(1)</sup>.

O tratamento considerado de 1ª linha contra a TB suscetível a fármacos em adultos continua sendo a terapia quádrupla com: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, as quais são administradas por via oral em um regime prolongado e bifásico. O primeiro momento consiste na fase intensiva, em que as quatro medicações anteriormente citadas (RIPE), são utilizadas por um período de dois meses, sendo seguido pela fase

de continuação, a qual se caracteriza pelo uso de duas drogas (isoniazida e rifampicina), por um período de quatro meses, completando, assim, um sistema terapêutico de seis meses de duração. Associado a essas drogas, recomenda-se o uso concomitante de Piridoxina, principalmente, para paciente com alto risco de deficiência de vitamina B6 (etilistas, desnutridos, gestantes, lactentes, pessoas infectadas pelo HIV e pacientes com diabetes, doença renal crônica ou com idade avançada), para evitar o surgimento de neuropatia periférica, efeito adverso muito associado à isoniazida <sup>(1)</sup>. É importante ressaltar que, existem estudos que preconizam o uso intermitente das medicações (3x/semana, 5x/semana), porém a terapia diária é a mais adequada, sendo preferida pelos guidelines mais atuais, principalmente, em pacientes com doença cavitária extensa e em indivíduos gravemente imunossuprimidos <sup>(2)</sup>.

Este esquema básico de seis meses deve ser considerado para o tratamento de tuberculose pulmonar e extrapulmonar em adultos e adolescentes (a partir de 10 anos de idade), com exceção da TB meningoencefálica e osteoarticular. A diferença do tratamento dessas duas formas de TB para o esquema padrão, é que elas possuem uma fase de continuação de 10 meses, completando, assim, um esquema terapêutico de 12 meses. Além disso, nestes casos, recomenda-se a associação de corticosteroides, podendo ser utilizado prednisona por quatro semanas ou dexametasona injetável de quatro a oito semanas em casos mais graves de TB meningoencefálica <sup>(3)</sup>.

Além disso, deve ser sugerido para todos os indivíduos diagnosticados, principalmente, para as populações de vulnerabilidade social e para pacientes com TB resistente, o Tratamento Diretamente Observado (TDO). Essa estratégia consiste na observação por um profissional de saúde, da ingestão dos medicamentos pela pessoa em tratamento, sendo realizados, preferencialmente, todos os dias úteis da semana, de forma a monitorar e garantir a adesão ao tratamento, contribuindo, assim, para a cura e a diminuição da cadeia de transmissão da doença <sup>(4)</sup>.

O tratamento deve ser realizado, sempre que possível, em regime ambulatorial, de preferência com auxílio do TDO <sup>(3)</sup>. Apesar disso, recomenda-se a internação hospitalar nos seguintes casos: TB meningoencefálica, intolerância aos medicamentos anti-TB não controlada ambulatorialmente, estado geral que não permita tratamento ambulatorial, intercorrências clínicas e/ou cirúrgicas que estejam ou não relacionadas à TB que precisam de regime e observação hospitalares, além de situações de vulnerabilidade social <sup>(3)</sup>.

Durante a fase intensiva, ocorre a destruição da maioria dos bacilos, de forma que os pacientes costumam ficar assintomáticos, reduzindo, consideravelmente, a transmissibilidade da doença. Enquanto isso, o período mais longo de tratamento característico da fase de continuação, tem como meta eliminar as micobactérias persistentes, evitando, assim, recidivas. Dessa forma, devem-se monitorar os pacientes ao longo dos meses, a fim de avaliar o cumprimento de tais objetivos terapêuticos e os riscos de recidiva. Torna-se necessário, então, que seja realizado um exame de escarro, mensalmente, até que duas culturas consecutivas sejam negativas, uma vez que a duração da fase de continuação pode variar dependendo do resultado da amostra após o 2º mês (fase intensiva). Caso o paciente tenha doença cavitária visualizada por radiografia de tórax e cultura positiva após dois meses de tratamento, a fase de continuação deve ser prolongada por mais três meses que o usual, formando, assim, um esquema de nove meses de duração. Nos indivíduos que apresentam apenas doença cavitária ou apenas a cultura positiva após fase intensiva, também se deve prolongar a fase de continuação se houver: tabagismo ativo, diabetes, infecção por HIV, peso corporal > 10% abaixo do valor ideal ou doença extensa em exame de imagem <sup>(1)</sup>.

Além disso, é importante destacar a importância da avaliação clínica mensal por meio de consultas, para monitorar possíveis sinais que indiquem piora do quadro ou efeitos adversos aos medicamentos, além do acompanhamento pon-

deral, a fim de realizar possíveis alterações posológicas de acordo com a necessidade. Salienta-se, também, a realização de glicemia, função hepática e função renal no início do tratamento e no decorrer dos meses de acordo com a demanda clínica. O controle radiológico pode ser feito a partir do segundo mês de tratamento e repetido ao fim do 6º mês, tendo, assim, como principal objetivo a comparação clínica/radiológica da doença em fases distintas da terapia.

Devido à forte relação epidemiológica entre a tuberculose e a infecção pelo HIV, é recomendado que todos os pacientes com diagnóstico de tuberculose realizem uma sorologia anti-HIV. Nesse contexto, é importante ressaltar alguns pontos relacionados à terapia da coinfeção HIV-TB.

Os pacientes coinfectados devem receber a Terapia Antirretroviral (TARV), em conjunto com os quatro fármacos utilizados no tratamento da tuberculose diariamente. É crucial iniciar a TARV o mais precocemente possível, uma vez que essa abordagem tem sido associada a reduções consideráveis nos índices de mortalidade desses indivíduos. No entanto, o início da terapia antirretroviral merece algumas ressalvas, que serão descritas adiante.

Nesse contexto, é importante considerar o risco de ocorrência da Síndrome de Reconstituição Imune (SRI). A SRI é uma resposta imunológica exagerada, que pode acontecer quando a TARV é iniciada em pacientes com infecção pelo HIV, resultando em uma reação inflamatória exacerbada. No contexto de pacientes HIV-positivos em tratamento para tuberculose, a SRI pode ser desencadeada quando a TARV é iniciada em conjunto com a terapia antituberculose.

A resposta imunológica restaurada pela TARV pode levar a uma reação inflamatória exacerbada contra a infecção por tuberculose, resultando em sintomas clínicos intensos. Isso pode incluir o aumento da inflamação nos tecidos afetados pela tuberculose, como: pulmões, linfonodos e outros órgãos.

Para evitar a SRI, em casos específicos em que o paciente HIV-positivo ainda não iniciou a TARV, recomenda-se adiar o início da terapia antirretroviral durante o período inicial do tratamento da tuberculose. Essa abordagem visa permitir uma redução gradual da carga bacteriana da tuberculose, antes que a resposta imunológica seja restaurada pela TARV, minimizando o risco de uma reação inflamatória exagerada. É importante ressaltar que, essa decisão deve ser tomada, individualmente, avaliando os benefícios e riscos para cada paciente.

Em resumo, pacientes coinfectados com HIV e tuberculose devem receber a TARV em conjunto com a terapia antituberculose. No entanto, em casos em que a TARV ainda não foi iniciada, pode-se considerar a postergação do seu início, durante o período inicial do tratamento da tuberculose para minimizar o risco de Síndrome de Reconstituição Imune. Essa abordagem visa garantir uma resposta imunológica equilibrada e um melhor controle das duas infecções.

Embora haja muitas semelhanças entre o tratamento padrão da TB e o da coinfeção HIV-TB, é importante se atentar para as possíveis interações medicamentosas entre os elementos da TARV e a Rifampicina para o aumento da frequência de reações adversas destas combinações, além do fato de que pessoas que vivem com HIV (PVHIV), pelo seu estado de imunossupressão, têm maiores chances de recidivas<sup>1</sup>.

## 8) Profilaxia

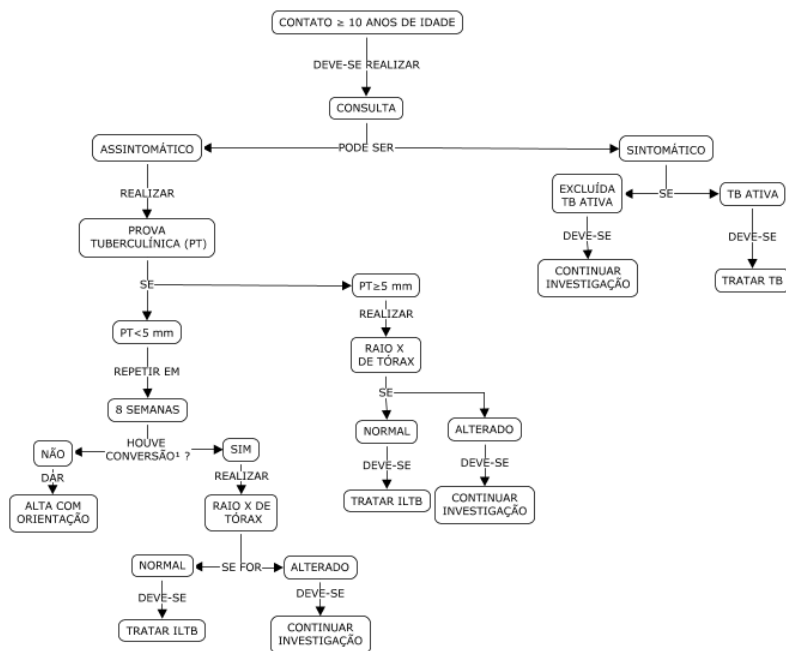
A prevenção contra a tuberculose consiste em realizar o diagnóstico e tratamento precoces, associado a medidas como promover o controle de casos em pessoas expostas ao bacilo, vacinação e o tratamento da infecção latente pelo *M. tuberculosis* (ILTB)<sup>(2)</sup>.

A detecção precoce de pacientes infectados é extremamente importante na eliminação da cadeia de transmissão. Dessa

forma, recomenda-se a busca ativa de pacientes sintomáticos respiratórios (pessoa com tosse por período  $\geq$  três semanas de duração) por parte de todos os serviços de saúde <sup>(3)</sup>.

É importante a identificação de pessoas que foram expostas ao caso índice. A avaliação destes contactantes está recomendada quando o caso índice for: TB pulmonar ou laríngea com exame de escarro positivo, TB pulmonar definida por critérios clínicos (sem confirmação bacteriológica), TB extrapulmonar, PVHIV com formas não infectantes e criança infectada. A avaliação destes contatos deve seguir o fluxograma abaixo <sup>(3)</sup>:

Figura 4 - Fluxograma da conduta em maiores de dez anos de idade.



<sup>1</sup>Quando há um incremento de pelo menos 10 mm em relação a PT anterior. Vale lembrar que a PT estimula a resposta imune à BCG realizada ao nascimento, por isso a necessidade desse incremento na PT após uma avaliação inicial

Fonte: adaptado pelos autores do Manual de Recomendações para o Controle de Tuberculose no Brasil (2019).

A vacina BCG (Bacilo Calmette-Guérin) tem boa eficácia na proteção pediátrica contra formas graves e disseminadas da TB, principalmente, meningite tuberculosa e TB miliar,

diminuindo o risco de infecção em 30%. Apesar de não conferir imunidade de longo prazo, deve ser utilizada como medida preventiva complementar no controle da tuberculose <sup>(2)</sup>. De acordo com o Ministério da Saúde, a BCG deve ser aplicada em crianças < 5 anos de idade, sendo administrada o mais precocemente possível, de preferência na maternidade se o recém-nascido tiver peso maior ou igual a 2kg <sup>(3)</sup>. A vacina está contraindicada nas seguintes situações: crianças com neoplasia maligna, crianças em tratamento com corticosteroides em dose elevada por período superior a duas semanas e crianças em uso de terapias imunossupressoras.

Indivíduos infectados pelo *M.tuberculosis* que não apresentam a forma ativa da doença, são considerados portadores da ILTB. O tratamento desta condição é, extremamente, importante tanto para evitar o adoecimento, quanto para reduzir consideravelmente o ciclo de transmissão da TB <sup>(3)</sup>.

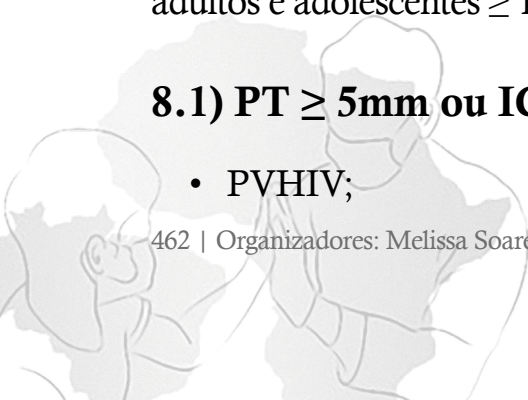
Vale ressaltar que, antes de tratar a ILTB, recomenda-se investigar sinais e sintomas de tuberculose ativa, uma vez que se houver qualquer suspeita não se deve tratar a ILTB nesse momento <sup>(3)</sup>. Portanto, antes de efetuar o tratamento da ILTB, deve-se afastar definitivamente a TB ativa.

Dessa forma, existem indicações específicas em relação ao tratamento da ILTB, as quais dependem dos seguintes fatores: resultado do PPD ou do IGRA (Teste de Liberação Interferon-Gama) idade do paciente, probabilidade de ILTB e risco de adoecimento.

Crianças < 10 anos de idade contatos de casos de TB pulmonar, são tratadas quando PT  $\geq$  5mm ou IGRA positivo, independentemente do tempo decorrido da vacinação por BCG. Para adultos e adolescentes  $\geq$  10 anos de idade as indicações são:

## 8.1) PT $\geq$ 5mm ou IGRA positivo

- PVHIV;



- Contatos adultos e adolescente ( $\geq 10$  anos);
- Alterações radiológicas fibróticas sugestivas de seqüela de TB;
- Uso de inibidores do TNF- $\alpha$  (preferencialmente, antes da sua utilização);
- Uso de corticosteroides (equivalente a  $> 15$  mg/dia de prednisona  $> 1$  mês);
- Pré-transplante que fará uso de terapia imunossupressora.

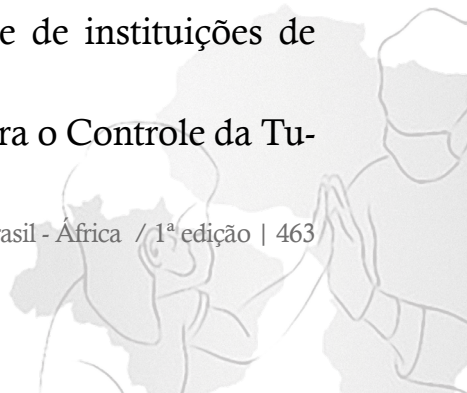
## **8.2) PT $\geq 10$ mm ou IGRA positivo**

- Silicose;
- Neoplasia de cabeça e pescoço e neoplasias hematológicas;
- Insuficiência renal em diálise;
- Neoplasias com quimioterapia imunossupressora;
- Diabetes mellitus;
- Baixo peso ( $< 85\%$  do peso ideal);
- Tabagistas ( $> 20$  cigarros/dia);
- Calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia.

## **8.3) Conversão (2ª PT com incremento de 10mm em relação à 1ª PT):**

- Contatos de TB confirmada por critério laboratorial;
- Profissional de saúde;
- Profissional de laboratório de micobactéria;
- Trabalhador do sistema prisional e de instituições de longa permanência.

Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil.



O esquema terapêutico de preferência e, mais classicamente usado, é o regime monoterápico com isoniazida por um período de nove meses de uso diário (conhecido com 9H). Para pacientes com idade maior que 50 anos, crianças < 10 anos de idade, hepatopatas, intolerância à isoniazida ou contatos de monorresistentes ao fármaco, deve ser utilizado o regime com Ifampicina diariamente por quatro meses <sup>(3)</sup>.

Porém, de acordo com as últimas determinações do Ministério da Saúde, o esquema 3H, o qual consiste na administração de rifapentina + isoniazida em dose semanal por um período de três meses, se mostrou mais eficiente que o esquema 9H. Dessa forma, para pacientes  $\geq 14$  anos, deve ser utilizado o esquema 3H, pois apresenta as seguintes vantagens:

- Redução do tempo de tratamento;
- Comodidade posológica (tomada dos medicamentos apenas 1x/semana);
- Aumento da adesão ao tratamento;
- Conveniência da realização do tratamento diretamente observado – TDO, uma vez que a administração do medicamento ocorre 1x/semana;
- Potencial redução de custos referentes ao armazenamento e distribuição dos medicamentos;
- Otimização das atividades de assistência farmacêutica e dos demais serviços de saúde, em todos os níveis.

## Referências

1. NAHID, P. et al. **Executive Summary:** Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tubercu-

losis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 63, n. 7, p. 853–867, 12 set. 2016.

2. FURIN, J.; COX, H.; PAI, M. **Tuberculosis**. *The Lancet*, v. 393, n. 10181, p. 1642–1656, abr. 2019.

3. ARAKAKI-SANCHEZ, D.; ROSSANA COIMBRA BRITO; BRAZIL. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, Df: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Em Saúde, Departamento De Vigilância Epidemiológica, 2011.

4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

5. NAHID, P. et al. AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary Contents Introduction Good Practices for Treating DR-TB Diagnosing TB and Identification of Drug Resistance Treatment, Monitoring, and Case Management of DR-TB Summary of Good Practices. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 200, p. 1208–1218, 2019.

6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2022**. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/363752>>. Acesso em: 1 abr 2023. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

7. PATRA, K; BATABYAL, S; MANDAL, K; GHOSE, D; SARKAR, J. **Tuberculosis and COVID-19: A combined global threat to human civilization**. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2022;15:101031. doi:10.1016/j.cegh.2022.101031.

8. DEPARTAMENTO DE DOENÇAS DE CONDIÇÕES CRÔNICAS E INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose – 2022**. Disponível em: <<http://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2022/boletim--epidemiologico-de-tuberculose-2022>>. Acesso em: 2 abr. 2023.

9. JAMESON, J.L.; FAUCI, Anthony, S.; KASPER, Dennis L.; et al. **Medicina interna de Harrison - 2 volumes**. [Porto Alegre]: Grupo A, 2019. E-book. ISBN 9788580556346. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556346/>>. Acesso em: 29 mar. 2023.

10. VERONESI, R. et al. **Tratado de Infectologia**. 5a ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

11. NATARAJAN, A; BEENA, P.M; DEVNIKAR, A.V; MALI, S. **A systemic review on tuberculosis**. Indian J Tuberc. 2020;67(3):295-311. doi:10.1016/j.ijtb.2020.02.005.

12. LYON, S.M; ROSSMAN, M.D. **Pulmonary Tuberculosis**. Microbiol Spectr. 2017;5(1):10.1128/microbiolspec.TNMI70032-2016.doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016.

13. TORNHEIM, J. A.; DOOLEY, K. E. Challenges of TB and HIV co-treatment: updates and insights. Current opinion in HIV and AIDS, v. 13, n. 6, p. 486–491, 1 nov. 2018.

14. CHURCHYARD, G. et al. **What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview**. The Journal of Infectious Diseases, v. 216, n. suppl\_6, p. S629–S635, 1 out. 2017.

15. NATARAJAN, A. et al. A systemic review on tuberculosis. The Indian Journal of Tuberculosis, v. 67, n. 3, p. 295–311, 1 jul. 2020.







# EDIÇÕES INESP

**João Milton Cunha de Miranda**  
Diretor Executivo

## EDIÇÕES INESP

**Ernandes do Carmo**  
Orientador da Célular de Edição e Produção Gráfica

**Cleomárcio Alves (Márcio), Francisco de Moura,  
Hudson França e João Alfredo**  
Equipe de Acabamento e Montagem

**Aurenir Lopes e Tiago Casal**  
Equipe de Produção em Braile

**Mário Giffoni e Ricalael Gomes de Oliveira**  
Diagramação

**José Gotardo Filho, Saulo Macedo e Valdemice Costa (Valdo)**  
Equipe de Design Gráfico

**João Victor Sampaio e Leticia Gomes Albuquerque**  
Estagiário

**Rachel Garcia Bastos de Araújo**  
Redação

**Valquiria Moreira**  
Secretaria Executiva / Assistente Editorial

**Manuela Cavalcante**  
Secretaria Executiva

**Luzia Lêda Batista Rolim**  
Assessoria de Imprensa

**Gustavo Rodrigues de Vasconcelos, Lúcia Maria Jacó Rocha,  
Sandra Bastos Mesquita e Vânia Monteiro Soares Rio**  
Equipe de Revisão

**Marta Lêda Miranda Bezerra e Maria Marluce Studert Vieira**  
Equipe Auxiliar de Revisão

**Site:**  
**E-mail:** [presidenciainesp@al.ce.gov.br](mailto:presidenciainesp@al.ce.gov.br)  
**Fone:** (85) 3277-3702



## ALECE

Av. Desembargador Moreira, 2807,  
Dionísio Torres, Fortaleza, Ceará, CEP: 60.170-900  
Site: <https://www.al.ce.gov.br/>  
Fone: (85) 3277.2500





# ALECE

ASSEMBLEIA LEGISLATIVA  
DO ESTADO DO CEARÁ

## Mesa Diretora 2023-2024

**Deputado Evandro Leitão**  
Presidente

**Deputado Fernando Santana**  
1º Vice-Presidente

**Deputado Osmar Baquit**  
2º Vice-Presidente

**Deputado Dannel Oliveira**  
1º Secretário

**Deputada Juliana Lucena**  
2ª Secretária

**Deputado João Jaime**  
3º Secretário

**Deputado Dr. Oscar Rodrigues**  
4º Secretário



Escaneie o QR CODE  
e acesse nossas  
publicações

**Apoio institucional:**

 **Unichristus**  
Centro Universitário Christus