

LETIZIA GUARNIERI OLIVATTO
VICTOR HUGO FERRANTE MAIA ATHAYDE
ANNA CLARA DE JESUS OLIVEIRA
MARIA EUGÊNIA CASTOR CASAGRANDE
(ORGANIZADORES)

INFECTOLOGIA SIMPLIFICADA

MANUAL PARA ESTUDANTES



Currículo nota máxima

**INFECTOLOGIA SIMPLIFICADA:
MANUAL PARA ESTUDANTES**



LETIZIA GUARNIERI OLIVATTO
VICTOR HUGO FERRANTE MAIA ATHAYDE
ANNA CLARA DE JESUS OLIVEIRA
MARIA EUGÊNIA CASTOR CASAGRANDE
(ORGANIZADORES)

**INFECTOLOGIA SIMPLIFICADA:
MANUAL PARA ESTUDANTES**

1ª Edição

Quipá Editora
2023

Copyright © dos autores e autoras. Todos os direitos reservados.

Esta obra é publicada em acesso aberto. O conteúdo dos capítulos, os dados apresentados, bem como a revisão ortográfica e gramatical são de responsabilidade de seus autores, detentores de todos os Direitos Autorais, que permitem o download e o compartilhamento, com a devida atribuição de crédito, mas sem que seja possível alterar a obra, de nenhuma forma, ou utilizá-la para fins comerciais.

Revisão e normalização: os autores e autoras

Preparação e diagramação: Quipá Editora

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

I43 Infectologia simplificada : manual para estudantes / Organizado por Letizia Guarnieri Olivatto ... [et al.]. — Iguatu, CE : Quipá Editora, 2023.

89 p. : il.

ISBN 978-65-5376-245-9

1. Infectologia. I. Olivatto, Letizia Guarnieri. II. Título.

CDD 616.9

Elaborada por Rosana de Vasconcelos Sousa — CRB-3/1409

Obra publicada em outubro de 2023

Quipá Editora
www.quipaeditora.com.br
@quipaeditora

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	05
MALÁRIA	
CAPÍTULO 2	27
LEPTOSPIROSE	
CAPÍTULO 3	36
MONONUCLEOSE INFECCIOSA	
CAPÍTULO 4	43
FEBRE AMARELA	
CAPÍTULO 5	51
DENGUE/ ZIKA/ CHIKUNGUNYA	
CAPÍTULO 6	64
ESQUISTOSSOMOSE	
CAPÍTULO 7	72
LEISHMANIOSE VISCERAL	
CAPÍTULO 8	80
INFLUENZA	

CAPÍTULO 01

MALÁRIA

Cayo Rodovalho Nascimento

Centro Universitário - Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC).

Fernanda Campos Gomes Fernandes

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG);

Luiza Ferreira Cardoso

Faculdades Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG);

Marina Costa Dutra Miranda

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Larissa Rocha Alipio Duarte

Residente de Infectologia pela Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT - HVD).

INTRODUÇÃO

Apesar de muito antiga, a malária continua sendo um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Estima-se que a doença afete cerca de 200 milhões de pessoas nas áreas subtropicais e tropicais do planeta, resultando em aproximadamente 600 mil mortes a cada ano, na grande maioria, crianças.

Os parasitos causadores da malária pertencem ao filo Apicomplexa, família *Plasmodiidae* e ao gênero *plasmodium*, atualmente são conhecidas centenas de espécies causadoras de malária em diferentes hospedeiros vertebrados. Quatro espécies parasitam exclusivamente o homem: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malarie* e *Plasmodium ovale*, este último ocorre somente no continente africano. Recentemente, outra espécie, o *Plasmodium knowesi*, tem sido associada a casos clínicos de malária no continente asiático. O *Plasmodium falciparum* é considerado o mais virulento, sendo, juntamente com o *Plasmodium vivax*, o mais comum. Até o momento, os vetores envolvidos na transmissão compreendem somente espécies do grupo *Anopheles leucosphyrus*.

Esta enfermidade, foi a primeira a ser citada na era pré-Cristã, por Hipócrates. Foi ele quem escreveu suas primeiras características de ocorrência sazonal e de febre com padrão paroxístico e intermitente. Entretanto foi somente no início do século XIX que o termo malária teve origem. A descoberta de que a malária era uma hemoparasitose foi posteriormente confirmada por Gerhardt, em 1884, que conseguiu reproduzir a doença a partir de sangue infectado.

A partir do conhecimento do ciclo de vida do parasito, diferentes estratégias de ataque à doença foram propostas, visando à interrupção da transmissão. Entre elas destaca-se o Programa de Erradicação da Malária, proposto em 1955 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) , centrado principalmente em ações verticais, incluindo a borrifação de paredes com inseticida de ação residual (DDT) e o tratamento em massa de

indivíduos sintomáticos, com um antimalárico de baixa toxicidade (cloroquina). Este esforço mundial para erradicar a doença, apesar de bem-sucedido em vários países do mundo, apresentou-se efeito limitado em extensas regiões da África, da Ásia e da América do Sul, incluindo a Amazônia brasileira.

O reconhecimento deste panorama fez com que a estratégia de enfrentamento do problema fosse modificada ao longo dos anos. Atualmente a OMS possui um plano de ação, denominado Estratégia Global de Controle da Malária, o qual enfatiza o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da doença, por meio da integração das atividades de controle às atividades dos serviços gerais de saúde, reconhecendo as especificidades locais de cada situação a ser enfrentada.

Tabela 1 - Características morfológicas das Formas Eritrocíticas das Diferentes Espécies Causadoras de Malária Humana.

Características	Espécie de Plasmodio			
	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>
Formas encontradas no sangue periférico	Trofozoitos jovens, gametócitos	Trofozoitos jovens, trofozoitos maduros, esquizontes e gametócitos	Trofozoitos jovens, trofozoitos maduros, esquizontes e gametócitos	Trofozoitos jovens, trofozoitos maduros, esquizontes e gametócitos
Aspecto dos eritrócitos infectados	Normal. Granulações de Maurer raras	Aumentado. Granulações de Schüffner frequentes	Normal. Granulações de Ziemann raras	Aumentado e oval. Granulações de Schüffner frequentes
Trofozoito jovem	Pequeno e delicado. Citoplasma delgado e núcleo com cromatina pequena e saliente (forma em anel) ou dupla. Poliparasitismo frequente. Raramente granulações de Maurer	Citoplasma espesso. Núcleo com cromatina única e interna. Poliparasitismo raro	Citoplasma espesso. Núcleo com cromatina média e única. Ocupa 1/3 do volume do eritrócito	Citoplasma espesso. Núcleo com cromatina única e interna
Trofozoito maduro	Raro no sangue periférico. Pequeno e compacto. Citoplasma espesso. Cromatina indistinta	Citoplasma irregular e com aspecto amebóide. Cromatina isolada	Citoplasma compacto, arredondado. Cromatina pouco visível. Disposição em faixa equatorial no eritrócito	Citoplasma irregular e com aspecto amebóide. Cromatina isolada
Esquizonte	Raro no sangue periférico. Geralmente arredondado. Citoplasma pouco deformado. Cromatina separada em grânulos grossos	Forma amebóide. Citoplasma irregular vacuolizado. Cromatina segmentada	Cromatina pouco segmentada. Pouco numeroso no sangue periférico. Posição em banda equatorial	Forma amebóide. Citoplasma irregular vacuolizado. Cromatina segmentada
Número de merozoítas no esquizonte	6 - 32 (média = 22)	12 - 24 (média = 16)	6 - 12 (média = 8) Em forma de roseta	6 - 14 (média = 8)
Macrogametócito	Alongados e curvos, em forma de crescente ou foice, com citoplasma azul intenso e núcleo denso, cercado de pigmento malárico	Citoplasma abundante, contorno arredondado ou oval, núcleo grande, cromatina pouco densa. Ocupa quase todo volume do eritrócito. Citoplasma cora-se fortemente de azul	Semelhante ao do <i>P. vivax</i> , diferindo apenas por seu tamanho menor	Semelhante ao do <i>P. vivax</i> , diferindo apenas por seu tamanho menor
Microgametócito	Mais curto e menos encurvado, com citoplasma fracamente corado, cromatina difusa e pigmento malárico disseminado por todo o citoplasma	Citoplasma azul-pálido e a cromatina azul frouxa	Cromatina única, menos distinta e mais difusa	Cromatina difusa
Pigmento malárico	Negro, grosseiro e evidente	Marron-claro e pouco evidente	Marron-escuro, grosseiro e evidente	Marron-escuro e evidente

Fonte: NEVES, David Pereira. Parasitologia humana. 13 Rio de Janeiro: Atheneu, 2016, 588 p.

Vetores

A malária é transmitida através da picada de fêmeas do mosquito *Anopheles* infectadas com *Plasmodium spp.* Cerca de 430 espécies deste gênero são conhecidas mundialmente, mas apenas 40 delas podem ser vetores das espécies de *Plasmodium* que causam a doença em humanos. A competência vetorial é um conjunto de características fisiológicas e comportamentais específicas que, juntamente com as condições ambientais, permitem a transmissão natural de uma doença.

O risco de transmissão também depende do horário de atividade do vetor. No caso da malária, os vetores são abundantes nos horários crepusculares, ao entardecer e ao amanhecer, mas também podem atuar no período noturno. Este tempo varia dependendo da espécie, região e época do ano. No Brasil, as espécies mais clássicas do ponto de vista epidemiológico são *Anopheles darlingi*, *Anopheles albitalis* lato senso, *Anopheles aquasalis*, *Anopheles cruzii*, *Anopheles bellator*.

Epidemiologia

A malária é considerada um grave problema de saúde pública em todo o mundo e é uma das doenças que têm maior impacto na morbidade e mortalidade nas sociedades das regiões tropicais e subtropicais do mundo, especialmente nos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos. O Brasil é o país com maior número de casos nas Américas, com ocorrência estimada de mais de 300 mil casos por ano. É uma doença de notificação obrigatória e também é conhecida como paludismo, febre terçã (benigna ou maligna), febre quartã, tremedeira ou simplesmente febre.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2021, 247 milhões de casos de malária foram registrados em 84 países onde a malária é endêmica. Em 2020, foram 245 milhões de casos. Grande parte deste crescimento ocorreu em países da região africana. As mortes por malária caíram de 625.000 em 2020 para 619.000 em 2021, mas a maioria delas continua a ter a causa mais comum de infecção por *Plasmodium falciparum*.

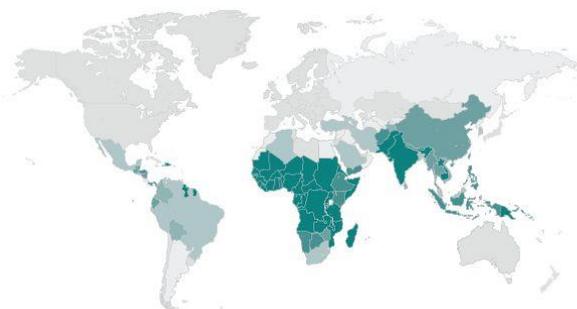
Ocorre principalmente na África, na região amazônica da América do Sul e no Sudeste Asiático, com maior ocorrência no continente africano, mais especificamente ao sul do deserto do Saara.

Imagem 1: Mapa com a porcentagem de populações sob risco de malária no mundo.

% de população sob risco de malária

■ Não endêmica ou nenhuma transmissão atualmente ■ Não aplicável

■ 0 - 20 % ■ 20 - 40 % ■ 40 - 60 % ■ 60 - 80 % ■ 80 - 100 %



Fonte: BRASIL. Dez fatos sobre o combate mundial à malária. BBC, 24 jul. 2015.

No Brasil, a doença incide principalmente nas regiões da Amazônia Legal, incluindo os estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia e Roraima, e o estado do Tocantins. Fora da região amazônica, mais de 80% dos casos registrados são importados de países pertencentes a áreas endêmicas e de outros países amazônicos ou do continente africano. No entanto, a transmissão residual da malária persiste em estados fora da Amazônia, principalmente na região da Mata Atlântica (SP, MG, RJ e ES).

Tabela 2: Tabela governamental do número de casos de malária por ano nos estados brasileiros.

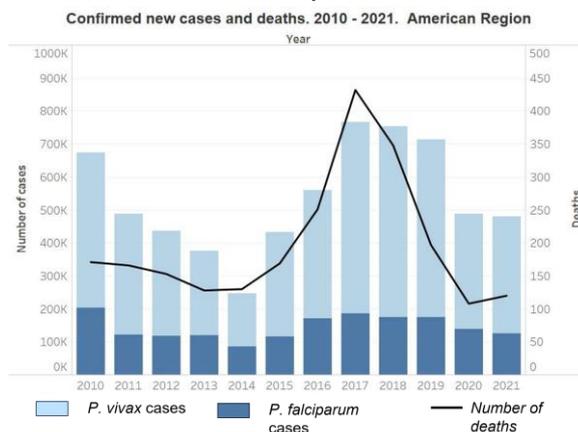
BR Região Infecção..	BR UF Infecção	P. vivax	P. falciparum	Malária mista	P. malariae	P. ovale	Grand Total
	AC	5,331	787	22			6,140
	AM	47,315	7,829	529	37		55,710
	AP	2,541	257	4			2,802
Região Amazônica	MA	71	3	2			76
	MT	1,579	30	10			1,619
	PA	22,019	1,551	204			23,774
	RO	11,888	531	101		1	12,521
	RR	17,845	6,996	1,472	1		26,314
		CE	1				
	DF	1	1				2
	GO	3					3
Região Extra-Amazônica	MG	4					4
	MS	1					1
	PI	4		1			5
	PR	3	1				4
	RJ	3					3
	SP	6				1	7
	SE	1					1
Importado Outro P.	Importado outro país	1,685	477	83	2	7	2,254
Grand Total		110,301	18,463	2,428	40	9	131,241

Fonte: Brasil. Malária - Brasil. CGPNM/DEDT/SVS/MS | Brasília, Distrito Federal. 2023. Online.

Dados do Ministério da Saúde mostram que a incidência de casos de malária caiu entre 2010 e 2016. No entanto, os casos locais aumentaram 52,7% em 2017 em comparação com 2016, atingindo 189.515 casos. Em 2018, diminuiu quase 1%. Desde 2019, foram notificados 153.269 casos locais, uma diminuição de 18,4% ao ano anterior. Em 2020, o país registrou 143.403 casos de malária autóctones, uma diminuição de 6,4% em relação ao ano anterior. Em 2021, foram registrados 139.112 casos, uma diminuição de

quase 3% em relação a 2020. Entre o número total de casos registrados em 2021, a malária por *P. falciparum* e a malária mista representaram 17% da malária nacional, e a malária vivax e outros tipos de malária representaram 83%.

Imagem 2: Gráfico com os casos e óbitos por malária no Brasil ao longo dos anos.



Fonte: Malaria cases 2010-2021. Pan American Health Organization.

A doença continua a ser uma importante causa de morte em muitas partes do mundo. Portanto, as formas graves requerem atuação na unidade de terapia intensiva para prestar atendimento adequado ao paciente. O diagnóstico precoce e o tratamento correto são os meios mais apropriados para reduzir a incidência, gravidade e mortalidade da malária.

Plasmodium

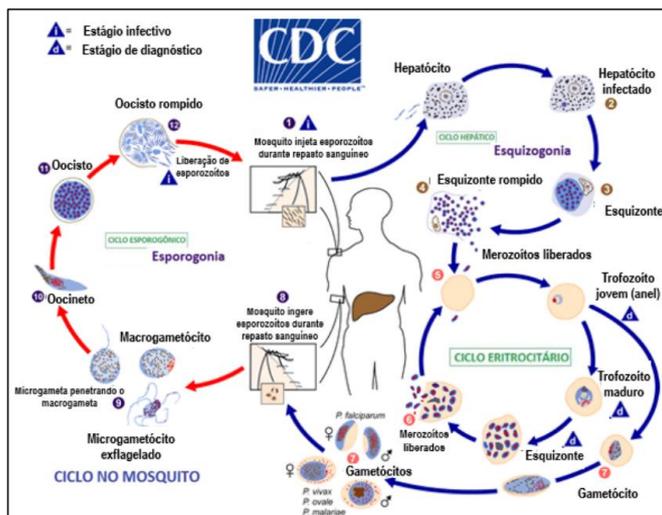
Plasmodium vivax

O hospedeiro principal do parasita é o mosquito *Anopheles* e humanos, possuindo assim um ciclo heteroxênico, caracterizado assim por possuir mais de um hospedeiro. Os mosquitos ingerem os gametócitos de *Plasmodium* durante o repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado infectado e os gametócitos, então, adquirem sua forma infecciosa (esporozoítos) dentro de suas glândulas salivares. A esporogonia no mosquito dura aproximadamente 10 a 20 dias e o mosquito permanece infeccioso por 1 a 2 meses. A fase esquizogonia inicia com a inoculação do parasita no sangue do hospedeiro vertebrado por meio da picada de uma fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*.

Em um curto intervalo de tempo, os esporozoítos invadem as células do fígado e iniciam a esquizogonia, que se divide em duas fases, a fase hepática (esquizogonia pré-eritrocítica) e a fase eritrocítica (esquizogonia eritrocítica). Dentro dos hepatócitos, os trofozoítos iniciam sua divisão intracelular assexuada. Ao fim desta fase, milhares de merozoítos exo-eritrocíticos são liberados de cada hepatócito infectado. O tempo gasto para que seja completada a fase tecidual varia de acordo com a espécie infecciosa: 8 a 25 dias para *P. falciparum*, 8 a 27 dias para *P. vivax*, 9 a 17 dias para *P. ovale*, 15 a 30 dias

para *P. maláriae* e 9 a 12 dias para *P. knowlesi*, o rompimento das hemácias que causam a sintomatologia da doença.

Imagem 3 : Ciclo de reprodução *Plasmodium*.



Fonte: CDC,2018 (adaptado).

No caso de *P. vivax* e *P. ovale*, alguns esporozoítos podem entrar em estágio de dormência, também conhecido como criptobiótico, quando são chamados de hipnozoítos. Eles podem permanecer latentes por meses ou anos e, quando reativados, levam a novas manifestações clínicas denominadas recaídas. Os merozoítos liberados dos hepatócitos adentram nos eritrócitos e dão início à divisão assexuada, desenvolvendo, durante os estágios de aneis, trofozoítos precoces e maduros. Cada esquizonte maduro é composto de milhares de merozoítos eritrocíticos. Esses merozoítos são então liberados pela lise do eritrócito e imediatamente invadem eritrócitos não infectados.

Esse ciclo de invasão-multiplicação-liberação-invasão repete-se continuamente; ele ocorre de forma sincrônica à medida em que os merozoítos são liberados, o que ocorre aproximadamente ao mesmo tempo. Isto resulta em manifestações clínicas características da doença. Uma pequena proporção de merozoítos no eritrócito transforma-se em macro e microgametócitos, e o seu ciclo completo é reiniciado caso outra fêmea do mosquito se alimenta do hospedeiro vertebrado infectado.

Quadro clínico

O período de incubação da malária varia de acordo com a espécie de plasmódio, sendo de 9-14 dias para o *P. falciparum*, 12-17 dias para o *P. vivax*, 18-40 dias para o *P. maláriae* e 16-18 para o *P. ovale*. Uma fase sintomática inicial caracterizada por mal-estar, cefaleia, cansaço e mialgia, geralmente precede a clássica febre da malária. O ataque paroxístico agudo (acesso malárico), coincidente com a ruptura das hemácias ao final da esquizogonia, é geralmente acompanhado de calafrio e sudorese.

Após a fase inicial, a febre assume caráter intermitente relacionado com o tempo de ruptura de uma quantidade suficiente de hemácias contendo esquizontes maduros.

Portanto, a periodicidade dos sintomas está relacionada com o tempo de duração dos ciclos eritrocíticos de cada espécie, sendo o *P. vivax* um ciclo de 48 horas. Em áreas endêmicas, quadros prolongados de infecção podem produzir manifestações crônicas da malária. Um quadro conhecido como *esplenomegalia reativa da malária* pode ocorrer em alguns adolescentes e adultos expostos altamente à transmissão.

Complicações

Embora por muito tempo tenha sido relacionado a doença benigna, o *P. vivax* tem sido cada vez mais relacionado a quadros clínicos graves da doença. Já foram relatados coma, insuficiência renal aguda, edema pulmonar agudo, insuficiência hepática e hemorragias em pacientes infectados, sugerindo novo comportamento de virulência desta espécie nos últimos anos. Alguns sintomas podem preceder as formas clínicas da malária grave e complicada: hipoglicemia, aparecimento de convulsões, vômitos repetidos, hiperpirexia, icterícia e distúrbios de consciência.

Tratamento

O tratamento da malária visa a interrupção da esquizogonia sanguínea, responsável pela patogenia e por manifestações clínicas da infecção. Entretanto, pela diversidade do seu ciclo biológico, é também objetivo proporcionar a erradicação de formas latentes do parasito no ciclo tecidual (hipnozoítos) das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, evitando recaídas tardias. As principais drogas antimaláricas podem ser classificadas pelo seu grupo químico em *arylaminóálcoois* e pelo seu alvo de ação no ciclo biológico do parasito. A decisão de qual tratamento prosseguir deverá ser a partir dos seguintes aspectos: espécie do plasmódio, idade do paciente, história de exposição anterior à infecção, gravidade da doença e possibilidade de gestação

As malárias causadas por *P. vivax* devem ser tratadas com cloroquina. Embora um nível considerado de resistência já tenha sido observado no sudeste asiático, ainda é pouco comum em outras regiões endêmicas. Esta droga é ativa contra as infecções sanguíneas e também contra os gametócitos dessas espécies, entretanto não possui ação contra os hipnozoítos. Em geral, a cloroquina é de baixa toxicidade e é bem tolerada pelos pacientes e inócua quando utilizada na gravidez. Para se conseguir a cura radical é necessário a utilização da primaquina, para atuar sob os hipnozoítos. A primaquina é ativa contra os gametócitos de todas as espécies de plasmódios humanos. Dessa forma, seu uso contribui para bloquear a contaminação do vetor, além disso, outra capacidade desta droga é a de destruir os esporozoítos antes de sua interiorização nos hepatócitos.

Tratamento de infecções mistas: em casos de evolução grave de uma contaminação por *P. vivax* mesmo com o tratamento pode indicar uma infecção mista com *P. falciparum*. Neste caso, o tratamento deve incluir um esquizontídeo sanguíneo eficaz para o *P. falciparum*, associado à primaquina, visando a eliminação dos hipnozoítos.

Plasmodium falciparum

Ciclo de reprodução

O ciclo reprodutivo da malária inicia-se com a ingestão de gametócitos de Plasmodium por mosquitos do gênero Anopheles provenientes de um hospedeiro vertebrado infectado, que adquirem a forma infecciosa (esporozoítos) nas glândulas salivares do hospedeiro invertebrado. A esporogonia do mosquito dura cerca de 10 a 20 dias e pode promover infecção por 1 a 2 meses. A fase esquizogônica começa com uma picada de uma fêmea do mosquito, que inocula o parasita na corrente sanguínea do vertebrado hospedeiro. Alguns esporozoítos são destruídos pelas células do sistema fagocítico mononuclear, enquanto outros invadem os hepatócitos, onde inicialmente se dividem em dois estágios, o hepático (pré-eritrocítico) e o eritrocítico. Nos hepatócitos, os esquizontes iniciam uma divisão intracelular assexuada, formando milhares de merozoítos exo-eritrocíticos que são liberados de cada hepatócito infectado.

O tempo gasto para a fase tecidual varia de acordo com a espécie infecciosa: 8 a 25 dias para *P. falciparum*, 8 a 27 dias para *P. vivax*, 9 a 17 dias para *P. ovale*, 15 a 30 dias para *P. maláriae* e 9 a 12 dias para *P. knowlesi*. Os merozoítos liberados entram nos eritrócitos e uma vez nestes, os protozoários se tornarão trofozoítas, os quais crescem e sofrem divisão nuclear, passando a esquizontes sanguíneos que, após divisão (esquizogonia), originarão novos merozoítas, em número de 8 a 32, dependendo da espécie. A periodicidade da esquizogonia sanguínea é variável, de acordo com a espécie - 36 a 48 horas no caso de *P. falciparum*.

Com a ruptura das células infectadas, os merozoítos liberados recomeçam o ciclo, gerando febres. Este ciclo invasão-multiplicação-liberação-invasão se repete à medida que os merozoítos são liberados, ocorrendo aproximadamente ao mesmo tempo. Uma pequena proporção de merozoítos nos eritrócitos transforma-se em gametócitos macro e microscópicos, e seu ciclo completo recomeça se outra fêmea do mosquito picar um hospedeiro vertebrado infectado. A malária não pode ser transmitida de pessoa para pessoa, no entanto, a transmissão pode ocorrer através de formas mais raras, como transfusão de sangue, partilha de agulhas contaminadas ou transmissão congênita.

Quadro clínico

As manifestações clínicas e alterações biológicas são muito diferentes na malária grave, apresentando distúrbios em diferentes órgãos e sistemas orgânicos.

As principais alterações clínicas na malária grave incluem:

- a) Danos no sistema nervoso central (malária cerebral)

A malária cerebral é uma manifestação clínica relativamente comum, com frequência que varia de 0,01% a 16%, e merece atenção por ser a principal causa de morte em

pacientes. A mortalidade dessa complicação varia de 10% a 50%. Seu quadro clínico é caracterizado por agravamento de dores de cabeça, alterações comportamentais, desorientação, coma ou convulsões em pessoas infectadas por *P. falciparum* sem outra causa de encefalopatia ou causa para alterações neurológicas. Ao exame neurológico podem ser observados hiperreflexia e sinais bilaterais de Babinski, além de alterações devido ao aumento da pressão intracraniana, principalmente em crianças.

b) Anemia grave

A anemia grave é uma manifestação comum e precoce da malária, ocorrendo devido à destruição ou sequestro de glóbulos vermelhos, alteração da eritropoiese e perda de sangue devido a uma possível coagulopatia. Esta clínica é definida por hematócrito abaixo de 15% ou concentração de hemoglobina abaixo de 5 g/dl nas regiões africanas e no Brasil pela diminuição da hemoglobina ou hematócrito abaixo da faixa esperada para idade e sexo. Quanto à gravidade da doença, a anemia grave pode ser agravada caso a doença esteja associada a infecções virais, bacterianas e parasitárias, além de alterações genéticas, como hemocromatose, deficiências nutricionais e presença de polimorfismos TLR.4.

c) Insuficiência renal aguda

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum e grave da malária por *P. falciparum* em crianças e adultos não vacinados. O diagnóstico de LRA pode ser feito pela excreção urinária inferior a 400 ml/24 horas (oligúria) e pelo aumento da uréia e da creatinina séricas.

A fisiopatologia dessa complicação pode ser explicada pelos efeitos das hemácias infectadas nos eventos micro circulatórios, hemodinâmicos e imunológicos, além de aumentos na creatinina e ureia séricas e alterações na alteração metabólica. Nesse sentido, a adesão celular, os fenômenos micro embólicos na microcirculação, a liberação maciça de citocinas vasoativas, a redução do volume sanguíneo, a redução da viscosidade sanguínea e a redução da deformabilidade dos eritrócitos promovem redução do fluxo sanguíneo para os rins, causando isquemia renal.

d) Disfunção pulmonar

Esta complicação ocorre em 3 a 10% das infecções causadas por *P. falciparum* e pode atingir uma taxa de mortalidade de cerca de 70%. Deve-se atentar para os primeiros sinais de seu desenvolvimento, como aumento da frequência respiratória e as alterações nas radiografias. Estudos *post-mortem* realizados em pacientes que morreram por malária por *P. falciparum* demonstraram um papel central do dano endotelial na insuficiência respiratória, devido à presença de edema citoplasmático de células endoteliais e edema intersticial pulmonar com células sanguíneas.

e) Hipotensão e choque

O choque em pacientes com infecção por *Plasmodium* é definido como síndrome da malária algica, na qual a coagulação intravascular disseminada ou a ruptura de um hematoma subcapsular causa insuficiência adrenal aguda, insuficiência miocárdica, edema pulmonar agudo e sangramento maciço. Esta é uma complicação rara que tende a ocorrer devido a infecção bacteriana concomitante, desidratação ou deficiência de glicocorticoide devido à insuficiência adrenal aguda.

f) Coagulação intravascular disseminada

A infecção por *P. falciparum* promove um estado coagulativo caracterizado por trombocitopenia e ativação da cascata de coagulação e do sistema fibrinolítico, favorecendo a formação de eventos hemorrágicos.

g) Hipoglicemia

A hipoglicemia é comum em pacientes com malária grave e pode causar convulsões e coma. Sua fisiopatologia está associada à hiperinsulinemia devido à estimulação das células pancreáticas por fatores derivados do *Plasmodium*. Suas manifestações podem ser facilmente confundidas com outras causas, dificultando a detecção, e há casos em que o único sinal observável pode ser um estado de consciência prejudicado.

h) Acidose metabólica (láctica)

Na malária grave, a acidose metabólica é devido ao aumento do metabolismo anaeróbico da glicose, que pode ser promovido por uma série de fatores, como hipóxia tecidual associada à anemia, aumento da atividade muscular durante convulsões, aumento das necessidades nutricionais pelos glóbulos vermelhos parasitados, inibição da oxidação da glicose nas mitocôndrias e redução da depuração hepática do lactato devido à diminuição do fluxo sanguíneo para o fígado. A compensação da acidose metabólica pode ser observada por uma resposta respiratória com hiperventilação do tipo Kussmaul, para produzir alcalose respiratória.

i) Disfunção hepática

A malária grave pode causar alterações hepáticas, como icterícia, devido ao aumento da bilirrubina direta, hepatomegalia, aumento dos níveis séricos de aminotransferase e, em alguns casos, até insuficiência hepática aguda. Os achados patológicos encontrados foram proliferação de células reticuloendoteliais, obstrução, presença de infiltrados periportais, infiltração e dilatação sinusoidal e colestase.

Classificação de gravidade

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a malária como “grave” ou “não complicada”. A distinção entre as duas classificações pode ser feita pela presença de um dos seguintes critérios que garantem a gravidade da doença.

Tabela 3: Tabela dos indicadores e critérios de gravidade na malária.

Manifestação	Características
Critérios iniciais da Organização Mundial da Saúde de 1990 (WHO, 1990)	
Malária cerebral	Coma não atribuído a outras causas, com Glasgow ≤ 9
Anemia grave	Hemoglobina < 7 g/dl ou hematócrito $< 20\%$ na presença de parasitemia $> 10.000/\mu\text{l}$
Insuficiência renal aguda	Diurese $< 400\text{ml}/24$ horas em adultos ($< 12\text{ml}/\text{kg}/24$ horas em crianças) e creatinina sérica $> 3,0$ mg/dl
Edema pulmonar	Alterações radiográficas e hipoxemia severa
Hipoglicemia grave	Glicemia < 40 mg/dl
Choque	Pressão arterial sistólica $< 70\text{mmHg}$ em pacientes com idade superior a 5 anos ($< 50\text{mmHg}$ em crianças)
Sangramento anormal e/ou coagulação intravascular disseminada	Sangramento espontâneo nasal, trato gastrointestinal ou evidência laboratorial de coagulação intravascular disseminada
Convulsões generalizadas repetidas	≥ 3 episódios observados em 24 horas
Acidose metabólica	pH arterial $< 7,25$ ou $\text{HCO}_3^- < 15\text{mmol/l}$
Hemoglobinúria macroscópica	Hemólise não secundária a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
Critérios adicionais publicados em 2000 (WHO, 2000)	
Comprometimento do estado de consciência	Alteração de nível de consciência
Prostração ou fraqueza	
Hiperparasitemia	$> 5\%$ dos eritrócitos parasitados ou > 250.000 parasitas/ μl em indivíduos não imunes
Hiperpirexia	Temperatura corporal $> 40^\circ\text{C}$
Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina total $> 2,5\text{mg/dl}$

Fonte: GOMES, A. P. et al. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. Revista brasileira de terapia intensiva. 2011.

Além destes critérios de classificação, em geral, para efeitos de tratamento e monitorização dos pacientes, todas as malárias por *Plasmodium falciparum* podem ser consideradas graves mesmo que não cumpram os critérios clássicos de gravidade aprovados pela OMS.

Ademais, deve ser enfatizado que a gravidade da malária depende da relação entre o hospedeiro e o microrganismo. Nesse sentido, diferentes casos clínicos podem ser observados devido à presença de fatores como a integridade do sistema imunológico do paciente, a espécie infectante da doença e a densidade parasitária dos protozoários.

Tratamento

A escolha da melhor forma de tratar cada paciente com malária deve ser precedida de uma análise de aspectos como a espécie específica de *Plasmodium* infectante, a idade do paciente e a presença ou ausência de história de exposição à infecção, a presença de doenças ou condições associadas e gravidade da doença. Esta análise preliminar ajuda a identificar a necessidade de intervenções especiais ou cuidados diferenciados para grupos com fatores de risco mais elevados.

A malária grave por *P. falciparum* fora de áreas endêmicas é uma emergência médica que, devido à gravidade das manifestações clínicas, requer internação para cuidados intensivos. Assim, o Ministério da Saúde está atualmente a fornecer medicamentos anti-malária gratuitos em todo o país.

Ao admitir um paciente na UTI, é necessário inicialmente analisar e garantir que as vias aéreas estejam pérvias, bem como os parâmetros respiratórios e cardiovasculares

normais. Para poder administrar medicamentos é necessário medir o peso do paciente. Também deve ser obtido acesso intravenoso, além de obtenção de amostra de sangue para realização de exames laboratoriais, como glicemia, hemograma completo, contagem de parasitas, gasometria arterial, outros parâmetros de função renal e hepática. Uma avaliação neurológica detalhada deve ser realizada por meio da Escala de Coma de Glasgow para procurar possíveis alterações, principalmente no estado de consciência.

Devido à gravidade da malária, a primeira linha de tratamento deve centrar-se no controlo da infecção parasitária, através de esquizonticidas de ação rápida, como o Artesunato e o Arteméter, derivados da artemisinina. Ressalta-se que a administração oral de medicamentos como Mefloquina, Cloroquina e Halofantrina deve ser evitada, pois o tratamento medicamentoso deve ser administrado por via intravenosa para atingir concentrações séricas mais rápidas.

O Artesunato é um medicamento administrado por via intravenosa, intramuscular e retal, enquanto o Arteméter é administrado apenas por via intramuscular e ambos são bem tolerados pelos pacientes, causando poucos efeitos colaterais como diarreia, dor abdominal e náuseas. Portanto, devido ao seu rápido efeito esquizonticida, são especialmente indicados no tratamento da malária cerebral devido à velocidade com que os parasitas são reduzidos.

Outra droga que atua como esquizonticida eritrocítico de ação rápida é o Quinino, que pode ser usado tanto em *P. vivax* quanto em *P. ovale* e *P. malariae*. Porém, não atua sobre esquizontes tissular ou gametócito de *P. falciparum* e apresenta alguns efeitos colaterais como perda auditiva transitória, tremor, distúrbios visuais, dor epigástrica, náuseas, vômitos e hipoglicemia em altas doses. Também é rapidamente absorvido por via oral ou intravenosa e tem meia-vida de aproximadamente 12 horas, concentrando-se em todos os fluidos e tecidos corporais, inclusive no interior dos glóbulos vermelhos. Caso opte pela administração por via intravenosa, esta deve ser feita de forma lenta e diluída devido ao risco de trombose, pressão arterial baixa sistêmica e alterações na frequência cardíaca. Atualmente é recomendado em combinação com Clindamicina, conforme mostrado na imagem 4.

Tabela 4: Esquema do tratamento de malária grave e complicada causada pelo *Plasmodium falciparum*.

<p>Artesunato: dose de ataque de 2,4mg/kg por via endovenosa, seguida de 1,2mg/kg administrados após 12 e 24 horas da dose inicial. Em seguida, manter uma dose diária de 1,2mg/kg por 6 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, as doses diárias podem ser administradas em comprimidos.</p>	+	<p>Clindamicina: 20mg/kg/dia, endovenosa, diluída em solução glicosada a 5% (1,5ml/kg), infundida gota a gota em 1 hora, durante 7 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, as doses diárias podem ser administradas em comprimidos.</p>
<p>Não indicado para gestantes no 1º trimestre</p>		
<p>Ou</p>		
<p>Artemether: dose de ataque de 3,2mg/kg por via intramuscular. Após 24 horas, aplicar 1,6mg/kg/dia, durante mais 4 dias, totalizando 5 dias de tratamento. Se o paciente estiver em condições de deglutir, as doses diárias podem ser administradas em comprimidos.</p>	+	<p>Clindamicina: 20mg/kg/dia, endovenosa, diluída em solução glicosada a 5% (1,5ml/kg), infundida gota a gota em 1 hora, durante 7 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, as doses diárias podem ser administradas em comprimidos.</p>
<p>Não indicado para gestantes no 1º trimestre</p>		
<p>Ou</p>		
<p>Quinina: dose de ataque de 20mg/kg de dicloridrato de quinina, por via endovenosa, diluída em 10mg/kg de solução glicosada a 5% (máximo de 500ml), por infusão endovenosa durante 4 horas. Após 8 horas do início do tratamento, administrar uma dose de manutenção de quinina de 10mg/kg, diluídos em 10ml de soro glicosado a 5% por kg, por infusão endovenosa, no máximo de 500ml, por 4 horas. Essa dose de manutenção deve ser repetida a cada 8 horas, contadas a partir do início da infusão anterior, até que o paciente possa deglutir; a partir desse momento, deve-se administrar comprimidos de quinina na dose de 10mg/kg de 8/8 horas até completar um tratamento de 7 dias.</p>	+	<p>Clindamicina: 20mg/kg/dia, endovenosa, diluída em solução glicosada a 5% (1,5ml/kg), infundida gota a gota em 1 hora, durante 7 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, as doses diárias podem ser administradas em comprimidos.</p>

Fonte: GOMES, A. P. et al. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. Revista brasileira de terapia intensiva. 2011.

Após o início do tratamento, a avaliação da parasitemia 24 horas é importante para analisar a existência de falhas, principalmente em pacientes com quadros clínicos persistentes, para que possam ser feitas alterações nas medicações ou solicitações de exames investigatórios.

Além dos medicamentos antimaláricos, também devem ser aplicadas medidas gerais de manutenção, conforme imagem 5.

Tabela 5: Medidas gerais de tratamento de manutenção de complicações da malária grave.

Alteração observada	Abordagem
Hipotensão e choque	Reposição volêmica parcimoniosa, pelo risco de SDRA e edema agudo de pulmão, iniciando-se aminas simpaticomiméticas, como dobutamina e/ou noradrenalina, para recuperação dos níveis tensionais. Antibioticoterapia de amplo espectro deve ser cogitada se presença de infecção bacteriana concomitante. ⁽⁶⁰⁾
Insuficiência renal aguda	Tratamento dialítico precoce. A hemodiálise intermitente é melhor que a diálise peritoneal; se esta for a opção escolhida, a forma contínua é superior à intermitente. ⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾ Monitorizar pressão venosa central e pressão arterial média, além de dosagem sérica de uréia e creatinina. ⁽⁷²⁾ Suspensão de drogas nefrotóxicas. ⁽⁷³⁾
Anemia	Observar repercussões hemodinâmicas, perfusão renal, e a real necessidade de hemotransfusão, que deve ser baseada na evidência clínica de risco para oxigenação cerebral, devido à possibilidade de aumento da parasitemia após a transfusão ⁽⁷⁾ . Se houver a necessidade de administração de concentrado de hemácias, o volume total das bolsas deve entrar no cálculo do balanço hídrico. ⁽¹⁾
Hipoglicemia	Controle glicêmico rigoroso e glicose regular a 50% em bolus quando necessário, devendo-se preferir a infusão contínua de soro glicosado 10%. ⁽¹⁾
Coagulação intravascular disseminada	Reposição de plasma fresco e fatores de coagulação. ⁽²³⁾
Insuficiência respiratória	Intubação orotraqueal e, se necessário, ventilação mecânica. ⁽⁷¹⁾ Utilização de ventilação protetora através de "high-frequency oscillatory ventilation" como alternativa em paciente com síndrome da angústia respiratória relacionada à malária teve bons resultados, com baixos volumes correntes e pressão positiva expiratória final (PEEP) de cmH ₂ O. ⁽⁷⁴⁾ A utilização de ventilação mecânica não invasiva foi utilizada com sucesso em casos de malária por <i>P. vivax</i> e angústia respiratória. ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾

Fonte: GOMES, A. P. et al. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. Revista brasileira de terapia intensiva. 2011.

Plasmodium malariae

O *P. malariae* foi descrito como doença infecciosa há aproximadamente 135 anos, por Golgi. Nesse sentido, é considerada uma doença de grave problema para saúde pública pelo seu impacto na morbidade e mortalidade das populações, principalmente, situadas em regiões tropicais e subtropicais.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), foram relatados 241 milhões de casos, além de 627 mil mortes por malária no ano de 2020. Diante disso, a infecção causada especificamente ou em associação com o *P. malariae*, foi relatado casos com predomínio em vários continentes como a toda a África, especialmente a região da África subsaariana, Ásia, Américas e Oceania. Segundo dados do Ministério da Saúde, em 2020, 143.403 casos de malária foram registrados no país, com predomínio da espécie *P. vivax* em quase 85% dos casos e em 15% aproximadamente de outras espécies, incluindo, raramente, os casos *P. malariae*.

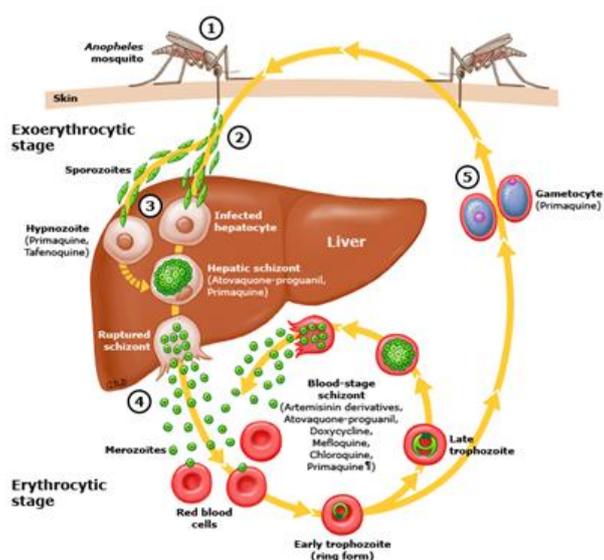
As poucas notificações para essa espécie podem estar relacionadas com a dificuldade dos métodos de diagnóstico em identificar diferenças entre as espécies, em especial *Plasmodium vivax* e *P. malariae*, uma vez que, pela gota espessa usada no diagnóstico dessa doença, essa diferenciação é extremamente difícil. Além disso, possui

um período de incubação médio de 18 dias e podem cursar como doença leve ou assintomática, podendo persistir por meses a anos, dificultando sua identificação.

Dentre os possíveis vetores, as fêmeas do gênero *Anopheles* spp. ganham destaque, embora existam outros difíceis mecanismos de transmissão, como transfusão sanguínea, compartilhamento de agulhas/seringas contaminadas, órgãos e congênitas. O ciclo de reprodução pode ser ilustrado pela figura abaixo: Na fase 1 temos o mosquito *Anopheles* que está infectado pelo *P. malariae*, que ao picar o ser humano, libera células alongadas chamadas de esporozoítos na corrente sanguínea (2). Ao caírem na corrente sanguínea, tais células chegarão até o fígado e se alojaram nos hepatócitos para se multiplicarem, formando esquizontes, que são provenientes do ciclo reprodutivo dos esporozoítos.

A fase 3, estará presente apenas nas espécies de *P. vivax* e *ovale*. Os esquizontes formados se rompem, retornam a corrente sanguínea na forma de merozoítos, que invadem células vermelhas do organismo humano (4). Após essa etapa, os merozoítos desenvolvem-se dentro da célula vermelha e, amadurecem em trofozoítas e esquizontes multinucleados, enquanto outros se diferenciam em gametócitos (5) sendo ingeridas por outra picada do mosquito *Anopheles*, completando seu ciclo reprodutivo e de transmissão.

Imagem 4: Ciclo de vida Plasmodium.



Fonte: UpToDate

Quadro clínico

O quadro clínico da malária pelo *P. malariae*, como citado anteriormente, pode cursar como doença leve e assintomática. No entanto, pode causar sintomas inespecíficos de febre, tremores, sudorese, cefaleia. Além disso, foi descrito graves sintomas como

insuficiência renal aguda, síndrome nefrótica em crianças, trombocitopenia grave, anemia, esplenomegalia e insuficiência hepática.

Classificação de Gravidade

A classificação de gravidade da doença depende de alguns fatores, como a vulnerabilidade do hospedeiro de contrair a doença além do seu status imunológico e a espécie infectante. Por isso, pacientes imunocomprometidos, crianças menores e gestantes estão mais suscetíveis a manifestações graves da doença. A mortalidade associada a essa espécie varia em torno de 0,2 a 2,4%. Considera malária grave, pacientes que desenvolvem disfunções e complicações severas da doença, que pode variar, segundo o quadro a seguir:

Tabela 6: Indicadores de malária grave e de pior prognóstico.

Manifestação	Características
Critérios iniciais da Organização Mundial da Saúde de 1990 (WHO, 1990)	
Malária cerebral	Coma não atribuído a outras causas, com Glasgow ≤ 9
Anemia grave	Hemoglobina < 7 g/dl ou hematócrito $< 20\%$ na presença de parasitemia $> 10.000/\mu\text{l}$
Insuficiência renal aguda	Diurese $< 400\text{ml}/24$ horas em adultos ($< 12\text{ml}/\text{kg}/24$ horas em crianças) e creatinina sérica $> 3,0$ mg/dl
Edema pulmonar	Alterações radiográficas e hipoxemia severa
Hipoglicemia grave	Glicemia < 40 mg/dl
Choque	Pressão arterial sistólica $< 70\text{mmHg}$ em pacientes com idade superior a 5 anos ($< 50\text{mmHg}$ em crianças)
Sangramento anormal e/ou coagulação intravascular disseminada	Sangramento espontâneo nasal, trato gastrointestinal ou evidência laboratorial de coagulação intravascular disseminada
Convulsões generalizadas repetidas	≥ 3 episódios observados em 24 horas
Acidose metabólica	pH arterial $< 7,25$ ou $\text{HCO}_3^- < 15\text{mmol/l}$
Hemoglobinúria macroscópica	Hemólise não secundária a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
Critérios adicionais publicados em 2000 (WHO, 2000)	
Comprometimento do estado de consciência	Alteração de nível de consciência
Prostração ou fraqueza	
Hiperparasitemia	$> 5\%$ dos eritrócitos parasitados ou > 250.000 parasitas/ μl em indivíduos não imunes
Hiperpirexia	Temperatura corporal $> 40^\circ\text{C}$
Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina total $> 2.5\text{mg/dl}$

Fonte: PRICE, Ric; COMMONS, Robert J. Non-falciparum malaria: *P. vivax*, *P. ovale*, and *P. malariae*.

Tratamento

O tratamento do *P. malariae* tem boa resposta quando esse é sensível a medicação. Em relação às propostas terapêuticas, há algumas medicações bastante usadas como a cloroquina, associada ou não a primaquina/artemisinina, onde há diferentes associações quando a resistência do plasmodium, infecções mistas ou recorrências. Além disso, deve-se ter alguns cuidados quando uso de primaquina, principalmente em pacientes com deficiência de G6PD, devido ter em sua composição 8-aminoquinolina, que podem induzir hemólise aguda nesses indivíduos. Nos casos de malária grave, pode-se associar outras medicações, como a Doxiciclina, porém, deve-se avaliar características do paciente e da infecção, bem como quais complicações e manifestações graves para dar o suporte adequado.

Plasmodium ovale

Plasmodium ovale é uma das espécies pertencentes ao gênero Plasmodium e um dos agentes responsáveis pela infecção por Malária não falciparum, ou seja, a Malária causada por uma espécie diferente da *P. falciparum*. Outras espécies também causadoras da doença são *P. vivax*, *P. malariae* em humanos e *P. knowlesi* em primatas.

A malária é uma infecção protozoária transmitida pela picada de mosquitos fêmeas do gênero Anopheles infectadas previamente por uma das espécies descritas, sendo a *Anopheles darlingi* a espécie mais importante na transmissão no Brasil. Seus criadouros incluem coleções de água limpa, quente, sombreadas e de baixo fluxo, exatamente como se encontram na Amazônia brasileira, o que faz do país um local adequado para o ciclo biológico do Plasmodium. É a causa mais importante de doenças parasitárias humanas, tendo transmissão ativa em em 107 países, acometendo mais de 3 milhões de pessoas e causando 1 a 3 milhões de mortes todos os anos.

A malária por *P. ovale* especificamente, é endêmica na África Ocidental tropical mas incomum fora dessa região, sendo responsável por menos de 1% dos casos da infecção. A espécie já foi vista nas Filipinas, Indonésia e Papua Nova Guiné, porém, raramente está presente nestas áreas. No Brasil, nunca houve registros de transmissão pela *P. ovale*. O *Plasmodium ovale* precisa do hospedeiro humano e do mosquito vetor para se desenvolver e assim, fazer a infecção. Os parasitos são inoculados na pele humana na forma de esporozoítos através da picada dos mosquitos infectados. Rapidamente, estas formas invadem os hepatócitos e ali amadurecem e se multiplicam por cerca de 9 dias, dando origem aos merozoítos.

Com a proliferação, a célula hepática acaba por se romper e os merozoítos caem na corrente sanguínea, chegando às hemácias e dando início a uma fase chamada esquizogonia sanguínea. É durante essa fase que surgem as primeiras manifestações da malária. Alguns merozoítos se diferenciam em gametócitos masculinos ou femininos, os reais responsáveis por transmitir a infecção. O mosquito Anopheles durante a ingestão de sangue pela picada, ingere essas formas sexuadas, que vão se alojar em seu intestino médio e formar um zigoto, que ao amadurecer libera novos esporozoítos. Estes então, mudam-se para as glândulas salivares do Anopheles até serem inoculados no hospedeiro humano na próxima picada e por fim, reiniciarem o ciclo.

Quadro Clínico

Os sintomas iniciais da doença são inespecíficos, o que muitas vezes, pode dificultar o diagnóstico precoce. Comumente, os pacientes se queixam de dor de cabeça, febre, mal estar acompanhado de náuseas e vômitos, dores musculares, fadiga, sudorese, tosse, anorexia, dor abdominal, diarreia, artralgia e hipotensão ortostática. Uma anamnese bem colhida é de extrema importância pois o que vai sugerir a infecção malárica é a condição de febre superior ou igual a 37,5° C em um contexto epidemiológico relevante, por isso, deve-se perguntar por local de residência ou viagens recentes a alguma área endêmica.

Instabilidade hemodinâmica, edema pulmonar, hemólise, anemia grave, coagulopatia, hipoglicemia, acidose metabólica, insuficiência renal, disfunção hepática, alteração do estado mental, déficits neurológicos focais e convulsões, são todas manifestações que sugerem o estágio de malária severa e complicada.

Ao exame físico, podem ser constatados os achados de palidez cutânea, petéquias, icterícia, hepatomegalia e esplenomegalia. Sendo feitas avaliações laboratoriais, serão vistas parasitemia maior ou igual a 4% a 10%, anemia, trombocitopenia, coagulopatia, transaminases elevadas, creatinina elevada, acidose e hipoglicemia. Em relação a *P. ovale*, relatos de malária grave são raros, mas quando presente está associada a ruptura esplênica, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada.

O diagnóstico é dado laboratorialmente. O padrão ouro é a pesquisa direta dos parasitos em amostra sanguínea pelo método de microscopia da gota espessa de sangue, colhida por punção digital e corada pelo método de Walker. Esse exame permite ainda, a diferenciação entre as espécies do Plasmodium e determinação do estágio da doença. Aumento significativo das células sanguíneas é um dos achados, pois as células contendo os merozoítos ficam mais alargadas, adquirindo uma forma elíptica. O achado mais característico da *P. ovale* é um pontilhado que aparece precocemente nas células infectadas e é muito mais frequente na infecção por essa espécie do que em células infectadas por outras espécies do Plasmodium.

Tratamento

Os esporozoítos do *P. ovale* podem permanecer latentes no fígado humano por muito tempo, até se reativarem e causarem uma reinfecção semanas, meses ou anos após a primeira. Por isso, o objetivo do tratamento antimalárico é fazer uma cura radical, eliminando tanto a infecção sanguínea como a infecção hepática, prevenindo portanto, uma futura reinfecção. Para infecção não complicada por *P. ovale* sensível à cloroquina, adultos e crianças devem ser tratados com terapia combinada com artemisina (ACT) ou cloroquina. Já para as infecções não complicadas por *P. ovale* resistente à cloroquina, o tratamento é feito somente com ACT. Para prevenir reinfecções, deve-se extinguir a infecção no fígado e para isso, é feito um tratamento de 14 dias com primaquina.

Mulheres grávidas, bebês com menos de 6 meses, mulheres em amamentação e pessoas com deficiência de G6PD são uma exceção e devem ser tratados com primaquina 0,75 mg base/kg pc, uma vez por semana durante 8 semanas, com supervisão médica rigorosa para possíveis efeitos hematológicos adversos induzidos pelo medicamento. É importante ressaltar que a primaquina é contraindicada para mulheres grávidas ou em amamentação, por isso, para esses casos a quimioprofilaxia para reinfecção é feita semanalmente com cloroquina até a conclusão do parto para depois, com base no status da G6PD, iniciar a administração de primaquina. Para malária grave, a primeira linha de tratamento é o artesunato intravenoso ou intramuscular administrado durante 24 horas no mínimo e então iniciar a medicação oral quando o paciente tolerá-la. Depois que esses dois passos forem concluídos, completar o tratamento com 3 dias de ACT.

Plasmodium knowlesi

Plasmodium knowlesi é uma das espécies do Plasmodium responsáveis pela infecção da malária e uma das mais recentes a ser descoberta. Seus primeiros focos infecciosos foram identificados nos estados de Sarawak e Sabah, no Bornéu Malaio, e na região de Pahang, na Malásias Peninsular. A infecção por essa espécie é preocupante pois sua clínica e evolução são mais agressivas do que as causadas pelas outras espécies do Plasmodium. Seu principal vetor é o mosquito *Anopheles latens* que parasita tanto macacos quanto humanos. A possibilidade de infecção em humanos e a evolução agressiva representam um assunto preocupante para a saúde pública, por isso, a necessidade de um reconhecimento precoce dos sinais e sintomas para possibilitar um tratamento eficaz.

No ano de 1965, na Malásia, foi registrado o primeiro caso de infecção malárica por *P. plasmodium* em um homem caucasiano. Foi então mostrado que este parasita podia ser facilmente transmitido ao homem através da inoculação sanguínea por um mosquito infectado. A maior preocupação quanto a essa espécie reside no fato de que seu ciclo de replicação e proliferação é muito mais rápido do que o ciclo das outras espécies conhecidas, enquanto a *P. malariae* se replica a cada três dias, a *P. knowlesi* se replica diariamente, isso faz com que sua carga parasitária na corrente sanguínea seja muito maior, o que na ausência de um tratamento adequado, pode representar um risco de vida. Até então, o tratamento é o mesmo que o definido para a *P. ovale*, *P. vivax* e *P. malariae*.

Diagnóstico

Os métodos diagnósticos disponíveis, no Brasil, em geral são aplicados quando indivíduos foram expostos a áreas endêmicas, como a região Amazônica e passou a apresentar sintomas como febre. Além disso, concomitante a eles, é importante avaliar perfil sanguíneo do paciente com hemograma, perfil hepático, coagulação, renal e culturas quando suspeita de infecção. O método adotado no Brasil é o da Gota Espessa, devido sua fácil aplicabilidade e disponibilidade, onde visualiza-se por microscopia o parasito pela microscopia óptica. Cada parasita, apresenta características diferentes durante a microscopia e sua evolução dos plasmódios, a citar:

P. falciparum: Trofozoíta jovem em forma de pequeno anel formando vírgulas e o maduro raramente aparece; esquizonte redondo e variado de tamanho, podendo apresentar 8-40 merozoítos. Os parasitas invadem hemácias jovens, maduras e velhas, além de termos gametócitos típico dessa doença, com característica semelhante a uma “banana” ou forma de “salsicha”. São encontramos gametócitos e trofozoítas, exceto na malária grave que pode estar presente em todas formas evolutivas.

P. vivax: trofozoíta jovem, anéis pequenos, ausência de pigmento malárico. Trofozoíta maduro é grande, ameboide com grânulos finos de pigmento malárico escuro no citoplasma. O esquizonte é grande, redondo e com menos de 12 núcleos, entre outras

características específicas. O gametócito é redondo ou oval, com única massa de cromatina triangular ou redonda. As hemácias são jovens em forma de reticulócitos e na lâmina com *P. vivax* são encontradas formas irregulares, esquizontes e gametócitos, ou seja, toda forma evolutiva da espécie.

P. malariae tem seu trofozoíto pequeno, redondo e compacto, com anéis de forma regular e pigmento malárico evidente. Seu esquizonte apresenta 8 núcleos sendo jovem e maduro chega a 12 merozoítos. O gametócitos de forma compacta, regular e bastante pigmento malárico e escuro. No esfregaço delgado apresenta-se trofozoíto maduro como “banda ou faixa” sobre a hemácia.

P. knowlesi: assemelha-se morfológicamente ao *P. malariae* por microscopia.

P. ovale: trofozoíto assemelha-se morfológicamente ao *P. vivax* ou *P. malariae*.

Além disso, há métodos de avaliação do grau da parasitemia, que usa do método tradicional de avaliação semiquantitativa e da estimativa a partir disso, do número de parasitas, ajudando a avaliar e orientar condutas.

Tabela 8: Método de avaliação do grau da parasitemia.

Parasitas contados	Número de campos microscópicos	Cruzes
40 a 60	100	+/2
1	1	+
2 – 20	1	++
21 – 200	1	+++
+ 200	1	++++

Tabela 7: Método de avaliação do grau da parasitemia. Fonte: Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária

Parasitas por campo	Cruzes	Parasitas p/ mm ³
40 a 60/100	+/2	200 - 300
1	+	301 - 500
2 – 20	++	501 – 10.000
21 – 200	+++	10.001 - 100.000
+ 200	++++	100.000 ou mais

Fonte: Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária

Os testes rápidos são outra forma de diagnóstico. Tem sua sensibilidade em 95% quando a parasitemia é superior a 100 parasitos/µl. Consistem na detecção de antigênicos do plasmódio. É uma alternativa na ausência do exame da Gota Espessa, porém, não podem ser utilizados como controle de cura pela persistência de partes do parasito, que

podem gerar resultados falso positivos após o tratamento. Segundo o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária, utiliza-se nestes testes componentes específicos para detecção de *P. falciparum* e *P. vivax*.

Testes moleculares como o PCR tem altos custos e necessita de mão de obra especializada para seu uso, sendo pouco utilizada, embora tenha capacidade de detectar cargas baixas do parasita e de *P. malariae*.

Antígenos Duffy

O sistema de grupo sanguíneo Duffy é composto por antígenos glicoprotéicos complexos e altamente imunogênicos encontrados na superfície dos glóbulos vermelhos (RBC), células endoteliais da vasculatura, células epiteliais alveolares, túbulos coletores do rim e na superfície das células de Purkinje no cérebro.

Os antígenos Duffy atuam como receptores para quimiocinas e atraem células do sistema imunológico. Os antígenos Duffy também atuam como receptores para as espécies de *Plasmodium* responsáveis pela malária. Os anticorpos contra os antígenos do grupo sanguíneo Duffy estão implicados nas reações hemolíticas transfusionais (HTR) e na doença hemolítica do feto e do recém-nascido (HDFN).

O sistema de imunidade inata está relacionado a estes receptores, uma vez que fatores do hospedeiro, geneticamente determinados, podem influenciar a sua suscetibilidade à malária. Algumas populações africanas não apresentam o antígeno de grupo sanguíneo Duffy são resistentes à infecção pelo *P. vivax*, o que explica a raridade deste tipo de malária em certas regiões da África.

a) Formas infectantes do *plasmodium*:

Os plasmódios variam individualmente em tamanho, forma e aparência, de acordo com seu estágio de desenvolvimento. As formas evolutivas extracelulares, capazes de invadir as células hospedeiras (esporozoítos, merozoítos, oocinetos), possuem um complexo apical formado por organelas conhecidas como roptrias e micronemas (típicas do filo Apicomplexa), envolvidas no processo de interiorização celular. Já nas formas intracelulares (trofozoítos, esquizontes e gametócitos) este complexo está ausente.

CONCLUSÃO

À medida que mergulhamos nas complexidades da malária ao longo deste capítulo, fica claro que essa doença persistente continua a ser um desafio global. Desde sua história antiga até os avanços científicos mais recentes, a malária é um inimigo formidável que afeta milhões de vidas a cada ano. No entanto, à medida que a pesquisa e a conscientização aumentam, há esperança de que um dia possamos superar essa ameaça. A educação, o investimento em prevenção e tratamento e a colaboração internacional são nossas melhores armas nessa luta contínua contra a malária. Este capítulo nos lembra da

importância de continuarmos trabalhando juntos para erradicar essa doença e melhorar a saúde de comunidades em todo o mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUCK, Emily, FINNIGAN, Nancy A. Malaria. 2023

CHIN, William et al. Experimental mosquito-transmission of Plasmodium knowlesi to man and monkey. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 17, n. 3, p. 355-8, 1968.

COLLINS, William E.; JEFFERY, Geoffrey M. Plasmodium ovale: parasite and disease. **Clinical microbiology reviews**, v. 18, n. 3, p. 570-581, 2005.

DA SAÚDE, M. **Guia prático de tratamento**. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_malaria.pdf>. Acesso em: 20 set. 2023

DAYANANDA, Kiran K.; ACHUR, Rajeshwara N.; GOWDA, D. Channe. Epidemiology, drug resistance, and pathophysiology of Plasmodium vivax malaria. **Journal of vector borne diseases**, v. 55, n. 1, p. 1-8, 2018.

ELIZARDEZ, Yelina Brito. **Caracterização da imunogenicidade de proteínas recombinantes da Proteína de Superfície do Merozoíto 1 de Plasmodium malariae (PmMSP1) em modelo BALB/c**. 2016. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

GILLES, H. M. et al. Possible aetiological role of Plasmodium malariae in "nephrotic syndrome" in Nigerian children. **Lancet**, p. 806-7, 1960.

GOMES, Andréia Patrícia et al. Malária grave por Plasmodium falciparum. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 23, p. 358-369, 2011.

GRIGG, Matthew J. et al. Artesunate–mefloquine versus chloroquine for treatment of uncomplicated Plasmodium knowlesi malaria in Malaysia (ACT KNOW): an open-label, randomised controlled trial. **The Lancet infectious diseases**, v. 16, n. 2, p. 180-188, 2016.

Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Ministério da Saúde. Brasília-DF.2010

KOTEPUI, Manas et al. Global prevalence and mortality of severe Plasmodium malariae infection: A systematic review and meta-analysis. **Malaria Journal**, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2020.

LOPES, Thalyta Mariany Rêgo et al. Situação epidemiológica da malária em uma região de Garimpo, na região da Amazônia brasileira, no período de 2011 a 2015. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 25, p. e759-e759, 2019.

MAHESHWARI, Ashish; KILLEEN, Robert B. Duffy Blood Group System. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2023..

MENKIN-SMITH, Lacey; WINDERS, Walter T. Plasmodium vivax malaria. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2022.

NERI, S. et al. Acute renal failure in Plasmodium malariae infection. **Neth J Med**, v. 66, n. 4, p. 166-8, 2008.

NEVES, D. P. et al. **Parasitologia Humana**. 13a edição. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 2016.

NOGUEIRA, Fátima; ROSÁRIO, Virgílio Estólio do. Methods for assessment of antimalarial activity in the different phases of the Plasmodium life cycle. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 3, p. 109-124, 2010.

OKAFOR, Chika N.; FINNIGAN, Nancy A. Plasmodium ovale malaria. 2018.

Ric N Price, MD, FRCP, FRACP, Robert J Commons, MBBS, FRACP, PhD, Non-falciparum malaria: P. vivax, P. ovale, and P. malariae. **UpToDate**, 2023.

SABBATANI, Sergio; FIORINO, Sirio; MANFREDI, Roberto. The emerging of the fifth malaria parasite (Plasmodium knowlesi): a public health concern?. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, p. 299-309, 2010.

World Health Organization (WHO). **Guidelines for the treatment of malaria**. Third Edition. 2015.

YAVNE, Yarden et al. Plasmodium malariae in Israeli travelers: a nationwide study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 9, p. 1516-1522, 2017.

CAPÍTULO 2

LEPTOSPIROSE

Laura Pessoa Rodrigues Ribeiro

Graduada em Medicina pela Universidade de Rio Verde, campus Goianésia (UniRV).

Antony Pereira de Faria Silva

Graduando em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

Leonardo Rufatto

Graduando em Medicina pela Universidade de Pato Branco (UNIDEP).

Natália Pessoa Rodrigues Ribeiro

Graduada em Medicina pela Universidade de Rio Verde, campus Goianésia (UniRV).

Natan Terribele

Graduando em Medicina pela Universidade de Pato Branco (UNIDEP).

INTRODUÇÃO

As doenças zoonóticas são doenças transmitidas entre animais e seres humanos por bactérias, vírus ou parasitas. Podendo ser de forma direta, caracterizando-se pelo contato de fluidos corporais do animal infectado, sem necessidade de um vetor de transmissão, e forma indireta, a qual necessita, obrigatoriamente, de um vetor.

A doença zoonótica a ser abordada neste capítulo é a leptospirose, uma doença infecciosa aguda causada por uma espiroqueta do gênero *Leptospira*. As bactérias que causam leptospirose são encontradas em suínos, bovinos, equinos, cães, roedores e animais silvestres. O ser humano é considerado um hospedeiro acidental e terminal na cadeia de transmissão. Os principais reservatórios para focos de infecção a serem discutidos são os roedores, tendo em vista que apresentam baixa taxa de anticorpos e urina alcalina, permitindo que as bactérias sejam eliminadas vivas e, conseqüentemente, ocorra a contaminação do solo, água e alimentos.

A principal forma de transmissão é o contato com áreas contaminadas pelos reservatórios, portanto, a ocorrência da doença relaciona-se com condições ambientais e sociais. É manifestada principalmente em locais com precariedade de saneamento básico, enchentes e acúmulo de lixo, os quais são favoráveis a terem solo e água contaminados.

A infecção humana frequentemente evolui de maneira assintomática, ou cursa com um quadro autolimitado de febre e outras manifestações brandas e inespecíficas, que comumente é confundido com outras etiologias infecciosas. Uma pequena proporção das infecções humanas evolui para formas clínicas graves que, em geral, manifestam-se como duas síndromes características: a síndrome ou tríade de Weil e a síndrome da hemorragia pulmonar grave.

Transmissão

A transmissão da leptospirose, zoonose causada pela bactéria do gênero *Leptospira*, pode acontecer de forma direta ou indireta, onde o homem faz o papel de hospedeiro acidental e terminal da doença. A forma direta de contaminação, ocorre através do contato da pele humana, seja com lesão pré-existente ou íntegra, com urina, sangue ou secreção de animais infectados (roedores, suínos, equinos, bovinos, ovinos e cães). Seus principais reservatórios, no meio urbano, são os roedores (ratazanas, ratos do esgoto, ratos de telhado e camundongos), sendo que estes são assintomáticos quando portadores da bactéria *Leptospira*.

Outra forma de transmissão seria de maneira indireta, onde o homem entra em contato com água, alimento ou solo contaminados pela bactéria. A porta de entrada do microrganismo ocorre através de mucosas, podendo ser pele lesionada, mucosa oral, nasal ou genital, conjuntiva e, até mesmo, pele íntegra após dilatação dos poros por tempo dentro da água. Além disso, outra forma de transmissão da leptospirose, porém com o homem sendo reservatório e hospedeiro, seria pelo contato sexual ou por contaminação transversal na amamentação materna. Todavia, apesar de já descrito na literatura, ainda continua sendo a forma mais rara de transmissão.

Fatores de risco

No Brasil, os fatores de risco para a zoonose têm relação com o espaço geográfico e épocas sazonais, tendo em vista suas formas de transmissão. Assim, torna-se fator de risco, nos meses de verão, pela maior quantidade de chuva, enchentes e inundações. Falta de saneamento básico, por aumentar as chances de contato com urina contaminada de ratos, pela falta de esgoto e tratamento da água. Trabalhadores e moradores de áreas rurais, agricultores com plantio de alimentos e criação de animais. Trabalhadores em contato com água, lixeiros, mineiros e pescadores. Médicos veterinários, principalmente aqueles que trabalham com roedores. Além do banho em rios e águas contaminadas.

Sinais e sintomas

Os sintomas da leptospirose variam de acordo com o seu sorotipo e a sua fase apresentada da doença. As manifestações clínicas podem ir de assintomáticos até casos mais graves. Para definir os sintomas, deve-se primeiro definir as fases da leptospirose, na qual a doença segue uma evolução bifásica. São elas a fase leptospirêmica, podendo durar de quatro a sete dias, e a fase imunogênica ou a fase de leptospirúria, podendo durar de quatro a trinta dias, havendo um período entre essas fases chamado de defervescência em lise, que dura de um a dois dias.

Após o período de incubação que se iniciam os sintomas. Na fase leptospirêmica é caracterizada por febre (38° e 39°) de início súbito, calafrios, cefaleia intensa, mialgia e astenia. Pode apresentar também sintomas gastrointestinais como diarreia, náuseas, vômitos, anorexia, hemoptise; sintomas oculares como fotofobia; sintomas musculares,

como dor muscular; sintomas respiratórios, como tosse seca e lesões cutâneas. Nota-se que os sinais e sintomas são inespecíficos nesta fase e em casos mais graves a icterícia estará presente. Logo, o sintoma que marca esta fase é a sufusão conjuntival (presente em 30% dos casos), a cefaleia retro orbitária e a hipocalcemia. Seguido da fase leptospirêmica, aparece a fase de defervescência onde a pessoa encontra-se assintomática e logo evolui para a fase imunogênica, podendo ter sintomas mais leves da fase passada e surgindo sintomas sistêmicos mais específicos.

A fase imunogênica é caracterizada pelo início da produção dos anticorpos anti-*Leptospira*, os quais são localizados na corrente sanguínea do indivíduo. Logo a bactéria irá buscar locais para se alojar onde os anticorpos têm menor acesso: olhos, meninges e rins. Sendo assim, uma das principais manifestações desta fase é a meningite, apresentando cefaleia intensa e rigidez de nuca. Outras alterações neurológicas podem aparecer também, como encefalite, confusão mental, convulsões e distúrbios visuais. Outra manifestação clínica da fase imunogênica é a uveíte, podendo ser uni ou bilateral e normalmente é autolimitada.

Como mencionado antes, existe uma forma mais grave da leptospirose, que normalmente acomete indivíduos acima de 60 anos e com altos níveis de bacteremia. Esta fase é chamada de fase icterica ou Síndrome de Weil, sendo acompanhada de icterícia importante, disfunção hepática e renal, fenômenos hemorrágicos e outras alterações sistêmicas. Na forma icterica não é observada uma fase bifásica e a febre geralmente está presente durante todo o período da doença. A icterícia surge de início abrupto após três a sete dias do começo da doença, apresentando coloração amarelo-avermelhada, sendo chamada de icterícia rubínica. O paciente apresenta então a função hepática aumentada, urina escura e hepatomegalia. Além da função hepática, encontra-se também a função renal alterada, sendo evidenciado hematúria, oligúria e, por fim, evoluindo para insuficiência renal aguda.

As alterações hemodinâmicas aparecem na forma de desidratação, hipotensão, alterações cardíacas, alterações metabólicas, alterações pulmonares (surgindo no exame de imagem infiltrado pulmonar difuso ou localizado devido a pneumonite intersticial hemorrágica) e acidose metabólica. Devido a estes fatores, a fase icterica da leptospirose é a fase com maior índice de morte. Os sinais e sintomas tendem a amenizar a partir da terceira e quarta semana de doença, havendo uma normalização gradativa.

Diagnóstico

A suspeita diagnóstica da leptospirose deverá ser sempre levada em consideração quando o paciente apresentar sinais e sintomas clínicos da doença, associada a exposição epidemiológica recente. Clinicamente, o médico deverá suspeitar da leptospirose, quando o paciente apresentar, por exemplo, febre, mialgia, cefaleia, oligúria, icterícia, prostração, irritação meníngea, além de exposição recente nos últimos 30 dias, a ratos, enchentes, esgotos, lixos, ou residir em áreas de risco para a leptospirose. Entretanto, isoladamente, as manifestações clínicas continuam sendo muito inespecíficas, e necessita investigação adicional.

A confirmação diagnóstica da doença deverá ser feita através da correlação clínica, associada a pelo menos um método específico. Os métodos específicos, podem ser divididos em métodos de visualização direta da bactéria, como por exemplo, cultura, técnicas moleculares, e métodos indiretos, como é o exemplo dos testes sorológicos. Os métodos de visualização direta, tem maior sensibilidade na fase aguda da doença, e os métodos de visualização indireta, na fase tardia da doença.

Métodos específicos

Os métodos específicos são considerados a base para confirmação da leptospirose. Contudo, merece atenção redobrada pelos profissionais de saúde, porque os resultados dependem da coleta adequada da amostra, e sua indicação deve estar de acordo com a fase clínica que o paciente se encontra.

Isolamento ou Cultura

O isolamento do agente etiológico é considerado método ouro para o diagnóstico da leptospirose. Esse método oferece especificidade de 100%. As bactérias podem ser cultivadas do sangue, líquor, ou até mesmo da urina do indivíduo. Os meios de cultura mais utilizados são: o meio de Fletcher, e o Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris. Na maior parte dos exames, o crescimento bacteriano é evidenciado após 14 dias. Entretanto, como a leptospira cresce de forma branda, há relatos do crescimento no decorrer de 90 dias.

Para a realização das hemoculturas com resultados positivos, recomenda-se a distribuição igualitária do produto em 3 tubos, contendo uma ou duas gotas de sangue para cada 5mL do meio de cultura. Para a realização da urocultura, recomenda-se a diluição de 1:10 a 1:1000. A coleta da urina deve ser feita com máxima assepsia, para que não apresente resultados divergentes devido a contaminação local por outras bactérias. A indicação de crescimento da leptospira, em qualquer exame de isolamento e cultura será suficiente para confirmar o exame.

Exame microscópico

O exame microscópico não é comumente utilizado para visualização da leptospira, pois o poder atual de resolução dos microscópios encontra-se limitado em relação a visualização direta da bactéria, devido sua fina espessura. Nesse sentido, recomenda-se a utilização do exame microscópico de campo escuro.

No exame microscópico de campo escuro é possível visualizar as espiroquetas como fios prateados. Todavia, caso a amostra de sangue do paciente seja obtida durante a fase de leptospiremia, as leptospiras podem ser confundidas com outras disposições estruturais. Assim, recomenda-se a realização do exame microscópico de campo escuro somente se houver profissionais experientes na observação desses organismos.

Inoculação em animais de laboratório

No cenário atual, a inoculação intraperitoneal de animais de laboratórios, como hamsters, coelhos jovens e chinchilas, são fracamente utilizadas. Em comparação ao arsenal diagnóstico existente, esse método é complexo e demorado.

Exames sorológicos

Os exames sorológicos são os métodos específicos mais utilizados na prática clínica para diagnóstico da leptospirose. Os principais exames sorológicos são: Enzimaimunoensaio IgM (ELISA-IgM), teste de microaglutinação e teste de macroaglutinação. Os exames sorológicos costumam ser negativos nos primeiros dias, pois esses exames são focados na pesquisa de anticorpos. Os anticorpos geralmente começam a ser detectáveis entre o 6º dia e o 10º dia do início dos sintomas, alcançando o pico a partir da terceira semana.

O teste de microaglutinação é o exame sorológico padrão-ouro. Esse teste é realizado em centros referência, com equipe treinada. O teste de microaglutinação consiste na mistura do soro com a cultura da bactéria específica da leptospirose, o que permite analisar a reação de aglutinação. Para isso, será indispensável um microscópio de campo escuro. Em relação ao resultado, apresentado em títulos, uma titulação de microaglutinação será considerada positiva nas diluições com valores maiores ou iguais a 1:100. Consideramos também, o aumento nos títulos de microaglutinação de no mínimo 4 vezes, entre duas amostras de sangue que foram coletadas no intervalo entre 14 até no máximo 60 dias.

Em situações de indisponibilidade de uma nova coleta, uma amostra isolada de microaglutinação com titulação maior ou igual a 1:800, será considerada como diagnóstico. O teste de macroaglutinação é um exame sorológico acessível, porém com baixa especificidade. Já o teste ELISA-IgM, também conhecido como teste rápido para leptospirose, é um método amplamente utilizado na prática, conseguindo detectar os anticorpos desde a primeira semana até aproximadamente dois meses, em poucos minutos.

Métodos inespecíficos

Os métodos inespecíficos, representados por exames clínicos laboratoriais, não são avaliados de forma isolada para definir o diagnóstico. Por outro lado, esses exames acabam sendo relevantes para a orientação do médico assistente.

No hemograma, frequentemente observamos a presença de leucocitose. Além da leucocitose, os exames de bilirrubina, fosfatase alcalina, aminotransferases e a velocidade de hemossedimentação (VHS) também podem estar aumentados. Metade dos pacientes pode apresentar trombocitopenia leve, e assim revelar uma provável injúria renal. Além desses resultados laboratoriais, o paciente infectado pode revelar proteinúria, piúria, cilindro

hialinos, adicionado ao aumento de proteínas no Líquido cefalorraquidiano (LCR), com concentrações normais de glicose.

Diagnóstico diferencial

A leptospirose apresenta uma extensa caracterização clínica possibilitando vários diagnósticos diferenciais. O médico assistente deve sempre estar atento aos possíveis diagnósticos diferenciais da leptospirose, para que o tratamento seja realizado o mais breve possível, sem prejuízo para o paciente. Os diagnósticos diferenciais podem ser divididos entre as duas fases da leptospirose: a fase precoce, e a fase tardia.

Fase precoce

Na fase precoce os possíveis diagnósticos diferenciais são: doença de chagas aguda, dengue, malária, riquetsioses, influenza, entre outros.

Fase tardia

Na fase tardia, as patologias com aspectos semelhantes da leptospirose são: dengue hemorrágica, febre amarela, malária, febre tifoide, pielonefrite, hepatites virais agudas, colangite, colecistite aguda, coledocolitíase, esteatose, síndrome hepatorenal, lúpus eritematoso sistêmico, endocardite, pneumonias, esteatose aguda da gravidez, sepse, meningite, apendicite aguda, entre outras.

Tratamento

O tratamento com antibióticos é indicado em qualquer fase da doença, mas parece ter maior eficácia na primeira semana de sintomas.

Fase precoce

Nos adultos usa-se amoxicilina 500 mg, via oral de 8/8h, por 5 a 7 dias ou Doxiciclina 100 mg, VO, 12/12h, por 5 a 7 dias (Contraindicado para gestantes, nefropatas e hepatopatas). Já nas crianças usa-se Amoxicilina 50 mg/kg/dia, via oral, divididos, 8/8h, por 5 a 7 dias.

A azitromicina ou claritromicina são opções para pacientes com contra-indicação à amoxicilina e doxiciclina. Repouso com uso de medicamentos sintomáticos (evitando-se aspirina), hidratação adequada, coleta de exames para diagnóstico específico, retorno regular a cada 24-72 horas para monitoramento clínico ou quando sinais de alerta aparecem ou quando há piora de sintomas.

Fase tardia

Adultos: Penicilina G Cristalina: 1.5 milhões UI, IV, de 6/6 horas ou Ampicilina 1 g, IV, 6/6h ou Ceftriaxona: 1 a 2 g, IV, 24/24h ou Cefotaxima: 1 g, IV, 6/6h ou Azitromicina 500 mg, IV, 24/24h.

Crianças: Penicilina cristalina: 50 a 100.000 U/kg/dia, IV, em quatro ou seis doses ou Ampicilina: 50-100 mg/kg/dia, IV, dividido em quatro doses ou Ceftriaxona: 80-100 mg/kg/dia, em uma ou duas doses ou Cefotaxima: 50-100 mg/kg/dia, em duas a quatro doses ou Azitromicina 10 mg/kg/dia, IV. Tratamento intravenoso de duração mínima de 7 dias. Ademais, o paciente deve receber terapêutica de suporte visando a proteção dos órgãos alvo, principalmente pulmões e rins.

Manejo Sistêmico

Em caso de desidratação, infundir soro fisiológico (iniciar com 500 ml e repetir até 3 vezes caso necessário). Se o paciente manter hipotensão, administrar noradrenalina na dose inicial de 0,05 µg/kg/min ou na ocorrência de falta, dopamina na dose inicial de 5 µg/kg/min, com acréscimos de 2 a 3µg/kg/min, com dose máxima de 20 µg/kg/min, com alvo de PA média > 60 mmHg.

A dobutamina pode ser associada ou usada isoladamente nos casos de disfunção miocárdica, insuficiência cardíaca congestiva, choque cardiogênico, ou de acordo com parâmetros da saturação venosa mista, na dose inicial de 5 µg/kg/min, com acréscimos de 2 a 3 µg/kg/min, até o máximo de 20 µg/kg/min, com alvo de PA média > 60 mmHg.

Em pacientes com comprometimento pulmonar e hemorragia, a hidratação deve ser realizada cautelosamente, já que o excesso de líquido infundido pode piorar a função pulmonar desses pacientes.

Manejo respiratório

Em caso de insuficiência respiratória, hemorragia pulmonar evidente, radiografia de tórax com padrão de hemorragia alveolar ou SARA, deve-se proteger a via aérea e iniciar ventilação mecânica invasiva com estratégia protetora. Nos demais casos, deve-se coletar gasometria arterial, oferecendo suporte respiratório não invasivo caso necessário. Tem-se como alvo, PaO₂ > 60 mmHg, SatO₂ > 90% e a relação PO₂ /FiO₂ > 200.

Manejo Renal

Se o paciente apresentar insuficiência renal oligúrica após hidratação adequada, pode-se utilizar furosemida. Porém, o início da diálise não deve ser adiado em caso de indicação. No caso de insuficiência renal aguda oligúrica instalada, iniciar diálise precocemente, preferencialmente hemodiálise.

Na ocorrência de insuficiência renal não oligúrica, deve-se hidratar adequadamente e avaliar a necessidade de diálise. Pacientes com pulmões comprometidos podem ter indicação de diálise precoce, mesmo com diurese.

No caso de hipocalemia grave ($K^+ < 2,5$ mEq/l), deve-se repor potássio em 0,5 mEq/kg/h até o máximo de 10 a 20 mEq/h, diluído em soluções de, no máximo, 80 mEq/l, durante 2 horas, reavaliando com novas dosagens. Nas hipopotassemias mais leves, aumentar a dose de manutenção de potássio.

Manejo Cardíaco

Na ocorrência de arritmias cardíacas, deve-se corrigir inicialmente os distúrbios hidroeletrólíticos, caso persistam as arritmias, aplicar tratamento direcionado para o tipo de arritmia. No caso de disfunção miocárdica, ICC ou choque cardiogênico, o uso de drogas vasoativas com efeito inotrópico, como a dobutamina, é recomendado.

Manejo Hemorrágico

Nos casos com plaquetopenia ($\leq 50.000/mm^3$), deve-se administrar concentrado de plaquetas. Se o coagulograma estiver alterado, nas hemorragias maciças, indica-se a utilização de plasma fresco congelado.

Para prevenção de hemorragia digestiva, indica-se pantoprazol (40 mg, IV, de 12/12h) ou omeprazol (40 mg, IV, de 12/12h) ou ranitidina (50 mg, IV, de 8/8h ou de 6/6h).

Prevenção

A prevenção deve levar em consideração a localização endêmica da infecção, já que a incidência de leptospirose está relacionada com, principalmente, fatores socioeconômicos. Assim, as medidas preventivas incluem tratamento e avaliação de água; saneamento básico; eliminação de lixeiras ao ar livre; equipamento e educação para trabalhadores de risco.

A utilização de rodenticidas não apresenta resultados satisfatórios a longo prazo. Em áreas com atividades profissionais com gado, recomenda-se: melhora das condições sanitárias; vacinação do gado; assistência veterinária; isolamento e tratamento de animais doentes, com a desinfecção dos materiais que entraram em contato com esse animal.

A imunização em seres humanos é utilizada em países e regiões com alta prevalência da leptospirose, como no Japão.

A utilização profilática de doxiciclina não impede a infecção em regiões endêmicas, porém, pode funcionar para viajantes.

CONCLUSÃO

Logo, pode-se perceber que a leptospirose é uma doença que acomete a população mais carente por ter seu modo de transmissão pela falta de saneamento básico. Precisa atentar-se para os sintomas e a fase que se encontra o doente para melhor tratamento e para evitar um percurso mais grave.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUZZAR, Márcia Regina; SPÍNOLA, Roberta Maria Fernandes. Leptospirose. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 20, p. 1-12, 2023.

CUENCA, S. López. Leptospirosis: diagnóstico diferencial de fiebre en urgencias: Leptospirosis: Differential diagnosis of fever in Emergency Departments. **Medicina de Familia SEMERGEN**, [S. l.], p. e34-e35, 5 jul. 2015.

DE OLIVEIRA SANTOS, Jeane et al. Reservatórios animais da leptospirose e legislação vigente: Uma revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 8, p. e9812842902-e9812842902, 2023.

ELIAS, Yendrys Pérez; FUENTES, Ana Margarita Obregón; REYES, Isabel del Carmen Rodríguez; GONZÁLEZ, Martha Julia Alfonso. Actualización en el diagnóstico de la leptospirosis humana: Updating on the diagnosis of human leptospirosis. **Revista Cubana de Medicina Militar**, Cuba, p. 416-427, 15 jun. 2015. Disponível em: Scielo. Acesso em: 19 set. 2023.

LE TURNIER, P.; EPELBOIN, L. Mise au point sur la leptospirose: Update on leptospirosis. **La Revue de médecine interne**, França, p. 306-312, 5 maio 2019.

LEMONS, Alberto dos Santos de; LINS, Rodrigo S. **Doenças infecciosas na emergência: diagnóstico e tratamento**. Santana de Parnaíba SP: Editora Manole, 2023.

RAJAPAKSE, Senaka. Leptospirosis: clinical aspects. **CME: TROPICAL MEDICINE**, [S. l.], n. 1, p. 14-17, 22 jan. 2022. DOI 10.7861/clinmed.2021-0784.

SALOMÃO, Reinaldo. **Infectologia: Bases Clínicas e Tratamento**. 2a edição. Rio de Janeiro RJ: Guanabara Koogan, 2023.

VERMA, Vivek; GOYAL, Mehendi; KALA, Deepak; GUPTA, Shagun; KUMAR, Dinesh; KAUSHAL, Ankur. Recent advances in the diagnosis of leptospirosis. **Frontiers in Bioscience**, Índia, p. 1-27, 1 mar. 2020. DOI 10.5606/archrheumatol.2019.7063.

VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto. **Tratado de infectologia**. 5 ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2015.

CAPÍTULO 03

MONONUCLEOSE INFECCIOSA

João Pedro Souza Ferreira Costa

Médico pela Faculdade de Minas (FAMINAS BH)

Talitha Nascimento Mendonça

Médica pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Márcio de Sá Mello

Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Mariana Magalhães Correia

Acadêmica de medicina na Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME)

Gabriely do Nascimento Leal

Acadêmica de medicina pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UNI BH)

INTRODUÇÃO

A mononucleose infecciosa, também conhecida como “Doença do Beijo”, é muito comum e afeta principalmente crianças e jovens adultos. A doença é geralmente autolimitada, mas pode causar sintomas significativos, como fadiga, febre, faringite, linfadenopatia e aumento do fígado e do baço, sendo responsável por perda de produtividade no trabalho e na escola. Sua transmissão ocorre pelo contato com saliva, secreções respiratórias ou sangue de uma pessoa infectada.

O agente etiológico em 90% dos casos é o Epstein-Barr (EBV ou HHV-4) - descoberto em 1964 por dois pesquisadores australianos Michael Epstein e Yvonne Barr - quando estavam estudando células de linfoma de Burkitt e descobriram que elas continham um vírus que não era conhecido anteriormente. O vírus, nomeado em homenagem aos dois pesquisadores, foi o primeiro a ser relacionado com doenças oncológicas. Os demais 10% de casos possuem envolvimento de outros vírus como HHV-1, HHV-6, CMV e HIV.

O EBV faz parte da Herpesviridae, uma grande família de vírus DNA de dupla fita que infectam uma variedade de hospedeiros, incluindo humanos, animais e plantas. Dentre os mais de 100 vírus já catalogados nesta família, os de maior importância às patologias humanas são:

1. Vírus da herpes simples (HHV-1 e HHV-2): herpes labial, herpes genital, herpes zóster.
2. Varicela-zoster (VZV ou HHV-3): varicela, herpes zóster.
3. Epstein-Barr (EBV ou HHV-4): mononucleose infecciosa, linfoma de Burkitt, carcinoma de nasofaringe.
4. Citomegalovírus (CMV ou HHV-5): infecção congênita, pneumonia, retinite, encefalite.

5. Vírus da herpes humano 6 (HHV-6) e 7 (HHV-7): exantema súbito, síndrome da fadiga crônica.
6. Vírus da herpes humano 8 (HHV-8): linfoma de Kaposi, doença de Castleman

Ainda dentro da grande família Herpesviridae, o principal agente etiológico da mononucleose – EBV - faz parte do gênero Lymphocryptovirus, sendo um vírus linfotrópico, o que significa que possui afinidade por células do sistema linfático. Isso explica o porquê das patologias causadas por ele estarem associadas a doenças linfoproliferativas.

Apesar da Mononucleose Infecciosa ser uma doença autolimitada, o envolvimento do agente etiológico com casos de malignidade tem despertado interesse na pesquisa e desenvolvimento de uma vacina.

Epidemiologia

No mundo, a mononucleose infecciosa é uma doença comum, com uma estimativa de 90% da população apresentando sorologia positiva para o vírus, sendo mais prevalente em países em desenvolvimento, onde as condições de higiene são mais precárias. A prevalência do EBV aumenta com a idade já a partir da infância, atingindo seu pico de 90% na população adulta, por volta dos 18-25 anos. A idade de infecção é geralmente mais precoce em países em desenvolvimento, onde a transmissão ocorre por meio de contato próximo, como beijos. Em países desenvolvidos, a transmissão é mais comum por meio de contato com secreções respiratórias, como tosse e espirro.

Fatores de risco

Os principais fatores de risco relacionados à Mononucleose Infecciosa são: idade (crianças e adultos jovens) e troca de secreções orais pela saliva. A transmissão do vírus por meio de contato sexual ou transfusão de sangue é rara, mas pode acontecer.

Fisiopatologia

A principal forma de transmissão é pelo beijo por meio da saliva, porém é possível que ocorra também por transfusão de sangue e transplante de órgãos. Após a transmissão pelo contato oral direto, esse vírus infecta principalmente linfócitos B e fica latente nas células B, podendo haver reativação periódica. Cerca de uma semana após a doença, já é possível detectar anticorpos IgG contra o EBV, os quais se mantêm por toda a vida. Estima-se que a eliminação de vírus pela cavidade oral pode ocorrer por até 6 meses após a aquisição da doença.

Após a infecção, o EBV irá se replicar na corrente sanguínea e na cavidade oral e posteriormente irá acometer linfócitos B a partir de interações que se iniciam com a ligação da proteína gp 350 do vírus com o receptor CD21/CR2. Posteriormente,

haverá ativação da imunidade tanto celular quanto humoral, o que não é capaz de eliminar o vírus, de forma que o EBV persista no organismo do hospedeiro.

O vírus é detectado primeiramente nas células B das tonsilas e então alcança a corrente sanguínea por mecanismos ainda não compreendidos, de modo que seja possível detectar o vírus no sangue cerca de 3 semanas antes do início dos sintomas. Para que haja controle dessa infecção das células B, há um aumento de linfócitos T CD8 e CD4, sendo que a resposta das células TCD8 é específica para os antígenos do EBV e é consideravelmente mais expressiva. Dessa forma, pessoas que possuem uma alteração na resposta das células T, poderão desenvolver uma doença fulminante.

Além das células supracitadas, está sendo cada vez mais reconhecido o papel das células NK na gênese da mononucleose infecciosa, de forma que a depleção de células NK também está relacionada a formas mais graves da doença. Após 3 a 6 meses do início da infecção, os níveis de TCD8 e de células NK voltam para valores normais. Apesar dessa resposta celular intensa, o vírus EBV consegue persistir no organismo por meio do desenvolvimento de mecanismos de escape como, por exemplo, a partir de uma menor expressão de proteínas virais durante a fase de latência.

Em indivíduos imunossuprimidos, haverá uma redução da resposta de células T, com conseqüente aumento da proliferação de células B e maior carga viral. Esse desequilíbrio imunológico pode desencadear doenças malignas como linfomas, o que é bem descrito principalmente com relação à coinfeção do EBV com HIV. No entanto, com a introdução da terapia antirretroviral, a incidência de oncogenicidade nessa população tem sido cada vez menor.

Acredita-se também que a susceptibilidade genética pode contribuir para a aquisição da mononucleose infecciosa, visto que estudos demonstraram que gêmeos monozigóticos têm duas vezes mais chance de desenvolver a doença em comparação a gêmeos dizigóticos. Algumas evidências apontam que o gene HLA pode estar envolvido nesse mecanismo.

Diagnóstico

Em grande parte das vezes, é possível fazer o diagnóstico a partir das manifestações clínicas associadas ao hemograma, cujo resultado tende a apresentar aumento de linfócitos atípicos. Neutropenia, elevação de transaminases e plaquetopenia autolimitada podem estar associados.

Na persistência de dúvida diagnóstica, é possível recorrer à pesquisa de anticorpos específicos para o vírus Epstein-Barr (os principais são o EBV anti-VCA IgG e IgM). A pesquisa de anticorpos heterófilos (Monoteste, Paul-Bunnell) também pode ser feita. Porém, por possuir baixa sensibilidade e alta especificidade, este meio de diagnóstico vem sendo menos utilizado nos últimos anos. Vale ressaltar que, além dos exames já citados, é possível realizar a demonstração do vírus, detectar antígenos virais ou DNA viral, pelos métodos de PCR, hibridização com sondas de ácido nucleico e cultura.

Alguns diagnósticos diferenciais importantes, que devem ser lembrados durante a investigação de Mononucleose Infecciosa são: toxoplasmose, infecção aguda pelo HIV, citomegalovírus, leptospirose, hepatites virais, leucemia aguda, linfoma, rubéola, e reações de hipersensibilidade a drogas.

Tratamento

Orientações gerais e terapia de suporte, na maioria das vezes, são suficientes na vigência de uma infecção primária pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Aliviar os sintomas do paciente é a base para um bom tratamento. Para o alívio do mal-estar, febre e odinofagia deve ser utilizado o paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroidais associados a boa hidratação, alimentação adequada e repouso.

O uso de corticosteroides é controverso, não sendo recomendado para casos leves de mononucleose, uma vez que geralmente é uma doença autolimitada. É importante se atentar ao prejuízo da imunossupressão durante a doença ativa, pois o vírus EBV tem sido causalmente ligado a uma variedade de doenças malignas. Todavia, os corticosteroides podem ser usados em pacientes com alguma complicação associada ao patógeno, em infecção grave e em risco de vida, como por exemplo, a insuficiência hepática fulminante. Uma discussão mais detalhada sobre as complicações se apresenta em outro tópico.

Em relação ao tratamento antiviral, o aciclovir é um análogo de nucleotídeo que impede a infecção por EBV a partir da inibição da DNA polimerase, mas não possui efeito na forma latente ou na cura da infecção. Isso pode ser explicado pelo fato de que a replicação viral contínua desempenha um papel menos significativo na fase sintomática da mononucleose do que as respostas do próprio sistema imune do paciente.

Em relação às orientações, como a doença afeta principalmente adolescentes e adultos jovens, uma dúvida comum é quando recomendar a retomada das atividades físicas, uma vez que, como é discutido mais a frente, mais da metade dos pacientes desenvolvem aumento do baço nas primeiras duas semanas de sintomas. Dessa forma, deve-se evitar atividades que possam precipitar a ruptura esplênica, que é mais provável de acontecer de 2 a 21 dias após o início dos sintomas clínicos.

Complicações

A infecção pelo EBV pode resultar em inúmeras complicações e, a partir de muitos estudos, observou-se associação da infecção a doenças malignas. É possível dividir as complicações em agudas e tardias.

Complicações agudas

A erupção cutânea é uma das complicações mais comuns da mononucleose infecciosa e tem aspecto morbiliforme, que geralmente ocorre após a administração de ampicilina ou penicilina, mas também pode ocorrer no uso de outros antibióticos.

Além disso, a presença de fadiga é uma complicação que pode perdurar até três meses ou mais após a doença.

Outro efeito agudo associado é a obstrução das vias aéreas superiores devido à hiperplasia linfoide importante e ao edema da mucosa. É uma complicação mais rara, porém pode ser fatal, esta se manifesta clinicamente com dispneia, principalmente na posição reclinada. Na vigência de obstrução grave deve ser feito traqueotomia ou intubação endotraqueal. Nesse caso, o uso de corticosteroides para reduzir o edema faríngeo e a hipertrofia linfoide é recomendado, mas os dados sobre dosagem e duração da terapia são escassos. Após alcançar a melhora clínica, deve-se reduzir gradualmente a dose ao longo de 7 a 14 dias.

A ruptura esplênica é uma complicação rara, mas potencialmente fatal. A estimativa é que ocorre mais no sexo masculino e pode ser o primeiro sintoma da mononucleose infecciosa, levando o paciente ao atendimento médico. Vale lembrar que apesar da orientação de repouso durante a doença, em mais da metade dos casos relatados, a ruptura é espontânea, sem histórico de trauma ou lesão específica. O baço pode aumentar de duas a três vezes o seu tamanho, não se relacionando a gravidade clínica da mononucleose ou a achados laboratoriais. O tratamento da ruptura do baço é semelhante a outras formas de lesão esplênica, sendo possível uma conduta expectante com cuidados de suporte intensivo ou, em alguns casos mais graves, a esplenectomia.

Complicações tardias

Existe uma cronificação da infecção que ativa o vírus Epstein-Barr e se caracteriza por um distúrbio linfoproliferativo raro e com risco de vida, envolvendo linfócitos B, linfócitos T ou células NK. As manifestações clínicas podem incluir febre, inchaço dos gânglios linfáticos e hepatoesplenomegalia, associado a alterações laboratoriais da função hepática e citopenias.

O único tratamento que se mostrou curativo até hoje foi o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Outras formas de tratamento incluem corticosteroides em altas doses e terapia antiviral (ganciclovir). Além disso, a infecção por este vírus está associada a mutações genéticas que causam distúrbios de imunodeficiência primária, doenças linfoides como a granulomatose linfomatoide e a doença linfoproliferativa ligada ao X, e outras.

Outra associação a mononucleose infecciosa encontrada na literatura é a esclerose múltipla (EM). Estudos iniciais mostraram que os anticorpos específicos para EBV eram maiores em pacientes com EM, porém são insuficientes para explicar qual o papel do vírus na patogênese desta doença.

Infecção pelo vírus EBV e malignidade

O EBV é um vírus com potencial de transformação e tem sido associado a uma variedade de doenças malignas, incluindo linfomas como linfoma de Burkitt, tumores em pacientes HIV positivo, linfoma de Hodgkin, carcinomas nasofaríngeos, de cabeça

e pescoço, carcinoma gástrico e linfoma de células T. Estudos demonstram que a proteína presente no vírus pode gerar quebras e instabilidade dos genomas. Deve-se lembrar também que a coinfeção da malária com o vírus EBV é fator importante na gênese do linfoma de Burkitt e, entre os pacientes com HIV, a infecção por EBV é associada ao linfoma não-Hodgkin e, em crianças, a tumores do músculo liso.

Prognóstico

A completa recuperação da mononucleose infecciosa geralmente ocorre dentro de um período de dois meses na maioria dos pacientes. As recorrências são extremamente raras. A taxa de mortalidade estimada é de aproximadamente 1 caso a cada 3.000 pacientes afetados, sendo notável que os casos fatais estão predominantemente associados a complicações que afetam o sistema nervoso central. É importante observar que infecções pelo vírus Epstein-Barr (EBV) que resultam em complicações neurológicas podem não apresentar os sintomas clássicos da MI. A ocorrência de ruptura do baço é uma ocorrência em cerca de 0,5% dos casos, devido à infiltração de linfócitos no órgão e à distensão da cápsula, tornando-o propenso a lesões.

Ocasionalmente, a mononucleose infecciosa pode complicar-se, manifestando-se de diversas maneiras e afetando vários órgãos e sistemas, exigindo um acompanhamento mais rigoroso em um ambiente hospitalar. Em casos de odinofagia grave, disfagia ou comprometimento das vias respiratórias, o otorrinolaringologista deve participar no tratamento desses pacientes.

Outro desfecho relevante pela infecção pelo EBV são as neoplasias. Sabe-se que este é um tipo de gama-herpesvírus amplamente disseminado, e estabelece infecção persistente em mais de 90% da população adulta em todo o mundo. O EBV está intimamente ligado a várias condições proliferativas, tanto benignas quanto malignas, originárias do sistema linfático. Isso inclui além da mononucleose infecciosa, o linfoma de Burkitt, doença de Hodgkin e doença linfoproliferativa pós-transplante, nas quais seu papel na carcinogênese tem sido amplamente investigado. No contexto de tumores sólidos, a associação do EBV é bem documentada em carcinomas de nasofaringe.

Em paralelo, o isolamento de pacientes diagnosticados não é necessário, pois a infecção pelo EBV é altamente prevalente na população. Neste contexto, as vacinas que visam a principal glicoproteína do EBV demonstraram resultados promissores em estudos com animais e continuam a ser objeto de investigação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARONSON, M. Infectious mononucleosis. **UpToDate**. 27 jul 2023.

AUWAERTER, P. Patient education: Infectious mononucleosis(mono) in adults and adolescents (Beyond the Basics). **UpToDate**. 27 jul 2023.

DUNMIRE, S. K.; VERGHESE, P. S.; BALFOUR, H. H. Primary Epstein-Barr virus infection. **Journal of Clinical Virology**, v. 102, p. 84–92, maio 2018.

FUGL, A.; ANDERSEN, C. L. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. **BMC Family Practice**, v. 20, n. 1, 14 maio 2019.

GATHERER, D. et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Herpesviridae 2021. **Journal of General Virology**, v. 102, n. 10, 27 out. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8a. ed. rev. Brasília. Ministério da Saúde. 2010.

NAKAOKA, V. et al. INFECTIOUS MONONUCLEOSIS - A REVIEW of LITERATURE. **Revista UNINGÁ Review**, v. 16, no. 1, p. 44 48, out-dez. 2013.

SULLIVAN, J. Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection. **UpToDate**. 12 jul 2023.

YOUNG, L. S.; YAP, L. F.; MURRAY, P. G. Epstein–Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. **Nature Reviews Cancer**, v. 16, n. 12, p. 789–802, 30 set. 2016.

CAPÍTULO 4

FEBRE AMARELA

Letizia Guarnieri Olivatto

Graduanda na Faculdade de Medicina Nove de Julho - Unidade Vergueiro - (UNINOVE)

Amanda Gonçalves Miranda

Graduanda em Medicina no Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH)

Marcus Vinicius Moreira e Souza

Graduando em Medicina no Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH)

Fernanda De Luca Felicíssimo

Graduanda em Medicina na Ciências Médicas de Minas Gerais (CMMG)

Clara Guimarães Carvalho de Oliveira Aquino

Graduanda em Medicina na Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - Unidade Betim (PUC Minas).

DEFINIÇÃO

A febre amarela é uma doença infecciosa não-contagiosa que passou a ser estudada no século XIX. É causada por um arbovírus, que pertence à família Flaviviridae e ao gênero Flavivirus. Existem dois tipos de vírus da febre amarela: o vírus da febre amarela silvestre, encontrado em áreas florestais é transmitido principalmente por mosquitos do gênero Haemagogus; e o vírus da febre amarela urbana, transmitido principalmente pelo mosquito Aedes aegypti. Ambos os tipos de vírus podem causar a doença em humanos, mas a forma silvestre é responsável pela maioria dos casos. É considerada uma doença febril aguda que apresenta grande parte dos quadros clínicos com cura, contudo cerca de 10% evoluem para a forma grave com uma taxa de alta mortalidade.

Epidemiologia

A febre amarela tem distribuição geográfica principalmente nas regiões tropicais da América do Sul e da África subsaariana, sendo endêmica em 1,3 áreas tropicais da América do Sul, afetando 13 países, e na África subsaariana, afetando 34 países. Contudo surtos também foram registrados em outros lugares, como Estados Unidos e Europa. Quando comparamos as estatísticas de incidência, os números relatados nem sempre refletem a realidade. A vigilância local insuficiente muitas vezes resulta em números subestimados. Estudos sugerem que a incidência real da febre amarela pode ser até 250 vezes maior do que a relatada. Isso significa que um número significativo de casos pode passar despercebido.

Na África, a febre amarela atinge o pico no final da estação chuvosa e início da estação seca, indo de julho a outubro. Enquanto isso, na América do Sul, o pico ocorre durante a estação chuvosa, especialmente entre janeiro e maio, com os meses de fevereiro e março apresentando uma taxa mais alta de casos. Recentemente, países como Uganda, Quênia, Gana, Camarões, Nigéria e Brasil reportaram casos da doença. Essas ocorrências

são um lembrete de que a febre amarela ainda é uma ameaça presente, não apenas nessas regiões específicas, mas também em outros lugares ao redor do mundo.

A febre amarela é uma doença grave, com uma taxa de mortalidade elevada. Por esse motivo, a vacinação é de extrema importância para prevenir e controlar a doença. Através de campanhas de vacinação abrangentes, podemos reduzir significativamente o número de casos e proteger as populações em risco.

Epidemiologia Febre Amarela Brasil

Os dados epidemiológicos mais recentes da febre amarela no Brasil são do ano de 2020. De acordo com o Ministério da Saúde, no período de 1º de julho de 2019 a 30 de junho de 2020, foram registrados 684 casos suspeitos de febre amarela no país, com 72 óbitos confirmados. Além disso, é necessário destacar que a incidência da doença no Brasil varia de região para região. As áreas de maior notificação de casos suspeitos da doença no ano de 2019 foram no estado de São Paulo, Paraná e Minas Gerais, todavia devemos ressaltar que pode haver uma subnotificação significativa entre as regiões. É fundamental que a população residente nessas áreas esteja vacinada contra a febre amarela, e que as autoridades de saúde continuem realizando ações de monitoramento e controle do mosquito transmissor, além de campanhas de vacinação para prevenir a propagação da doença.

Fatores de Risco

Existem vários fatores que aumentam o risco de contrair a febre amarela. A exposição a áreas com altas populações de mosquitos aumenta a chance de ser picado por um mosquito infectado. Por isso, pessoas que vivem ou visitam áreas endêmicas e passam mais tempo ao ar livre, especialmente em áreas rurais ou florestais, estão em maior risco. Cabe ressaltar que pessoas mais jovens e idosas podem desenvolver complicações graves se estiverem infectadas. Além disso, indivíduos com sistemas imunológicos enfraquecidos, como aqueles com HIV/AIDS ou sob terapia imunossupressora, correm maior risco de desenvolver complicações graves se infectados.

É importante lembrar que a maioria das pessoas expostas ao vírus da febre amarela não desenvolve sintomas. No entanto, aqueles que desenvolvem podem experimentar desde sintomas leves até complicações graves. No geral, a vacinação é a forma mais eficaz de reduzir o risco de transmissão da febre amarela e prevenir a doença. Aqueles que não são vacinados estão em maior risco de infecção, neste sentido a vacinação é fundamental para prevenir a febre amarela.

Etiologia

O vírus da Febre Amarela pertencente à família Flaviviridae e do gênero Flavivírus, é vírus de RNA enquadrado na mesma família de outros vírus já conhecidos causadores de doenças no homens, como a Dengue.

Considerado uma arbovirose, por ser transmitida por meio de um artrópode, o mosquito *Aedes aegypti* no ciclo urbano e pelo *Haemagogus* e *Sabethes* no ciclo silvestre. No ciclo silvestre, os hospedeiros do vírus são preferencialmente os macacos, sendo o homem o hospedeiro acidental. Já no ciclo urbano, o homem é o único hospedeiro. A transmissão ocorre através da inoculação do vírus por meio da picada dos mosquitos.

Fisiopatologia

Após a inoculação do vírus através da picada de mosquitos do gênero *Haemagogus*, o vírus entra no organismo humano, iniciando o processo infeccioso. Em algumas horas, o vírus chega aos linfonodos regionais, preferencialmente nas células linfóides e nos macrófagos, onde ocorre a replicação viral.

A partir desse momento, as partículas virais são liberadas através dos vasos linfáticos para a circulação, iniciando o processo de viremia e, conseqüentemente, atingindo o fígado. A fase de viremia é variável, sendo diferenciada por meio da apresentação clínica, nela o sistema imune do hospedeiro é ativado, produzindo anticorpos, podendo levar de horas a dias nas formas mais leves, até cinco a sete dias nas mais graves. A viremia ocorre concomitantemente ao período prodromico da doença, com o aparecimento de febre, sendo nessa fase que o ser humano torna-se reservatório para os vetores não infectados.

O vírus apresenta um tropismo pelas vísceras, sendo o fígado o mais acometido. As células de Küpffer sofrem uma degeneração acidófila já no período de replicação, que ocorre 24 após a entrada do vírus no organismo por meio da picada. A degeneração acidofílica é seguida pela baloniforme até culminar no processo de necrose, 3 dias após a inoculação. As lesões dessas células culminam em alterações no processo de coagulação intravascular, que podem levar a hemorragias, que por sua vez gera hipotensão, com diminuição do fluxo renal, cerebral e hepático. O comprometimento do fluxo renal, cursa com um quadro de insuficiência pré-renal, observada na oligúria dos pacientes com febre amarela. Enquanto o acometimento do sistema nervoso, associado às alterações hepáticas, culminam com a encefalopatia.

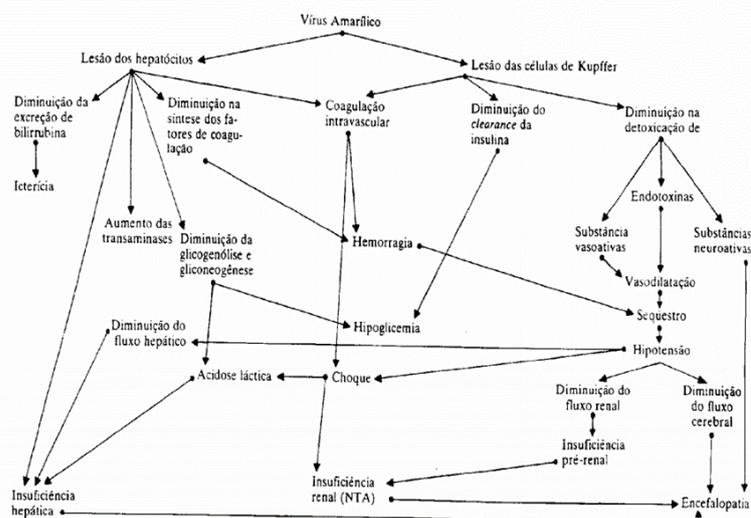
A redução do clearance de insulina estimulada pelas lesões nas células de Kupffer induz um estado hipoglicêmico, estimulando um hipermetabolismo proteico. Enquanto que a diminuição na eliminação de endotoxinas, substâncias vasoativas e neuroativas, levam à vasodilatação, gerando um sequestro para o terceiro espaço e conseqüentemente, hipotensão, onde os efeitos renais e cerebrais da hipoperfusão decorrente da hipoperfusão foram previamente descritos.

Nos hepatócitos, a necrose é de coagulação hialina, concomitante ao processo inflamatório, marcado por presença de células mononucleares e outras lesões degenerativas, como os corpúsculos de Councilman-Rocha Lima. A invasão dos hepatócitos pelo vírus, diminui a excreção de bilirrubina, cursando com icterícia, aspecto amarelado característico da doença. Além disso, ocorre um aumento de transaminases e diminuição da síntese de fatores de coagulação, fator desencadeante de hemorragias e seu desdobramento de hipotensão, diminuição do fluxo hepático, contribuindo para a insuficiência hepática, adjuvante ao processo de encefalopatia.

A coagulação intravascular, pode cursar com choque e insuficiência renal através da necrose tubular aguda, bem como a acidose láctica proveniente do choque, potencializando os fatores agravantes da insuficiência hepática.

Além do acometimento hepático, o vírus possui viscerotropismo por outros órgãos, como baço, rins, pulmão, músculo e sistema nervoso central, culminando com o surgimento de sintomas como febre, dores musculares e abdominais, além de náuseas e vômitos.

Figura 1: Gênese das principais manifestações clínicas da Febre Amarela



Fonte: MONATH, TP. 1984. In VERONESI, Doenças Infecciosas e Parasitárias. 8ª ed. cap. 21, 1991.

Quadro Clínico

O quadro clínico da febre amarela vai depender da fase da doença em que o indivíduo se encontra: período de infecção, período de remissão ou período toxêmico. É importante ressaltar, no entanto, que todos os pacientes com a doença passarão pelo período de infecção e remissão obrigatoriamente, mas nem todos passarão pela fase de agravamento do vírus, conhecida como período toxêmico.

O período de infecção dura em média 3 dias e é marcado por sintomas inespecíficos de forma leve a moderada. Nessa fase, é comum pacientes confundirem o quadro clínico com uma gripe comum e muitas vezes nem procurar um serviço de saúde para o devido diagnóstico. Na forma leve, sintomas como febre baixa súbita, cefaleia, fotofobia, lombalgia e tontura podem ou não estar presentes. Já na forma moderada, pode haver febre alta súbita, cefaleia intensa, náuseas, vômitos, irritabilidade e anorexia. Além disso, nessa fase pode estar presente o sinal de Faget, caracterizado por febre alta e bradicardia.

O período de remissão, no geral, ocorre a partir do terceiro dia de doença, após o período de infecção. É caracterizado pela diminuição da temperatura e dos sintomas em geral como cefaleia e mal-estar. Essa fase é crucial, pois uma parte dos pacientes vai

evoluir para melhora total do quadro e outra parte vai evoluir para a próxima fase, tendo o quadro agravado.

O período toxêmico, por sua vez, é um período raro de ocorrer e sua duração é em média de 3 a 8 dias. Para chegar nessa fase significa que o sistema imunológico desses pacientes não conseguiu combater a ação do vírus de forma eficaz, por isso alguns evoluem para o agravamento da doença (período de intoxicação) enquanto os indivíduos nos quais o sistema imunológico reage de maneira satisfatória melhoram e ficam auto-ímmunes ao vírus. Esse período é marcado por exacerbação dos sintomas e disfunção de órgãos-alvos. Icterícia, oligúria, anúria, sangramento nas gengivas e nariz, melena, hematêmese, elevação de transaminases e elevação da ureia e creatina são alguns dos sinais e sintomas acarretados pela insuficiência hepática, cardíaca, renal e pancreática que ocorre nesses pacientes. O óbito nessa fase costuma acontecer por volta do sexto ao sétimo dia de início dos sintomas.

Os sinais de alerta de gravidade da doença, segundo o Ministério da Saúde, incluem: oligúria, sonolência, confusão mental, torpor, coma, convulsões, sangramento, dificuldade respiratória, hipotensão, sinais de má perfusão, icterícia, TGO ou TGP $>/ 2\text{mg/dL}$ e coagulograma anormal (plaquetas $< 50.000\text{mm}^3$).

Figura 2: Classificação sintética do quadro clínico da Febre Amarela

Períodos	Forma de apresentação	Quadro clínico	Duração média
Infeccioso ou Congestivo	Leve ou Frusta	Febre discreta e cefaléia, às vezes tontura e mal-estar de evolução fugaz	Algumas horas a 2 dias
	Moderada	Febre alta e cefaléia de início abrupto, náuseas, vômitos, calafrios, mialgias, prostração, congestão conjuntival, icterícia leve e sinal de Faget (pulso lento e temperatura elevada)	De 2 a 4 dias
Remissão			Poucas horas a 2 dias
Toxêmico	Grave	Exacerbação dos sintomas descritos nas formas anteriores; dor epigástrica, diarreia e vômitos com aspecto de "borra de café"; oligúria e anúria; sintomas de insuficiência hepática evidenciados pela icterícia, melena, hematêmese; outras manifestações hemorrágicas (epistaxes, gengivorragias, otorragias, sangramentos nos locais de punção venosa)	De 3 a 8 dias

Fonte: Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela - 2004, Brasília

Diagnóstico

O diagnóstico da febre amarela, cuja notificação compulsória é de vinte quatro horas, deve ser iniciado pela suspeita clínica por meio da anamnese (dados como viagem ou país de origem considerado áreas endêmicas) e o exame clínico além de ser confirmada por meio de exames laboratoriais. Dentre esses exames há o método virológico que determina o genoma do microrganismo e o método sorológico em que se detecta a presença tanto de antígenos quanto de anticorpos.

A primeira forma de diagnóstico pode ser feita por meio do teste molecular (PCR) no qual se analisa o RNA viral nos primeiros 10 dias da contração da doença, o isolamento

viral cujo método não é muito utilizado pela sua complexidade técnica e imunohistoquímica feita por meio de cortes de tecido e são considerados padrão ouro nos casos de febre amarela grave pós óbito.

Em relação ao método sorológico o ELISA é o mais comum em que encontra anticorpos IgM para o antígeno viral, ou seja, fase aguda da infecção. No entanto, tem sido descrito na literatura reações cruzadas para demais viroses como Zika e dengue.

Tratamento

O tratamento da febre amarela é sintomático, no entanto, o Ministério da Saúde classifica o manejo clínico em casos leves, moderados e graves em adultos. Nos casos mais brandos da doença é preconizado hidratação oral na dose de 60 ml/kg/dia ou 30 ml/kg/dia de soro fisiológico 0,9% intravenoso a depender da tolerância do paciente. Enquanto para o tratamento para dor e febre não é recomendado o uso de ácido acetil salicílico e antiinflamatórios não esteroidais e paracetamol em doses superiores a 3 gramas por dia.

Nos casos moderados realizar hidratação oral ou por soro fisiológico 0,9% na mesma dosagem dos casos leves no entanto, em casos de paciente hidratados a expansão volêmica deve ser feita em 20 ml/kg/dia na primeira hora com reavaliação dos parâmetros hemodinâmicos e caso o paciente apresentar hipotensão e oligúria esse procedimento deve ser feito em Unidade de Terapia Intensiva. Ademais, o tratamento dos sintomas de dor e febre permanecem os mesmos.

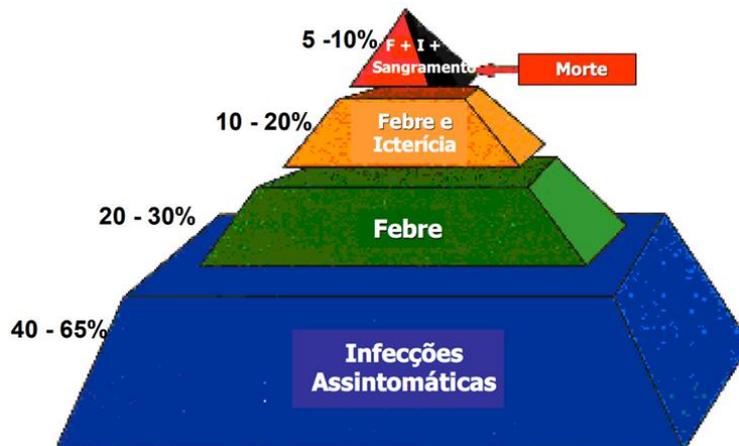
Já os casos graves, em ambiente de terapia intensiva, deve administrar inibidores de bombas de prótons, evitar paracetamol para controle da febre e realizar hidratação venosa. Além disso, deve haver monitoramento constante da glicemia, função renal, hipertensão intracraniana e evitar a encefalopatia hepática. O transplante hepático é uma alternativa terapêutica, mas deve ser discutido caso a caso.

Prevenção

A vacina da febre amarela é elaborada a partir de vírus atenuado e está disponível no Sistema Único de Saúde. O esquema vacinal recomendado pela secretaria de Estado de Minas Gerais são: as crianças na faixa etária de 9 meses a 5 anos administração de uma dose aos 9 meses e reforço aos 4 anos, enquanto na faixa etária de 5 anos aos 59 anos aplicação é de apenas uma dose. É válido ressaltar que as crianças que receberam uma dose aos 5 anos podem receber o reforço em qualquer idade. Além disso, idosos acima dos 60 anos devem receber a vacina caso não tenham comprovação de dose prévia e caso não haja nenhuma contra indicação.

Prognóstico

Figura 3: Pirâmide da Febre Amarela: manifestações clínicas



Fonte: Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela - OMS/OPAS - 2004, Brasília

O prognóstico da doença vai depender das fases em que o vírus irá se instalar no organismo do indivíduo.

Pacientes que passam apenas pelas fases de infecção e remissão, em geral, têm um bom prognóstico e melhoram completamente o quadro em poucos dias, ficando livres dos sintomas e imunizados contra o vírus da febre amarela. Já os pacientes que evoluem para o agravamento da doença, ou seja, período de intoxicação ou toxêmico, apresentam um pior prognóstico, uma vez que a doença acaba tendo muitas repercussões sistêmicas nesses indivíduos que podem levar à morte. Esse pior prognóstico equivale, em média, a 5-10% dos pacientes que adquirem a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARRET AD, Higgs S. Yellow fever: **a disease that has yet to be conquered**. *Annu Rev Entomol*. 2007;52:209-229.

BASTOS, F. **História da Ciência e Ensino de Biologia: a pesquisa médica sobre a febre amarela (1881- 1903)**. São Paulo, 1998a. 212 p. Tese (Doutorado em Educação)-Faculdade de Educação da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998.

BASTOS, F.; KRASILCHIK, M. **Pesquisas sobre a febre amarela (1881-1903): uma reflexão visando contribuir para o ensino de ciências**. *Ciência & Educação (Bauru)*, v. 10, n. 3, p. 417-442, dez. 2004.

COSTA, Z. G. A. et al. **Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil**. *revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 2, n. 1, p. 11-26, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Manejo clínico da Febre Amarela**. In: Manual de Manejo Clínico da Febre Amarela . primeira. ed. Brasília, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de vigilância epidemiológica de febre amarela**. Brasília, 2004.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. **Diagnóstico laboratorial de infecção pelo Vírus da Febre Amarela**. *In*: Diagnóstico laboratorial de infecção pelo Vírus da Febre Amarela. 2018, setembro 2018.

ROUQUAYROL, Maria Zélia; GURGEL, Marcelo. Rouquayrol: **epidemiologia e saúde**. 8. Rio de Janeiro: MedBook, 2018.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS. **Febre Amarela**, Minas Gerais, 2023. *In*: Febre Amarela, Minas Gerais, 2023 . Minas Gerais, 13 jun. 2023.

TAKEY, Paulo. **Imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela: revisão sistemática e metanálise** / - Rio de Janeiro, 2020. xvi, 112 f.; il. No Yellow Fever- Kenya.

VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa; QUARESMA, Juarez Antonio Simões. Yellow fever. **Infectious Tropical Diseases and One Health in Latin America**, p. 1-17, 2022.

CAPÍTULO 5

DENGUE/ ZIKA/ CHIKUNGUNYA

Áurea Luísa Matos Azeredo

Médica - Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBh)

Bárbara Larissa Silva

Médica - Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME)

Flávia Figueiró da Fonseca

Acadêmica de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus Governador Valadares (UFJF-GV)

Laura Cunha Matos

Acadêmica de medicina da Faculdade Ciências Médicas Minas Gerais (FCMMG)

Marina Resende Stein Mundim

Acadêmica de medicina da Faculdade Ciências Médicas Minas Gerais (FCMMG)

DENGUE

Conceito, dados epidemiológicos e fator de risco

Dengue é uma arbovirose de notificação compulsória causada pelo vírus da família Flaviviridae e do gênero Flavivirus. Este vírus surgiu no continente africano e teve os primeiros registros do mosquito e dengue no Brasil já no século 18, possivelmente trazido pelas embarcações marítimas da época. No Brasil, a primeira epidemia clinicamente comprovada ocorreu nos anos de 1981 e 1982 na cidade de Boa Vista - Roraima.

Entre os anos de 2019 e 2023, foram notificados no Brasil 5.808.605 casos. Em 2019, foram registrados 1.556.588 casos, em 2020 foram 952.509, em 2021 o número foi de 531.811 casos, no ano de 2022 tiveram 1.394.532 notificações, e no ano de 2023 até o mês de julho já foram notificados 1.372.151.

São fatores de risco para Dengue regiões mais urbanizadas, época de verão junto com período chuvoso, falta de limpeza/manutenção das casas, terrenos baldios que acumulam objetos, se tornam reservatórios de água parada sem vistoria frequente. Ademais, pode citar o crescimento desenfreado das cidades com baixa infraestrutura e o processo de industrialização, uma vez que favorecem a produção de materiais, como garrafas *pet* e latas, nem sempre com descarte correto.

Fisiopatologia e causas

O vírus da Dengue (DENV), subdividido em 04 sorotipos patogênicos, ao ser inoculado no organismo após a picada do mosquito *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*, migra inicialmente para os linfonodos do hospedeiro. Uma vez no sistema linfático, o vírus adentra os macrófagos e se distribui pelo organismo, desencadeando uma cascata de ativação inflamatória, consumo de complemento e lise celular. Nesse aspecto, destaca-se a elevação do Fator de Necrose Tumoral-Alfa (TNF- α) que possui predileção por células endoteliais. O dano ocasionado a essas células resulta em trombocitopenia e aumento da

permeabilidade vascular, devido à liberação de histamina por basófilos. A elevação da permeabilidade, gera perda de líquido para o espaço extravascular e aumento do hematócrito, caracterizando um marcador de pior prognóstico para a doença

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

Analisa separadamente, as características de dengue clássica e febre hemorrágica da dengue (FHD).

Dengue Clássica

A manifestação clínica da dengue ocorre após 2 a 8 dias de incubação, tem início abrupto de febre (39-40°C), acompanhada de cefaleia intensa, mialgia, astenia, anorexia, dor retroorbital, prostração, náuseas, vômito e exantema intenso. Esse último aspecto é nomeado por alguns autores como “ilhas brancas em um mar vermelho” e pode seguir com prurido de difícil controle. Além disso, podem ocorrer hemorragias que não classificam a dengue como hemorrágica, como epistaxe e gengivorragias. Após cinco a sete dias a febre regride e, mesmo com diminuição dos sintomas, podem persistir a astenia e a fadiga. Em relação às particularidades por faixa etária, crianças podem apresentar dor abdominal generalizada e exantema maculopapular. Como sinais de alarme, existem: evidências de acúmulo de fluidos, letargia e irritabilidade, hepatomegalia e aumento dos hematócritos juntamente à trombocitopenia.

Febre Hemorrágica da Dengue (FHD):

Inicialmente, os sintomas da FHD se assemelham aos da dengue clássica e se iniciam de maneira abrupta. Entretanto, por volta do segundo dia começam a surgir sinais de hemorragia, como petéquias nas extremidades, face e axilas. Além disso, pode progredir para epistaxes, púrpuras, gengivorragias, equimoses na pele e hemorragias digestivas leves. Para averiguar a hemorragia realiza-se, no exame físico, o teste do torniquete ou prova do laço, que, quando positiva, é indicativo de manifestação hemorrágica. Nesse exame é preciso alcançar a média entre a pressão arterial sistólica e diastólica, com a utilização de um esfigmomanômetro. Após alcançada, deve ser mantida por cinco minutos e buscar a presença de petéquias ao redor do torniquete. Caso sejam encontradas 20 ou mais petéquias em um quadrado de cerca de 2,5cm de largura, a prova é positiva. Ademais, no exame físico pode ser encontrada hepatomegalia, com dor à palpação e esplenomegalia. Em casos graves, poderá iniciar, entre os 3º e 7º dias da evolução, a síndrome de choque da dengue, devido à insuficiência circulatória, que é de curta duração e pode ser observado, agitação e dor abdominal nos pacientes, seguidos de letargia, cianose perioral, taquicardia e sudorese. O paciente se encontra afebril, com pressão arterial convergente ou baixa, acidose metabólica e formação de coágulos intravasculares.

Diagnóstico laboratorial

Podemos dividir os diagnósticos em exames inespecíficos e específicos. Os específicos são utilizados para comprovar a infecção pelo vírus da dengue, podendo ser virológico e sorológico. Primeiro, o virológico pode ser realizado por: isolamento viral após a coleta de sangue; a localização de antígenos virais por testes imunoenzimáticos e imunocromatografia; a detecção do genoma por transcrição reversa do seu RNA com amplificação em cadeia pela polimerase (RT-PCR). É importante salientar que esses testes devem ser realizados na fase aguda, até o 6º dia após sintomatologia ser expressada. Segundo, com os métodos sorológicos, busca-se identificar, em amostra de soro, a presença de anticorpos IgM e o aumento de anticorpos IgG, quando pareadas duas amostras. Com esse teste o diagnóstico da dengue será realizado após a fase de regressão da doença, pois o resultado é apenas considerado seguro se realizado após o sexto dia da doença.

Por fim, os exames inespecíficos incluem:

A) DENGUE: Hemograma: leucopenia e linfocitose com atipia linfocitária. Pode ser observada a trombocitopenia.

B) DENGUE HEMORRÁGICA: Hemograma: leucopenia ou leucocitose leve com atipia linfocitária e trombocitopenia. Hemoconcentração com aumento de hematócrito em 20% do valor basal ou resultado superior a 38%, 40% e 45% em crianças, mulheres e homens respectivamente. São observados, no coagulograma, aumento nos tempos de protrombina, trombotoplastina parcial e trombina e redução de fibrinogênio, protrombina, fator VIII, fator XII, antitrombina e α antiplasmina. Além disso, albuminúria, redução da albumina sanguínea e aumento dos testes TGO (transaminase glutâmico-oxalacética) e TGP (transaminase glutâmico pirúvica), que avaliam a função hepática.

Diagnóstico diferencial

A) DENGUE CLÁSSICA: Infecções virais, bacterianas e exantemáticas, como gripe, rubéola e sarampo.

B) DENGUE HEMORRÁGICA: Inicialmente, na fase febril, pode-se pensar em outras infecções virais e bacterianas e, a partir do terceiro dia, em choque endotóxico provocado por infecção bacteriana ou meningococcemia. Também é relevante avaliar outras doenças como a febre amarela, malária, leptospirose, hepatite infecciosa, influenza e outras febres hemorrágicas.

Por fim, também é importante realizar uma diferenciação entre manifestações de dengue leve, moderada e grave. Leve: sem manifestações hemorrágicas, prova do Laço negativa e sem sinais de instabilidade hemodinâmica. Moderada: Febre e sintomas inespecíficos, com ou sem manifestações hemorrágicas espontâneas (epistaxe, gengivorragia, metrorragias, hematêmese, melena etc.), prova do Laço positiva e sem sinais de instabilidade hemodinâmica. Grave: Febre e sintomas inespecíficos, com ou sem manifestações hemorrágicas, prova do Laço positiva e presença de um ou mais sinais de alerta.

Tratamento

Ainda não existe um antiviral específico para tratar infecções pelo DENV, desse modo, o tratamento da dengue é apenas sintomático e de suporte. Deve ser orientado ao paciente: repouso, hidratação oral e se necessário administrar analgésicos e antitérmicos, como por exemplo paracetamol e dipirona. Além disso, vale ressaltar que é importante evitar os salicilatos e antiinflamatórios não hormonais, pois estes, podem ser fatores de risco para manifestações hemorrágicas e acidose.

Os profissionais de saúde devem estar atentos na identificação de sinais de alerta nos pacientes, pois podem significar a forma grave da doença. Os sinais são: dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, hepatomegalia dolorosa, derrames cavitários, sangramentos importantes, hipotensão arterial, letargia, cianose, extremidades frias, taquicardia, aumento repentino de hematócrito, entre outros.

Em cada caso, há um protocolo de tratamento diferente que são analisados a seguir:

Dengue Leve

Caracterizada por sintomas inespecíficos, como: cefaleia, prostração, dor retroorbitária, exantema, mialgia e artralgia. Paciente sem manifestações hemorrágicas, prova do Laço negativa e sem sinais de instabilidade hemodinâmica.

Nesse caso, a conduta ambulatorial deve ser:

- A) Orientar hidratação oral 60-80 ml/kg/dia sendo 1/3 solução salina.
- B) Tratamento sintomático com analgésicos, como o Paracetamol e Dipirona.
- C) Orientar retorno para avaliação em 72 horas.
- D) Orientar que em caso de identificação de sinal de alerta, o paciente deve retornar imediatamente ao centro de saúde.

Dengue Moderada

Se manifesta com febre, sintomas inespecíficos, com ou sem manifestações hemorrágicas espontâneas (epistaxe, gengivorragia, metrorragias, hematêmese, melena etc.), prova do Laço positiva e sem sinais de instabilidade hemodinâmica. Assim, a conduta deve ser:

- A) Hidratação parenteral (preferencial) e/ou oral: 60-80 ml/kg/dia sendo 1/3 com solução salina isotônica (SF 0,9%) durante 3-4 horas.
- B) Tratamento sintomático (dipirona ou paracetamol).
- C) Fazer a reavaliação laboratorial após a hidratação, em caso de melhora deve-se realizar acompanhamento ambulatorial diário. Em caso de resposta inadequada ou piora do quadro deve-se encaminhar para internação hospitalar e manter hidratação endovenosa até transferência.

Dengue Grave

Em casos de Dengue Grave onde a sintomatologia é febre, sintomas inespecíficos, paciente com ou sem manifestações hemorrágicas, prova de Laço positiva e presença de um ou mais sinais de alerta e o paciente não estiver em choque a conduta deve ser:

- A) Hidratação endovenosa imediata. Caso o paciente tenha risco potencial para choque, deve-se prescrever 60-80 ml/kg/dia sendo 1/3 com solução salina isotônica (SF 0,9%) e/ou Ringer Lactato durante 3 - 4 horas. Já em pacientes com hipotensão postural, é prescrito 10-20 ml/kg/hora de solução salina isotônica (SF 0,9%) e/ou Ringer Lactato.
- B) Monitoramento hemodinâmico.
- C) Não efetuar punção ou drenagem de derrames ou outros procedimentos invasivos.
- D) Não transferir paciente antes de iniciar a hidratação. E a transferência deve obedecer todas as condições de segurança no transporte pré ou intra-hospitalar.

Se o paciente evoluir bem à internação, mantê-lo hospitalizado para observação e os critérios de alta devem ser avaliados. Caso o paciente entre em choque (insuficiência cardiocirculatória), ele deve ser encaminhado para internação em UTI e acompanhamento com Terapia Intensiva.

Nos casos graves de febre hemorrágica da dengue (FHD), onde o paciente apresenta um ou mais sinais de alerta e choque (geralmente entre o terceiro e sétimo dia da doença), é uma emergência médica. Portanto, é necessário iniciar imediatamente terapia antichoque apropriada para o quadro do paciente, pois pode levar ao óbito em 12 a 24 horas.

Complicações e prognósticos

Os casos de dengue que evoluem para forma grave são caracterizados por sangramentos graves, disfunção grave de órgãos ou extravasamento grave de plasma. Em casos de perdas sanguíneas graves, caracteriza-se o choque hipovolêmico, que normalmente ocorre entre o quarto e quinto dia de doença, podendo ou não ser precedido de sinais de alarme. Se não for instituído tratamento adequado, o choque hemorrágico pode levar ao óbito em um intervalo de 12 a 24 horas. Além do choque hemorrágico, o comprometimento grave pode causar complicações como hepatites, encefalites, miocardites.

Chikungunya

Conceito, dados epidemiológicos e fator de risco

A Chikungunya é uma arbovirose de notificação compulsória causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), pertencente à família Togaviridae e gênero Alphavirus. Este vírus tem alguns genótipos, sendo eles: Oeste Africano, Leste-Centro-Sul (ECSA), Asiático e Oceano Índico (IOL). O primeiro caso documentado foi na década de 50 na Tanzânia. Em 2014, que iniciaram os casos no Brasil ao mesmo tempo que ocorreram surtos no mundo.

Entre os anos de 2019 e 2023, foram notificados no Brasil 874.241 casos, sendo 178.500 casos em 2019; 102.076 em 2020; 128.989 em 2021; 273.927 em 2022; e 190.733 casos até o mês de julho de 2023.

Alguns fatores de risco para Chikungunya são o fluxo de pessoas entre países e, conseqüentemente, a circulação do vírus; o clima tropical da região que favorece a proliferação do vetor (*Aedes aegypti*). Além dos fatores já relatados como fatores de risco para Dengue por terem vetores semelhantes

Fisiopatologia e causas

A patogênese associada a infecção pelo vírus Chikungunya (CHIKV) não é completamente elucidada pela literatura, mas postula-se que o estímulo à liberação de citocinas inflamatórias é o principal mecanismo envolvido na fase aguda. Nesse sentido, a dor presente nos primeiros quatro dias de doença estaria relacionada ao pico da viremia e elevação de quimiocinas, interferon alfa, IL-6, IL 12, IL 15, dentre outras substâncias. Alguns pacientes, contudo, evoluem para permanência de dor crônica, mesmo após a redução da viremia. Tal quadro é explicado pela possibilidade de o CHIKV escapar dos monócitos e se realocar em macrófagos sinoviais, danificando o tecido articular ao se replicar no local e induzir autoimunidade, acarretando a manutenção da dor.

Diagnóstico

Diagnóstico Clínico

A infecção irá prosseguir com casos assintomáticos e sintomáticos, pode esse último se dividir em formas típicas e formas atípicas. As formas típicas abordarão as fases aguda, subaguda e crônica, já para as atípicas serão considerados os casos graves. A seguir será detalhado cada uma dessas manifestações.

- A) Fase aguda: Início abrupto de febre, bradicardia leve, rash cutâneo, cefaleia e fadiga, com duração média de sete dias. Além disso, pode apresentar poliartralgia, com dores poliarticulares, bilateral e simétrica, edema, dor ligamentar e mialgia. Aparecimento de exantema ocorre em cerca de metade dos doentes, com início do segundo ao quinto dia após o início da febre. Atinge o tronco e as extremidades, podendo haver prurido. Por fim, outros sintomas inespecíficos são a náusea, diarreia, dor retro-ocular, neurite, faringite e conjuntivite sem secreção. Existe risco de transmissão vertical e os neonatos iniciam a apresentação de sintomas quatro dias após serem infectados, apresentando febre, recusa da mamada, descamação, edema e hiperpigmentação cutânea.
- B) Fase subaguda: Nessa fase a febre regride, porém há um aumento de dores articulares em regiões anteriormente acometidas, tenossinovite hipertrófica subaguda em mãos e pode ocorrer síndrome do túnel do carpo. As articulações podem apresentar edema e os pacientes se manterem com astenia, prurido, exantema maculopapular, doença vascular periférica, fadiga

e sintomas depressivos. O início da fase crônica se inicia após a sintomatologia da fase subaguda se manter por 3 meses.

- C) Fase crônica: Recorrência da dor articular musculoesquelética e neuropática, com ou sem edema, limitação para movimentos e ausência de eritema. As regiões mais acometidas são a sacroilíaca, a lombossacra e a cervical. Também se mantêm os sintomas de cefaleia, prurido, fadiga e exantema, acompanhando de alopecia, distúrbios do sono, déficit de atenção e memória e turvação visual. Essa fase pode durar até três anos e, entre os fatores de risco, estão: sexo feminino, maior de 45 anos e acometimento articular prévio.
- D) Forma atípica: Meningoencefalite, encefalopatia, convulsão, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebelar, paresias, paralisias, neuropatias, neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite, uveíte, miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmia, instabilidade hemodinâmica, hiperpigmentação por fotossensibilidade, dermatoses vesiculobolhosas, ulcerações, nefrite, insuficiência renal aguda, discrasia sanguínea, pneumonia, insuficiência respiratória, hepatite, pancreatite, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, insuficiência adrenal.

Diagnóstico Laboratorial

As alterações laboratoriais não são específicas, podendo ser encontrado leucopenia com linfopenia, trombocitopenia, elevação da velocidade de hemossedimentação, da Proteína C-Reativa, da creatinina e da creatinofosfoquinase (CPK). Já o diagnóstico específico, pode ser realizado por meio do isolamento viral e pesquisa do RNA ou pela pesquisa de anticorpos.

As técnicas utilizadas para pesquisa do RNA viral são o RT-PCR (*Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction*) e o qRT-PCR (*Real Time RT-PCR*) e essas são consideradas sensíveis e rápidas, além de serem capazes de detectar a infecção até oito dias após o início da sintomatologia. Já para os anticorpos, utiliza-se: o *EnzymeLinked Immunosorbent Assay* (ELISA) e o teste imunocromatográfico do tipo *Point-of-Care* (POC). Os anticorpos IgM podem ser identificados pelos testes sorológicos após dois dias do início da sintomatologia e do tipo IgG, a partir do sexto dia. Ademais, em casos característicos de meningoencefalite o líquido cefalorraquidiano será utilizado para os testes sorológico e virológico e em casos fatais os fragmentos de órgãos serão submetidos ao RT-PCR.

Diagnóstico diferencial

Atenção para outras doenças febris agudas sucedidas por artralgia, sendo a principal, atualmente, a dengue. Também é importante analisar a possibilidade de:

Malária (foco na história de exposição em áreas de transmissão, periodicidade da febre, insuficiência renal, icterícia, instabilidade no nível de consciência, hepato ou esplenomegalia); Leptospirose (foco na mialgia intensa em panturrilhas e história de exposição a águas contaminadas); Febre reumática (foco em histórico de dor de garganta,

critérios de Jones para a febre reumática e evidência de infecção prévia pelo Streptococcus); Zika (foco em rash cutâneo, mialgia e conjuntivite não purulenta e Mayaro.

Tratamento

Não existe tratamento específico para essa virose, entretanto a conduta terapêutica irá depender da fase em que o paciente se encontra, que pode ser aguda, subjugada ou crônica. Assim, em cada fase, é importante avaliar o paciente e classificar o risco de desenvolver a forma grave da doença. Portanto, o primeiro passo é fazer a classificação de risco do paciente. É importante avaliar também, a intensidade da dor (EVA) e aplicar o questionário de dor neuropática (DN4).

Em caso de sinais de gravidade como: acometimento neurológico, dor torácica, palpitações e arritmias, dispneia, redução da diurese ou elevação abrupta de ureia e creatinina, sinais de choque, vômitos persistentes e sangramento de mucosas, a conduta deve ser diferente e geralmente o enfermo deve ser encaminhado para unidade de referência. Além disso, é necessário avaliar hemograma para apoio e diagnóstico diferencial.

Fase Aguda

A fase aguda é caracterizada pela presença de febre até sete dias, acompanhada ou não de artralgia intensa de início súbito e podem ou não ter sintomas associados como: cefaleia, mialgia e exantema.

Podemos dividir os pacientes da fase aguda em três grupos para traçar o plano terapêutico:

Pacientes sem sinais de gravidade: o acompanhamento deve ser ambulatorial. O paciente deve ser orientado a hidratação, repouso e tratamento sintomático. E deve voltar ao centro de saúde em até 72 horas para reavaliação.

Os pacientes do grupo de risco (gestantes, pacientes com comorbidades, idosos e menores de 2 anos de idade), devem ter acompanhamento ambulatorial em observação. Esses pacientes possuem maior risco de desenvolver formas graves da doença e por isso é necessária observação da equipe médica todos os dias até o desaparecimento dos sintomas. É realizada hidratação oral ou parental, repouso e tratamento sintomático.

Pacientes com sinais de gravidade e/ou critérios para internação: devem ser acompanhados em internação hospitalar. Caso os pacientes apresentem instabilidade hemodinâmica é necessário avaliar função hepática, função renal e função cardíaca. Se necessário deve-se iniciar de imediato terapia de reposição de volume e tratar complicações.

Sendo assim, não há tratamento específico para a infecção do CHIKV. O que é indicado pelo Ministério da Saúde é:

- A) Hidratação e repouso como fator protetor para evitar complicações.
- B) O uso de compressas frias nas articulações como medida analgésica.
- C) Aplicar a escala de dor (EVA) para definir o tratamento sintomático:
 - Dor de leve intensidade- EVA 1 a 3: Dipirona e Paracetamol.

- Dor moderada- EVA 4 a 6: combinação de dois medicamentos em horários intercalados. Caso a dor seja persistente pode necessitar de medicação via intravenosa.
 - Dor intensa- EVA 7 a 10: além dos analgésicos pode ser prescrito um opioide. O mais utilizado é o Tramadol, Codeína e Oxycodona.
- D) O uso de anti-inflamatórios não esteroides, aspirina e corticosteroides são completamente contra indicados para tratar a doença em questão na fase aguda. Esses medicamentos podem levar a complicações renais e aumentar o risco de sangramento dos pacientes. Por isso, é importante orientar o paciente sobre o risco da automedicação.

Fase Subaguda e Crônica

Na fase subaguda o paciente pode apresentar queixas articulares e outros sintomas associados como: inapetência, sono não reparador, comprometimento laboral e de atividades diárias, urgência e incontinência urinária, alterações do humor e depressão.

Nesse caso, o uso de corticoide é indicado para o tratamento, baseado na escala de dor EVA. A medicação mais utilizada nesse caso é a Prednisona (uso oral 0,5 mg/kg de peso/dia). Em caso de melhora é necessário fazer o desmame do medicamento retirando 5 mg a cada 7 dias. O tempo máximo de uso é 21 dias, para evitar riscos de insuficiência das adrenais.

É importante ressaltar que não é recomendado usar corticosteroides em pacientes com Síndrome de Cushing, obesidade grau III, insuficiência renal crônica em diálise, diabéticos, HAS descontrolada, osteoporose e coronariopatias.

Na fase crônica, o atendimento ao paciente deve ser realizado em unidade de referência. Os pacientes são divididos em três subgrupos: pacientes com manifestações dolorosas mínimas em regressão, pacientes com quadro clínico inalterado e sintomas persistentes e pacientes com aumento de manifestações dolorosas e inflamatórias.

Apesar de poucos estudos sobre uso de drogas na fase crônica da Chikungunya, o Hidroxicloroquina é o medicamento de primeira escolha. Inicialmente é prescrito para uso em 6 semanas e após isso, deve-se reavaliar a escala de dor do paciente (EVA).

- A) Se estiver sem dor, o tratamento deve ser interrompido.
- B) EVA < 4: manter o tratamento por mais 6 semanas.
- C) EVA > 4: associar o Hidroxicloroquina a sulfassalazina.
- D) Se após a associação o paciente continuar com uma escala de dor maior que 4, deve-se substituir os medicamentos pelo Metotrexato e se necessário deve ser encaminhado para o Reumatologista.

Ademais, apesar do tratamento sintomático, o tratamento não medicamentoso como a fisioterapia é indicado em todos os casos. Em pacientes na fase subaguda e crônica, a fisioterapia possui papel fundamental para minimizar o dano osteoarticular. Também, o apoio psicológico é de extrema importância.

Complicações e prognósticos

As formas mais graves geralmente acontecem em pacientes com doenças prévias associadas, crianças menores de 2 anos e pacientes acima de 65 anos. Todas as internações devem ser consideradas formas graves da doença, podendo evoluir com comprometimento do sistema nervoso central, com meningoencefalite, convulsões, síndrome de Guillain Barré, oculares, com neurite óptica, retinite e uveíte, cardíacas, miocardite, pericardite, ICC, e outros.

Muitos óbitos relacionados à infecção são por descompensação de comorbidades prévias, que já apresentavam disfunção cardíaca ou doenças renais prévias.

Zika Vírus

Conceito, dados epidemiológicos e fator de risco

A febre Zika é uma arbovirose de notificação compulsória causada pelo vírus Zika também da família Flaviviridae e do gênero Flavivirus, que é transmitido pela picada do mosquito *Aedes aegypti* fêmea. Um dos primeiros registros da Zika ocorreu em Uganda em 1947. E, a partir de 2015, apresentou relevância de casos na América do Sul, sendo, no Brasil, o primeiro caso registrado no nordeste. Além do mais, tem grande importância, principalmente, devido a suas consequências gestacionais, como acometimento neurológico do feto e microcefalia.

Entre os anos de 2019 e 2023, foram notificados no Brasil 120.421 casos. No ano de 2019, foram 30.500 casos registrados; em 2020, tiveram 20.867; em 2021, ocorreu a notificação de 19.090; no ano de 2022, foram 35.121; e, em 2023, até o mês de julho foram notificados 14.843.

Os fatores de risco para a arbovirose Zika são semelhantes aos da Dengue e Chikungunya, visto que o vetor destas doenças é o mesmo. Assim, podemos citar, como fatores de risco: o processo de urbanização e crescimento populacional desordenado sem uma infraestrutura adequada para acompanhar tal crescimento. Isso, pois há acúmulo de lixo e descarte inadequado que favorecem a fêmea do *Aedes* botar seus ovos nesses locais e, durante o período quente e chuvoso, ter a proliferação deles.

Fisiopatologia e causas

Os estudos atrelados à fisiopatologia da infecção pelo Zika vírus (ZIKV) focam em duas teorias principais, para elucidar os efeitos da infecção durante a gestação e suas respectivas consequências ao feto. Após uma paciente grávida ser picada pelo mosquito *Aedes aegypti* infectado, glicoproteínas da superfície viral iniciam uma interação com receptores da membrana plasmática dos monócitos na corrente sanguínea, iniciando sua disseminação pelo organismo. Ao atingir a circulação placentária, a primeira teoria patogênica aponta que o ZIKV desencadeia um processo inflamatório que danifica a vascularização local, prejudicando o aporte sanguíneo para o feto, podendo resultar em restrição do crescimento intrauterino e prejuízo no desenvolvimento fetal. A segunda

explicação, fundamenta-se nas ações diretas do vírus após ultrapassar a barreira hematoencefálica e danificar células progenitoras neuronais do feto. O ZIKV ativa receptores que acarretam distúrbios na neurogênese, apoptose celular e dano às funções mitóticas. Tais mecanismos em conjunto, acarretam o afinamento do córtex cerebral e culminam com a microcefalia.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

O quadro clínico da infecção não é totalmente esclarecido, tendo como base de pesquisa casos clínicos isolados ou série de casos em epidemias. Observa-se a ocorrência de casos assintomáticos e sintomáticos, sendo esse último com manifestações semelhantes à dengue. Além disso, a infecção pode ser acompanhada de icterícia, episódio febril de início agudo, cefaleia, exantema maculopapular pruriginoso, mialgia, conjuntivite com secreção purulenta, dores articulares e dor lombar discreta (menos intensa do que nos casos de Chikungunya). Podem ocorrer outras alterações inespecíficas, como: dor retro-orbital, vertigem, vômitos, náusea e anorexia.

Foi registrado, no Brasil, casos de Síndrome de Guillain-Barré após alguns dias no início da sintomatologia da infecção.

Diagnóstico laboratorial

Em relação aos exames inespecíficos, as informações disponíveis na literatura não são esclarecidas, porém, encontra-se em alguns casos leucopenia, trombocitopenia, aumento da proteína C reativa e da desidrogenase láctica.

Já nos diagnósticos específicos, não existem testes sorológicos para a infecção pelo agente. Entretanto, o diagnóstico da infecção aguda é realizado por meio de RT-PCR, o método mais eficaz e sensível até o momento, ou outras técnicas moleculares em fluidos biológicos como urina e saliva.

A partir do terceiro dia do início das manifestações clínicas podem ser encontrados anticorpos IgM e, no soro agudo e da fase de recuperação podem ser encontrados anticorpos IgG.

É importante salientar as limitações para o diagnóstico da infecção em estudo, visto que o uso dos destes é restrito à ações governamentais e pesquisas de investigação.

Diagnóstico diferencial

Principalmente com Dengue e Chikungunya.

Tratamento

A Zika é uma arbovirose que ainda não possui tratamento específico, assim como a maioria das arboviroses. Sendo assim, medidas de suporte devem ser aplicadas, como:

repouso, hidratação oral e uso de anti-inflamatórios livres de ácido acetilsalicílico (risco de hemorragias) e antitérmicos como Paracetamol e Dipirona para tratar os sintomas. Os profissionais devem orientar os pacientes que em caso de parestesia e/ou alteração do nível de consciência é necessário procurar atendimento médico.

É importante ressaltar que gestantes com suspeita de Zika devem ser encaminhadas para centro de referência e, assim, seguir protocolos vigentes. O Zika vírus é fator de risco para malformações no feto, nesse sentido, existe um protocolo de assistência a gestantes que estão infectadas ou com suspeita.

Complicações e prognósticos

Além do risco de sangramento, também observado na infecção pelo zika vírus, foi visto uma relação entre a síndrome de Guillain-Barré e os surtos do vírus Zika. Também foram relatadas complicações neurológicas, como a meningoencefalite e a mielite aguda. A infecção materna pelo vírus Zika é muito estudada, com fortes evidências que associam a microcefalia à infecção congênita pelo vírus, além disso, foram observadas perdas fetais precoces e morte fetal em associação com infecção materna entre 6 e 32 semanas de gestação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARDOSO, Ana Carolina Aguiar; ALENCAR, Vitor Monte de Castro; SOARES, Lucas Carvalho; TERTO, Talita Fonsêca; PORTO, Wanessa Landim; ANDRADE, Ana Rachel Oliveira de; NÓBREGA NETO, Antonio de Pádua Rocha; PINTO, Antonione Santos Bezerra; PEREIRA JÚNIOR, José Lopes; LOPES, Priscila Favoritto. Associação entre a infecção por Chikungunya Vírus e o desenvolvimento de formas graves da doença: uma revisão sistemática. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], v. 11, n. 15, p. 1066, 31 ago. 2019.

DE LIMA, Alyne Almeida; VILLARREAL, Cristiane Flora. **A dor incapacitante associada à febre Chikungunya**: os desafios do tratamento farmacológico.

DE SOUZA BARBOSA, Rodrigo. 14. Uma proposta de avaliação: atuação da DIRAPS-LESTE no enfrentamento da Dengue e outras Arboviroses. **Atenção Primária em Saúde e os desafios para a formação Lato Sensu e Qualificação Profissional**, p. 61.

LYLE R. PETERSEN, M.D., M.P.H., DENISE J. JAMIESON, M.D., M.P.H., ANN M. POWERS, PH.D., AND MARGARET A. HONEIN, PH.D., M.P.H. **Zika Vírus**. The new england journal of medicine, p. 1552–1562, abr. 2016.

MASMEJAN, Sophie; MUSSO, Didier; VOUGA, Manon; POMAR, Leo; DASHRAATH, Pradip; STOJANOV, Milos; PANCHAUD, Alice; BAUD, David. Zika Virus. **Pathogens**, [S.L.], v. 9, n. 11, p. 898, 28 out. 2020. MDPI AG.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/SVS. **Zika Vírus**: notificações registradas no sistema de informação de agravos de notificação - brasil. Notificações registradas no sistema de informação de agravos de notificação - Brasil.. 2023.

MOURAD, Omar; MAKHANI, Leila; CHEN, Lin H.. Chikungunya: an emerging public health concern. **Current Infectious Disease Reports**, [S.L.], v. 24, n. 12, p. 217-228, 17 nov. 2022. Springer Science and Business Media LLC.

PINTO JUNIOR, V; LUZ, K; PARREIRA, R; FERRINHO, PI. Vírus Zika: Revisão para Clínicos Zika Virus. **BSB - Artigos de Periódicos**.

PORTILHO, Moyra Machado; LIMA, Nerêda Vitoria Santos Cazaes; CAIRES, Paula Silva Menezes. Alterações hematológicas na dengue grave—uma revisão sistemática. **RBAC**, v. 54, n. 1, p. 62-67, 2022.

SANTOS, Lucas Henrique Oliveira; DE SOUZA SILVA, Rômulo Rodrigues. Análise do perfil epidemiológico das arboviroses (dengue, zika e chikungunya) de 2020-2022 no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 9, p. e6912943229-e6912943229, 2023.

SILVA, A. R.; DA SILVA, J. S.; FILHO, A. J. M. Mecanismos Fisiopatológicos relacionados à microcefalia causada pelo vírus Zika: uma revisão sistemática / Pathophysiological mechanisms related to microcephaly caused by the Zika virus: a systematic review. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 7, n. 12, p. 121973–121990, 2022.

SILVA, Nayara Messias da et al. Vigilância de chikungunya no Brasil: desafios no contexto da Saúde Pública. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, p. e2017127, 2018.

SONI, Suha et al. Dengue, Chikungunya, and Zika: The Causes and Threats of Emerging and Re-emerging Arboviral Diseases. **Cureus**, v. 15, n. 7, 2023.

TAKEUTI, Tharsus Dias et al. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS ENCONTRADAS NAS ARBOVIROSES DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA. **Revista da Saúde da AJES**, v. 6, n. 11, 2020.

CAPÍTULO 6

ESQUISTOSSOMOSE

Lucas Mattar Dias

Faculdade de Medicina PUC Minas Gerais (PUC Minas)

Anna Clara de Jesus Oliveira

Faculdade de Medicina PUC Minas Gerais (PUC Minas)

João Pedro Feijó Maia

Faculdade de Medicina PUC Minas Gerais (PUC Minas)

Gustavo Henrique Rodrigues Meneses

Faculdade de Medicina PUC Minas Gerais (PUC Minas)

Matheus Henrique Bretas de Matos

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.

CONCEITO

A esquistossomose, “barriga d’água”, “xistose” ou “doença do caramujo”, é uma doença endêmica, diretamente ligada à precariedade do saneamento básico e é ocasionada pelo parasita *Schistosoma Mansoni*, que em forma de cercária, penetra na pele do indivíduo e logo atinge os pulmões, o intestino e o fígado. A sintomatologia é variável de acordo com a fase em que a doença se encontra. A fase aguda, ou seja, o estágio inicial da infecção, pode algumas das vezes ser até mesmo assintomática, diferente da fase crônica, que cursa com ascite (barriga d’água), varizes esofagianas, hepatoesplenomegalia e ainda acomete os rins, os pulmões, o coração e o sistema nervoso central do paciente, e por isso é mais grave.

Predominante na América do Sul, na África, no Caribe e na região oriental do Mediterrâneo, ela se disseminou através do transporte de escravos africanos pelos portugueses, em meados do século XVII, e segue sendo um problema de saúde pública até os dias atuais, devido a sua prevalência, à severidade de suas formas clínicas e ao seu caráter de evolução. Segundo a OMS, no Brasil, ela acomete principalmente o estado de Minas Gerais e os estados da região Nordeste.

Apesar de ter um tratamento e um diagnóstico relativamente simples, a erradicação dessa doença só é possível quando o ciclo biológico evolutivo do parasita é interrompido, através de medidas que transitem entre obras de saneamento básico, até a mudança comportamental de indivíduos que residem em áreas de endemia, isto é, educação em saúde.

Dados epidemiológicos

No quesito dos dados epidemiológicos, seu levantamento iniciou-se no Brasil através do programa especial de controle da Esquistossomose (PCE), criado em 1980 pelo ministério da saúde, desde então as ações de controle e vigilância da doença se

descentralizou e tornando-o mais efetivo e colocando os municípios como protagonistas no controle da doença.

Após a implementação do Sistema Único de Saúde (SUS) esses dados são computados no Sistema Nacional de Agravos e Notificação (SINAN), cujo o qual realiza um estudo epidemiológico descritivo observacional, que é realizado através do levantamento de dados secundários na base de dados dos casos que são levantados do próprio SINAN.

Sendo assim, uma análise dos dados disponíveis pelo SINAN, de 2013 a 2017, demonstrou um total de 28.781, sendo possível observar um maior número de casos de 2013 até 2015. Logo em seguida, uma tendência de queda da doença foi observada e ao analisar por região do país, o estado com maior número de casos foi o Sudeste, com 74,58% do número total de casos, seguido do Nordeste com 22,23% do total de casos, isso em consequência da presença de moluscos hospedeiros da doença. Além disso, é estimado que, no Brasil, aproximadamente 1,5 milhões de pessoas vivem em áreas de risco para a doença.

Fatores de risco

No que se refere aos fatores de risco socioambientais associados à falta de educação em saúde, a ausência de saneamento básico se configura como um grande aspecto de relevância na transmissão da esquistossomose. Uma vez que a ausência de banheiro nas residências implica na deposição das fezes do homem no solo, isso possibilita a continuidade do ciclo biológico do parasita. Por sua vez, este se inicia com indivíduos infectados que, ao defecarem em solos próximos às coleções hídricas, liberam os ovos do parasita, que entram em contato com a água e eclodem, dando origem ao miracídio.

Logo em seguida, eles penetram no molusco, seu hospedeiro intermediário, e se desenvolvem até serem liberados ao meio externo em forma de cercária, a responsável por transpor na pele do indivíduo, o hospedeiro definitivo, e provocar a esquistossomose. Além disso, a ausência de água tratada nas moradias faz-se também como um fator de risco para a doença, a partir do momento em que o indivíduo utiliza a água contaminada dos lagos, rios e riachos, para fazer a higiene de roupas e outros objetos ou até mesmo para limpeza da moradia.

Já os fatores relacionados à saúde do indivíduo em si, como o estado nutricional e sistema imunológico debilitado, acabam por viabilizar a infecção com alta carga parasitária com consequente evolução para as formas mais graves da doença, que acomete diversos órgãos e pode levar o indivíduo ao óbito.

Por fim, como observado, o acometimento pela doença não possui diferenciação de idade, sexo ou comorbidade, mas permeia a condição social do indivíduo. Dessa forma, tem-se como principal fator de risco a renda familiar, pois essa é um fator determinante da situação de pobreza que se associa às condições de higiene precárias e ausência de saneamento básico, implicando na utilização de águas contaminadas para consumo doméstico, banho e lazer, pelos indivíduos.

Fisiopatologia

Para entendermos a fisiopatologia da doença, primeiramente devemos estabelecer quem são os hospedeiros intermediários e definitivos. Em relação aos hospedeiros intermediários, os caramujos gastrópodes aquáticos possibilitam a reprodução assexuada do helminto. Eles estão contidos na família Planorbidae e no gênero *Biomphalaria*. No Brasil, existem três espécies envolvidas na transmissão da esquistossomose, que são *Biomphalaria glabrata*, *B. straminea* e *B. tenagophila*. Elas estão presentes em 24 estados brasileiros, principalmente nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Nordeste.

Por outro lado, se tratando do hospedeiro definitivo, o ser humano é o principal, mas também existem hospedeiros permissivos ou reservatórios, porém não está bem estabelecida a conexão desses animais no ciclo da transmissão da esquistossomose. É no ser humano que o parasita desenvolve a forma adulta e se reproduz sexuadamente, gerando ovos que são disseminados no meio ambiente.

Em se tratando da fisiopatologia da esquistossomose, após a penetração da cercária na pele do ser humano, uma reação inflamatória é estabelecida no local, sendo que nas primeiras horas inicia-se uma manifestação cutânea, com micro pápulas eritematosas e pruriginosas semelhantes a picadas de insetos, denominada dermatite cercariana. Por meio da presença de mononucleares e polimorfonucleares, além de citocinas, por exemplo, IL-6 e il-10, o sistema imune do ser humano realiza o primeiro combate ao parasita, podendo eliminar uma quantidade considerável de verme.

Durante a penetração na pele, as cercárias perdem a cauda bifurcada, transformando-se em esquistossômulos. Esses últimos entram na vasculatura do hospedeiro, por meio de vasos linfáticos e sanguíneos, com o objetivo de alcançar o pulmão. Após concluírem essa etapa, esses vermes caem na circulação arterial e se alojam no sistema porta-hepático, para atingir a maturação sexual.

Ao evoluir para a forma adulta, a fêmea se acomoda no canal ginecóforo do macho, realizando a reprodução sexuada, com posteriormente a oviposição. Esses ovos podem tanto ser eliminados nas fezes, ao alcançarem o lúmen do intestino, ou podem se alojar em diversos órgãos e tecidos.

Entendendo como ocorre o mecanismo de penetração, fixação, maturação e reprodução no corpo humano, é possível entender as repercussões que ocorrem no hospedeiro. É fundamental ressaltar que a doença é dividida em fase inicial e fase tardia.

A fase inicial é dividida em sintomática e assintomática. Nessa última se encaixam a maioria dos portadores, uma vez que a infecção em sua maioria não manifesta sintomas clínicos nos seres humanos, sendo apenas diagnosticada a partir de exames laboratoriais, como alteração dos eosinófilos e ovos de *S. mansoni* encontrados em exames parasitológicos de fezes.

Por outro lado, na fase aguda sintomática, acontece uma formação de granuloma e fibrose hepática periportal. Isso acontece uma vez que existe a resposta do sistema imune do hospedeiro a partir de respostas celulares e humorais, acarretados pelos antígenos solúveis liberados pelos ovos do parasita. O sistema imune então auxilia na formação do granuloma, que é uma cápsula fibrosa, repleta de eosinófilos, linfócitos, macrófagos e

fibroblastos. Esse processo é fundamental para controlar a disseminação da parasitose, porém acarreta no comprometimento do parênquima, já que forma fibrose no tecido.

Em relação aos sintomas do hospedeiro na fase aguda sintomática, além da manifestação da dermatite cercariana, pode-se ter também a febre de Katayama, que compreende sintomas mais globais, como linfadenomegalia, febre, dor abdominal, cefaleia, sudorese, vômitos, náuseas, anorexia, entre outros. A febre de Katayama geralmente acontece de três a quatro semanas após a penetração do verme na pele. Porém, os sintomas pioram entre a quinta e sexta semana, uma vez que nesse período começa a oviposição, podendo acarretar em esplenomegalia e hepatomegalia.

Em relação à fase tardia da esquistossomose, ela se inicia aos seis meses após a infecção e pode durar vários anos. Ela ocorre quando os portadores do verme evoluem das formas agudas para as formas crônicas da doença. Essa transição acontece quando o granuloma necrótico-exsudativo da forma aguda evolui para um granuloma produtivo com menos células inflamatórias. Nesse contexto, ocorre uma maior deposição de fibras colágenas, sem área de necrose em torno dos ovos. Em relação ao acometimento dos órgãos durante a fase crônica, existe uma variedade de locais que podem ser atingidos, entre essas complicações podemos citar hipertensão pulmonar e portal, ascite, ruptura de varizes do esôfago, entre outras.

Causas

A esquistossomose é uma doença parasitária complexa que tem como causa primária um ciclo de transmissão intrincado, envolvendo o parasita *Schistosoma*, caramujos e seres humanos. Essa infecção ocorre quando os ovos do parasita, presentes nas fezes ou na urina de indivíduos infectados, entram em contato com água doce.

Os caramujos desempenham um papel crucial como hospedeiros intermediários no ciclo de vida do *Schistosoma*. O parasita libera larvas conhecidas como miracídios na água, que infectam os caramujos. Dentro desses caramujos, essas larvas se desenvolvem e se multiplicam, eventualmente dando origem a outra forma larval, as cercárias, que são liberadas na água.

A transmissão da esquistossomose para os seres humanos acontece quando as cercárias penetram ativamente na pele durante o contato com água contaminada. Esse é um passo crítico no ciclo de transmissão, permitindo que o parasita entre no corpo humano e inicie sua jornada.

Uma vez dentro do hospedeiro humano, o *Schistosoma* se desenvolve e amadurece no sistema circulatório, localizando-se nas veias mesentéricas (no caso de *S. mansoni*) ou no sistema urogenital (*S. haematobium*). Lá, os vermes adultos se reproduzem e depositam ovos, que são eliminados nas fezes ou na urina do hospedeiro humano.

Entretanto, quando os ovos não são adequadamente eliminados do corpo humano, eles podem se alojar em vários órgãos e tecidos, resultando na formação de granulomas e nódulos cicatriciais. Isso pode causar uma série de problemas de saúde, cuja gravidade depende da quantidade e da localização dos ovos.

Os sinais e sintomas da esquistossomose estão diretamente relacionados à quantidade e à localização dos ovos no corpo. Os órgãos afetados podem incluir a pele, o

sistema nervoso central, os músculos, as glândulas adrenais, os olhos e outros tecidos. Isso pode resultar em uma variedade de sintomas, como diarreia mucossanguinolenta, distúrbios gastrointestinais e outros problemas de saúde.

O período de incubação da esquistossomose, que ocorre após a infecção inicial, dura aproximadamente de 2 a 8 semanas. Durante esse período, os seres humanos podem eliminar ovos viáveis de *Schistosoma* nas fezes ou na urina, contribuindo para a manutenção do ciclo de vida do parasita. Vale ressaltar que os caramujos infectados também desempenham um papel importante, liberando cercárias durante toda a sua vida útil.

Diagnóstico

O diagnóstico da esquistossomose compreende diversas abordagens. Por exemplo, o exame parasitológico de fezes (EPF) destaca-se por sua simplicidade e velocidade, identificando ovos do *Schistosoma mansoni* nas fezes. Outros métodos parasitológicos, como Kato-Katz, Hoffman, Pons e Janer (HPJ), são frequentemente empregados, cada um com suas particularidades.

O POC-CCA, valendo-se de anticorpo monoclonal e tiras de nitrocelulose, detecta antígenos do *Schistosoma mansoni* na urina de forma ágil. No hemograma, a fase aguda da doença revela leucocitose e eosinofilia, enquanto a fase crônica pode apresentar leucopenia, anemia e alterações hepáticas.

Os métodos diretos incluem a biópsia retal e hepática, com a primeira permitindo análise dos ovos em diferentes estágios e a segunda indicada em estágios avançados. Métodos imunológicos, como o ELISA, têm seu papel, sendo mais eficazes após cerca de 25 dias de infecção.

No âmbito dos exames de imagem, a ultrassonografia abdominal, radiografia de tórax, endoscopia digestiva e ressonância magnética desempenham um papel crucial no diagnóstico diferencial da esquistossomose. O diagnóstico preciso da esquistossomose é essencial para o tratamento eficaz e a prevenção de complicações dessa doença parasitária.

Tratamento

O tratamento da esquistossomose é um processo fundamental para controlar e erradicar essa doença parasitária que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Os principais medicamentos utilizados para tratar a esquistossomose durante a fase aguda da esquistossomose são empregados medicamentos específicos, como anti-histamínicos locais e corticosteroides tópicos, visando aliviar os sintomas. Já na fase crônica são os anti-helmínticos Praziquantel e Oxamniquine, usados em outras parasitose também.

O Oxamniquine é um medicamento utilizado no tratamento da esquistossomose devido ao seu modo de ação específico. Ele age interferindo no material genético do parasita *Schistosoma mansoni*, provocando danos em seu DNA. Isso resulta na incapacidade do verme adulto em continuar sua oviposição. Posteriormente, os parasitas afetados são

transportados pelo sistema circulatório até o fígado, onde são envoltos por uma resposta inflamatória e, finalmente, eliminados do organismo.

Essa ação direcionada torna o Oxamniquine um tratamento eficaz na redução dos sintomas e na erradicação do parasita da esquistossomose. Em resumo, o tratamento da esquistossomose baseia-se no uso do Oxamniquine e na adoção de medidas preventivas e de controle para interromper a transmissão da doença e melhorar a qualidade de vida das comunidades afetadas.

Complicações

Em relação às complicações da esquistossomose, devemos levar em consideração a particularidade de cada indivíduo. Indivíduos imunossuprimidos, por exemplo, tendem a ter repercussões mais importantes que indivíduos sem esse acometimento.

Ademais, a gravidade dessa comorbidade também está associada ao impacto crônico e insidioso sobre a vitalidade e qualidade de vida dos portadores, principalmente nas crianças, que podem ter redução da cognição e do desenvolvimento devido a carência de proteínas. Isso acontece porque a esquistossomose leva a deficiências nutricionais importantes, repercutindo na capacidade de aprendizado.

Além disso, a grande quantidade de parasitas e ovos no parênquima dos órgãos do hospedeiro podem gerar complicações específicas, entre elas é válido ressaltar os acometimentos vâsculo pulmonares, como a hipertensão pulmonar, os renais, como as glomerulopatias, os neurológicos, como a mielorradiculopatia esquistossomótica, os hepáticos, como o abscesso hepático, os gastrointestinais, como abdome agudo por obstrução, varizes esofagianas e hemorragia digestiva, e por fim, até mesmo o óbito.

Prognóstico

O prognóstico da esquistossomose pode ser variável e depende de vários fatores. Essa enfermidade pode se manifestar em diferentes graus de gravidade, e o prognóstico está intrinsecamente relacionado à intensidade da infecção, à resposta imunológica do hospedeiro e à presença de complicações.

Em casos leves e quando a infecção é tratada de forma precoce e eficaz, o prognóstico geralmente é favorável. Pacientes com infecções leves podem não apresentar sintomas graves, e o tratamento com medicamentos antiparasitários, como o praziquantel, costuma ser eficaz na eliminação dos vermes adultos.

No entanto, a esquistossomose crônica, que pode se desenvolver ao longo de anos de infecção não tratada, pode levar a complicações graves, como fibrose hepática, hipertensão portal e esplenomegalia. Em casos avançados, a doença pode causar cirrose hepática, sangramentos gastrointestinais e outros problemas de saúde graves.

O prognóstico também pode ser influenciado pela resposta imunológica do paciente à infecção. Alguns indivíduos podem desenvolver uma resposta imune mais eficaz,

controlando a infecção e evitando complicações, enquanto outros podem ser mais suscetíveis a formas graves da doença.

Além disso, o acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento adequado desempenha um papel fundamental no prognóstico da esquistossomose. Programas de controle e prevenção, juntamente com a educação da população sobre medidas de higiene e saneamento básico, são essenciais para reduzir a incidência da doença e melhorar o prognóstico.

Em resumo, o prognóstico da esquistossomose é altamente variável e depende de fatores como a intensidade da infecção, a resposta imunológica do paciente e o acesso ao tratamento. A prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz desempenham um papel crucial na redução das complicações e na melhoria do prognóstico da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARRETO, Bianca Leão; LOBO, Claudia Gonçalves. Aspectos epidemiológicos e distribuição de casos de esquistossomose no Nordeste brasileiro no período de 2010 a 2017. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 10, n. 1, p. 111-118, 2021.

BARRETO, M. L., & Teixeira, M. G. (2006). Esquistossomose e saúde pública. **Cadernos de Saúde Pública**, 22(7), 573-581.

DOS SANTOS CARVALHO, Omar; COELHO, Paulo Marcos Zech; LENZI, Henrique Leonel (Ed.). **Schistosoma mansoni & Esquistossomose: uma visão multidisciplinar**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2008.

HOTEZ, Peter J. et al. The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 7, p. e2865, 2014.

KATZ, Naftale; ALMEIDA, Karina. Esquistossomose, xistosa, barriga d'água. **Ciência e Cultura**, v. 55, n. 1, p. 38-43, 2003.

MARTINS, Fabiana Lopes et al. Fatores de risco e possíveis causas de esquistossomose. **Rev saúde em Foco**, v. 11, p. 396-04, 2019.

ROCHA, M. de A. .; OLIVEIRA, L. L. G. de .; ROCHA, M. F. R. .; JORGE, E. R. R. .; SILVA, H. K. A. da .; SILVA, A. S. .; MELO, M. C. D. de .; ROCHA, M. G. .; DANTAS, E. M. O. C. .; ALENCAR, M. L. de; SILVA, J. S. S. .; ARAÚJO, R. A. .; ARAGÃO, G. S.; FREITAS, J. L. V. F. .; FREITAS, E. J. P. de . Epidemiological profile of notified cases of schistosomiasis mansoni occurring in Brazil. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 15, p. e514101523257, 2021.

RODRIGUES, Bruna Talia Ferreira et al. ESTUDO SOBRE A ESQUISTOSSOMOSE COM ÊNFASE NO DIAGNÓSTICO E NO TRATAMENTO DA DOENÇA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 9, p. 1276-1287, 2021.

RODRIGUES, Wellington Pereira; GONÇALVES, Priscila Dantas; DO NASCIMENTO SANTIAGO, Patrícia Silva. Fatores de risco e possíveis causas de Esquistossomose na

população residente das margens do riacho de canas em Itapicuru-BA. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n. 8, p. e159-e159, 2019.

SILVA, . E. de O.; WANDERLEY, . S. Análise do Programa de Controle da Esquistossomose na redução dos indicadores epidemiológicos da doença no Brasil, de 1995 a 2017. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, [S. l.], v. 13, p. 9, 2022.

CAPÍTULO 7

LEISHMANIOSE VISCERAL

Victor Hugo Ferrante Maia Athayde

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Atenas, Campus Paracatu (UNIATENAS)

Fernanda Sandrelly da Silva

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME)

Maria Eugênia Costa Casagrande

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Atenas, Campus Paracatu (UNIATENAS)

Mariah Norton de Oliveira

Graduanda em Medicina pela Universidade de Várzea Grande (UNIVAG)

Miguel Otávio de Faria Campos

Graduando em Medicina pela Faculdade Atenas Sete Lagoas (Atenas, Campus Sete Lagoas)

CONCEITO

A Leishmaniose visceral (LV) ou também conhecida como calazar é uma doença infecciosa parasitária não contagiosa causada pelos protozoários tripanosomatídeos do gênero *Leishmania*, sendo a *Leishmania chagasi* a espécie comumente isolada nos pacientes com LV nas Américas. A infecção se dá pela atuação de vetores, denominados de flebotomíneos, conhecidos popularmente como mosquito palha, birigui, entre outros. No Brasil, apenas duas espécies estão relacionadas, até o momento, com a transmissão da Leishmaniose visceral, sendo estes, o *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*, as espécies são consideradas as principais envolvidas no ciclo da doença.

O protozoário é um parasita intracelular obrigatório das células do sistema fagocitário mononuclear, apresentando tropismo para linfonodos, fígado, baço e medula óssea e cursa com período de incubação variando de 10 dias a 2 anos, sendo a média de 2 a 6 meses. Marcada também por duas fases, denominadas de fase inicial e final. A primeira fase cursa com alterações inespecíficas, tais como, febre por um período superior a 4 semanas, palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia, já a segunda fase, associa-se a febre contínua e comprometimento intenso do estado geral, com desnutrição e aumento da hepatoesplenomegalia, nessa fase há um quadro clínico arrastado.

A Leishmaniose é o protótipo de uma disfunção imunológica específica, reversível com o tratamento específico ou em casos raros espontaneamente em indivíduos imunocompetentes. Estima-se que há 500 mil novos casos diagnosticados anualmente com LV.

Epidemiologia

A Leishmaniose compreende uma das sete endemias prioritárias da Organização Mundial da Saúde. A LV é endêmica em mais de 80 países, principalmente nas regiões tropicais e subtropicais. As áreas mais afetadas incluem o sul da Europa, o Oriente Médio,

a África, a Ásia e a América Latina. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que ocorram cerca de 500.000 novos casos de LV a cada ano em todo o mundo, sendo afetados cerca de 1 a 2 milhões de pessoas.

A distribuição da LV ainda encontra-se no Velho Mundo, onde possui a maior incidência da doença, sendo os países da Ásia e África, os responsáveis pela maior parte dos casos. A Leishmaniose nas Américas, assemelha-se de forma que se trata de uma antroponose mais comum do meio rural, cujo acomete mais crianças.

Há diversas tentativas de classificação dos tipos epidemiológicos da Leishmaniose, sendo descritos cinco tipos deles: indiano, mediterrâneo, chinês, sudanês e sul-americano. O tipo sul-americano ocorre tipicamente no Brasil e assemelha-se ao tipo mediterrâneo, no qual a doença acomete predominantemente crianças e o cão é o principal reservatório da doença. A prevalência da doença é superior no sexo masculino e chegando a 60% dos casos da doença e acometendo crianças menores de 5 anos em 45% dos casos, sendo o fator de urbanização da sociedade um dos pilares que modificam as características epidemiológicas da doença. O calazar se espalha por quase todos os estados brasileiros conforme relatórios do Ministério da Saúde.

Fatores de risco

No Brasil, muitos fatores podem ter contribuído para a dispersão geográfica da leishmaniose visceral, já que o vetor está disseminado e é adaptado para colonizar o ambiente mesmo com as modificações humanas que surgiram ao longo das décadas.

O processo migratório das pessoas do campo em direção ao meio urbano levou ao aumento de animais domésticos infectados na cidade e, conseqüentemente, a urbanização da doença que, antes, era considerada rural.

Além disso, o desmatamento foi um fator acompanhante da migração, diminuindo a disponibilidade de fonte alimentar para os flebotomíneos e colocando o cão e o homem como principal fonte acessível.

Associado a isso, as condições econômicas desfavoráveis, levou ao agrupamento de pessoas em partes periféricas das cidades, sendo estas talvez as únicas áreas acessíveis à população com menor poder aquisitivo, com habitações inadequadas, ausência de saneamento básico, como rede de esgoto e água tratada, favorecendo o desenvolvimento dos vários estágios das doenças e a manutenção do vetor no meio ambiente.

A criação de animais domésticos nas residências, sejam eles cães, gatos ou aves, é um grande fator de risco para o desenvolvimento da doença.

O cão é considerado o principal reservatório da endemia, sendo a chance de seus criadores desenvolverem a doença, maiores quando comparado a quem não tem animais. O risco da infecção de humanos que possuem animais portadores de leishmaniose visceral desenvolverem a doença é cerca de cinco vezes maior do que os lares com cães não infectados.

Quanto aos gatos, os estudos mostram-se controversos quanto ao seu papel no desenvolvimento de leishmaniose visceral canina, mas alguns apontam que a presença do gato potencializa as chances de possuírem cães com LV.

As aves, por sua vez, podem atuar como barreira zoo profilática para infecção pelo *Leishmania infantum*, diminuindo a quantidade de flebotomíneos nas residências e aumentando nos galinheiros, já que esses insetos têm a preferência por essa espécie para se reproduzir. No entanto, isso torna a criação de galinhas no quintal de residências um risco aumentado para o aumento do número de vetores e ocorrência de leishmaniose visceral em seres humanos.

Etiologia

A leishmaniose visceral é transmitida através da picada de um inseto chamado flebótomo, conhecido popularmente como mosquito-palha, sendo o mais importante no Brasil o da espécie *Lutzomyia longipalpis*. Os hospedeiros são mamíferos, sendo mais comum em cães e raposas e, no caso, o homem, como hospedeiro acidental. O agente etiológico é um protozoário da família Trypanosomatidae, do gênero *Leishmania*, tendo diversas espécies causadoras, sendo as três subespécies mais importantes para o homem a *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania chagasi*.

As *Leishmanias* são parasitos intracelulares obrigatórios, tendo três estágios diferentes. As formas amastigotas não têm flagelo exteriorizados e se multiplicam apenas dentro de macrófago, por divisão simples. Ao adentrar o trato digestivo do vetor, as leishmanias se desenvolvem e tomam a forma flagelada, chamada de promastigota, que é a forma inoculada no mamífero através do repasto sanguíneo das fêmeas do flebótomo. Estudos mostram que a saliva do inseto facilita a infecção das células mononucleares dos mamíferos.

No mamífero, a promastigota é aderida à membrana do macrófago e é fagocitado, perdendo o flagelo e fundindo-se aos lisossomas, iniciando, assim, a sua replicação. Eles podem chegar a dezenas de parasitos em uma única célula, até que rompem-a e destroem-a. Esses protozoários livres são novamente ingeridos pelos insetos flebótomos ao sugarem o sangue do mamífero infectado, perpetuando o ciclo.

Fisiopatologia

A leishmaniose é uma infecção causada por um protozoário do gênero *Leishmania* que na sua forma promastigota parasita insetos e na sua forma amastigota é parasita intracelular de vertebrados. Os parasitos são transmitidos ao homem pela picada da fêmea do mosquito flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi* infectado pela *Leishmania chagasi*, principal forma encontrada no Brasil.

A *Lutzomyia longipalpis* é contaminada durante o repasto sanguíneo em animal infectado através das formas amastigotas. O protozoário ao atingir o intestino médio, transformam-se em formas promastigotas e em torno do terceiro dia chegam à probóscida do vetor, sendo então, inoculadas no hospedeiro acidental, o homem, quando o inseto o pica. Essas formas são, posteriormente, fagocitadas pelas células do sistema retículo endotelial (SRE), iniciando sua fase de parasitismo no novo hospedeiro. Esse parasito com tropismo por células do SRE, penetra no macrófago, transforma-se em amastigota e concentra seu parasitismo em órgãos onde essas células são numerosas, como por

exemplo, medula óssea e baço. Na maioria dos casos é observado hepatoesplenomegalia. A disseminação ocorre por via hematogênica e linfática.

Na medula óssea, constam-se sinais de hiperplasia funcional, com poucas células gordurosas, esse achado evidencia a intensa atividade hematopoiética que, no entanto, é ineficaz, já que o doente cursa com pancitopenia decorrente tanto do parasitismo celular quanto do hiperesplenismo. O mielograma de pacientes com Leishmaniose Visceral revela que há hipocelularidade da série granulocítica e bloqueio de maturação de granulócitos da linhagem neutrofílica, correlacionando-se com a neutropenia periférica; esta decorre não só da redução da reserva medular como também do sequestro esplênico e de reações de autoimunidade, contribuindo para o quadro de leucopenia.

A patogênese está associada com a depressão da imunidade celular e elevação significativa de anticorpos. A infecção por esse parasita acarreta alterações na imunologia celular e humoral, a capacidade do macrófago de responder ao antígeno da leishmania está na dependência do estímulo do linfócito TCD4 (Th0). Não é bem definido o modo pelo qual a leishmania influencia o padrão da resposta da célula T (Th0), suprimindo ou estimulando a ativação macrofágica. Estudos experimentais e também em humanos demonstraram uma resposta imunológica, após a infecção por Leishmania, com predomínio de linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th-2) e inadequada produção de interleucina 2 (IL-2) e interferon gama (γ -INF) na fase de estado da Leishmaniose Visceral, tendo sido observada restauração de seus níveis após tratamento adequado. Considera-se cura quando ocorre reativação e normalização dessas citocinas.

A desordem imunológica pode originar doenças oportunistas como pneumonias bacterianas, cistites, dermatofitoses, piodermites, dentre outras, sendo as pneumonias as causas mais frequentes de mortes nos casos de Leishmaniose Visceral, principalmente em crianças.

Diagnóstico

A determinação do diagnóstico da leishmaniose visceral é efetuada por meio de avaliações epidemiológicas, clínicas e laboratoriais. Na presença de sintomas como febre e esplenomegalia com ou sem envolvimento hepático, a suspeita da doença deve ser considerada. Acerca dos critérios epidemiológicos, deverá sempre ser analisada a procedência remota dos pacientes nos últimos 12 meses, se o mesmo reside em áreas endêmicas, avaliar a constatação de casos da doença em canídeos.

A presença de critérios clínicos auxiliam no diagnóstico, sendo a síndrome clínica de febre irregular, hepatoesplenomegalia, anemia e manifestações hemorrágicas, é bastante sugestiva da doença. A dificuldade clínica apresenta-se naqueles pacientes que manifestam-se de forma assintomática ou oligossintomática com quadro de febre irregular, diarreia por mais de 3 semanas, tosse persistente e discreta hepatoesplenomegalia que não excede 5 cm do rebordo costal, sendo o diagnóstico quase que exclusivamente realizado em áreas endêmicas devido à dificuldade diagnóstica estabelecida.

Os critérios laboratoriais são clássicos, sendo a presença de anemia verificada na grande maioria dos pacientes juntamente com uma leucopenia inferior à 2.000 cél/mm³. No geral, a plaquetopenia apresenta-se abaixo de 100 mil e de forma frequente podem atingir

valores inferiores a 40 mil. As alterações hepáticas também são frequentes, tendo a albumina valores menores que 3,5g/dL. Na forma oligossintomática, os exames estão dentro dos parâmetros normais ou com discretas alterações comuns.

Os procedimentos laboratoriais correspondentes podem ser executados utilizando abordagens imunológicas e parasitológicas. O diagnóstico imunológico consiste na detecção de anticorpos contra o parasita *Leishmania*. Isso pode ser realizado por meio do Ensaio Imunoenzimático (ELISA), da Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) e por meio do teste rápido imunocromatográfico. Desse modo, o teste ELISA expressa seu resultado em unidades de absorvância em relação à intensidade da luz, seja em uma reação com diluições fixas ou, mais comumente, como reagente ou não.

A Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) – considera-se como positivas as amostras reagentes a partir da diluição de 1:80. Nos títulos iguais a 1:40, com clínica sugestiva de LV, recomenda-se a solicitação de nova amostra em 30 dias. Os Testes rápido imunocromatográfico – são considerados positivos quando a linha controle e a linha teste C e/ou G aparecem na fita ou plataforma.

O diagnóstico parasitológico ou por meio da detecção do DNA do protozoário através da utilização do método de Reação da Cadeia Polimerase (PCR), por outro lado, baseia-se na identificação de formas amastigotas do parasita em amostras biológicas. O diagnóstico parasitológico da leishmaniose visceral pode ser realizado de diversas maneiras. A punção aspirativa esplênica é o método mais sensível. No entanto, esse procedimento apresenta restrições. Alternativamente, pode-se utilizar o aspirado de medula óssea, a biópsia hepática ou a aspiração de linfonodos. Recomenda-se a punção aspirativa da medula óssea devido à sua segurança. O material aspirado deve ser examinado seguindo os passos a seguir:

Exame direto

Coloque uma gota do material aspirado em uma extremidade da lâmina previamente limpa e espalhe o material firmemente na outra direção. Após a secagem, fixe o esfregaço em álcool metílico e corrija-o. Recomenda-se a preparação de pelo menos quatro lâminas. Formas amastigotas do parasita podem ser visualizadas utilizando colorações de Giemsa, Wright, Leishman ou Panóptico. O encontro de parasitas no material examinado depende do número de campos observados, sendo necessário examinar pelo menos 200 campos antes de considerar uma lâmina como negativa.

Isolamento em Meio de Cultura (in vitro)

Formas amastigotas do parasita devem ser inoculadas em meios de cultura especiais que contenham agar e sangue de coelho. O meio NNN é o mais comumente utilizado, mas a utilização de meios líquidos como o LIT ou Schneider pode aumentar a positividade e acelerar o crescimento.

Dilua uma gota do material aspirado em 0,5 ml de solução salina (PBS ou NaCl a 0,9%) na própria seringa. Inocule 0,1 ml desta solução em condições estéreis em dois tubos de cultura. Mantenha as culturas a uma temperatura entre 24-26°C e observe-as

semanalmente em microscopia óptica comum ou invertida, por até quatro semanas. Tubos positivos devem ser encaminhados para laboratórios de referência para identificação da espécie.

Isolamento em Animais Susceptíveis (in vivo)

A inoculação experimental de amostras de tecidos de pacientes em hamsters (*Mesocricetus* spp) não é prática para o diagnóstico da leishmaniose visceral devido ao longo tempo de positividade (1 a 3 meses). A LV pode confundir-se com diversas entidades que cursam com hepatoesplenomegalia febris. No Brasil, as seguintes doenças apresentam maior verossimilhança com a LV, sendo elas, a Malária, a Febre tifoide, a Salmonelose e a Esquistossomose.

Tratamento

O tratamento da leishmaniose visceral pode ser realizado com compostos antimoniais, especificamente derivados pentavalentes (Sb+5), a anfotericina B e a miltefosina. Apesar da ampla experiência com os compostos antimoniais, hoje, esses compostos passam a ser alternativas às demais drogas utilizadas devido à menor toxicidade das outras drogas em relação ao antimônio, eficácia semelhante ou superior, chegando a valores superiores à 94% de chance de cura, e por fim, praticidade do uso da miltefosina por via oral ou injetável, com menor tempo caso em associação com a anfotericina B.

A droga de primeira escolha a nível ambulatorial se torna a miltefosina, já em pacientes hospitalizados, a anfotericina B ganha lugar como método preferencial. Em pacientes refratários ou resistentes ao tratamento inicial com miltefosina, devem ser conduzidos de forma intra hospitalar através do uso da anfotericina B.

De fato, a droga com maior experiência em uso clínico, torna-se o grupo dos antimoniais, no entanto, seu mecanismo de ação é pouco conhecido. Percebe-se que a droga apresenta uma ação intracelular que interfere no protozoário causando sua morte, devido à ação leishmanicida e às altas concentrações que a medicação atinge a nível plasmático. A toxicidade dos antimoniais, surgem no decorrer do tratamento, sobretudo na segunda semana de uso. Por volta de 80% dos pacientes apresentam algum quadro de mialgia ou artralgia, já a cefaleia, anorexia e epigastralgia podem estar associadas a 30% dos casos. Com a suspensão do tratamento todos os efeitos adversos tendem a desaparecer, no entanto, reações após o uso dessa medicação podem aparecer tardiamente, tais como, queda de cabelo, alterações de coloração da pele e mudança do paladar dos pacientes.

Já a anfotericina B é um antibiótico que tem uma excelente atividade para a destruição da *Leishmania* por meio de uma toxicidade seletiva ao protozoário. Todavia a presença de efeitos colaterais não é infrequente sendo a queda da filtração glomerular e o estabelecimento de um quadro de Injúria Renal Aguda acometendo cerca de $\frac{1}{3}$ dos pacientes. A anfotericina B tem sido uma boa escolha alternativa como tratamento sendo preferida a outras drogas. Novas formulações dessa medicação estão sendo produzidas e

liberadas para utilização, demonstrando muito menos efeitos tóxicos e menor tempo de tratamento.

A miltefosina é o composto de escolha para tratamento ambulatorial dos pacientes com Leishmaniose Visceral, sendo manifestações gastrintestinais muito comuns devido à via oral de administração. A droga demonstrou eficácia em cerca de 94% dos pacientes, apresentando uma resposta favorável ao tratamento. Vale ressaltar ainda que esse composto é teratogênico, jamais deve ser utilizado em mulheres com idade fértil sem método contraceptivo seguro. Ademais, a monitorização da função renal e de função e lesão hepáticas devem ser realizadas durante o tratamento.

Complicações

As complicações diretas no curso da doença envolvem as disfunções orgânicas que o protozoário pode gerar em seu ciclo de vida. A hepatoesplenomegalia induz a um processo de contínua agressão e defesa que contribui para a diminuição da capacidade funcional desses órgãos através da formação de entraves fibróticos.

As complicações no curso evolutivo da doença são de natureza bacteriana, devido ao acometimento direto do protozoário no tecido fagocitário mononuclear. É importante salientar que essas complicações ocorrem de forma geral em todas as faixas etárias, no entanto, devido a imaturidade imunológica de crianças, esses quadros podem se desenvolver mais facilmente. É importante salientar que a tendência a infecções bacterianas, virais e fúngicas nos pacientes com Leishmaniose é de elevada incidência, que se torna pior quando o paciente apresenta HIV e é infectado pela Leishmania.

A presença de anemia, trombocitopenia e fenômenos hemorrágicos se torna presente devido a uma resposta imune que inclui a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF) e o interferon-gama (IFN- γ). Essas citocinas podem causar hemólise (destruição de glóbulos vermelhos) e redução da produção de hemácias na medula óssea. A trombocitopenia ocorre devido à captura e destruição de plaquetas no baço aumentado.

As complicações mais prevalentes são otite média aguda, piodermites, infecções do trato urinário e do aparelho respiratório, voltadas diretamente para a disfunção mononuclear envolvida na fisiopatologia dos doentes.

Ademais, outras manifestações podem surgir como complicação da LV, o comprometimento da mucosa jejunal, alargamento das vilosidades, e que culmina na presença de uma enteropatia perdedora de proteínas, que contribui para o achado de hipoalbuminemia presente nos pacientes. Anormalidades renais, também são constatadas como complicações da doença, que inicia com quadro de nefrite intersticial, levando a comprometimento glomerular, com espessamento e aumento das células mesangiais, que em estudos experimentais, evidenciou uma glomerulonefrite mesangioproliferativa com grande quantidade de imunocomplexos depositados nos glomérulos.

Prognóstico

Os pacientes que apresentam manejo clínico adequado geralmente tem uma boa resposta já na primeira semana de tratamento, com diminuição significativa dos sintomas e melhora dos parâmetros laboratoriais, no entanto, a hepatoesplenomegalia tende a uma resolução lenta e gradual, tendo cerca de 50% do tamanho reduzido ao final do tratamento.

As recidivas geralmente ocorrem de 4 a 6 meses após o final do tratamento. A reação intradérmica se torna positiva cerca de 01 ano depois do tratamento, sendo fortemente positiva em 70% dos pacientes após 3 anos, demonstrando reação imunológica completa ao antígeno de Leishmania. No geral, o prognóstico dos pacientes é excelente se adequadamente tratados com taxas pequenas de complicações, efeitos adversos e podendo atingir a cura em até 94% dos tratamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DA SAÚDE, M. Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_vis_ceral.pdf

DE SOUZA, Marcos Antônio et al. Leishmaniose visceral humana: do diagnóstico ao tratamento. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 10, n. 2, p. 62-70, 2012.

GONTIJO, Célia Maria Ferreira; MELO, Maria Norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de epidemiologia**, v. 7, p. 338-349, 2004.

MARCONDES, Mary; ROSSI, Claudio Nazaretian. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 50, n. 5, p. 341-352, 2013.

MARCONDES, Mary; ROSSI, Claudio Nazaretian. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 50, n. 5, p. 341-352, 2013.

PASTORINO, Antonio C. et al. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**, v. 78, p. 120-127, 2002.

VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto. **Tratado de infectologia**. 5 ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2015.

WERNECK, Guilherme L. **Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil**. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, p. 644-645, 2010.

CAPÍTULO 8

INFLUENZA

Gabriel Godoi Torres

Graduado pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Barbara Mafalda Robbiati

Graduada no Centro universitário de Caratinga (UNEC)

Geórgia de Moura Nascimento

Graduando no Centro Universitário de Belo Horizonte (UNI-BH)

Juliana Godoi Torres

Graduada no Centro Universitário da Serra dos Órgãos (UNIFESO)

Maria Luiza Patrão Dias dos Santos

Graduada pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

CONCEITO

A gripe, conhecida como influenza, é uma infecção viral aguda que afeta o sistema respiratório e possui uma alta taxa de transmissibilidade em escala global. Um indivíduo pode contraí-la várias vezes ao longo da vida e, em geral, ela tem uma evolução autolimitada. O agente causador é o Myxovirus influenzae, também chamado de vírus da gripe, que se divide em tipos A, B e C. Entre eles, apenas os tipos A e B têm relevância clínica em humanos.

O vírus influenza tem uma notável capacidade de mutação, o que frequentemente resulta na emergência de novas variantes virais para as quais a população não possui imunidade. Por esse motivo, é recomendada a vacinação anual como medida de controle. No que diz respeito à gravidade das manifestações clínicas e ao potencial pandêmico da doença, é importante destacar que a influenza pode apresentar diferentes quadros clínicos, dependendo da diversidade antigênica do agente causador e do hospedeiro infectado. Portanto, a Saúde Pública precisa adotar abordagens específicas de vigilância e controle. A seguir, são apresentadas as principais características das síndromes gripais, cujos agentes estão circulando recentemente.

Influenza sazonal

Os vírus da influenza passam por variações antigênicas que levam a mudanças parciais em sua estrutura genética. Isso contribui para a ocorrência cíclica da doença na população. A influenza sazonal pode se manifestar através de surtos anuais de intensidade, gravidade e abrangência variáveis, sendo mais evidente em ambientes marcadamente temperados em certos períodos do ano. A influenza sazonal costuma iniciar-se abruptamente, com sintomas como febre acima de 38°C, tosse seca, dor de garganta, mialgia, dor de cabeça e prostração. Esses sintomas geralmente têm uma evolução autolimitada, com duração de poucos dias. As principais complicações estão relacionadas a pneumonias, que resultam em um grande número de hospitalizações. Devido à sua

semelhança com outras infecções respiratórias virais, o diagnóstico geralmente requer exames laboratoriais específicos. Para fins de vigilância epidemiológica, a abordagem de síndrome gripal é utilizada.

Influenza pandêmica ou com potencial pandêmico

Os vírus da influenza A e B apresentam diversos subtipos que estão em constante mutação, dando origem a novas cepas. Quando novas cepas infectam humanos, elas podem diferir significativamente das cepas previamente circulantes, devido ao processo de mutação, possivelmente envolvendo a recombinação de genes entre cepas que infectam diferentes espécies animais. Isso aumenta consideravelmente o risco de epidemias ou pandemias, devido à falta de imunidade da população aos novos subtipos. A detecção de surtos de influenza aviária altamente patogênica, como o vírus A(H5N1), principalmente em aves selvagens na Ásia, África e Europa, causou impactos econômicos e de saúde pública significativos. Em abril de 2009, uma pandemia foi declarada devido ao novo vírus da Influenza A(H1N1)2009 pandêmica, que se espalhou por mais de 170 países, resultando em um alerta global na área de saúde pública. Para enfrentar essas situações, planos de contingência e mitigação são elaborados e regularmente atualizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e suas regionais, bem como pelas autoridades de saúde responsáveis pela vigilância epidemiológica da influenza nos países afetados ou em risco de serem afetados.

Dados Epidemiológicos

Como já mencionado, a epidemiologia do vírus Influenza se relaciona fortemente com a sazonalidade do território adscrito. Isso faz com que, no Brasil, seus subtipos sazonais sejam identificados mais efetivamente nos locais com estações climáticas definidas. Com isso, maiores incidências de casos se manifestam nos meses em que as temperaturas estão mais frias em todo o território nacional.

Inúmeras epidemias ocasionadas pelo vírus Influenza foram registradas nos últimos tempos. Estima-se que a mais letal foi há pouco mais de 1 século, em 1918-1919. Dentre as cepas identificadas, o vírus A é a mais propensa a gerar epidemias e pandemias. No Brasil, a mais recente foi a cepa Influenza A(H1N1)pdm09, iniciada em 2009 após um surto no México, na época ainda conhecida como “gripe suína”. Estima-se que foram aproximadamente 0.011 mortes a cada mil habitantes.

No ano de 2023, dados da Secretaria de Vigilância em Saúde e Meio Ambiente (até a Semana Epidemiológica 34) informam que o vírus Influenza foi responsável por 42% dos 19.167 vírus notificados em síndromes gripais. Nesta amostra percentual de vírus Influenza, 59% era do tipo B, e cerca de 28.5% foram Influenza tipo A(H1N1)pdm09, a mesma responsável pela pandemia na década retrasada.

A maior preocupação em nível epidemiológico está nos grupos populacionais mais propensos a apresentar sintomas graves e hospitalizações a partir da infecção pelo vírus influenza. Complicações como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) são mais evidenciadas em crianças até os 5 anos incompletos, gestantes, idosos maiores de 60

anos, indivíduos portadores de doenças crônicas dentre outras condições especiais. Devido a isso, a campanha de vacinação se mostra muito relevante a esses grupos, para que possam prevenir a carga de vírus circulante, e dessa maneira atenuar seus agravantes, em consultas, internações e óbitos. Professores e profissionais de Saúde também estão inseridos no calendário vacinal para o combate do vírus influenza devido à alta exposição ocupacional.

Fatores de risco

Os indivíduos que se encontram em situações de risco de infecção pelo vírus Influenza Pandêmica (H1N1)2009 incluem principalmente:

Gestantes

Gestantes infectadas pelo vírus Influenza Pandêmica (H1N1)2009 têm um risco quatro vezes maior de necessitar de hospitalização em comparação com a população em geral. É importante notar que a gravidez não é uma contraindicação para o uso de medicamentos como Oseltamivir ou Zanamivir. Apesar da medicação Zanamivir estar associada a riscos de complicações respiratórias, especialmente em mulheres com doenças pulmonares preexistentes. Gestantes que necessitam de internamento hospitalar devem ser encaminhadas para unidades de terapia intensiva adequadas tanto para adultos quanto para recém-nascidos.

Puérperas

As mulheres que deram à luz recentemente apresentam riscos semelhantes aos das grávidas em relação a complicações graves e morte até duas semanas após o parto, inclusive aquelas que tiveram parto prematuro. Gestantes ou puérperas sob cuidados ambulatoriais e isolamento domiciliar devem ser monitoradas diariamente, seja por meio de visitas domiciliares ou contato telefônico, para evitar deslocamentos desnecessários para unidades de saúde. A amamentação deve ser mantida mesmo por mães infectadas, contanto que sigam medidas rigorosas de higiene, incluindo a lavagem frequente das mãos e o uso de máscaras cirúrgicas durante a amamentação.

Populações indígenas aldeadas

As comunidades indígenas aldeadas são consideradas um grupo especial devido ao seu isolamento e à falta ou mínima proteção imunológica contra agentes infecciosos presentes em outras comunidades. Portanto, requerem atenção especial no que diz respeito à vigilância, prevenção e notificação de surtos de síndromes gripais.

Crianças com Menos de Dois Anos e Adultos Jovens

Este grupo etário também merece atenção especial, pois eles podem ter uma evolução mais grave da doença em comparação com pessoas mais velhas. No entanto, idosos infectados pelo vírus Influenza Pandêmica (H1N1)2009 não parecem estar em maior risco em comparação com a gripe sazonal. A preocupação com os idosos está relacionada principalmente ao risco de pneumonia viral ou bacteriana com insuficiência respiratória, que é a principal causa de morbidade nessa faixa etária.

Pacientes com Neoplasias

Indivíduos com câncer enfrentam um risco aumentado de complicações relacionadas ao vírus Influenza Pandêmica (H1N1)2009 devido à imunossupressão causada pela doença em si, tratamentos como quimioterapia e imunomoduladores, maior incidência de desnutrição e menor capacidade de recuperação de disfunções orgânicas. Em alguns casos, pode ser necessário um tratamento antiviral prolongado além dos cinco dias habituais.

Comorbidades

A presença de certas comorbidades também deve ser observada, pois elas aumentam o potencial de evolução mais grave da doença. Isso inclui doenças respiratórias (incluindo asma), doenças cardiovasculares (incluindo hipertensão arterial), doenças renais, doenças hepáticas, doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme), distúrbios metabólicos (incluindo diabetes mellitus, obesidade mórbida), disfunção cognitiva, lesões medulares, epilepsia, doenças neuromusculares com risco de insuficiência respiratória e imunossupressão (causada por neoplasias, quimioterapia e outras drogas, síndrome de imunodeficiência adquirida e síndrome de imunodeficiência primária).

Trabalhadores de Saúde

Todos os profissionais de saúde que prestam atendimento, em qualquer nível de cuidado à saúde, estão em maior risco de contrair agentes infecciosos devido ao contato direto com pacientes potencialmente infectados ou materiais biológicos. Portanto, medidas rigorosas de prevenção devem ser implementadas para minimizar esses riscos.

Fisiopatologia

A síndrome gripal ocasionada pelo vírus Influenza apresenta em sua maioria das vezes um ciclo de vida curto. Após o período de incubação de aproximadamente 2 dias, o indivíduo contaminado transmite considerável carga viral por meio de partículas eliminadas em sua respiração, com sua facilitação em meio a tosses ou espirros que os sintomas trazem. Essas partículas são disseminadas e podem entrar em contato com outras pessoas por meio de objetos infectados ou pela respiração, havendo sua sintomatologia substancialmente dependente da carga viral em que o indivíduo tenha sido exposto, de

maneira em que ambientes fechados se tornam locais extremamente propícios para a contaminação.

O vírus influenza apresenta 2 glicoproteínas fundamentais para seu sucesso evolutivo: Hemaglutinina (H) e Neuraminidase (N). São essas as responsáveis por novas variações em sua formação estrutural, atribuindo nomenclaturas em cada cepa descoberta, como por exemplo a H1N1 e H3N2. As hemaglutininas são extremamente importantes na fixação do vírus em sua célula hospedeira, na via aérea superior. Já a Neuraminidase, uma vez que a partícula viral é completamente formada dentro da célula, este componente proteico consegue ativar uma estrutura que integra a membrana plasmática celular, propiciando a exteriorização de novas partículas virais para que possam encontrar novos hospedeiros.

Etiologia

O agente etiológico da gripe é o *Myxovirus influenzae*, denominado também de vírus influenza. A composição do vírus influenza é de partículas envelopadas de RNA de fita simples segmentada e subdividem-se nos tipos A, B, C e D sendo que apenas os do tipo A e B são associados com a Influenza sazonal e com muitos surtos e epidemias respiratórias. Influenza C raramente causa surtos ou epidemias. O subtipo D foi detectado em bovinos e em suínos, não tendo registro de infecção em humanos. ¹

Os vírus influenza A apresentam maior variabilidade sendo divididos em subtipos de acordo com as diferenças de suas glicoproteínas H e N de sua superfície. Atualmente são conhecidas três hemaglutininas (H1, H2 e H3) e duas neuraminidasas (N1 e N2) presentes nos vírus influenza do tipo A que são capazes de infectar seres humanos. ^{2, 3}

A transmissão da gripe ocorre por contato direto, pessoa-pessoa, ocorrendo pela via respiratória, através de gotículas (> 5 µm ou micra de diâmetro) ou aerossóis (< 5 µ) expelidos durante os atos de tossir, espirrar ou falar de indivíduos com gripe. A pessoa infectada pode transmitir o vírus a outras pessoas em até aproximadamente 1 metro e meio de distância. Essa disseminação ocorre mais facilmente em ambientes fechados, principalmente no inverno, quando as pessoas ficam, por mais tempo, juntas. O contato indireto se dá através de superfícies ou objetos contaminados (fômites). ⁴

O comportamento da gripe é difícil de ser previsto a cada ano, sua gravidade está relacionada a duração da estação, a variação antigênica viral, o nível de proteção vacinal da população para as cepas circulantes e o grau de virulência dos vírus. Não sendo possível prever qual vírus de gripe, tipo A ou B, prevalecerá durante o período sazonal. Outros fatores que podem favorecer a disseminação são: a umidade relativa do ar sendo que quanto menor a umidade relativa e clima mais seco, maior transmissão do vírus, e a persistência do vírus em gotículas suspensas no ar aumenta quanto mais baixa a temperatura. ⁵

Diagnóstico

O diagnóstico da Influenza é baseado em sintomas clínicos e confirmado por métodos laboratoriais. A presença de sintomas típicos de gripe associados à temporada de

sazonalidade da influenza, sobretudo nos meses de inverno, aumenta a suspeita diagnóstica. Como confirmação laboratorial, podem ser realizados três métodos distintos, sendo eles RT-PCR, Teste Antigênico e Teste Rápido de Influenza. O Ministério da Saúde considera o método RT-PCR como padrão-ouro para identificação do vírus.

RT-PCR

O método de transcrição reversa seguida por reação de cadeia da polimerase (RT-PCR), com coleta realizada através de swab nasal e de garganta é considerável sensível, específico e versátil para o diagnóstico de influenza. Através dele consegue-se identificar não somente o vírus influenza, mas também o seu subtipo através do sequenciamento dos genes virais, se realizado cultura viral. A vantagem de se utilizar esse teste molecular é a possibilidade de diagnóstico em horas, possibilitando certeza diagnóstica no mesmo dia. É considerado o método padrão ouro pelo Ministério da Saúde Brasileiro.

As indicações para realização desse exame são, sobretudo, em casos hospitalizados, surto de Síndrome Gripal e/ou óbitos suspeitos para Influenza.

Teste Antigênico (Imunofluorescência)

Os testes de imunofluorescência são realizados através de swab nasal ou aspirados nasofaríngeos e representam uma outra forma de diagnóstico válida dentro dos fluxos de vigilância da Influenza. Nesse teste, há a identificação direta do vírus em espécimes respiratórios. Quando comparado aos demais testes, é menos sensível.

Teste Rápido

Os testes rápidos para Influenza são os mais utilizados na prática clínica privada, sobretudo na triagem de casos suspeitos. Existem diversos kits de testes, aprovados para serem utilizados em ambiente ambulatorial e/ou em laboratórios clínicos, diferenciando-se na detecção do vírus influenza e nos seus subtipos A e B. São realizados através de aspirados nasofaríngeo, lavagens e swab nasofaríngeo. Em comparação com a cultura viral, apresentam menor especificidade e sensibilidade, sobretudo para o subtipo Influenza A H1N1, não descartando seu diagnóstico a partir de um resultado negativo.

O destaque desse tipo de teste é a sua rapidez, podendo ser empregado na detecção rápida de síndrome gripal para aqueles pacientes sem critérios de internação e fatores de risco para complicações. Além disso, auxilia também na prescrição do antiviral.

Tratamento

A transmissão do vírus influenza ocorre através do contato direto ou indireto entre pessoas, a partir de gotículas ou contato com secreções, espirros e tosse. A transmissibilidade da doença ocorre de 24 a 72 horas durante o período sintomático,

iniciando-se até 48h antes no período assintomático. O tratamento da Síndrome Gripal sem complicações é majoritariamente sintomático, sendo prescritos antivirais apenas em casos com maior risco de complicações e síndrome gripal grave.

Tratamento sintomático

O manejo da síndrome gripal sem complicações consiste em repouso, hidratação, medicações como analgésicos, antipiréticos, descongestionantes e expectorantes. Esse tratamento é indicado para todos que apresentarem síndrome gripal e o paciente deve ser reavaliado caso apresente piora dos sintomas, na suspeição de Síndrome Respiratória Aguda Grave.

Antivirais

O uso do antiviral Fosfato de Oseltamivir está indicado para os casos de síndrome gripal em pacientes que tenham condições e fatores de risco para complicações, independentemente da situação vacinal. Além disso, também é preconizado para os casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave hospitalizados.

Se enquadram como condições e fatores de risco para complicações os pacientes adultos de 60 anos ou mais; gestantes e puérperas até duas semanas após o parto; crianças até cinco anos; indivíduos até 19 anos com uso prolongado de AAS; população indígena ou aldeada; e portadores das comorbidades, tais como: pneumopatias, cardiovasculopatias, nefropatia, hepatopatias, doenças hematológicas, distúrbios metabólicos, transtornos neurológicos e do desenvolvimento que podem comprometer a função respiratória ou aumentar aspiração, imunossuprimidos e obesos.

Vacinação

A prevenção contra a influenza é realizada a partir de vacinação em todo território brasileiro, com vacinas inativadas ou vivas e atenuadas. É necessária a reaplicação anual devido às altas taxas de mutações que esse vírus apresenta, sendo amplamente ofertadas pelo Ministério da Saúde nas campanhas de vacinação anual de Influenza. As vacinas oferecidas contêm três cepas de vírus, sendo elas a Influenza A, H1N1, H3N2 e uma cepa de vírus B. Anualmente, é realizado um cálculo de prevalência pela OMS para avaliar quais das cepas terão mais prevalência de causar epidemias, o que vai corroborar na escolha da vacina do ano seguinte.

De acordo com o Ministério da Saúde, a vacina é indicada para todas as pessoas com mais de 6 meses de vida e é contraindicada para quem tem anafilaxia a algum componente da vacina ou em dose anterior. Além disso, destacam-se os grupos prioritários definidos pela campanha de vacinação, que são crianças de seis meses a menores de 6 anos de idade (duas doses com intervalo de um mês na vacinação); gestantes e puérperas; idosos com mais de 60 anos de idade; profissionais da área da saúde, do ensino básico e

superior, fã das Forças de Segurança e Salvamento, das Forças Armadas, Portuários e de transporte coletivo; populações indígenas, privados de liberdade e funcionários; caminhoneiros; pessoas com deficiência permanente.

Complicações

O quadro clínico da infecção pela influenza em geral tem repercussão autolimitada (em torno de 7 dias). A maior preocupação gira em torno dos grupos de risco, que possuem maior suscetibilidade em desencadear reações adversas. É inclusive por meio da identificação do grupo acometido que se pode apontar possíveis sintomas de exacerbação. Algumas manifestações clínicas em quadros complicados possuem potencial para surgir em todas as idades. A pneumonia viral é um exemplo contundente, uma vez que o vírus influenza pode evoluir com acometimento dos pulmões, mesmo se tratando de um agente majoritariamente de via aérea superior.

Em crianças lactentes e pré-escolares, é preciso se atentar à possibilidade de evoluir a bronquiolite, apesar do vírus influenza não ser seu principal agente causador. Nesse período etário, a febre se encontra mais propensa a gerar convulsões. Além disso, uma complicação muito temida é a crupe, que pode gerar morte por insuficiência respiratória aguda. Quadros clínicos como parotidite e encefalopatia/encefalite tem sua possibilidade de manifestação, podendo acontecer até nas crianças maiores.

Nas crianças escolares, aumenta-se as reclamações devido a miosite, principalmente em músculos sóleo e gastrocnêmio. Bronquite e sinusite são diagnósticos que começam a surgir neste período infantil podendo também acontecer em idades posteriores.

Já na fase adulta, além das já referidas complicações inerentes da idade, a concomitância do vírus influenza com doenças crônicas trazem maiores riscos a internações hospitalares, devido a exacerbação dessas comorbidades já preexistentes. A infecção pelo vírus influenza também pode precipitar descompensações cardíacas, como infarto agudo do miocárdio; e renais, como insuficiência renal aguda devido a rhabdomiólise. Uma outra manifestação possível, apesar de rara, são o surgimento de infecções fúngicas oportunistas.

Na população idosa precisa-se atentar para a possibilidade de que o quadro infeccioso seja mais insidioso. Ao mesmo tempo que possam surgir sintomas intensos, em muitas vezes a identificação é difícil, podendo um quadro infeccioso manifestar em alterações pouco específicas, sem sintomas febris, como delirium e confusão mental.

Nas gestantes e puérperas, o risco de desidratação deve ser ainda mais cogitado. A infecção pelo vírus influenza pode também precipitar trabalhos de parto com prematuridade, além dos riscos de aborto e natimorto. Pacientes imunocompetentes podem apresentar pneumonia com manifestação mais agressiva, além de síndrome respiratória grave ser mais comumente.

Outras manifestações que podem aparecer em todo o espectro de contagiados são episódios de broncoespasmos, miocardite/pericardite, rhabdomiólise, e surgimento de infecção bacteriana oportunista. Se a bactéria em questão for *S. aureus*, as toxinas

liberadas podem causar uma Síndrome do Choque Tóxico. O uso do ácido acetilsalicílico deve ser evitado a fim de evitar que ocorra a Síndrome de Reye.

Prognóstico

A associação do vírus influenza com quadros infecciosos bacterianos possuem alta letalidade. Dos dados levantados pelo Ministério da Saúde por meio do informe de vigilância das síndromes gripais, do ano de 2023 até o final do mês de agosto, dos 183.666 casos de síndrome respiratória aguda grave até então, 11.179 (6%) foram do vírus Influenza como agente causador. As estimativas de mortalidade do vírus influenza é da casa dos 0,4 a 0,6 por mil habitantes até os 49 anos, com os picos de mortalidade nas faixas etárias extremas.

Encefalites podem surgir também após a infecção por vírus influenza. Estima-se que quando encontrada, aproximadamente 80% dos pacientes irão evoluir para Doença de Parkinson. Manifestações cardíacas são raras.

Em geral, após o período de sintomatologia, a infecção pelo vírus influenza apresenta regressão espontânea na maioria dos casos. Indivíduos mais suscetíveis a agravos devem manter-se em vigilância nos períodos com maior incidência no ano, com cuidados básicos de controle de exposição em ambientes fechados, higiene das mãos e vacinação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CDC. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. 2017-2018 Influenza Season Week8 ending February 24, 2018.

CDC. Types of Influenza Viruses. CDC,2023.

COX NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet 354: 1277-1282, 1999.

DE SOUZA, Ceura Beatriz et al. Objeto de aprendizagem sobre o calendário vacinal de pessoas vivendo com HIV/AIDS para profissionais de saúde. 2023.

FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. [s.l.] Editora ATHENEU, 2015.

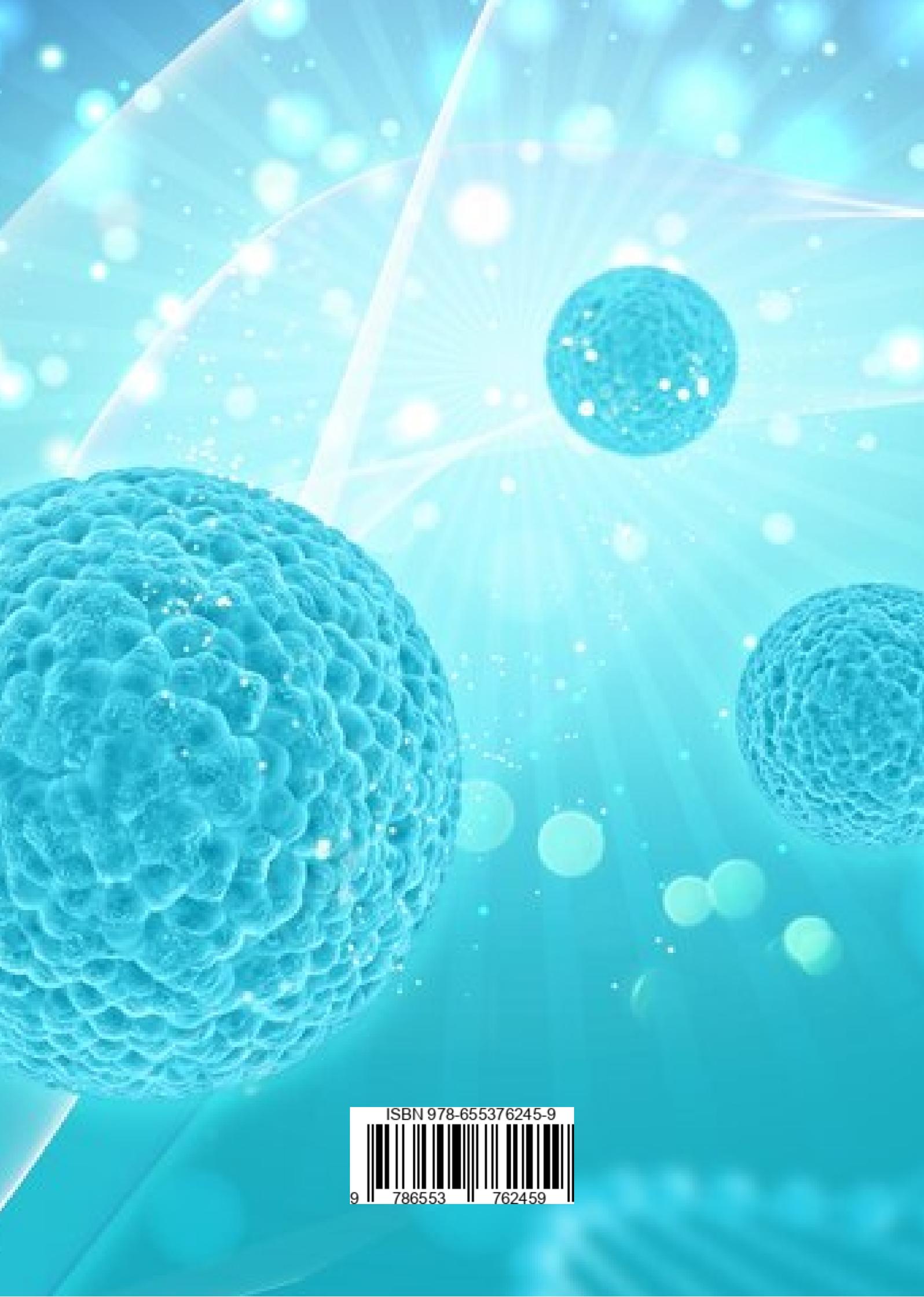
MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informe Técnico da 24ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza** (Versão Atualizada) [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento do Programa Nacional de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informe de Vigilância das Síndromes Gripais Semana Epidemiológica 34** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento do Programa Nacional de Imunizações e Doenças Imunopreveníveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2023.

READ, I. W. O.; MUSACCHIO, A. Influenza pandemics throughout Brazilian history. **Historia, ciencias, saude--Manguinhos**, v. 29, n. 4, p. 1013–1031, 2022.

RIBEIRO, Julival. BELLEI, Nancy. **Influenza (Gripe).**

SHAMAN, Jeffrey.; KOHN, Melvin.. **Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality.** Proceedings Of The National Academy Of Sciences, [S.L.], v. 106, n. 9, p. 3243-3248, 9 fev. 2009.



ISBN 978-655376245-9



9

786553

762459