



**Stricto
ensu
Editora**

**ATUALIDADES EM MEDICINA
TROPICAL NA AMÉRICA DO SUL:
MICROBIOLOGIA**

Organizadores:

Clarice Maia Carvalho

Jader de Oliveira

Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti

Luís Marcelo Aranha Camargo

2021

Clarice Maia Carvalho

Jader de Oliveira

Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti

Luís Marcelo Aranha Camargo

(Organizadores)

**Atualidades em Medicina Tropical na
América do Sul:
Microbiologia**

Rio Branco, Acre

Stricto Sensu Editora

CNPJ: 32.249.055/001-26

Prefixos Editorial: ISBN: 80261 – 86283 / DOI: 10.35170

Editora Geral: Profa. Dra. Naila Fernanda Sbsczk Pereira Meneguetti

Editor Científico: Prof. Dr. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti

Bibliotecária: Tábata Nunes Tavares Bonin – CRB 11/935

Capa: Elaborada por Led Camargo dos Santos (ledcamargo.s@gmail.com)

Avaliação: Foi realizada avaliação por pares, por pareceristas *ad hoc*

Revisão: Realizada pelos autores e organizadores

Conselho Editorial

Prof^a. Dr^a. Ageane Mota da Silva (Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Acre)

Prof. Dr. Amilton José Freire de Queiroz (Universidade Federal do Acre)

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto (Universidade Federal de Goiás – UFG)

Prof. Dr. Edson da Silva (Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri)

Prof^a. Dr^a. Denise Jovê Cesar (Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de Santa Catarina)

Prof. Dr. Francisco Carlos da Silva (Centro Universitário São Lucas)

Prof. Dr. Humberto Hissashi Takeda (Universidade Federal de Rondônia)

Prof. Msc. Herley da Luz Brasil (Juiz Federal – Acre)

Prof. Dr. Jader de Oliveira (Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP - Araraquara)

Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos (Universidade Federal do Piauí – UFPI)

Prof. Dr. Leandro José Ramos (Universidade Federal do Acre – UFAC)

Prof. Dr. Luís Eduardo Maggi (Universidade Federal do Acre – UFAC)

Prof. Msc. Marco Aurélio de Jesus (Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de Rondônia)

Prof^a. Dr^a. Mariluce Paes de Souza (Universidade Federal de Rondônia)

Prof. Dr. Paulo Sérgio Bernarde (Universidade Federal do Acre)

Prof. Dr. Romeu Paulo Martins Silva (Universidade Federal de Goiás)

Prof. Dr. Renato Abreu Lima (Universidade Federal do Amazonas)

Prof. Dr. Renato André Zan (Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de Rondônia)

Prof. Dr. Rodrigo de Jesus Silva (Universidade Federal Rural da Amazônia)

Ficha Catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A886

Atualidades em medicina tropical na América do Sul :
microbiologia / Clarice Maia Carvalho ... [et al] (org.). – Rio
Branco : Stricto Sensu, 2021.

135 p.:il.

ISBN: 978-65-86283-57-0

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283570

1. Medicina. 2. Microbiologia. 3. Tropical. I. Carvalho,
Clarice Maia. II. Oliveira, Jader de. III. Meneguetti, Dionatas
Ulises de Oliveira. IV. Camargo, Luís Marcelo Aranha. V. Título.

CDD 22. ed. 616.9041918

Bibliotecária Responsável: Tábata Nunes Tavares Bonin / CRB 11-935

O conteúdo dos capítulos do presente livro, correções e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

É permitido o download deste livro e o compartilhamento do mesmo, desde que sejam atribuídos créditos aos autores e a editora, não sendo permitido à alteração em nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.sseditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A Microbiologia é a ciência que estuda os microorganismos, incluindo seres procariontes e eucarionte uni e pluricelulares, como bactérias, fungos e vírus.

A maioria dos microorganismos não são considerados patogênicos para os seres humanos. Porém, existem diversas doenças tropicais ocasionadas pelos mesmos, tendo recentemente recebido destaque o Covid-19, uma enfermidade ocasionada por um vírus.

O livro “Atualidades em Medicina Tropical na América do Sul: Microbiologia” traz ao leitor diversos temas da área, reunindo 9 trabalhos científicos, na qual o leitor poderá conferir doenças ocasionadas por diferentes grupos, incluindo o novo Coronavírus.

Ótima leitura a todos!

Prof. Dr. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti

SUMÁRIO

CAPÍTULO. 1.....08

COINFECCIÓN MALARIA - COVID-19: UNA COMBINACIÓN RIESGOSA EN LA AMAZONÍA BOLIVIANA

Juan Sergio Mollinedo (Laboratorio Nacional de Parasitología y Entomología)

René Edmundo Mollinedo (Dirección Nacional de Epidemiología)

Pavel Elvin Mollinedo (Universidad Técnica Cosmos)

Zoraida Aymara Mollinedo (Universidad Autónoma del Beni)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283570.01

CAPÍTULO. 2.....20

O ENFRENTAMENTO DA INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS: UMA ABORDAGEM NA PERSPECTIVA DO MODELO DE CALGARY DE AVALIAÇÃO FAMILIAR

César Augusto Durans Santana (Faculdade Supremo Redentor)

Ianne Cristina Lopes Mendes (Faculdade Supremo Redentor)

Iliane Lopes Marques (Faculdade Supremo Redentor)

Mayra Viegas Moraes Ramos (Faculdade Supremo Redentor)

Milania Camila Serra Pereira (Faculdade Supremo Redentor)

Jaqueline Diniz Pinho (Universidade Estadual do Maranhão)

Matheus Silva Alves (Faculdade Supremo Redentor)

Dinaelze Abrão Lopes (Faculdade Supremo Redentor)

Emerson Frank Silva De Souza (Faculdade Supremo Redentor)

Sâmia Amélia Mendes Silva (Faculdade Supremo Redentor)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283570.02

CAPÍTULO. 3.....30

ARBOVÍRUS EM EMERGÊNCIA: INFECÇÃO PELO VÍRUS DO NILO OCIDENTAL NO BRASIL

Caroline Paredes Serrano (Escola de Medicina Souza Marques)

Daniella Acioli Lima de França (Centro Universitário Cesmac)

Laura Quintella Souto Méro (Centro Universitário Cesmac)

Laura Frinhani Valadão (Centro Universitário de Belo Horizonte)

Luanna Lacerda Bezerra (Faculdade de Medicina Nova Esperança)

Isabela Cristina Ruzza Nogueira (Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos)

Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês (Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283570.03

CAPÍTULO. 4.....46

AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO MÉTODO DE ELISA PARA DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-*Coxiella burnetii* FRENTE AO MÉTODO PADRÃO OURO DE DIAGNÓSTICO, A IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA

Igor Rosa Meurer (Universidade Federal de Juiz de Fora)

Marcio Roberto Silva (Embrapa Gado de Leite)

Marcos Vinícius Ferreira Silva (Fundação Ezequiel Dias)

Ana Íris de Lima Duré (Fundação Ezequiel Dias)

Talita Émile Ribeiro Adelino (Fundação Ezequiel Dias)

Alana Vitor Barbosa da Costa (Fundação Ezequiel Dias)

Chislene Pereira Vanelli (Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora)

Tatiana Rozental (Fundação Oswaldo Cruz)

Elba Regina Sampaio de Lemos (Fundação Oswaldo Cruz)

José Otávio do Amaral Corrêa (Universidade Federal de Juiz de Fora)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283570.04

CAPÍTULO. 5.....60

LEPTOSPIROSE: UMA DOENÇA ZONÓTICA NEGLIGENCIADA

Luan Gavião Prado (Instituto Butantan)

Angela Silva Barbosa (Instituto Butantan)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283570.05

CAPÍTULO. 6.....85

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Clarisse Braga de Oliveira Claros (Centro Universitário Uninorte)

Guilherme Cruvinel Ruela Pereira (Centro Universitário Uninorte)

Manoela Sandri Schafer (Centro Universitário Uninorte)
Irenilce de Souza Matos (Centro Universitário Uninorte)
Ruth Silva Lima da Costa (Centro Universitário Uninorte)
DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283570.06

CAPÍTULO. 7.....95

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE PARACOCCIDIOIDOMICOSE E CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL

Fausto Nochi Junior (Centro Universitário de Maringá)
Greice Woloszin (Centro Universitário de Maringá)
Maria Eugênia Giotto Pille (Centro Universitário de Maringá)
DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283570.07

CAPÍTULO. 8.....100

***Streptococcus pneumoniae*: ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS, CLÍNICOS, TERAPÊUTICOS E VACINAIS**

Sabrina Santos Alves (Universidade Federal da Bahia)
Jefferson Nilton Silva dos Santos (Universidade Federal da Bahia)
Milena Soares dos Santos (Universidade Federal da Bahia)
DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283570.08

CAPÍTULO. 9.....115

HANSENÍASE: INFORMAÇÕES COMO PROFILAXIA – A RELEVÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE E CORRETO

Dilvani Oliveira Santos (Universidade Federal Fluminense)
DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283570.09

ORGANIZADORES.....131

ÍNDICE REMISSIVO133

COINFECCIÓN MALARIA - COVID-19: UNA COMBINACIÓN RIESGOSA EN LA AMAZONÍA BOLIVIANA

Juan Sergio Mollinedo¹, René Edmundo Mollinedo², Pavel Elvin Mollinedo³ e Zoraida
Aymara Mollinedo⁴

1. Ex-jefe Laboratorio Nacional de Parasitología y Entomología, INLASA, La Paz, Bolivia;
2. Ex Jefe Programa Nacional da Malaria, Dirección Nacional de Epidemiología; La Paz, Bolivia;
3. Universidad Técnica Cosmos, Cobija, Pando, Bolivia;
4. Universidad Autónoma del Beni, Guayaramerin, Beni-Bolivia.

RESUMEN

Introducción. Transcurridos más de seis decenios de actividades de control de la malaria se planteo un escenario de pre-eliminación en habitantes de tierras bajas de Bolivia a partir del año 2019. Material y métodos. Se revisa el comportamiento epidemiológico de la Malaria y COVID-19; encuestas, entrevistas, informes, análisis y observaciones de actividades de servicios de salud locales y regionales de eventos en desarrollo. Resultados. La malaria y la COVID-19 convergen sintomáticamente y geográficamente en la región amazónica de Bolivia, mostrando curvas de incidencia que se superponen. Un máximo histórico de 74.350 casos de malaria fueron registrados en 1998; se logro un descenso a 5.354 el 2018, pero el 2020 se registraron 12.187 casos (incremento del 129% en relación al 2.018); la tasa de incidencia parasitaria anual paso de 1,2 a 2,7 por mil habitantes. En marzo del 2020 se notificaron los primeros casos de COVID-19; en una año de pandemia se notificaron 255.621 casos a nivel nacional y 15.887 en la Amazonía; las tasas de incidencia, mortalidad general y letalidad son más altas en la Amazonía. Conclusiones. En un escenario con una crónica circulación de una enfermedad parasitaria se ha introducido el SARS-CoV-2 con un notable impacto en la salud el año 2020, que se está repitiendo y profundizando el 2021. La reducción en la prestación de atenciones en salud, debido a los efectos indirectos del COVID-19 amenaza las tareas de todos los programas, la seguridad alimentaria, crecimiento económico y agudización de la pobreza de la población.

Palabras clave: Malaria, COVID-19, Sindemia COVID-19-malaria e SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction. After over six decades of malaria control activities, a pre-elimination scenario was proposed in lowland inhabitants of Bolivia as of 2019. Material and methods. The epidemiological behavior of Malaria and COVID-19 is reviewed; surveys, interviews, reports, analysis and observations of local and regional health services activities of developing events. Results. Malaria and COVID-19 converge symptomatically and geographically in the Amazon region of Bolivia, showing overlapping incidence curves. An all-time high of 74,350 malaria cases were registered in 1998; a decrease to 5,354 was achieved in 2018; but in 2020, 12,187

cases were registered (increase of 129% in relation to 2,018); the annual parasitic incidence rate went from 1.2 to 2.7 per thousand inhabitants. In March 2020, the first cases of COVID-19 were reported; In a pandemic year, 255,621 cases were reported nationwide and 15,887 in the Amazon; incidence, general mortality, and case-fatality rates are higher in the Amazon. Conclusions. In a scenario with a chronic circulation of a parasitic disease, SARS-CoV-2 has been introduced with a notable impact on health in 2020, which is repeating and deepening in 2021. The reduction in the provision of health care, due to the indirect effects of COVID-19, it threatens the tasks of all the programs, food security, economic growth and the worsening of poverty of the population.

Keywords: Malaria, COVID-19, Syndemic COVID-19 & Malaria and SARS-CoV-2.

1. INTRODUCCION

La Amazonía boliviana ha tenido a través del tiempo particulares características en las poblaciones que la habitan; las enfermedades que les aquejaban (plagas) han estado ligadas a la explotación de recursos naturales: primero la quina (1826-1940), luego la goma (1880-1920), actualmente la castaña, asaí y madera. El entorno configurativo de los pueblos originarios bolivianos presentan desigualdades previas y singularidades en sus estrategias de trabajo en cada uno de sus territorios, además de existir un particular contexto epidemiológico que agrava su situación con un acceso a los servicios de salud que hace que los pueblos nativos sean especialmente vulnerables; en este escenario con mínimas condiciones sanitarias, falta de acceso al agua potable y existencia de dinámicas extractivista (desmontes, uso de agro tóxicos, contaminación de ríos por minería aluvional e hidrocarburos); se añaden los efectos socioeconómicos y culturales de la pandemia y el aislamiento social preventivo y obligatorio que impusieron a estos pueblos, en un escenario de débiles políticas públicas nacionales, de las gobernaciones y municipios.

1.1. OBJETIVO

Contribuir y difundir el conocimiento de la epidemiología de la sindemia Malaria - COVID-19 en la Amazonía Boliviana.

2. MATERIAL Y METODOS

2.1. ÁREA DE ESTUDIO

La Cuenca Amazónica se extiende en seis de los nueve departamentos de Bolivia, abarcando una extensión territorial de 714.739 Km² (65,2% del territorio nacional); la

Amazonía bio-geográfica corresponde 475.278 Km² (43,3% del territorio nacional) y la interpretación política y administrativa actual se denomina Amazonía boliviana abarcando solo a 141.923 Km² (12,9%); esta región está conformada por los departamentos de Pando en su totalidad y las provincias Iturrealde del departamento de La Paz; Vaca Diez y José Ballivian del departamento del Beni, tiene un relieve mayormente llano, cubierto por la selva macro térmica de la Amazonia y surcado por innumerables ríos, su altitud media es de 280 metros sobre el nivel del mar; tiene un clima tropical y es la zona geográfica del estudio (PROYECCIÓN POBLACIONAL INE, 2012).

2.2. DATOS DEMOGRÁFICOS SOCIALES

Está habitada por 972.188 habitantes de 13 pueblos nativos (Pacahuara, Esse-ejja, Chacobo, Cavineño, More, Araona, Yaminahua, Machineri, Tacana, Tsiman, Leco, Aymara y Quechua), Mestizos y Blancos, con diversas actividades económicas de sobrevivencia: la agricultura (cacao, café, yuca, frutas tropicales); minería (oro, litio, cinabrio); pesca de una variedad de peces, los más importantes: pacú (*Colossoma macropomum*); paiche (*Arapaima gigas*); surubí (*Pseudoplatystoma tigrinum*), dorado (*Brachyplatystoma rousseauxii*); pero su principal actividad es la recolección de la castaña (*Bertholletia excelsa*) e Asaí (*Euterpe Precatoria*) (INE 2012; COCA et al., 2012).

2.3. ESTRATEGIAS DE INVESTIGACIÓN

Se revisa el comportamiento epidemiológico histórico y actual de la Malaria y de la COVID-19; realizando encuestas al personal de salud, informes oficiales, observación de la gestión de desempeño de los servicios de salud locales y regionales de eventos en desarrollo.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La malaria y la COVID-19 convergen sintomáticamente y geográficamente en la región amazónica de Bolivia, mostrando curvas de incidencia que se superponen.

3.1. RESULTADOS

3.1.1 Epidemiología de la Malaria

Transcurridos más de seis decenios de actividades de control de la malaria se planteo un escenario de pre-eliminación de la infección parasitaria debido a que después de haber llegado a registrar el máximo histórico de 74.350 casos (1998), de forma paulatina se logró un descenso hasta 4.424 casos (2017) y 5.354 casos (2018). (PNCM-2020); la evaluación de estas cifras por las autoridades nacionales y organismos internacionales planteó la estrategia de "Pre eliminación de la Malaria"; sin embargo la gestión 2019 ocurrieron tres brotes que develaron la fragilidad del objetivo de pre-eliminación, cerrando esa gestión con un incremento del 74% (9.357 casos), además de haber detectado un importante incremento del sub-registro que siempre había existido debido al problema de accesibilidad a la atención médica; el año 2020, se notificaron 12.187 casos con un incremento del 129% en relación al año 2018 y la tasa de incidencia parasitaria anual (IPA) paso de 1,2 a 2,7 por mil habitantes respectivamente (SNIS-VE 2021). El 99% del problema se concentra en la Amazonía, donde el riesgo de enfermar y/o morir por malaria es muy alto por la presencia de factores de riesgo durante todo el año (Figuras 1 y 2). El año 2018, no se registraron personas con *Plasmodium falciparum*, sin embargo la reintroducción de casos importados de países vecinos ha permitido que el año 2019 se registren 43 casos y 73 el 2020.

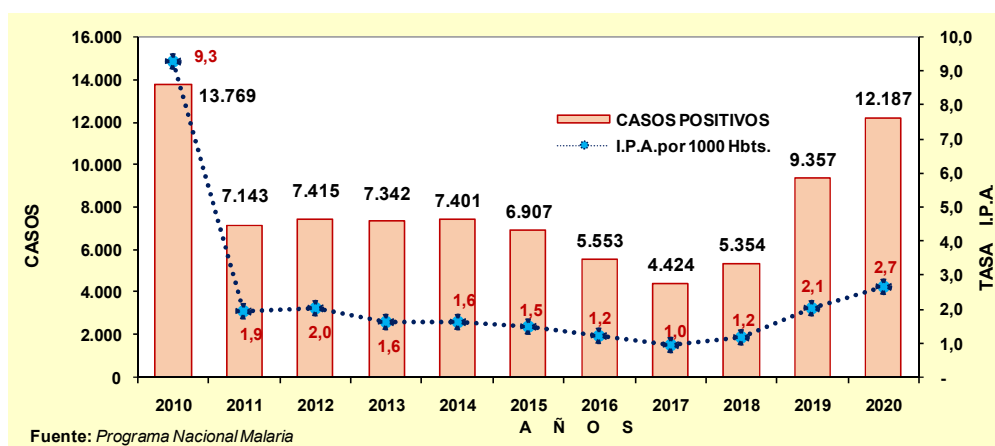


Figura 1. Número de casos de Malaria e índice parasitario anual (IPA) en la Amazonía Boliviana (Periodo 2010-2020).

3.1.2. Infección por SARS-CoV-2

El COVID-19 se presenta con una variedad de manifestaciones clínicas (fiebre, tos, diarrea, vómitos, dolor de cabeza, mialgia y fatiga), que pueden presentarse con manifestaciones clínicas similares en muchas enfermedades endémicas de la zona amazónica.

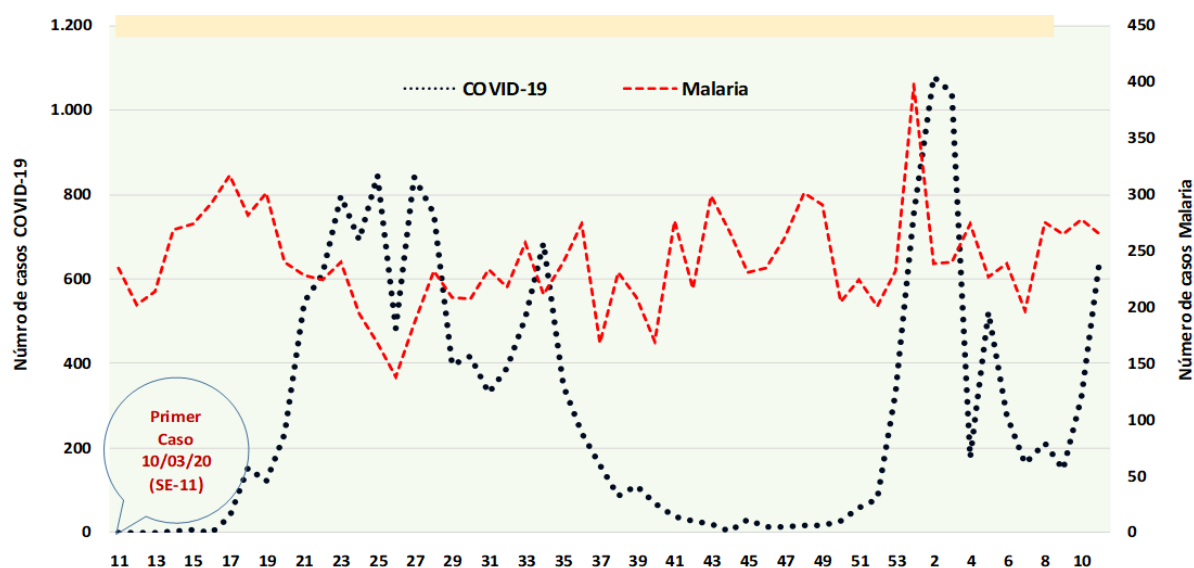
El primer caso de la COVID-19 en Bolivia se registró el 10 de marzo del 2020; en un año de pandemia se notificaron a nivel nacional 255.621 casos, 11.858 decesos y 199.842 recuperados; la tasa anual de incidencia país fue de 1.376 casos por 100.000 habitantes; tres departamentos del trópico (Santa Cruz, Beni y Pando) son los de mayor incidencia; la tasa de mortalidad general por COVID-19 del país es de 79 y Pando la más alta con 108 por 100.000 habitantes. La tasa de letalidad del país fue de 5,7%; mientras que la tasa en Pando es de 6,4%. por encima de la letalidad nacional. El número total de casos registrados de COVID-19 en la Amazonía fue de 15.887, con dos picos: primer pico en mayo 2020 (dos meses antes del pico a nivel nacional) y segundo pico en Enero 2021 (SNIS-VE-2021), siendo necesario ampliar las investigaciones para descifrar la transmisión viral y propagación a nivel nacional a fin de dirigir la implementación de medidas de prevención y control de infecciones (Figura 2).

3.1.3. Sinergias e interacciones antagónicas entre la infección por *Plasmodium vivax* y SARS-CoV-2

Si bien la malaria como otras ETD pueden alterar las respuestas inmunológicas a otros agentes infecciosos, la respuesta y repercusiones en su ocurrencia simultánea son evidentes (GUTMAN et al, 2020). La infección y la carga de morbilidad del SARS-CoV-2 han sido muy variables en todo el país, los departamentos en la zona tropical (Santa Cruz, Beni, Pando) aparentemente han sido más afectados (SNIS-VE-2020).

El escenario epidemiológico al final del primer año de pandemia es complejo, con normas nacionales enciclopédicas, poco elásticas y una inicial adopción de un estrecho enfoque centrado en la atención de pacientes en tercera fase de infección (pacientes críticos con necesidad de terapia intensiva) sin tomar en cuenta su alto costo, la necesidad de infraestructura física y equipamiento mínimo o inexistente, además de insuficientes recursos humanos especializados, que han conducido al colapso del frágil sistema de salud por la abrumadora demanda de atención en un sistema con capacidades reducidas. La disrupción

de los servicios de salud en todos sus niveles (atención primaria, consulta de especialidad y unidades de terapia intensiva), además de la reducción de las actividades rutinarias de los programas (malaria, tuberculosis, dengue, pre natal y otros), que también se extendieron a la capacidad de realizar pruebas diagnosticas de PCR-TR (solo dos laboratorios a nivel nacional podían realizar PCR-TR) y la provisión de medicamentos (Kits de tratamiento ambulatorio, kits de intubación), equipos de protección individual, mascarillas y oxígeno medicinal, han sido acompañados de una Intoxicación desinformativa y deficiente comunicación de riesgo.



Fuente: Mollinedo RE, datos del SNIS - Programa Nacional Control de la Malaria

Figura 2. Número de casos de registrados de Malaria y Covid-19 en la Amazonía Boliviana, por semanas epidemiológicas (Año 2020-2021).

3.2. DISCUSIÓN

La carga de COVID-19 en América del Sur se encuentran entre las regiones más afectadas del mundo, la mayor propagación obedece a las características socioeconómicas regionales de pobreza, acceso limitado a precarios servicios de salud y la ausencia de infraestructuras.

En Bolivia, la reducción y la discontinuidad en la prestación de atención de la malaria, debido a los efectos indirectos del COVID-19 amenaza las tareas de eliminación del PNCM, por lo que se deberá priorizar las tareas habituales (distribución rutinaria de mosquiteros,

acceso al tratamiento antipalúdico, rociado residual intra domiciliario con insecticidas eficaces y una mejor comprensión de la epidemiología de la transmisión en menores de cinco años y mujeres embarazadas que aun es deficiente u omitida).

Las intervenciones de la COVID-19, limitan diversas actividades y factores relacionados con la demanda de atención por los escasos recursos, en un escenario donde la población tiene además amenazas en su seguridad alimentaria, crecimiento económico y agudización de la pobreza; esta sobrecarga adicional ha conducido al resurgimiento de la malaria y un creciente riesgo de circulación de otras enfermedades, afectando negativamente las intervenciones de manejo, cuidado y control específico para cada uno de las dos endemias (Figura 3).

El desarrollo de estrategias sinérgicas, integrales y articuladas tropieza con determinantes políticos, sociales y económicos. La resiliencia, el desarrollo de herramientas innovadoras de marketing social, TICs, además del empoderamiento y responsabilidad compartida de la población en la prevención, detección, acceso a la atención en salud y tratamiento de mono-infecciones o coinfección (suministro de pruebas diagnósticas y tratamiento) son claves para el control de la sindemia además del fortalecimiento de los servicios de salud mediante importantes financiamientos concurrentes nacionales, regionales y de la cooperación internacional (Figura 3).

Ya en 2006 (MOLLINEDO; PRIETO, 2006), habíamos alertado de una de las múltiples endemias, la prevalencia de la infección de Helminthos Transmitidos por el Suelo (HTS) principalmente en la salud de mujeres embarazadas y niños de la zona tropical boliviana; que pueden provocar anemia y predisponer a que los individuos padezcan problemas más severos con otras coinfecciones (GUTMAN et al., 2020).

La transmisión comunitaria en área rural generalmente comienza más tarde en los países de bajos y medianos ingresos, debido a las pruebas para SARS-CoV-2 son limitadas y llegan tardíamente en estas zonas (CHANDA-KAPATA et al., 2020); nos llamó la atención que el registro del pico de la primera ola en la zona de nuestro estudio fue dos meses antes (mayo) que a nivel nacional (Julio), similar a lo detectado en la Amazonia Colombiana por Ballesteros et al. (2021).

En referencia a la Malaria, a partir del año 2000 se registro un aumento de la gravedad clínica de los casos de *P. vivax* en embarazadas vistos en el estado vecino de Amazonas - Brasil (ALEXANDRE, et al., 2010); al igual que en niños y adolescentes (MEDINA-MORALES et al., 2016); el 2001 habíamos planteado el reto de conocer el impacto del paludismo durante el embarazo sobre la salud de la madre y el niño (BRUTUS et al., 2001); tres años después

concluimos que el paludismo por *P. vivax* en embarazadas está relacionado con tasas altas de anemia materna (con un riesgo atribuible de casi 20%) y de bajo peso al nacer (con un riesgo atribuible de 10%), constituyendo un importante riesgo de morbilidad, debiendo realizarse la búsqueda activa de casos en mujeres embarazadas durante los controles prenatales (BRUTUS et al., 2006). La infección por la COVID-19 complica estos casos; en embarazadas se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro y muerte materna; en la coinfección los síntomas no se agravan ni se presentan diferentes por lo que no se debe pasar por alto las coinfecciones (PAPACCIO et al., 2021).

En un total de 6.936 embarazos notificados el año 2020, se han registrado 152 casos confirmados de malaria a *Plasmodium vivax*, que representan el 2,2% del total de casos de malaria (estimamos un sub registro del doble o triple de casos), en 11 municipios de la Amazonía, que superan las cifras notificadas años anteriores y no cuentan con la información de su seguimiento y estudios complementarios (anemia, peso neonatal, mortalidad perinatal y otros) (Figura 3).

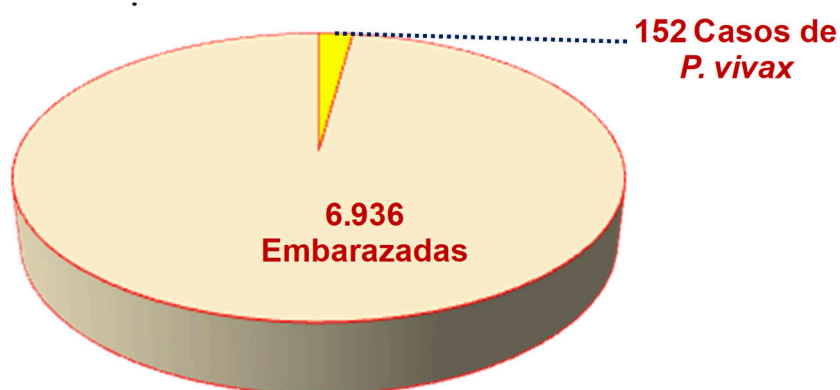


Figura 3. Número total de casos y de embarazadas con Malaria por Plasmodium vivax (Año 2020)

4. CONCLUSION

El primer caso confirmado de COVID-19 en la Amazonía (Manaos), fue registrado el 13 de marzo de 2020; posteriormente los casos aumentaron exponencialmente amenazado a personas en los 690 territorios indígenas que comprenden el Amazonas en Brasil (BRASIL, 2021).

En Bolivia, en un escenario de circulación crónica de la Malaria en la zona amazónica de tres departamentos, se introdujo el SARS-CoV-2 con un notable impacto en la salud el

año 2020, que se repite y profundiza el 2021, planteando un desafío adicional que está conduciendo a un alto índice de sub registro de las dos enfermedades concurrentes; como también señala Ballesteros et al. (2021) indicando el dramático impacto del SARS-CoV-2 en las comunidades nativas amerindias de todo sur América.

Se recomienda que en el nivel operativo los servicios de salud se reorganicen conformando una adecuada capacidad de respuesta local y enfrentarse al desafío adicional de realizar diagnóstico diferencial de Malaria, COVID-19, Dengue y otras enfermedades infecciosas, requiriendo el apoyo de laboratorio con amplia y constante provisión de pruebas más simples, más rápidas y más económicas para endemias regionales, además de tratamientos y equipos para manejar casos de coinfección, tomando medidas para que los clínicos estén alertas a la identificación de superposición de síntomas; debe tomarse en cuenta que los informes deficientes debidos a falta de capacidad de realizar pruebas moleculares atrasa las interpretaciones en la línea del tiempo de las enfermedades; los laboratorios nacionales al implementar la vigilancia serológica y genómica permitirán la comprensión de la propagación del virus y su dinámica de transmisión en la Amazonía y todo el país; que como en el amazonas Colombiano se tiene una rápida y amplia circulación de diez linajes incluida la variante de interés P.1 (BALLESTEROS et al., 2021).

La gravedad del COVID-19 se ha asociado mundialmente a enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes, hipertensión, obesidad y otras; sin embargo no con endemias regionales que están relativamente inexploradas (Malaria, Dengue, Chagas, Tuberculosis, Helmintos transmitidos por el suelo, anemia, desnutrición), además de que la rápida y continua propagación también tiene factores atribuibles a variables sociales y culturales, así como una adherencia limitada a las condiciones de encierro, por el acceso reducido a la información y / o una capacidad reducida para distanciamiento social, situaciones que debería investigarse con el fin de optimizar las medidas de mitigación.

Particular atención debería darse a la reducción de la capacidad sanitaria y el cese de las pruebas de diagnóstico que han contribuido al aumento de la morbilidad; además de la mejor comprensión de la epidemiología de la transmisión de la malaria en menores de cinco años y mujeres embarazadas que es aun deficiente en la Amazonía boliviana.

Dado que la mayoría de los países de ingresos bajos y medianos no podrán permitirse el lujo de utilizar herramientas moleculares de diagnóstico a gran escala, la definición de casos clínicos y el diagnóstico presuntivo de COVID-19 debe priorizarse; recordar que ni la coinfección con patógenos puede descartarse cuando se confirma COVID-19 ni una prueba

positiva para otros patógenos niegan completamente la presencia de coinfección por COVID-19 (SAWAWI et al., 2020).

Finalmente, es necesario poner todo el esfuerzo en fortalecer la estructura de salud pública, incrementando de los presupuestos sanitarios, suministro oportuno y suficiente de medicamentos, equipos de protección personal y recursos humanos capacitados en cuidados críticos, sujetos a una óptima capacidad gerencial para establecer financiamientos concurrentes nacional, regionales e internacionales a fin de lograr la eliminación del paludismo el 2030 (Figura 4).

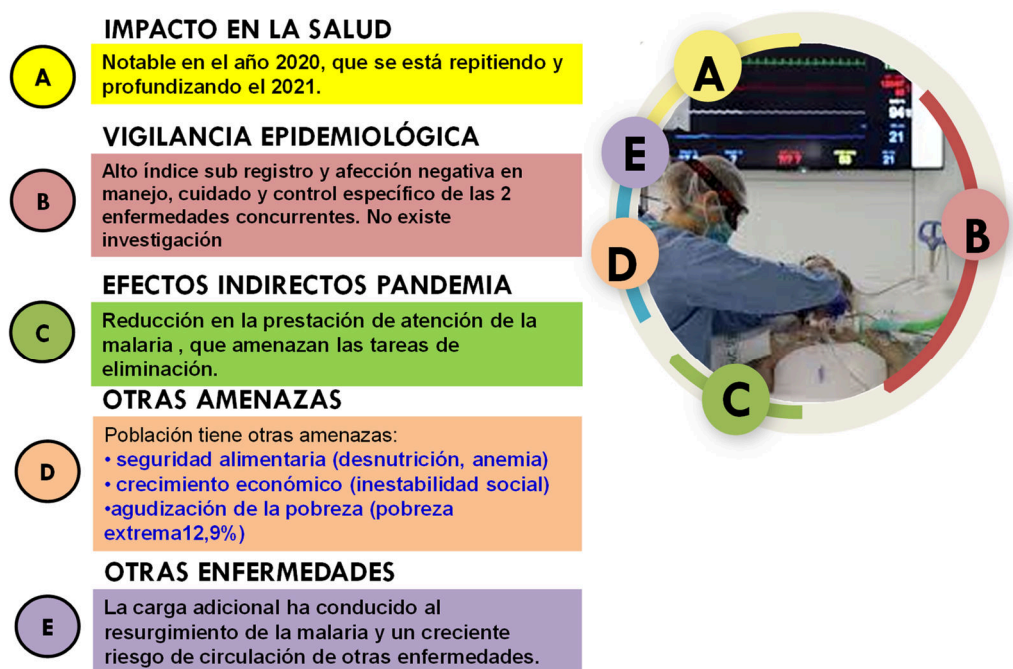


Figura 4. Conclusiones.

5. DECLARACIONES

5.1. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses en el desarrollo del estudio. Todos los autores han aprobado la versión final.

5.2. FINANCIAMIENTO

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

5.3. AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los participantes del estudio y al personal de los municipios de la zona Amazónica de Bolivia.

6. REFERENCIAS

ALEXANDRE, M.; CYNTHIA, O.; FERREIRA, C.O.; SIQUEIRA, A.M.; MAGALHÃES B.L.; MOURÃO, M.P.G.; et al. Severe *Plasmodium vivax* Malaria, Brazilian Amazon. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 10, p. 1611–1614, 2010.

BALLESTEROS, N.; MUÑOZ, M.; PATIÑO, LH.; HERNANDEZ, C.; GONZALES-CASABLANCA, F.; et al. Deciphering the introduction and transmission of SARS-CoV-2 in the Colombian, Amazon Basin. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 15, n. 4, p. e0009327.

BOLIVIA. Ministerio de Salud. Unidad de Epidemiología, Programa Nacional de Control de la Malaria **PNCM 2016-2020**. Disponible en: <https://www.minsalud.gob.bo/images/pdf/PLAN_ESTRATEGIA_INS_MS_16_20.pdf>. Accedido en: 05/03/2021.

BOLIVIA. Sistema Nacional de Información En Salud - Vigilancia Epidemiológica. **SNIS-VE**. 2021. Disponible en: <<https://snis.minsalud.gob.bo/>>. Accedido en: 05/01/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil**. Disponible en: <<https://covid.saude.gov.br>>. Accedido en: 28/02/2021.

BRUTUS, L.; MOLLINEDO, S.; SCHNEIDER, D. Impacto del Paludismo durante el embarazo sobre la salud de la madre y del niño. **INLASA - IRD; Informe Técnico 2001**, n. 13, La Paz, Bolivia, 2001.

BRUTUS, L.; SCHNEIDER, D.; POSTIGO, J.; SANTALLA, JA.; DIAZ, V.; MOLLINEDO, S. Evaluación de la prevalencia y consecuencias del paludismo en mujeres embarazadas en el Hospital de Guayaramerin y estudio comparativo de los datos procedentes de Bermejo (Tarija) y Guayaramerin (Beni). **INLASA - IRD; Informe Técnico 2004**, n. 24. La Paz, Bolivia.

CHANDA-KAPATA, P. COVID-19 and malaria: A symptom screening challenge for malaria endemic countries. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 94, p. 151–153, 2020.

COCA, C.; RICO, G.; CARVAJAL, F.; SALAS, R.; WOJCHIECHOWSKI, J.; VAN DAMME, P. **La cadena de valor del pescado en el norte amazónico de Bolivia: contribución de especies nativas y de una especie introducida (el paiche-Arapaima gigas)** La Paz: Embajada Real de Dinamarca; IDR, Fundación PIEB, 2012.

GUTMAN, J.R.; LUCCHI, N.W.; CANTEY, P.T.; STEINHARDT, L.C.; SAMUELS, A.M.; KAMB, M.L.; et al. Malaria and Parasitic Neglected Tropical Diseases: Potential Syndemics with COVID-19? **Am J Trop Med Hyg**, v. 103, n. 2, p. 572–577, 2020.

INE. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. **Noticias / Censos**. La Paz, Bolivia; Disponible en: <<http://censosbolivia.ine.gob.bo/webine/article/ine-concluy%C3%B3>>

procesamiento-de-datos-del-censo-2012-para-medir-no-s%C3%B3lo-cu%C3%A1ntos-somos-sino> Accessed en: 05/01/2021.

MEDINA-MORALES, D.A.; MONTOYA-FRANCO E.; SANCHEZ-ARISTIZABAL, V.P.; MACHADO-ALBA, J.E.; RODRÍGUEZ-MORALES, A.J. Severe and benign *Plasmodium vivax* malaria in Emberá (Amerindian) children and adolescents from an endemic municipality in Western Colombia. **Journal of Infection and Public Health**, v. 9, p. 172-180, 2016.

MOLLINEDO, J. S.; PRIETO, C. El Enteroparasitismo en Bolivia - Memoria de la Investigación 1975 - 2004. **Unidad de Parasitología INLASA**; Ministerio de Salud y Deportes. Elite Impresiones, 2006.

PAPACCIO, M.; CASTELLANI, R.; ZANARDINI, C.; SARTORI, E.; PREFUMO, F.; SACCANI, B. Pregnancy and COVID-19: Do not overlook malaria. **Int J Gynecol Obstet**, v. 153, n. 3, p. 550-551, 2021.

SAWAWI, A.; ALGHANMI, M.; ALSAADY, I.; GATTAN, H.; ZAKAI, H.; COUPER, K. The impact of COVID-19 pandemic on malaria elimination. **Parasite Epidemiology and Control**, v. 11, p. e00187, 2020.

O ENFRENTAMENTO DA INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS: UMA ABORDAGEM NA PERSPECTIVA DO MODELO DE CALGARY DE AVALIAÇÃO FAMILIAR

César Augusto Durans Santana¹, Ianne Cristina Lopes Mendes¹, Iliane Lopes Marques¹, Mayra Viegas Moraes Ramos¹, Milania Camila Serra Pereira¹, Jaqueline Diniz Pinho², Matheus Silva Alves¹, Dinaelze Abrão Lopes¹, Emerson Frank Silva De Souza¹ e Sâmia Amélia Mendes Silva¹

1. Faculdade Supremo Redentor (FACSUR), Pinheiro, Maranhão, Brasil;

2. Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), Maranhão, Brasil.

RESUMO

O Coronavírus causou muitos impactos em diversos países devido a sua rápida disseminação. O presente estudo buscou demonstrar como a família se manteve em tempos tão difíceis, em especial quando acometidos pela Covid-19 e durante o lockdown. Buscamos avaliar, por meio do MCAF, a estrutura, a funcionalidade e o desenvolvimento da família, a partir do aparecimento do contágio do indivíduo pelo vírus da Covid-19. Este é um estudo de caso, de abordagem qualitativa, com uma família nuclear composta por quatro pessoas, com base nos critérios de inclusão e exclusão. Os dados foram coletados durante o mês de novembro de 2020, fazendo uso de um questionário semiestruturado voltado no referencial teórico metodológico Modelo Calgary. O genograma e o ecomapa possibilitaram conhecer a rotina familiar, o processo de doença à cura e os problemas enfrentados pela família. Concluiu-se que a rotina familiar foi afetada, psicologicamente, financeiramente e a vida social mudou completamente, além disso, foi evidenciado o verdadeiro papel da família, onde todos os membros cuidam uns dos outros, apesar de haver grande preocupação quanto a transmissão do vírus.

Palavras-chave: Covid-19, Família e Modelo Calgary.

ABSTRACT

Coronavirus caused many impacts in several countries due to its rapid spread. This study sought to demonstrate how the family remained in such difficult times, especially when affected by COVID -19 and during lockdown. We sought to evaluate, through the cfam, the structure, functionality and development of the family, from the onset of infection of the individual by the virus causing the COVID-19. This is a case study with a qualitative approach, with a nuclear family composed of four people, based on the inclusion and exclusion criteria. Data were collected during the month of November 2020, making use of a semi-structured questionnaire focused on the theoretical methodological Calgary model. The genogram and

ecomap made it possible to know the family routine, the process from disease to cure and the problems faced by the family. It was concluded that the family routine was affected psychologically, financially and social life completely changed, in addition, it was evidenced the true role of the family, where all members take care of each other, although there is great concern about the transmission of the virus.

Keywords: COVID-19, Family and Calgary model.

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 a China reportava os primeiros casos de infecção pelo novo coronavírus – SARS-COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) que causa a doença COVID-19. Houve uma grande preocupação diante de uma doença nova e que se espalhou rapidamente por todo o mundo com grande impacto (FREITAS et al., 2020). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS 2020), até o dia 07 de outubro de 2020, os casos confirmados da COVID-19 já haviam ultrapassado 35.978.364 e 1.052.269 mortes no mundo todo. Concomitantemente o Brasil apresentava mais de 5 milhões de casos confirmados e um total de 148.228 mil mortes (Ministério da Saúde, 2020). No entanto, estima-se que esses números sejam ainda maiores, devido ao atraso das notificações e os casos não testados e notificados (RUSSELL et al., 2020).

No intuito de reduzir o número de infecções e os impactos da pandemia, principalmente o colapso do sistema de saúde, alguns países adotaram medidas das quais incluem o isolamento de casos suspeitos, fechamento de escolas e universidades, distanciamento social, quarentena e uso de máscaras em toda população (BROOKS et al., 2020; FERGUSON et al., 2020).

Além das reverberações macroestruturais em termos econômicos, sociais e laborais, a COVID-19 também provocou e tem provocado mudanças nos padrões de funcionamento das famílias que são um sistema de saúde para seus integrantes, uma vez que seus membros são unidos por laços de amor e afeto e sentem-se protegidos e ao se verem acometidos e fragilizados por uma situação de doença. É na família que eles buscam os conhecimentos culturais, crenças e práticas com o intuito da recuperação (LOPES; MARCON, 2009; SILVA et al., 2020). No processo saúde/doença, em regra, são os familiares que compartilham os cuidados, a internação e o tratamento do ente querido, se tornando o elo entre o paciente e os profissionais de saúde, fornecendo informações importantes, além do suporte social e emocional e compartilhando o cuidado com a equipe (SOUZA et al.,

2020). Dessa forma é extremamente importante e necessário que o enfermeiro se aproxime da família e estabeleça vínculos com a mesma.

O Modelo Calgary de Avaliação de Família (MCAF) foi proposto e implantado por Wright e Leahey, pesquisadoras da Universidade de Calgary, no Canadá. Tal modelo trata-se de um referencial metodológico que permite analisar a família como um sistema, por meio do diagnóstico de seus problemas de saúde, seus recursos potenciais para enfrentar os problemas e os suportes sociais comunitários disponíveis. Para a avaliação da família, são realizadas entrevistas semiestruturadas, utilizando-se instrumentos como: o genograma (desenho da família) e o ecomapa (desenho das relações das famílias e grupos externos). Por meio desses instrumentos, pode-se verificar as estruturas internas e externas da família, os membros que a compõem, o vínculo afetivo entre eles e o contexto familiar no qual estão inseridos (BAIA; GONÇALVES; OLIVEIRA, 2012)

O Modelo de Calgary é uma estrutura multidimensional que inclui 3 categorias principais, como a estrutural, de desenvolvimento e funcional, e cada categoria possui subcategorias. O foco da avaliação é a interação entre os membros que compõem a família (CHRISTOFFEL et al., 2008). A categoria estrutural envolve a estrutura da família e ela possui três aspectos, os quais são estrutura interna, estrutura externa e contexto. A categoria de desenvolvimento é relacionada à mudança progressiva da história familiar durante as etapas do ciclo de vida. Já a categoria funcional busca compreender como os membros da família interagem. Para melhor esquematizar a estrutura da família interna e externa da categoria estrutural, é utilizado dois instrumentos, o genograma e o ecomapa. O genograma é a representação gráfica da estrutura da família interna, já o ecomapa é um diagrama das relações estabelecidas entre a família mais precisamente com a comunidade de fora (DOS REIS SANTOS et al., 2017).

Esse modelo tem sido utilizado por diversas faculdades e escolas de enfermagem na Austrália, Grã-Bretanha, América do Norte, Brasil, Japão, Finlândia, Suécia, Coréia e Taiwan, utiliza três categorias principais: estrutural, de desenvolvimento e funcional (BAIA; GONÇALVES; OLIVEIRA, 2012).

Considerando o processo de saúde-doença no âmbito familiar causado pela doença (COVID-19), optamos por utilizar o Modelo Calgary de Avaliação na Família (MCAF) que possibilita uma visão ampliada do sistema familiar, o que inclui suas relações internas e externas, fortes e frágeis. A utilização deste modelo permite ao enfermeiro conhecer a família em seu contexto e identificar suas necessidades, bem como alternativas de cuidado específicas a sua condição.

Diante do exposto, deve-se ressaltar que ainda são escassos os estudos que enfocam enfermagem da família, principalmente trazendo o MCAF. Dessa forma, torna-se um tema pertinente para investigação, principalmente no cenário atual de pandemia pelo COVID-19.

O objetivo do estudo foi avaliar, por meio do MCAF, a estrutura, a funcionalidade e o desenvolvimento da família, a partir do aparecimento do contágio do indivíduo pelo vírus causador da COVID-19.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de caso, com abordagem qualitativa, realizado por docentes e acadêmicos do curso de enfermagem da Faculdade Supremo Redentor – FACSUR, na cidade de Pinheiro- Maranhão, a coleta de dados ocorreu durante o mês de novembro de 2020, a pesquisa foi realizada com uma família cadastrada e acompanhada pela equipe da Estratégia de Saúde da Família do Bairro do Campinho e que tiveram seus membros da família acometidos pelo COVID-19. Os critérios de inclusão utilizados foram: ter idade igual ou maior que 18 anos; ser domiciliado e acompanhado pela Estratégia de Saúde da Família escolhida para desenvolver a pesquisa. Os critérios de exclusão são, estar ausente da comunidade no período da coleta de dados, recusa em assinar termo de consentimento; quadro mental agudo e/ou grave por ocasião da entrevista e incapacidade de compreensão mínima das perguntas realizadas.

Em cumprimento a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, este estudo inclui o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE sendo a participação nesse estudo condicionada a assinatura desse TCLE. Todos os dados obtidos nesse estudo respeitarão a confidencialidade dos participantes na pesquisa. O instrumento de pesquisa foi uma entrevista com questões abertas, adaptada as necessidades e especificidades da família. A coleta de dados foi realizada, em uma Unidade de Saúde da Família, da cidade de Pinheiro-MA, através de um questionário semiestruturado. Para fundamentar a análise e interpretação dos dados elegemos como referencial teórico-metodológico o Modelo de Calgary de Avaliação da Família.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A entrevista com a família foi realizada na UBS bairro do Campinho, na cidade de Pinheiro-MA, pelos acadêmicos de enfermagem, seguindo o MCAF, o qual consiste em três subcategorias: estrutural, desenvolvimento e funcional. Para avaliação estrutural, o modelo propõe o genograma e o ecomapa como instrumentos que possibilitam delinear as estruturas internas e externas da família, as relações e vínculos afetivos entre eles e o mundo.

A categoria de desenvolvimento consiste em avaliar o ciclo vital da família, as mudanças que a família identifica com a chegada da doença e as mudanças ocorridas nos relacionamentos, utilizando como instrumento de avaliação o diagrama de vínculos.

A categoria funcional subdivide-se em instrumental e expressiva. A instrumental aborda as atividades rotineiras da vida diária, como a alimentação, sono e repouso, cuidados de higiene com o domicílio e pessoal. E a expressiva refere-se aos aspectos da comunicação verbal e não-verbal entre os membros da família, desavenças e soluções de problemas, padrões de comportamento dos membros da família, atitudes, valores e pressupostos adotados pela família, suas orientações, equilíbrio e intensidade do relacionamento.

3.1. CATEGORIA ESTRUTURAL

Na avaliação estrutural do modelo de Calgary, como demonstrado na figura 1, foi identificado que a família é do tipo nuclear, sendo uma família composta por cinco pessoas, as quais, para título do estudo, irão receber nomes fictícios, com a finalidade de preservar o anonimato. O pai com 30 anos de idade (João), a mãe com 34 anos (Tereza), a filha mais velha com 13 anos (Maria) é do primeiro casamento de Tereza, a segunda filha com 7 anos (Marina), e o filho mais novo com 5 anos (Elias) são do seu atual relacionamento. Residem juntos, exceto a filha mais velha Maria que mora com sua avó materna e aparece na residência esporadicamente, mas apesar de não morar junto, a mãe Tereza refere-se a ela com muito orgulho. O único lazer da família é frequentar um parque aquático da cidade, às vezes.

Na fase de análise empregou-se algumas ferramentas que são utilizadas para ampliar a abordagem de evolução das famílias como o genograma e ecomapa. Um esquema do genograma e do ecomapa foi elaborado junto com a família. O primeiro é uma representação gráfica que detalha a estrutura e o histórico familiar, e tende a seguir gráficos convencionais

genéticos e genealógicos. É uma árvore familiar identificando a estrutura familiar interna. Em geral, incluem-se pelo menos três gerações, e os membros da família são colocados em séries horizontais que significam linhagens de geração.

Segue abaixo a constituição da família que está representado no genograma.

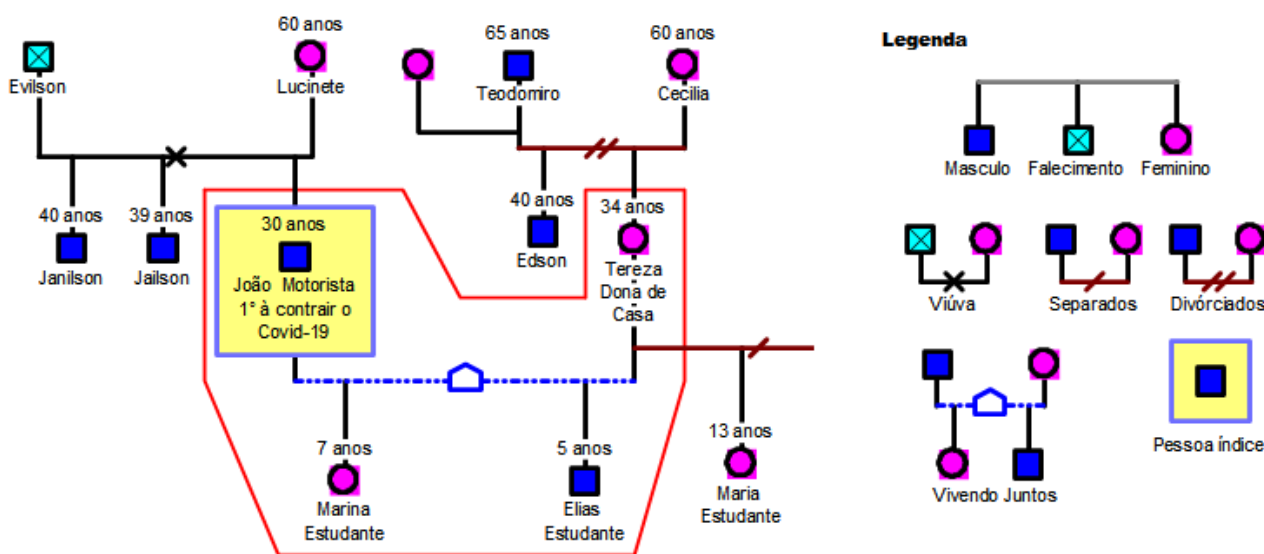


Figura 1. Gengograma familiar.

O ecomapa (Figura 2), assim como o genograma tem sua aplicabilidade bastante utilizada na abordagem familiar, consistindo em uma exibição gráfica de análise familiar que identifica todos os sistemas que envolvem e se relacionam com a pessoa do ou com a família em pauta no contexto. Esse instrumento resume grande quantidade de informações o que facilita a visualização de recursos que podem ser explorados para a melhoria do sistema social por toda a equipe de saúde.

A aplicação destes instrumentos possibilitou informações sobre a família e suas relações entre si e com a comunidade, constituindo-se em uma ferramenta para ordenar as informações sobre a família, de forma prática, para o cuidado da saúde centrado na família.

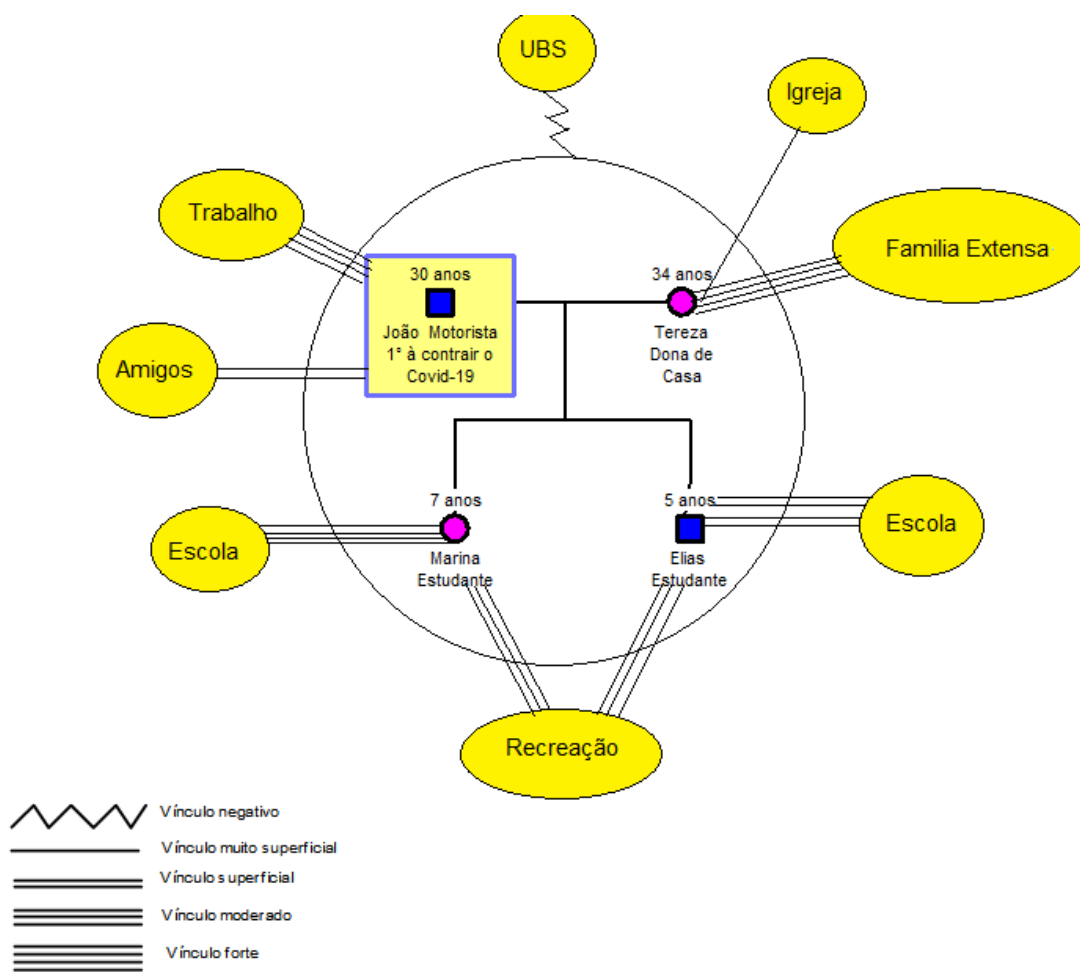


Figura 2. Ecomapa familiar.

3.2. CATEGORIA DE DESENVOLVIMENTO

A renda da família provém do Trabalho do Sr. João como motorista em uma distribuidora de bebidas, sendo assalariado, e do auxílio do governo do Programa do Bolsa Família da Sra. Tereza, totalizando uma renda mensal de aproximadamente um salário e meio. Os filhos estudam no ensino infantil e fundamental. Os pais e os filhos comunicam-se bem e apresentam afeto, demonstram preocupação uns com os outros, a Sra. Tereza é responsável pela organização do lar.

Baseado nos relatos da família identificou-se conflitos entre o casal devido a um maior tempo de convivência e a sobrecarga das atividades domésticas enfrentadas pela esposa que ainda por sua vez sofria com os sintomas do Covid-19, em relação aos estudos as crianças tiveram dificuldade devido à falta de acesso à internet, em contra-partida o vínculo paterno aumentou devido a presença do pai por mais tempo na casa.

3.3. CATEGORIA FUNCIONAL

Moram em uma casa alugada de seis cômodos de alvenaria, banheiro interno, frente da residência sem muro ou grade. Possui água encanada, coleta de lixo, esgoto e rede elétrica. A higiene do domicílio é bem preservada. Existe mesa para a realização das refeições e camas suficientes para todos os moradores dormirem. A alimentação da família consiste de cinco refeições diárias.

O Sr. João apresenta aparência cansada, é comunicativo e cooperativo em relação às perguntas feitas. Relata que esteve ciente da gravidade da doença, mas devido à necessidade de continuar o sustento da família, precisou retornar às atividades no trabalho. Dessa forma contraiu o vírus e identificou pelos seguintes sintomas: garganta inflamada, febre, dor no corpo, na cabeça e diarreia. Consequentemente passou para a esposa, ambos fizeram o tratamento medicamentoso conforme receita médica, mas não sabem dizer se os filhos foram contaminados, e se foram não tiveram sintomas, pois estavam todos convivendo normalmente juntos.

Tereza foi criada junto do seu irmão por seus pais biológicos que hoje são separados, possui o segundo grau completo, realiza os afazeres domésticos e cuida dos filhos. Não pratica atividade física e fuma cigarro desde seus 18 anos de idade. Contraiu o vírus ao ter contato com o marido infectado, relata ter sentido alguns sintomas como: perda do olfato e paladar e consequentemente a perda de apetite, dor de cabeça, dor na garganta e no corpo, principalmente nos MMII. Após o tratamento e a cura do covid-19, afirma continuar sentindo em alguns momentos dores nas pernas e que não se alimenta mais como antes, identificando uma leve perda de apetite.

Diante dessa realidade, as políticas públicas de controle dessa pandemia recriam formas de melhor atender à população no âmbito da Atenção Primária. A Estratégia Saúde da Família (ESF), constitui uma excelente estratégia já que desenvolve suas ações centrada na família e comunidade desenvolvendo com esta um vínculo profissional-família (SOUZA et al., 2017) Essa nova realidade apresenta-se como um desafio para a enfermagem, enquanto líder da equipe uma vez que precisa desenvolver habilidades para prática do cuidado centrado na família sendo a mesma uma unidade complexa formada por diferentes pessoas que dividem o mesmo espaço e mantêm relações, sendo elas benéficas ou não.

4. CONCLUSÕES

Assim, esta pesquisa possibilitou compreender um pouco como as famílias tem vivenciado a pandemia, como foi para a família brasileira escolhida vivenciar a contaminação pelo SARS-COV-2 causador da COVID-19, uma doença infectocontagiosa perigosa, à luz do Modelo Calgary de Avaliação Familiar. Observa-se que todos os familiares foram essenciais para o controle da transmissão e total restabelecimento da saúde durante a infecção. A rotina dos membros mudaram por completo durante esse período o que acarretou mudanças na convivência familiar.

Nesse contexto de isolamento domiciliar e, conseqüente alteração na rotina da família, as relações familiares tendem a se intensificar, favorecendo o aumento de conflitos. Considerando as particularidades e a realidade de cada núcleo familiar, entendemos que o fortalecimento dos laços familiares é elemento crucial para uma convivência saudável. A complexidade do atual contexto pandêmico mediante seus impactos em várias áreas da vida: social, profissional, financeira, emocional, entre outras. Inevitavelmente, isso tem afetado não apenas os sujeitos individualmente, mas a família e seu respectivo relacionamento, principalmente nas famílias que tiveram algum ente querido infectado e que desenvolveu a doença ou que veio a óbito em decorrência da mesma.

5. REFERÊNCIAS

- BAIA, R.S.M.; GONÇALVES, L.H.T.; OLIVEIRA, M.F.V.; WRIGHT, L.M.; LEAHEY, M. **Enfermeiras e famílias: guia para avaliação e intervenção na família**. 5ª ed. São Paulo - SP: Roca, 2012.
- BROOKS, S.K.; WEBSTER, R.K.; SMITH, L.E.; WOODLAND, L.; WESSELY, S.; GREENBERG, N.; et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. **The Lancet**, v. 395, n. 10227, p. 912-920, 2020
- CHRISTOFFEL, M.M; PACHECO, S.T.A; DOS REIS, C.S.C. Modelo Calgary de avaliação da família de recém-nascidos: estratégia pedagógica para alunos de enfermagem. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**, v. 12, n. 1, p. 160-165, 2008.
- SANTOS, S.M.R.; ULBALDINO, A.C.C; DOS SANTOS, L.M; DE JESUS, P.B.R; DE JESUS, M.C.P. Avaliação da família de gestante com vulnerabilidade social fundamentada no Modelo Calgary. **Revista Guará**, n. 8, 2017.
- FERGUSON, N.; LAYDON, D.; NEDJATI GILANI, G.; IMAI, N.; AINSLIE, K.; BAGUELIN, M; et al. **Report 9: impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand**. Imperial College COVID-19 Response, 2020.

FRETAS, A.R.R.; NAPIMOGA, M.; DONALISIO, M.R. Análise da gravidade da pandemia de Covid-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 2, p. e 2020119, 2020.

LOPES, M.S.L.; MARCON SS. A hipertensão arterial e a família: necessidade do cuidado familiar. **Rev Esc Enferm USP**, v. 43, n. 2, p. 343-350, 2009

BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19)**. Disponível em: <[https:// covid.saude.gov.br/](https://covid.saude.gov.br/)> Acesso em: 29/09/2021.

OLIVEIRA, A.C; LUCAS, T.C; IQUIAPAZA, R.A. O que a pandemia da covid-19 tem nos ensinado sobre adoção de medidas de precaução?. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 29, p. 202001006, 2020.

SILVA, IM; SCHMIDT, B; LORDELLO, SR; NOAL, DS; CREPALDI, MA; WAGNER, A. As relações familiares diante da COVID-19: recursos, riscos e implicações para a prática da terapia de casal e família. **Pensando famílias**, v. 24, n. 1, p. 12-28, 2020.

SOUSA, T.V.; MACEDO, C.S.; SANTANA, A.F.A.; BEZERRA, M.L.R.; CARVALHO FILHA, F.S.S.; et al. Modelos teóricos utilizados por enfermeiros para avaliação da família: reflexão teórica. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**. v. 12, n. 4, p. e2614, 2020.

SOUZA, T.C.F.; MELO, A.B.; COSTA, C.M.L.; CARVALHO, J.N. Modelo Calgary de Avaliação Familiar: Avaliação de famílias com indivíduos adoecidos de tuberculose. **Enfermagem em Foco**, v. 8, n. 1, p. 17-21, 2017.

WHO. World Health Organization. **Coronavirus disease (COVID-19) situation dashboard**. Geneva: Author. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em 29/09/2021.

ARBOVÍRUS EM EMERGÊNCIA: INFECÇÃO PELO VÍRUS DO NILO OCIDENTAL NO BRASIL

Caroline Paredes Serrano¹, Daniella Acioli Lima de França², Laura Quintella Souto Méro², Laura Frinhani Valadão³, Luanna Lacerda Bezerra⁴, Isabela Cristina Ruzza Nogueira⁵ e Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês⁶

1. Escola de Medicina Souza Marques (EMSM), Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil;
2. Centro Universitário Cesmac (CESMAC), Maceió, Alagoas, Brasil;
3. Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil;
4. Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, Paraíba, Brasil;
5. Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC), Palmas, Tocantins, Brasil;
6. Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí/ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (FAHESP/IESVAP), Parnaíba, Piauí, Brasil.

RESUMO

Os arbovírus são transmitidos através da picada de vetores artrópodes hematófagos e permanecem em ciclos na presença deles e de hospedeiros vertebrados. O *West Nile Virus* é da família *Flaviviridae* e do gênero *Flavivirus*, possuindo ampla distribuição mundial. Foi isolado em 1937 e documentado em 1951, em Israel. No Brasil, em 2014, ocorreu o primeiro registro de encefalite pelo WNV no estado do Piauí. Majoritariamente, a transmissão ocorre pelos mosquitos do gênero *Culex*. As aves constituem os hospedeiros amplificadores primários, mantendo um ciclo de transmissão de aves-mosquito-aves e seu deslocamento migratório contribui para disseminação. A entrada do vírus no hospedeiro vertebrado consiste em quatro estágios: entrada, tradução, replicação e saída. No corpo humano, ocorre a replicação em queratinócitos e células dendríticas, fase de disseminação de órgãos viscerais e a fase de invasão do Sistema Nervoso Central. Após isso, os níveis de vírus no SNC aumentam e as manifestações neurológicas aparecem. Das pessoas infectadas, 70 a 80% são assintomáticas, enquanto 20 a 30% sintomáticos, os quais inicialmente apresentam cefaléia, fadiga, dor muscular, hipertermia, manchas vermelhas na pele e sintomas gastrointestinais. Alguns casos podem apresentar sintomas neurológicos graves, como meningite, encefalite ou poliomielite. O diagnóstico depende das condições ambientais, das características clínicas e da solicitação de exames laboratoriais. O WNV é um diagnóstico diferencial em áreas com a circulação de diferentes arbovírus. Atualmente, o tratamento é dado pelo suporte e prevenção das complicações. Dessa forma, observa-se a importância de se ter programas de diagnóstico precoce e vigilância epidemiológica no Brasil.

Palavras-chave: Arbovirose, Brasil e Vírus do Nilo Ocidental.

ABSTRACT

Arboviruses are transmitted through the bite of hematophagous arthropod vectors and cycle in their presence and that of vertebrate hosts. The *West Nile Virus* is in the family *Flaviviridae*

and genus *Flavivirus*, and has a wide distribution worldwide. It was isolated in 1937 and documented in 1951 in Israel. In Brazil, in 2014, the first WNV encephalitis was reported in the state of Piauí. Transmission is mostly by mosquitoes of the *Culex* genus. Birds are the primary amplifying hosts, maintaining a bird-mosquito-bird transmission cycle, and their migratory movement contributes to dissemination. The entry of the virus into the vertebrate host consists of four stages: entry, translation, replication, and exit. In the human body, replication occurs in keratinocytes and dendritic cells, the phase of dissemination to visceral organs, and the phase of invasion of the Central Nervous System. After this, the virus levels in the CNS increase and neurological manifestations appear. Of those infected, 70-80% are asymptomatic, while 20-30% are symptomatic, who initially present with headache, fatigue, muscle pain, hyperthermia, red patches on the skin, and gastrointestinal symptoms. Some cases may present with severe neurological symptoms, such as meningitis, encephalitis, or polio. The diagnosis depends on environmental conditions, clinical features, and the request for laboratory tests. WNV is a differential diagnosis in areas with the circulation of different arboviruses. Currently, the treatment is given by support and prevention of complications. Thus, it is observed the importance of having early diagnosis and epidemiological surveillance programs in Brazil.

Keywords: Arboviruses, Brazil and West Nile Virus.

1. INTRODUÇÃO

Segundo o Sub-Comitê Internacional para Nomenclatura Viral, o termo arbovírus deve ser utilizado oficialmente para a designação de vírus que permanecem em ciclos da natureza com a presença de vetores artrópodes hematófagos e hospedeiros vertebrados. Ademais, conforme o Catálogo Internacional de Arbovírus, são conhecidas em torno de 100 espécies de arbovírus que infectam humanos e cerca de 40 espécies que infectam animais domésticos. Dentre as espécies conhecidas que infectam humanos, 40 delas, no continente americano, estão envolvidas em quadros de encefalite, febre, artralgia, mialgia e exantema (DIBO et al., 2011; VIEIRA et al., 2015).

O processo de urbanização e desenvolvimento das cidades foi imprescindível para a incidência e proliferação de doenças infectocontagiosas nas mais diversas regiões do mundo. Dessa forma, o crescimento urbano caótico, juntamente à ausência de um planejamento adequado desencadeou problemas em ocupações irregulares, no esgotamento sanitário e no abastecimento de água, obtendo como consequência a ampliação dos riscos de infecções transmitidas por veiculação hídrica, bem como por vetores que se difundem nessas áreas mais propícias. Assim, além dos problemas de saúde pública que configuram fatores de elevado risco à população, ainda auxiliam neste processo a

imigração, que propicia um trânsito ainda maior das enfermidades, nesse caso, das arboviroses (ALMEIDA et al., 2020).

O *West Nile Virus* (WNV), é um arbovírus pertencente à família *Flaviviridae* e gênero *Flavivirus*. Outros vírus que fazem parte da mesma família são o *Dengue virus* (DENV), o *Zika virus* (ZIKV) e o *Yellow fever virus* (YFV). Em relação às arboviroses existentes, o WNV apresenta ampla distribuição mundial (PETERSEN, 2020).

De uma forma geral, o WNV apresenta manifestação subclínica com sintomatologia de diferentes graus de gravidade, alternando desde febre temporária acompanhada ou não de mialgia até sinais e sintomas de acometimento do sistema nervoso central como encefalite ou meningoencefalite grave. As formas com maior gravidade ocorrem frequentemente em indivíduos com idade superior a 50 anos (DIBO, 2011; BRASIL, 2019)

A grande maioria das infecções humanas com o WNV são causadas por picadas de mosquitos infectados, principalmente do gênero *Culex*. As aves são os hospedeiros amplificadores primários e o vírus é mantido em um ciclo de aves-mosquito-aves. Humanos, cavalos e muitos outros vertebrados servem como hospedeiros incidentais. O estudo da transmissão é feito pela transfusão de sangue, pelo transplante de órgãos, pelo aleitamento materno ou pela transmissão vertical. A observação da transmissibilidade e suas significativas taxas de morbidade e mortalidade alarma, atualmente, a comunidade médica. (BRASIL, 2019; PETERSEN, 2020).

1.1. PROBLEMÁTICA ATUAL

O Brasil possui alguns flavivírus endêmicos americanos, como os *Louis encephalitis virus* (SLEV), *Cacipacore virus* (CPCV), *Ilheus virus* (ILHV), *Bussuquara virus* (BSQV) que causam casos humanos esporádicos, e até mesmo o *Rocio virus* (ROCV), que causa surtos. A SLEV, o CPCV e o ROCV são filogeneticamente relacionados ao WNV, infectam pássaros e são transmitidos por mosquitos *Culicidae*. No Brasil, alguns flavivírus importados também tornaram-se sérios problemas de saúde pública: os vírus da DENV, ZIKV e YFV, todos transmitidos pelo *Aedes aegypti* e causando grandes surtos nos últimos cinco anos (FIGUEIREDO, 2019).

Há muita discussão a respeito da razão de não haver surtos humanos de WNV no Brasil e a circulação de muitos outros flavivírus no país poderiam explicar esse fenômeno. Portanto, as infecções causadas por outros flavivírus podem ter um certo grau de proteção cruzada contra infecções ou doenças causadas pelo WNV, podendo prevenir mais encefalites e

surtos causados pelo WNV. A imunização cruzada consiste na capacidade de alguns dos linfócitos envolvidos na resposta adaptativa em reconhecer sequências do vírus, e ser capaz de identificá-las no futuro em outro agente infeccioso, protegendo contra outros vírus de espécies próximas. Outra possível explicação pode estar relacionada à mutação do genoma que causa a menor virulência do WNV na América do Sul. No entanto, isso não foi confirmado pela análise filogenética da cepa brasileira de WNV (FIGUEIREDO, 2019; PETERSEN, 2020).

Embora os anticorpos de outros flavivírus ou diferenças entre os vírus induzam efeitos protetores significativos, é importante considerar o WNV como uma séria ameaça à saúde pública de humanos e veterinários no Brasil. Também é importante lembrar que não existem vacinas humanas ou medicamentos antivirais usados rotineiramente para tratar a doença causada por este vírus. Além disso, mutações no Brasil ou a introdução de cepas mais virulentas do WNV podem levar a surtos envolvendo o vírus. Do mesmo modo, é relevante considerar também que o sistema público de saúde pode não ser capaz de detectar um possível surto de infecção pelo WNV entre pessoas em áreas remotas do país, uma vez que os sinais e sintomas do WNV são similares aos dos outros arbovírus, o que dificulta o diagnóstico e fragiliza a vigilância epidemiológica nessas regiões. Dessa forma, a vigilância do WNV deve ser implementada com base no monitoramento e diagnóstico de infecções pelo vírus do sistema nervoso central e determinar o nível de anticorpos adquiridos (VIEIRA et al., 2015; FIGUEIREDO, 2019).

De acordo com Flores e Weiblen (2009), o exato mecanismo de introdução do WNV nos EUA, em 1999, é desconhecido, mas entre as hipóteses propostas estão a introdução pela importação de aves ornamentais infectadas da África, introdução através das aves por meio de rotas migratórias naturais ou acidentais e a introdução por mosquitos infectados em navios ou aviões. A rápida disseminação do vírus no local, e posteriormente, nas Américas, comprova uma provável participação destas aves, ocorrendo devido a migração normal de várias espécies de gaivotas, uma vez que possuem rotas de migração transatlântica. Outras possibilidades incluem tempestades tropicais que movem os pássaros de seu alcance normal, ou até mesmo importação legal ou ilegal (REED et al., 2003; FLORES; WEIBLEN, 2009).

No ano de 2003, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) emitiu um alerta para epidemias de WNV em países sul-americanos. Em 2014, em dezembro, a Organização Mundial da Saúde divulgou a confirmação do primeiro caso humano da doença pelo vírus do Nilo Ocidental (WNV) no Piauí, região nordeste do Brasil. No entanto, é possível que casos

esporádicos ou pequenos agrupamentos de doença por WNV tenham ocorrido anteriormente em diferentes regiões do país e não tenham sido diagnosticados por causa da falta de um sistema de vigilância sentinela sindrômica de encefalite viral em humanos em outras regiões, bem como pela sobreposição de sintomas neurológicos atribuíveis a várias outras infecções virais do sistema nervoso central e às limitações na disponibilidade de recursos diagnósticos na maioria dos hospitais brasileiros. Assim, o surgimento do primeiro caso registrado revela a necessidade de mais investimentos na vigilância epidemiológica e a certeza de que agora muitos outros serão identificados assim que um protocolo de investigação for implementado e for seguido nas instituições de atenção à saúde do país afora (SBMT, 2014; VIEIRA et al., 2015)

Logo, o objetivo do presente estudo é discutir através de uma revisão de literatura, a emergência da infecção pelo *West Nile Virus (WNV)* para a saúde pública da população brasileira, visto que seu aparecimento ainda é negligenciado devido à limitação de recursos diagnósticos ou pela fragilidade na vigilância epidemiológica. Este trabalho, portanto, apresenta como intuito esclarecer a respeito do perfil biológico e epidemiológico do WNV, enfatizando as manifestações clínicas, tratamentos e circulação do vírus a fim de alcançar um melhor prognóstico e evitar o surgimento de epidemias futuras no Brasil.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O VÍRUS

O *West Nile Virus (WNV)* pertence à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*, que contém mais de 70 espécies de vírus que podem ser divididos em grupos de vírus transmitidos por carrapatos e por mosquitos. Os vírus transmitidos por mosquitos podem ser ainda subdivididos em clade encephalitic, que inclui o WNV, *vírus da encefalite de St. Louis* e *encefalite japonesa*; e o não-encefálico ou hemorrágico clade febre, que inclui o Dengue virus (DENV), da Zika virus (ZIKV) e da Yellow fever virus (YFV) (OLIPHANT, 2005; CASTRO, 2019).

Os flavivírus possuem uma molécula de RNA de fita simples e polaridade positiva, com o genoma envolto por um capsídeo icosaédrico composto por múltiplas cópias da proteína básica C, além de ser revestido externamente por um envelope lipoprotéico que

contém as glicoproteínas M e E (FLORES, 2009; CASTRO-JORGE, 2019). A glicoproteína E é o principal determinante antigênico do vírus e intermedeia as interações iniciais com os receptores celulares durante a penetração nas células hospedeiras (FLORES, 2009).

2.1.1. História do West Nile Virus

Com base nos estudos de Petersen (2020), o WNV foi isolado pela primeira vez em uma amostra de sangue em um paciente da província do Nilo Ocidental localizada em Uganda em 1937. Todavia, o primeiro documento da epidemia de WNV ocorreu em Israel em 1951, em que a maioria dos casos eram representados por crianças pequenas (CASTRO-JORGE et al., 2019). Segundo Petersen (2020), os primeiros surtos epidêmicos não causavam doenças graves e eram comuns em soldados, crianças e adultos saudáveis em Israel e África.

Nos últimos 20 anos, o WNV tornou-se rapidamente um grande problema de saúde pública, especialmente na América do Norte. Surtos de infecção pelo WNV causaram doenças associadas a alterações neurológicas, gerando inúmeras mortes. O WNV foi introduzido na América do Norte em 1998 e rapidamente adaptou-se ao ciclo envolvendo mosquitos e aves americanas. Nas Américas, emergiu em 1999 nos Estados Unidos, onde foram registrados mais de 36 mil casos, dos quais cerca de 16 mil manifestaram a forma grave, com 2 mil mortes (taxa de letalidade de 12,8% entre os casos graves), até 2012. O perfil epidemiológico da doença nos Estados Unidos revela que cerca de 41% dos casos manifestam doença neuro invasiva, forma mais grave da infecção, caracterizada principalmente por meningite e encefalite, 57% desenvolvem a Febre do Nilo, forma mais branda da doença sem acometimento neurológico e que 2% dos casos expressam-se através de sintomas inespecíficos como a paralisia flácida aguda. Desse modo, o vírus causou uma epidemia que matou milhares de aves, afetou humanos e cavalos e espalhou-se pela América do Norte em apenas alguns anos (PAUVOLID-CORRÊA, 2008; FIGUEIREDO, 2019).

A epidemia de aves causada pelo WNV também espalhou-se para o sul, atingindo o Caribe e as Américas Central e do Sul, onde cavalos também foram infectados. Em 2004 foram registrados indícios da entrada do vírus no continente americano, quando sinais da transmissão em aves e equinos foram registrados na Colômbia e na Venezuela. Na Colômbia, descobriu-se que esses animais continham anticorpos contra o WNV e o vírus foi isolado de um cavalo na Argentina em 2006 (BRASIL, 2019; FIGUEIREDO, 2019).

No Brasil, achados sorológicos (anticorpos neutralizantes contra WNV) sugerem a circulação do vírus em animais (aves e equídeos), principalmente no Centro-Oeste brasileiro, na região do Pantanal, desde 2011. Entretanto, em 2014 ocorreu o primeiro registro de caso humano de encefalite pelo WNV no estado do Piauí, região nordeste do Brasil. Desde então, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2018, foi notificado ao Ministério da Saúde um total de 354 casos de doença neuro invasiva grave, que incluem casos suspeitos de febre do Nilo Ocidental, entre os quais, até então, dois casos foram confirmados em todo o Brasil (0,5%) (BRASIL, 2019; FIGUEIREDO, 2019).

Em abril de 2018, foram registradas epizootias de equídeos com manifestações neurológicas (meningoencefalite), notificadas ao Ministério da Saúde pela Secretaria de Saúde do Espírito Santo. Os equídeos são considerados bons sentinelas para vigilância de WNV pela facilidade de identificar os animais infectados e de coletar os espécimes biológicos nestes animais. Na ocasião, foi possível obter o isolamento do WNV pela primeira vez no Brasil, ressaltando-se a importância da vigilância de epizootias na detecção precoce da circulação viral que pode oportunizar a adoção das medidas de prevenção, controle e mitigar os efeitos da transmissão à população. A confirmação do primeiro caso humano no Piauí ampliou a sensibilidade da vigilância, que passou a notificar um maior número de casos a partir de 2014, representando 69,1% do total até então. Mais recentemente, em decorrência da epizootia no estado do Espírito Santo, a notificação de casos suspeitos voltou a aumentar (PAUVOLID-CORRÊA et al., 2008; BRASIL, 2019).

2.1.2. Ciclo de Transmissão

Os humanos, os cavalos e muitos outros vertebrados são hospedeiros acidentais e não são considerados importantes para a transmissão, já que a viremia é de curta duração e de baixo grau (Figura 1). As aves, por sua vez, são os hospedeiros amplificadores primários e o vírus é mantido em um ciclo de aves-mosquito-aves (PETERSEN, 2020).

A América do Sul recebe centenas de espécies de aves migratórias do hemisfério norte todos os anos, inclusive de áreas onde o vírus foi detectado. Esses deslocamentos migratórios permitem a possibilidade de disseminação do WNV em todo o continente americano (LUNA, 2003). Em 2011, foi relatada a primeira evidência sorológica do WNV em cavalos no Pantanal Mato-Grossense (SILVA, 2016). Notou-se que nenhum dos cavalos avaliados possuía histórico de viagens para fora do Pantanal, ou seja, foi confirmada a

infecção autóctone pelo WNV e, ainda trouxe a grande possibilidade da contaminação ser proveniente de uma destas aves (SILVA, 2016).



Figura 1. Ciclo natural do *West Nile Virus* em ciclos alternados de infecção em aves silvestres e mosquitos hematófagos e infecção ocasional de pessoas, aves e mamíferos silvestres e domésticos (hospedeiros acidentais).

Fonte: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2020.

A espécie de Argasidae *Ornithodoros moubata* Murray foi experimentalmente infectada em 1877 e, a partir disso, foi possível observar que eles mantiveram a transmissão transtadial por WNV, conseguindo veicular virions, embora em baixos níveis, em modelo roedor (PAUVOLID-CORRÊA, 2008). No ano seguinte a epizootia e epidemia de encefalite por WNV de New York e New Jersey, a análise de mais de 300.000 culicídeos divididos por espécie em aproximadamente 10.000 grupos, detectou a presença de ácido nucléico viral através da Reação em Cadeia da Polimerase utilizando-se a Transcriptase Reversa (RT-PCR) em 363 grupos identificados com os gêneros *Psorophora*, *Anopheles*, *Aedes*, *Ochlerotatus* e *Culex* (PAUVOLID-CORRÊA, 2008; WHITE, 2011). Entretanto, os vetores de maior relevância no ciclo de transmissão de WNV são culicídeos do gênero *Culex* Linnaeus (PAUVOLID-CORRÊA, 2008; PETERSEN, 2020).

De forma mais rara, o WNV também pode ser transmitido por meio de plaquetas transfundidas, glóbulos vermelhos e plasma fresco congelado, bem como por meio de

transplantes de coração, fígado, pulmão e rim (PETERSEN, 2020). Além disso, alguns casos foram ligados à inoculação acidental através de fissuras na pele, frequentemente em pessoas que manipularam tecidos infectados de vários animais (ROVID, 2013).

2.1.3. Patogênese

O ciclo de vida do *Flavivirus* no corpo do hospedeiro vertebrado consiste em 4 estágios principais: entrada, tradução, replicação e saída. O WNV entra na célula via endocitose mediada por receptores e é transportado dentro de endossomos. Em seguida, ocorre a tradução, que é quando a acidificação do compartimento endossomal causa uma mudança de conformação na proteína E, resultando em uma fusão da membrana viral com a membrana endossomal e, com isso, a liberação do nucleocapsídeo do vírus no citoplasma, fazendo com que o RNA do vírus seja traduzido e a poliproteína, processada (ROSSI, 2010).

Depois, a replicação viral é realizada em domínios específicos estabelecidos pelas proteínas virais, as quais causam expansão massiva e modificação do retículo endoplasmático. Sendo desses, dois domínios importantes na replicação e no processamento da proteína: pacotes de vesículas e membranas convolutas, respectivamente. Por fim, após a tradução e as replicações, os genomas são empacotados em vírions, que amadurecem através da via de secreção Retículo Endoplasmático-Golgi e os vírus da progênie são liberados por exocitose (ROSSI, 2010).

Já no corpo humano, a disseminação do vírus pode ser descrita em três fases: A inicial, ocorrendo a replicação em queratinócitos e células dendríticas residentes na pele, incluindo células dérmicas dendríticas e células Langerhans; a fase de disseminação de órgãos viscerais, ocorrendo a replicação viral nos linfonodos drenantes, viremia e propagação para órgãos viscerais, incluindo o baço; e a fase do sistema nervoso central. Após uma semana, os níveis de vírus no sistema nervoso central aumentam e as manifestações neurológicas aparecem (viremia primária) (PETERSEN, 2020).

Segundo estudos o período de incubação, que varia de 3 a 14 dias, em casos de pacientes com neoplasia avançada e pessoas que estão fazendo tratamento imunossupressor pode ser mais prolongado do que os demais infectados (ZEINAD, 2004).

2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes infectados pelo WNV costumam ser, em 70% a 80% dos quadros assintomáticos e em torno de 20 a 30% apresentando manifestações (ZEINAD, 2004).

Em pacientes sintomáticos, os indícios da doença são caracterizados por sinais leves, envolvendo sintomas como cefaleia, fadiga, dor muscular e hipertermia, ocasionalmente podem surgir também manchas avermelhadas na derme e expressões gastrointestinais. Os sintomas podem estender-se de 2 a 14 dias, embora estudos relatam um prolongamento do caso em pacientes imunocomprometidos, que podem inclusive apresentar uma manifestação clínica mais severa (PETERSEN, 2020). Estudos acerca do tema relatam também expressões oculares, que incluem coriorretinite, hemorragias retinianas e vitreíte.

Pacientes que foram hospitalizados pela infecção possuem taxa de mortalidade de 4% a 14%, sendo sua maioria pessoas imunocomprometidas e idosas, e em casos de doença neuroinvasiva essa taxa está em torno de 10% (ZEINAD, 2004; PETERSEN, 2020).

Além dessas manifestações, estudos apontam que uma em cada 150 pessoas infectadas apresentam sintomas neurológicos graves, como meningite, encefalite ou poliomielite, sendo a encefalite a mais frequente delas (SOARES, 2010; BRASIL 2019). Nesses casos, é comum a presença de febre, fraqueza muscular rigorosa ou paralisia flácida. Fora isso, também foi observado ataxia, sinais extrapiramidais, alterações dos nervos cranianos, mielite, neurite óptica, polirradiculite e convulsão (BRASIL, 2019).

Apesar de a encefalite ser a manifestação neurológica mais recorrente, a meningite apresenta-se mais comumente em faixas etárias pediátricas. De forma geral, a mortalidade em pacientes com presença de doença neuroinvasiva gira em torno de 1% dos infectados (CASTRO, 2019). Em 2014, o primeiro caso de febre do Nilo Ocidental foi registrado na área rural de Aroeiras do Itaim, município do sul do estado do Piauí, nordeste do Brasil. O paciente manifestou os seguintes sintomas: febre, dor de cabeça, rigidez muscular e encefalite e a doença foi confirmada por meio de exame sorológico (VIEIRA et al., 2015).

As complicações neurológicas geralmente são expressas através de paralisia flácida difusa, que se assemelha a síndrome de Guillain-Barré, entretanto, na eletromiografia as infecções por WNV expressam pleocitose no LCR e lesões axonais e desmielinizantes (SOARES, 2010). Além disso, possuem um pródromo caracterizado por uma fase febril que dura de 1 a 7 dias, podendo ser bifásico antes da manifestação no sistema nervoso (ZEINAD, 2004). De acordo com o Ministério da Saúde, as formas mais graves são mais comuns em indivíduos maiores de 50 anos.

2.2.1. Fatores de risco

O aumento da carga viral, devido a sua maior capacidade de neurovirulência e neuroinvasividade, e o sexo feminino foram relatados como algum dos fatores que podem elevar as chances de desenvolvimento da febre do Nilo Ocidental, mas pacientes do sexo masculino evoluíram mais com complicações ao serem infectados pelo vírus em questão (PETERSEN, 2020).

A idade superior a 75 anos e a presença de diabetes mellitus também estão associadas à alta letalidade (Nash et al., 2002). Além disso, a presença de encefalite com fraqueza muscular grave, alteração do nível de consciência, doenças cardiovasculares, hepatite C e imunossupressão são fatores de risco que podem levar ao óbito em caso de infecção por *West Nile Virus* (MENDES, 2015).

2.3. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico da febre do Nilo Ocidental depende de fatores distintos, dentre eles, as condições ambientais e os sinais e sintomas clínicos (ROSSI, 2010). A infecção deve ser considerada em casos de exposição aos vetores em regiões endêmicas, sobretudo durante o verão. Também é importante a realização de exames físicos iniciais para confirmar os sintomas, os quais incluem febre, cefaléia, mal-estar, mialgia, calafrios, vômitos, fadiga e dor nos olhos (FLORES, 2009; PETERSEN, 2020).

Entretanto, para a confirmação do diagnóstico inicial, é necessária a solicitação de exames laboratoriais. Nos seres humanos, a sorologia é a forma de identificação do vírus mais utilizada. Dois tipos de testes sorológicos podem ser realizados para a avaliação, sendo eles o Ensaio Imunoabsorvente de Ligação de Enzimas por captura de Imunoglobulina M (IgM) (MAC-ELISA) e o Teste de Neutralização por Redução de Placas (PRNT) (ROSSI, 2010). Normalmente, o MAC-ELISA é suficiente para a realização do diagnóstico; todavia, esporadicamente, o teste PRNT pode ser utilizado para confirmar a infecção (PAULOVIC-CORRÊA, 2008).

No teste MAC-ELISA, ocorre a coleta de amostras de soro e de líquido cefalorraquidiano (LCR) para a detecção do IgM. Como esse anticorpo não atravessa a barreira hematoencefálica, sua presença no LCR é altamente sugestiva de infecção pelo WNV (COELHO, 2008; PETERSEN et al., 2013).

Na maioria dos casos, as imunoglobulinas não são detectáveis nos estágios iniciais da enfermidade, contudo, podem ser identificadas em torno do oitavo dia da doença. Além disso, geralmente permanecem detectáveis no soro por até dois meses após o término dos sintomas, mas existem casos em que permanecem por mais de doze meses. Dessa forma, indivíduos que habitam regiões endêmicas podem apresentar esses anticorpos referentes a um quadro clínico anterior do WNV, o qual não condiz com a sua situação de saúde atual (PETERSEN, 2020).

Existem casos em que o teste MAC-ELISA emite um resultado falso-positivo, visto que as imunoglobulinas de outros flavivírus disseminados por artrópodes possuem reação cruzada com o WNV, o que pode influenciar no resultado sorológico (PETERSEN, 2020). Esse tipo de resultado pode decorrer de uma recente imunização com vacinas de flavivírus, incluindo a febre amarela e a encefalite japonesa, ou de infecções com outros vírus desse gênero, como o DENV e o ZIKV (ROSSI, 2010; PETERSEN 2020). Nesses casos, o teste PRNT pode fornecer um diagnóstico definitivo. Esse exame é o mais preciso na identificação de flavivírus difundidos por artrópodes em pacientes sem exposição anterior a esse gênero. Além disso, também pode auxiliar a determinar se um teste positivo MAC-ELISA é consequência de anticorpos específicos do WNV ou de uma reação cruzada sorológica (ZEINAD, 2004; PETERSEN, 2020).

Os testes de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) também podem ser utilizados para confirmar a presença do vírus. Em geral, são utilizados para identificar a infecção em alguns grupos, dentre eles nos pacientes imunocomprometidos, em que o desenvolvimento de anticorpos pode ser atrasado ou ausente e nos indivíduos que necessitam de um diagnóstico urgente. O PCR é uma ótima forma de detectar genomas do WNV, no entanto, esse tipo de teste deve fazer parte da rotina dos indivíduos que vivem em áreas de risco, já que a viremia nos humanos só é encontrada no início da doença, constantemente antes do aparecimento dos sintomas. No caso dos pacientes que apresentam a doença em estágios avançados, com a presença da doença neuroinvasiva, esse teste apresenta sensibilidade de aproximadamente 55% para LCR e, no caso do soro ou plasma, inferior a 15%, ou seja, não apresenta uma boa eficácia (FLORES, 2009; PETERSEN, 2020).

Atualmente, o tratamento dá-se pelo suporte, com destaque para a prevenção das complicações e, ocasionalmente, cuidados intensivos e ventilação mecânica também podem ser necessários (COELHO, 2008). O uso de outros agentes terapêuticos já foi descrito como favoráveis, por exemplo: o interferon, que apresentou uma eficácia contra o WNV em estudos in vivo com modelos animais e os corticoesteróides, que inibem de mediadores pró-

inflamatórios, o que pode reduzir o comprometimento do SNC. No entanto, maiores estudos precisam ser realizados para confirmar a eficácia (ROVID, 2013).

2.3.1. Prevenção

A prevenção da febre do Nilo Ocidental inclui ações pelos programas comunitários de controle de mosquitos, os quais empregam técnicas de manejo integrado de pragas, que são importantes para identificar fontes desses vetores, eliminar criadouros e aplicar larvicidas, no intuito de reduzir a produção de mosquitos adultos. Em casos de risco elevado de infecção humana, medidas de redução dos insetos adultos devem ser colocadas em prática, geralmente é realizada a pulverização aérea ou montada em caminhões. Essas medidas apresentam uma exposição mínima a pesticidas, o que é essencial para reduzir o risco do desenvolvimento de doenças relacionadas a inseticidas associados (PETERSEN, 2020).

Ademais, as infecções também podem ser evitadas através da prevenção contra as picadas de mosquito. Para isso, é essencial educação em saúde, para que a população adote as medidas de combate ao vetor, dentre elas: a aplicação de repelentes; o uso de calças longas, camisa de manga comprida e roupas especializadas de malha fina; a redução das atividades ao ar livre durante a fase ativa dos mosquitos, especialmente ao amanhecer e ao anoitecer, que correspondem ao período máximo de picadas; diminuição de locais de proliferação de mosquitos, como a água parada (COELHO, 2008; ROVID, 2013).

A vigilância de aves doentes e mortas também constitui uma forma de indicar a presença do vírus WNV em uma determinada região. No entanto, esses animais não podem ser manuseados sem os devidos cuidados sanitários, pois emitem fluidos corporais que podem ser transmissíveis (ROVID, 2013).

É improvável a disponibilização de vacinas para humanos no contexto atual, visto que não existe o andamento de nenhum ensaio de fase três (PETERSEN, 2020). Porém, existem dados que sugerem vacinas em desenvolvimento com potencial. Alguns pesquisadores desenvolveram um imunizante quimérico, em que ocorreu uma substituição da proteína de superfície do WNV pela do vírus da febre amarela. Além disso, existe outra em progresso que utiliza a mesma ideia de vacina quimérica, entretanto, seu diferencial ocorre pela substituição por uma proteína do DENV (ZEINAD, 2004).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, o WNV, pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*, é transmitido por mosquitos que podem ser subdivididos nas classes não encefálica ou hemorrágica e na classe encefálica, estando o WNV presente na última citada. Quanto ao ciclo de transmissão desse vírus, a maioria dos vertebrados, incluindo os humanos e cavalos, são considerados hospedeiros acidentais por possuírem um período curto de duração, bem como baixo grau. Porém, as aves são a exceção por serem nomeadas como hospedeiras amplificadoras primárias do vírus (PETERSEN, 2020).

Os primeiros surtos ocorreram em Israel e na África e não causavam danos graves, sendo comuns em soldados, crianças e adultos saudáveis. Na América do Norte, o vírus se tornou um grande problema de saúde pública, afetando aves, cavalos e também os humanos (FIGUEIREDO, 2019). Assim, pelo fato da América do Sul receber inúmeras espécies de aves migratórias provenientes do hemisfério norte, isso permite a disseminação do WNV no continente americano (LUNA, 2003). Além disso, o vírus também pode ser transmitido por plaquetas transfundidas, glóbulos vermelhos e plasma fresco congelado, dentre outros. (PETERSEN, 2020).

De acordo com as manifestações clínicas, os pacientes infectados pelo WNV costumam ser sintomáticos em torno de 20 a 30% dos casos, os quais podem desenvolver desde sintomas mais leves, como cefaleia e fadiga, até mais graves como meningite, encefalite ou poliomielite. No entanto, a taxa de mortalidade pela infecção varia de 4 a 14% dos indivíduos hospitalizados, sendo a maioria indivíduos imunocomprometidos e idosos. Existem manifestações clínicas indicativas de infecção por WNV, entretanto, para a confirmação da doença exames laboratoriais específicos devem ser realizados, os quais incluem o PRNT, o MAC-ELISA e o PCR (ZEINAD, 2004; PETERSEN, 2020).

Quanto ao tratamento, ainda se resume apenas ao suporte. O uso de outras terapias já foi descrito, no entanto, faltam maiores estudos para confirmar a sua eficiência. Dentre as atuais formas de prevenção estão a realização de programas comunitários, ações contra a picada do mosquito, vigilância de aves mortas e doentes. Existem vacinas em desenvolvimento, porém não existe nenhuma em fase três.

Dessa forma, é visível a importância da vigilância epidemiológica para uma melhor detecção, prevenção e conhecimento dos possíveis fatores condicionantes à febre do Nilo

Ocidental nos indivíduos, e, a partir disso, promover ações de saúde a fim de controlar a doença (PAUVOLID-CORRÊA et al., 2008).

4. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. S.; COTA, A. L. S.; RODRIGUES, D. F. Saneamento, Arboviroses e Determinantes Ambientais: impactos na saúde urbana. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 10, p. 3857-3868, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília, DF, 2019. Disponível em <http://www.saude.campinas.sp.gov.br/saude/doencas/Guia_VE.pdf>. Acesso em: 21/03/2021.

CASTRO-JORGE, L. A.; et al. West Nile virus infections are here! Are we prepared to face another flavivirus epidemic?. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, p. e20190089, 2019.

COELHO, A. B. **Febre do Nilo Ocidental**. (Monografia) Graduação em Medicina Veterinária - Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2008.

DIBO, M. R.; et al. Presença de culicídeos em município de porte médio do Estado de São Paulo e risco de ocorrência de febre do Nilo Ocidental e outras arboviroses. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 4, p. 496-503, 2011.

FIGUEIREDO, L. T. M. West Nile virus infection in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, p. e20190226, 2019.

FLORES, E. F.; WEIBLEN. O vírus do Nilo Ocidental: revisão bibliográfica. **Ciência Rural**, v. 2, n. 39, p. 604-612, 2009.

LUNA, E. J. A.; PEREIRA, L. E.; SOUZA, R. P. Encefalite do Nilo Ocidental, nossa próxima epidemia?. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 1, p. 7-19, 2003.

OLIPHANT, T.; ENGLE, M.; NYBAKKEN, G.; et al. Desenvolvimento de um anticorpo monoclonal humanizado com potencial terapêutico contra o vírus do Nilo Ocidental. **Nature Medicina**, v. 11, p. 522-530, 2005.

PAUVOLID-CORRÊA, A.; VARELLA, R. B. Aspectos epidemiológicos da Febre do Oeste do Nilo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, n. 3, p. 463-472, 2008.

PAUVOLID-CORRÊA, A.; VARELLA, R. B. Aspectos epidemiológicos da Febre do Oeste do Nilo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, n. 3, p. 463-472, 2008.

PETERSEN, L. R. **Clinical manifestations and diagnosis of West Nile virus infection**. In: HIRSCH, M. S.; MITTY, J. Up To Date, Waltham - MA: UpToDate Inc, 2020.

PETERSEN, L. R. **Epidemiology and pathogenesis of West Nile virus infection**. In: HIRSCH, M. S.; MITTY, J. Up To Date, Waltham - MA: UpToDate Inc, 2020.

PETERSEN, L. R. **Treatment and prevention of West Nile virus infection**. In: HIRSCH, M. S.; MITTY, J. Up To Date, Waltham - MA: UpToDate Inc, 2020.

- PETERSEN, L. R.; BRAULT, A. C.; NASCI, R. S. West Nile Virus: review of the literature. **Jama**, v. 310, n. 3, p. 308, 2013.
- REED, K. D.; MEECE, J. K.; HENKEL, J. S.; SHUKLA, S. K. Birds, migration and emerging zoonoses: West Nile virus, Lyme disease, influenza A and enteropathogens. **Clinical Medicine and Research**, v. 1, p. 5-12, 2003.
- ROSSI, S. L.; ROSS, T. M.; EVANS, J. D. West Nile virus. **Elsevier: Clinics in Laboratory Medicine**, v. 30, n. 1, p. 47-65. 2010.
- SICONELLI, M. J. L.; et al. Evidence for current circulation of an ancient West Nile virus strain (NY99) in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. e0687-2020, 2021.
- SICONELLI, M. J. L.; et al.. Evidence for current circulation of an ancient West Nile virus strain (NY99) in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, p. 1-5, 2021.
- SILVA, J. W. P. Doença pelo vírus do Oeste do Nilo: um novo problema para o Brasil?. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 3, p. 671-673, 2016.
- SILVA, J. W. P. Doença pelo vírus do Oeste do Nilo: um novo problema para o Brasil?. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 3, p. 671-673, 2016.
- SOARES, C. N.; et al. O vírus do Nilo Ocidental é uma causa potencial de infecção do sistema nervoso central no Brasil?. **Arquivos Neuro-Psiquiatria**, v. 68, n. 5, p. 761-763, 2010.
- VIEIRA, M.A.; et al. West Nile Virus Encephalitis: The First Human Case Recorded in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 93, n. 2, p. 377–379, 2015.
- VIEIRA, M. A. C. S.; ROMANO, A. P. M.; BORBA, A. S.; SILVA, E. V. P.; CHIANG, J. O.; EULÁLIO, K. D.; et al. West Nile Virus Encephalitis: The First Human Case Recorded in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 93, n. 2, p. 377-379, 2015.
- VIEIRA, M. A. C. S.; et al. Febre Do Nilo Ocidental No Brasil: Caso Esporádico, Doença Endêmica Silenciosa Ou Epidemia Em Seus Estágios Iniciais?. **Revista Institucional de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. 3, p. 276, 2015.
- WHITE, D. J.; et al. Vigilância de mosquitos e detecção de reação em cadeia da polimerase do vírus do Nilo Ocidental, Estado de Nova York. **Doenças infecciosas emergentes**, v. 7, n. 4, p. 643-649, 2001.
- ZEINAD, A. K.; NOVARETTI, M. C. Z.; CHAMONE, D. A. F. Vírus do Nilo Ocidental: nova ameaça à segurança transfusional?. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 26, n. 2, p. 114-121, 2004.

AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO MÉTODO DE ELISA PARA DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-*Coxiella burnetii* FRENTE AO MÉTODO PADRÃO OURO DE DIAGNÓSTICO, A IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA

Igor Rosa Meurer¹, Marcio Roberto Silva², Marcos Vinícius Ferreira Silva³, Ana Íris de Lima Duré³, Talita Émile Ribeiro Adelino³, Alana Vitor Barbosa da Costa³, Chislene Pereira Vanelli⁴, Tatiana Rozental⁵, Elba Regina Sampaio de Lemos⁵ e José Otávio do Amaral Corrêa^{1,6}

1. Universidade Federal de Juiz de Fora, Programa de Pós-Graduação em Saúde, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil;
2. Embrapa Gado de Leite, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil;
3. Fundação Ezequiel Dias, Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil;
4. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil;
5. Fundação Oswaldo Cruz, Laboratório de Hantaviruses e Rickettsioses, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil;
6. Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

A bactéria *Coxiella burnetii* é o agente etiológico da febre Q, uma zoonose que apresenta amplo espectro de manifestações nos seres humanos, desde casos assintomáticos até complicações graves e fatais. A confirmação do diagnóstico da febre Q ocorre principalmente a partir de testes sorológicos, sendo o método de imunofluorescência indireta (IFI) a técnica de referência. A utilização do método de ELISA tem sido discutida em vários países do mundo. Porém, seus resultados têm variado muito em relação a sensibilidade e especificidade da técnica. Assim, o presente estudo teve como objetivo comparar o método de ELISA utilizado frente ao método padrão ouro de diagnóstico, a IFI, para analisar sua possível utilização como método de triagem e/ou de confirmação no diagnóstico sorológico da febre Q. Foram analisadas 437 amostras de soro de pacientes residentes em Minas Gerais, Brasil, para detecção qualitativa de anticorpos das classes IgM anti-*C. burnetii* de fase II e IgG anti-*C. burnetii* de fase I e II. Em uma análise geral, o método de ELISA apresentou sensibilidade de 13,04%, especificidade de 98,55%, valor preditivo positivo de 33,33%, valor preditivo negativo 95,33% e acurácia de 94,05%. A partir desses resultados é possível concluir que o método de ELISA empregado, nas condições desta pesquisa, não deve ser indicado como método de triagem para o diagnóstico sorológico da febre Q,

podendo ser utilizado como método confirmatório caso algum resultado negativo obtido por outro método seja duvidoso. Nesse contexto, destaca-se que mais estudos precisam ser realizados para investigar a sensibilidade desse método.

Palavras-chave: Febre Q, Diagnóstico e ELISA.

ABSTRACT

The *Coxiella burnetii* bacterium is the etiologic agent of Q fever, a zoonosis that has a wide spectrum of manifestations in humans, from asymptomatic cases to serious and fatal complications. Confirmation of the diagnosis of Q fever occurs mainly through serological tests, with the indirect immunofluorescence method (IFI) being the reference technique. The use of the ELISA method has been discussed in several countries around the world. However, its results have varied greatly in relation to the sensitivity and specificity of the technique. Thus, the present study aimed to compare the ELISA method used against the gold standard diagnostic method, the IFI, to analyze its possible use as a screening and/or confirmation method in the serological diagnosis of Q fever. 437 serum samples from patients residing in Minas Gerais, Brazil were analyzed for the qualitative detection of antibodies of IgM classes anti-C. burnetii phase II and IgG anti-C. burnetii phase I and II. In a general analysis, the ELISA method showed a sensitivity of 13.04%, specificity of 98.55%, a positive predictive value of 33.33%, a negative predictive value of 95.33% and accuracy of 94.05%. From these results it is possible to conclude that the ELISA method employed, under the conditions of this research, should not be indicated as a screening method for the serological diagnosis of Q fever, and can be used as a confirmatory method if any negative result obtained by another method is doubtful. In this context, it is highlighted that more studies need to be carried out to investigate the sensitivity of this method.

Keywords: Q Fever, Diagnosis, ELISA

1. INTRODUÇÃO

A febre Q é uma zoonose causada pelo patógeno *Coxiella burnetii*, uma pequena bactéria intracelular obrigatória altamente infecciosa (SELLENS et al., 2020; GIDDING et al., 2020). Essa bactéria apresenta resistência ambiental, podendo sobreviver por várias semanas ou meses. A principal forma de transmissão aos seres humanos ocorre através da inalação de aerossóis contaminados com produtos de animais infectados, principalmente bovinos, caprinos e ovinos. A doença em humanos pode ser classificada em aguda e crônica (VRANAKIS et al., 2020).

A infecção geralmente é assintomática, mas quando se torna sintomática, os sintomas são inespecíficos, variando de uma doença autolimitada semelhante à influenza, a sintomas mais graves de pneumonia, hepatite e endocardite, podendo ser fatal (GIDDING et al., 2020). Essa zoonose é considerada um importante problema de saúde pública (RODRÍGUEZ-ALONSO et al., 2020).

O diagnóstico de febre Q é confirmado, em grande parte, a partir de testes sorológicos. O diagnóstico clínico é difícil de ser realizado devido à semelhança com uma série de doenças infecciosas ou não infecciosas (MARES-GUIA, 2015).

Várias técnicas sorológicas estão disponíveis, mas o teste de imunofluorescência indireta (IFI) tornou-se a técnica de referência. O diagnóstico sorológico é fácil de ser estabelecido, com testes sendo realizados em amostras de sangue pareadas, coletadas na fase aguda e de convalescência. Além disso, o teste sorológico permite a diferenciação de infecções de febre Q agudas e crônicas. O método de IFI tem a vantagem de exigir apenas pequenas quantidades de antígeno - *C. burnetii* fase I (crônica) e fase II (aguda) com a cepa Nine Mile (MAURIN; RAOULT, 1999; ANGELAKIS; RAOULT, 2010; MARES-GUIA, 2015). Entretanto, tem como desvantagens o fato de ser uma técnica mais cara se comparada a outros métodos sorológicos, a subjetividade na interpretação do resultado da fluorescência e a impossibilidade de sua automação (MEEKELKAMP et al., 2012).

Entre os outros possíveis métodos de diagnóstico da febre Q estão a microaglutinação, fixação de complemento, radioimunoensaio, teste de hemólise indireta, “Enzyme-linked Immunosorbent Assay” (ELISA), “Enzyme Linked Immuno Fluorescent Assay” (ELIFA), “dot immunoblotting”, e “Western blotting” (MARES-GUIA, 2015).

O diagnóstico molecular a partir da reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sido usado com sucesso para detectar DNA de *C. burnetii* em culturas de células e amostras clínicas (MARES-GUIA, 2015; MAURIN; RAOULT, 1999). As técnicas de biologia molecular são consideradas ferramentas importantes no diagnóstico da doença aguda, pois permitem um diagnóstico e tratamento oportunos, embora de custo ainda elevados (ALVES et al., 2017).

Meekelenkamp et al. (2012) concluíram que a detecção por ELISA de IgM específica para a fase II de *C. burnetii* pode substituir a IFI como um teste de triagem para o diagnóstico presuntivo de febre Q aguda. Em estudo de Kantsø et al. (2012) foi avaliada a sensibilidade e a especificidade de dois kits comerciais de ELISA para a detecção de anticorpos anti-*C. burnetii*. Os resultados de sensibilidade do método variaram muito entre as classes de anticorpos que foram investigadas e atingiram o valor mínimo de 15% e máximo de 91%. Diante do exposto, é possível constatar a existência de variação entre os resultados referentes a avaliação do desempenho do método de ELISA neste trabalho.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo comparar um método de ELISA frente ao método padrão ouro de diagnóstico, a IFI, para analisar sua possível utilização como método de triagem e/ou de confirmação no diagnóstico sorológico da febre Q.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas, pelos métodos de ELISA e de IFI, um total de 437 amostras de soro de pacientes com suspeita de dengue, independentemente de faixa etária, gênero e etnia, que foram coletadas entre um e dez dias de sintomas, de diferentes municípios do estado de Minas Gerais, enviadas à Fundação Ezequiel Dias (Funed) no período entre janeiro de 2017 e agosto de 2018 para o diagnóstico da dengue e que apresentaram resultado negativo.

O teste de Imunofluorescência Indireta foi realizado nas amostras de soro dos pacientes para detecção qualitativa de anticorpos das classes IgM anti-*C. burnetii* de fase II e IgG anti-*C. burnetii* de fase I e fase II utilizando-se lâminas comerciais (SCIMEDX Corporation, Denville, New Jersey, USA).

O teste de ELISA foi realizado nas amostras de soro dos pacientes para detecção qualitativa de anticorpos das classes IgM anti-*C. burnetii* de fase II e IgG anti-*C. burnetii* de fase I e fase II utilizando-se, respectivamente, kits comerciais SERION ELISA classic *Coxiella burnetii* Phase II IgM; SERION ELISA classic *Coxiella burnetii* Phase I IgG; SERION ELISA classic *Coxiella burnetii* Phase II IgG. Foi utilizado um equipamento automatizado para a realização do ELISA (Elisys Quattro - HUMAN, Número de Série: 9163940131), sendo seguidas as recomendações do fabricante.

A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP), o valor preditivo negativo (VPN) e a acurácia do método de ELISA para detecção de anticorpos anti-*C. burnetii* em amostras de soro foram realizados frente ao método padrão ouro de diagnóstico, a Imunofluorescência Indireta, para analisar sua possível utilização como método de triagem e/ou de confirmação no diagnóstico sorológico da febre Q.

A sensibilidade, a especificidade, o VPP e o VPN foram calculados a partir do método utilizado por Akobeng (2007), no qual a sensibilidade de um teste é definida como a proporção de pessoas com uma doença que terão um resultado positivo para ela; a especificidade é expressa pela proporção de pessoas sem uma doença e que terão um resultado negativo para ela; o VPP é definido como a proporção de pessoas com um resultado positivo que realmente têm a doença; o VPN é expresso pela proporção de pessoas com um resultado negativo que não têm doença. Já a acurácia de um teste, segundo Nunes et al. (2015), é definida como sendo o número ou a proporção de resultados do teste avaliados que são corretamente classificados (verdadeiros positivos e verdadeiros

negativos). Porém, como não foi possível ter amostras pareadas para a realização do diagnóstico sorológico, sendo utilizadas amostras únicas por paciente, a sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a acurácia foram calculados considerando a reatividade e não reatividade das amostras em uma análise geral e em relação a cada classe de anticorpo investigada.

Dessa forma, a sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a acurácia do método de ELISA para detecção de anticorpos anti-*C. burnetii* foram realizados considerando-se quatro situações: sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia geral; sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II; sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I; sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II.

A sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a acurácia do método de ELISA em uma análise geral foram obtidos considerando pacientes com pelo menos um tipo de anticorpo reativo pelo método de IFI comparado com pacientes com pelo menos um tipo de anticorpo reativo pelo método de ELISA.

A sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a acurácia do método de ELISA para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II foram calculados a partir da comparação dos resultados obtidos na detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II pelo método de ELISA em relação aos encontrados pelo método de IFI.

A sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a acurácia do método de ELISA para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I foram calculados a partir da comparação dos resultados obtidos na detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I pelo método de ELISA em relação aos encontrados pelo método de IFI.

A sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e a acurácia do método de ELISA para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II foram calculados a partir da comparação dos resultados obtidos na detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II pelo método de ELISA em relação aos encontrados pelo método de IFI.

Para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia foram consideradas amostras verdadeiras reativas (VR), amostras verdadeiras não-reativas (VNR), amostras falsas reativas (FR), amostras falsas não-reativas (FNR) do método de ELISA em relação ao método de IFI; amostras reativas (VR + FR) e amostras não-reativas (VNR + FNR) em relação ao método de ELISA; amostras reativas (R) e amostras não-reativas (NR) em relação ao método de IFI; e total de amostras analisadas (T).

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob Parecer 2.303.238. Posteriormente foi submetida ao mesmo Comitê de Ética uma emenda ao projeto, com aprovação a partir do número de Parecer 3.673.989.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. RESULTADOS

Entre as 437 amostras analisadas pelo método de IFI, 23 foram reativas para pelo menos uma classe de anticorpos anti-*C. burnetii*. Já em relação ao método de ELISA nove amostras foram reativas para pelo menos uma classe de anticorpos anti-*C. burnetii* e duas amostras tiveram resultado indeterminado para uma classe de anticorpos.

Porém, ao comparar esses resultados com os encontrados pelo método de IFI (padrão ouro), considerando como amostra reativa aquela que foi reativa para pelo menos uma classe de anticorpos, têm-se três amostras “verdadeiras reativas” e seis amostras “falsas reativas”. Vale destacar que as amostras com resultado indeterminado não foram reativas pelo método de IFI.

3.1.1. Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia – Geral

No quadro 1, apresenta-se a distribuição dos dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do método de ELISA em uma análise geral.

Quadro 1. Dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia geral do método de ELISA.

		IFI (Padrão Ouro)		
		Reativo	Não Reativo	
ELISA	Reativo	3 (VR)	6 (FR)	9 (VR + FR)
	Não Reativo	20 (FNR)	408 (VNR)	428 (FNR + VNR)
		23 (R)	414 (NR)	437 (T)

A sensibilidade geral do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pelo número de amostras reativas (R), obtendo-se um resultado de 13,04% de sensibilidade.

A especificidade geral do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pelo número de amostras não-reativas (NR), obtendo-se um resultado de 98,55% de especificidade.

O VPP geral do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas com o número de amostras falsas reativas (VR + FR), obtendo-se um resultado de 33,33% de VPP.

O VPN geral do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras falsas não-reativas com o número de amostras verdadeiras não-reativas (FNR + VNR), obtendo-se um resultado de 95,33% de VPN.

A acurácia geral do método de ELISA foi calculada a partir da divisão da soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR) com o número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR), amostras falsas reativas (FR), amostras falsas não-reativas (FNR) e amostras verdadeiras não-reativas (VNR), obtendo-se um resultado de 94,05% de acurácia.

3.1.2. Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia - IgM anti-*C. burnetii* de fase II

A distribuição dos dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do método de ELISA para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II é apresentada no quadro 2.

Quadro 2. Dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA.

		IFI (Padrão Ouro)		
		Reativo	Não Reativo	
ELISA	Reativo	1 (VR)	4 (FR)	5 (VR + FR)
	Não Reativo	4 (FNR)	428 (VNR)	432 (FNR + VNR)
		5 (R)	432 (NR)	437 (T)

A sensibilidade para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pelo número de amostras reativas (R), obtendo-se um resultado de 20,00% de sensibilidade.

A especificidade para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pelo número de amostras não-reativas (NR), obtendo-se um resultado de 99,07% de especificidade.

O VPP para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas com o número de amostras falsas reativas (VR + FR), obtendo-se um resultado de 20,00% de VPP.

O VPN para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras falsas não-reativas com o número de amostras verdadeiras não-reativas (FNR + VNR), obtendo-se um resultado de 99,07% de VPN.

A acurácia para detecção de IgM anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculada a partir da divisão da soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR) com o número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR), amostras falsas reativas (FR), amostras falsas não-reativas (FNR) e amostras verdadeiras não-reativas (VNR), obtendo-se um resultado de 98,17% de acurácia.

3.1.3. Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia - IgG anti-*C. burnetii* de fase I

A distribuição dos dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do método de ELISA para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I é apresentada no quadro 3.

A sensibilidade para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pelo número de amostras reativas (R), obtendo-se um resultado de 0% de sensibilidade.

Quadro 3. Dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I do método de ELISA.

		IFI (Padrão Ouro)		
		Reativo	Não Reativo	
ELISA	Reativo	0 (VR)	0 (FR)	0 (VR + FR)
	Não Reativo	9 (FNR)	428 (VNR)	437 (FNR + VNR)
		9 (R)	428 (NR)	437 (T)

A especificidade para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pelo número de amostras não-reativas (NR), obtendo-se um resultado de 100,00% de especificidade.

O VPP para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas com o número de amostras falsas reativas (VR + FR), obtendo-se um resultado de 0% de VPP.

O VPN para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras falsas não-reativas com o número de amostras verdadeiras não-reativas (FNR + VNR), obtendo-se um resultado de 97,94% de VPN.

A acurácia para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase I do método de ELISA foi calculada a partir da divisão da soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR) com o número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR), amostras falsas reativas (FR), amostras falsas não-reativas (FNR) e amostras verdadeiras não-reativas (VNR), obtendo-se um resultado de 97,94% de acurácia.

3.1.4. Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo e Acurácia - IgG anti-*C. burnetii* de fase II

A distribuição dos dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia do método de ELISA para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II é apresentada no quadro 4.

Quadro 4. Dados para o cálculo de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA.

		IFI (Padrão Ouro)		
		Reativo	Não Reativo	
ELISA	Reativo	1 (VR)	6 (FR)	7 (VR + FR)
	Não Reativo	12 (FNR)	418 (VNR)	430 (FNR + VNR)
		13 (R)	424 (NR)	437 (T)

A sensibilidade para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pelo número de amostras reativas (R), obtendo-se um resultado de 7,69% de sensibilidade.

A especificidade para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculada a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pelo número de amostras não-reativas (NR), obtendo-se um resultado de 98,58% de especificidade.

O VPP para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras reativas (VR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas com o número de amostras falsas reativas (VR + FR), obtendo-se um resultado de 14,29% de VPP.

O VPN para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculado a partir da divisão do número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras falsas não-reativas com o número de amostras verdadeiras não-reativas (FNR + VNR), obtendo-se um resultado de 97,21% de VPN.

A acurácia para detecção de IgG anti-*C. burnetii* de fase II do método de ELISA foi calculada a partir da divisão da soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR) com o número de amostras verdadeiras não-reativas (VNR) pela soma do número de amostras verdadeiras reativas (VR), amostras falsas reativas (FR), amostras falsas não-reativas (FNR) e amostras verdadeiras não-reativas (VNR), obtendo-se um resultado de 95,88% de acurácia.

3.2. DISCUSSÃO

A sensibilidade do método de ELISA para detecção de anticorpos IgM anti-*C. burnetii* de fase II (20,00%), IgG anti-*C. burnetii* de fase I (0%), IgG anti-*C. burnetii* de fase II (7,69%),

além de sua análise geral (13,04%), teve resultados relativamente baixos, o que indica que ele é um método pouco sensível nas condições das amostras analisadas, ou seja, ele tem uma baixa capacidade de identificar corretamente, para triagem, os pacientes que foram infectados pelo agente causador da febre Q. Dessa forma, o método de ELISA não é indicado para ser utilizado como um método de triagem no diagnóstico da febre Q, já que sua baixa sensibilidade pode gerar muitos resultados falsos negativos, o que impossibilitaria uma contraprova. Nesse contexto, apenas os pacientes com resultados positivos seriam testados novamente, para sua confirmação, utilizando-se o método considerado padrão ouro. Assim, o paciente não iria realizar o tratamento específico para a febre Q podendo desenvolver a doença na sua fase crônica.

A especificidade do método de ELISA para detecção de anticorpos IgM anti-*C. burnetii* de fase II (99,07%), IgG anti-*C. burnetii* de fase I (100,00%), IgG anti-*C. burnetii* de fase II (98,58%), além de sua análise geral (98,55%), teve resultados relativamente altos, o que indica que ele é um método muito específico, ou seja, ele tem uma alta capacidade de identificar corretamente os pacientes que não foram infectados por *C. burnetii*. Adicionalmente, a alta especificidade do ELISA implica uma menor taxa de resultados falsos positivos. Dessa forma, o ELISA é indicado como um método confirmatório caso algum resultado negativo obtido pelo método considerado padrão ouro seja duvidoso.

Dados de Meekelenkamp et al. (2012) mostraram uma sensibilidade no teste de ELISA (Virion\Serion, Würzburg, Alemanha) de 85,7% e uma especificidade de 97,6% para a detecção de anticorpos anti-*C. burnetii* IgM de fase II. Ao comparar esses resultados com os encontrados no presente estudo, considerando a detecção de anticorpos anti-*C. burnetii* IgM de fase II (sensibilidade = 20,00%; especificidade = 99,07%), é possível destacar que os dois estudos apresentaram resultados próximos de especificidade, porém a sensibilidade obtida no presente estudo foi bem inferior. Já em estudo de Kantsø et al. (2012), foram comparados a sensibilidade e a especificidade de dois kits comerciais de ELISA. O kit Panbio obteve 91% de sensibilidade para anticorpos IgG e 29% para anticorpos IgM, já o Kit Vircell obteve 73% de sensibilidade para anticorpos IgG e 15% para anticorpos IgM. No que concerne à especificidade, o kit Panbio obteve 96% para anticorpos IgG e 100% para anticorpos IgM, já o Kit Vircell obteve 94% para anticorpos IgG e 94% para anticorpos IgM.

Segundo Patino e Ferreira (2017), os valores preditivos de um novo teste dependem da prevalência da doença na população, ou seja, eles não são fixos e serão diferentes em populações com maior ou menor prevalência da doença. Em populações cuja prevalência da doença for alta, o VPP aumenta e o VPN diminui. Assim, os VPPs e VPNs encontrados

no presente estudo podem variar dependendo da prevalência de anticorpos anti-*C. burnetii* nas populações de outros estudos.

O VPP do método de ELISA para detecção de anticorpos IgM anti-*C. burnetii* de fase II (20,00%), IgG anti-*C. burnetii* de fase I (0%), IgG anti-*C. burnetii* de fase II (14,29%), além de sua análise geral (33,33%), teve resultados relativamente baixos, ou seja, esses resultados de VPP indicam que o número de pacientes que realmente foram infectados por *C. burnetii* entre os pacientes com resultado reativo pelo método de ELISA foi pequeno.

O VPN do método de ELISA para detecção de anticorpos IgM anti-*C. burnetii* de fase II (99,07%), IgG anti-*C. burnetii* de fase I (97,94%), IgG anti-*C. burnetii* de fase II (97,21%), além de sua análise geral (95,33%), teve resultados relativamente altos, ou seja, esses resultados de VPN indicam que o número de pacientes que realmente não foram infectados por *C. burnetii* entre os pacientes com resultado não-reativo pelo método de ELISA foi elevado.

A acurácia do método de ELISA para detecção de anticorpos IgM anti-*C. burnetii* de fase II (98,17%), IgG anti-*C. burnetii* de fase I (97,94%), IgG anti-*C. burnetii* de fase II (95,88%), além de sua análise geral (94,05%), teve resultados relativamente altos. De acordo Nunes et al. (2015), a acurácia é uma propriedade mensurável que sintetiza a qualidade global de um teste, ou seja, ela fornece o percentual de resultados corretos (verdadeiros positivos e verdadeiros negativos). Dessa forma, a qualidade global do método de ELISA no presente estudo foi alta, principalmente devido ao grande número de amostras verdadeiras não-reativas.

Ao comparar os resultados de sensibilidade e especificidade dos três trabalhos, é possível concluir que todos obtiveram altos valores de especificidade e que os valores de sensibilidade variaram muito entre eles, o que indica a necessidade de realização de mais estudos sobre esses parâmetros relacionados ao método de ELISA no diagnóstico sorológico da febre Q.

As amostras foram coletadas e utilizadas para o diagnóstico de dengue e armazenadas em ultrafreezer à -86°C para posterior realização das técnicas de IFI e após estes a técnica de ELISA. De acordo com Kovačević et al. (2021), em geral o armazenamento de longo prazo de amostras de soro a -20°C gera resultados aceitáveis por 90 dias. No entanto, a literatura carece de informações se o armazenamento por período superior a este poderiam impactar nas dosagens de anticorpos. Este pode ser uma limitação de estudos deste tipo que precisam ser investigadas.

4. CONCLUSÃO

A análise do método de ELISA frente ao método padrão ouro de diagnóstico da febre Q, a Imunofluorescência Indireta, demonstrou, nas condições deste estudo, que ele não deve ser indicado como método de triagem no diagnóstico sorológico da febre Q, devido aos baixos valores de sensibilidade encontrados, porém, pode ser utilizado como método confirmatório caso algum resultado negativo obtido por outro método seja duvidoso, tendo em vista os altos valores de especificidade encontrados. Adicionalmente, os elevados valores de acurácia indicaram que a qualidade global do método utilizado foi alta. Por fim, ressalta-se a importância de realização de mais estudos para verificar a sensibilidade do método, uma vez que esses valores têm variado entre os estudos já realizados.

5. AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e ao Programa de Pesquisa para o SUS (PPSUS) pelo financiamento deste projeto de pesquisa [Processo: CDS APQ 04335/17]. Agradecemos também ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora pelo total apoio na realização deste estudo que fez parte de uma tese de doutorado.

6. REFERÊNCIAS

AKOBENG, A. K. Understanding diagnostic tests 1: sensitivity, specificity and predictive values. **Acta Paediatrica**, v. 96, n. 3, p. 338-341, 2007.

ALVES, J.; ALMEIDA, F.; DURO, R.; FERRAZ, R.; SILVA, S.; SOBRINHO-SIMÕES, J.; et al. Presentation and diagnosis of acute Q fever in Portugal — A case series. **IDCases**, v. 7, p. 34-37, 2017.

ANGELAKIS, E.; RAOULT, D. Review Q fever. **Veterinary Microbiology**, v. 140, n. 3-4, p. 297-309, 2010.

GIDDING, H.F.; PENG, C.Q.; GRAVES, S.; MASSEY, P.D.; NGUYEN, C.; STENOS, J.; et al. Q fever seroprevalence in Australia suggests one in twenty people have been exposed. **Epidemiology and Infection**, v. 148, n. e18, p. 1-5, 2020.

KANTSØ, B.; SVENDSEN, C.B.; JØRGENSEN, C.S.; KROGFELT, K.A. Comparison of two commercially available ELISA antibody test kits for detection of human antibodies against

Coxiella burnetii. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 44, n. 7, p. 489-494, 2012.

KOVAČEVIĆ, D.; CINCOVIĆ, M.; BELIĆ, B.; ĐOKOVIĆ, R.; MAJKIĆ, M. Blood Serum Stability Limit and Maximum Storage Time of Bovine Samples. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 49, p. 1-9, 2021.

MARES-GUIA, M.A.M.M. **Febre Q: pacientes suspeitos de dengue, animais domésticos, animais silvestres e artrópodes no Estado do Rio de Janeiro**. (Tese) Doutorado em Medicina Tropical - Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

MAURIN, M.; RAOULT, D. Q Fever. **Clinical Microbiology Review**, v. 12, n. 4, p. 518-553, 1999.

MEEKELenkamp, J.C.E.; SCHNEEBERGER, P.M.; WEVER, P.C.; LEENDERS A.C.A.P. Comparison of ELISA and indirect immunofluorescent antibody assay detecting *Coxiella burnetii* IgM phase II for the diagnosis of acute Q fever. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v.31, n. 6, p.1267-1270, 2012.

NUNES, A.A.; MARTINEZ, E.Z.; ANA, L.W.; PAZIN-FILHO, A.; COELHO, E.B.; MELLO, L.M. Testes diagnósticos no contexto da avaliação de tecnologias em saúde: abordagens, métodos e interpretação. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 48, n. 1, p. 8-18, 2015.

PATINO, C.M.; FERREIRA, J.C. Entendendo os testes diagnósticos: parte 2. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 6, p. 408-408, 2017.

RODRÍGUEZ-ALONSO, B.; ALMEIDA, H.; ALONSO-SARDÓN, M.; LÓPEZ-BERNUS, A.; PARDO-LLEDIAS, J.; VELASCO-TIRADO, V.; et al. Epidemiological scenario of Q fever hospitalized patients in the Spanish Health System: What's new. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 90, p. 226-233, 2020.

SELLENS, E.; BOSWARD, K.L.; NORRIS, J.M.; WOOD, N.; HELLER, J.; GRAVES, S.; et al. *Coxiella burnetii* seroprevalence in unvaccinated veterinary workers in Australia: Evidence to support Q fever vaccination. **Zoonoses and Public Health**, v. 67, n. 1, p. 79-88, 2020.

VRANAKIS, I.; KOKKINI, S.; YACHNAKIS, E.; TSELENTIS, Y.; CHOCHLAKIS, D.; PSAROULAKI, A. Q fever in Greece: Findings of a 13 years surveillance study. Comparative Immunology, **Microbiology and Infectious Diseases**, v. 69, p. 1-6, 2020.

LEPTOSPIROSE: UMA DOENÇA ZONÓTICA NEGLIGENCIADA

Luan Gavião Prado^{1,2} e Angela Silva Barbosa¹

1. Instituto Butantan, Laboratório de Bacteriologia, São Paulo, SP, Brasil;

2. Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

A leptospirose é uma doença infecciosa e zoonótica causada por espiroquetas do gênero *Leptospira*. Atualmente, casos de leptospirose humana vêm ocorrendo com maior frequência em todo o mundo, devido a ocorrência de desastres naturais como tufões, enchentes e falta de acesso a saneamento básico pela população mais pobre em países em desenvolvimento. A infecção em seres humanos pode causar sintomas inespecíficos que variam de um quadro semelhante a um estado gripal até falência múltipla dos órgãos e morte. A leptospirose animal também é uma realidade em países em desenvolvimento levando a perdas econômicas aos produtores e a maior exposição dos trabalhadores rurais ao patógeno. As bactérias do gênero *Leptospira* apresentam formato helicoidal, com a presença de dois endoflagelos, possuem parede celular característica com a presença de lipopolissacarídeos. São bactérias altamente móveis, capazes de sobreviver no meio ambiente, em locais úmidos e/ou sujeitos a alagamento. São descritos mais de 300 sorovares e 25 sorogrupos de *Leptospira*, muitos deles causando doença em seres humanos e em animais, simultaneamente. A leptospirose é uma doença tratável e apresenta boas taxas de cura, se o tratamento for iniciado precocemente. Apesar da alta incidência em países em desenvolvimento, a doença, sua distribuição global e local bem como seus aspectos epidemiológicos ainda são poucos estudados, o que a torna uma doença negligenciada em todo o mundo.

Palavras-chave: *Leptospira*, Leptospirose humana e Leptospirose animal.

ABSTRACT

Leptospirosis is an infectious and zoonotic disease caused by spirochetes from the genus *Leptospira*. Currently, cases of human leptospirosis are occurring more frequently worldwide, mainly because of natural disasters such as typhoons and flooding, but also due to poor or no access to basic sanitation in developing countries. In humans, the infections may cause a flu-like syndrome but may also progress to a more severe form leading to multiple organ failure and death. Animal leptospirosis is a reality in developing countries that lead to economic losses and higher exposure of rural workers to the pathogen. *Leptospira* are spiral shaped spirochetes, presenting two endoflagella and a unique cell wall with lipopolysaccharides. They are highly motile, and capable to survive in the environment, mainly in humid and/or floodable areas. To date, more than 300 serovars and 25 serogroups of *Leptospira* have been described, many of them causing disease both in humans and animals. Leptospirosis is a treatable disease with good cure rates, once diagnosed and treated early.

Despite the high incidence rates for the disease in developing countries, its global and local distribution, as well as its epidemiological aspects are still poorly studied, which makes it a neglected disease worldwide.

Keywords: *Leptospira*, Human leptospirosis and Animal leptospirosis.

1. INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma doença infecciosa e zoonótica, considerada negligenciada em países em desenvolvimento da América Central e do Sul e países do sudeste asiático. O diagnóstico da doença tem aumentado em países europeus, sendo classificada como uma doença emergente nestes países (PICARDEAU, 2013; GRACIE et al., 2014; CASSADOU et al., 2016; PICARDEAU, 2017; MARTELI et al., 2020). É causada por espiroquetas patogênicas do gênero *Leptospira* (LEVETT, 2001; BHARTI et al., 2003) caracterizadas pelo seu formato fino, helicoidal e alongado, e por serem altamente móveis (ADLER, 2015; PICARDEAU, 2017). Uma de suas características mais peculiares é a presença de endoflagelos no espaço periplasmático, dois por célula bacteriana, que nunca cobrem todo o comprimento da bactéria, o que lhe confere um formato de gancho (MOHAMMED et al., 2011).

Independentemente do hospedeiro, a infecção por *Leptospira* se dá pela entrada do patógeno através da pele lesionada, conjuntiva e mucosas. A partir daí as bactérias se disseminam pelo organismo do hospedeiro pela via hematogênica, alojando-se em órgãos específicos como rins, fígado e pulmões. A resposta do hospedeiro frente à infecção varia conforme o sorovar e as condições de saúde do indivíduo infectado, podendo haver doença aguda, com sintomatologia clínica que pode evoluir para casos graves e morte, ou doença crônica e/ou assintomática, o que ocorre principalmente nos roedores (BHARTI et al., 2003; SEGURO; ANDRADE, 2013; ADLER, 2015; DUARTE-NETO et al., 2019).

Este capítulo tem por objetivo sumarizar as mais recentes pesquisas relacionadas à leptospirose e seu agente etiológico *Leptospira*, com foco nas espécies patogênicas, evidenciando fatores associados ao ciclo da doença, seus sinais clínicos e epidemiologia, além de ressaltar a importância da doença em países em desenvolvimento e a escassez de pesquisas epidemiológicas e estratégias eficientes no combate à doença.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 *Leptospira* spp.

Bactérias do gênero *Leptospira* pertencem ao filo Spirochaete, que engloba outros gêneros bacterianos causadores de doenças em seres humanos e animais, como a sífilis (*Treponema pallidum*), doença de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) e espiroquetoses intestinais (*Brachyspira aalborgi* e *Brachyspira pilosicoli*). O gênero *Leptospira* é composto por espécies de vida livre e por espécies patogênicas. Dentre as espécies patogênicas, há aquelas totalmente dependentes do hospedeiro (*Leptospira borgpetersenii*) e as que são capazes de sobreviver no ambiente por curtos períodos de tempo (*Leptospira interrogans*) (LEE et al., 1993; RADOLF et al., 2012; GUPTA; MAHMOOD; ADEOLU, 2013; ADLER, 2015;).

Já foram descritos mais de 300 sorovares para as leptospiros patogênicas e a classificação é baseada na heterogeneidade estrutural do LPS da parede celular bacteriana. A identificação sorológica é baseada na aglutinação mediada pela formação de complexos antígeno-anticorpo quando a bactéria é exposta a um soro específico. Apesar de ser bastante útil, principalmente quando se trata de diagnóstico clínico, a utilização deste tipo de classificação pode levar a erros de interpretação, uma vez que o mesmo sorovar pode ser detectado em espécies diferentes de leptospiros, como por exemplo o sorovar Hardjo (BROWN et al., 2003; COSATE et al., 2017). Análises moleculares de um dos *loci* responsável pela codificação do LPS de *L. interrogans* sorovar Hardjo e *L. borgpetersenii* sorovar Hardjo revelaram uma homologia de até 99%, o que demonstra que, apesar de serem espécies diferentes, possuem LPS idênticos (DE LA PEÑA-MOCTEZUMA et al., 1999; ADLER, 2015).

As leptospiros são bactérias finas, altamente móveis, com formato helicoidal e com a extremidade em formato de gancho (Figura 1). Possuem dois flagelos, ancorados em cada polo, e que se dobram ao longo de todo o periplasma, sem nunca se sobreporem (MOHAMMED et al., 2011). Apresentam membrana celular dupla, típica do gênero, com características tanto de bactérias Gram-negativas quanto de Gram-positivas. Semelhante às Gram-negativas, leptospiros possuem uma membrana externa, uma membrana citoplasmática e uma fina camada de peptidoglicanas, que está intimamente associada à membrana interna ou citoplasmática, como ocorre nas bactérias Gram-positivas (HAAKE, 2000; CULLEN; HAAKE; ADLER, 2004; HAAKE; ZUCKERT, 2015).

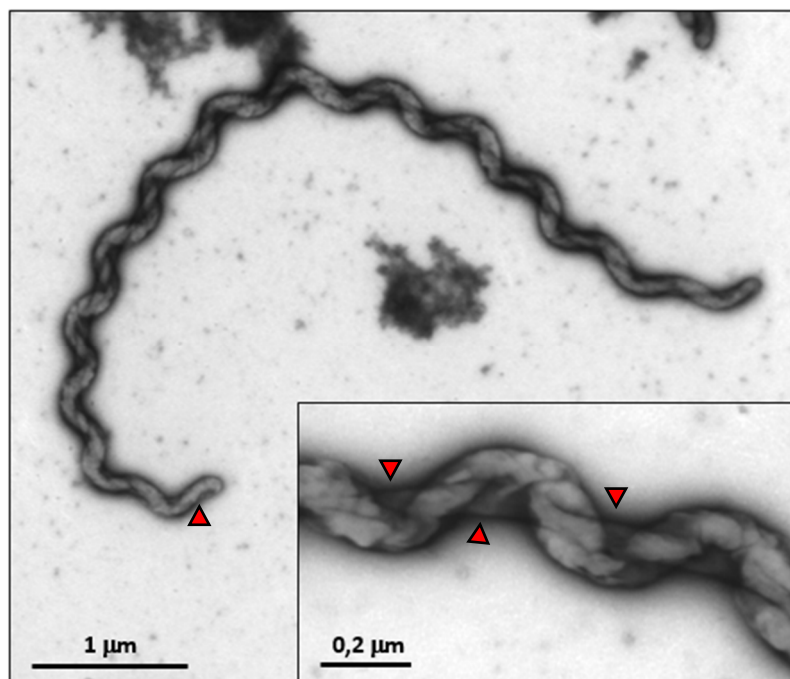


Figura 1. *Leptospira interrogans* observada por microscopia eletrônica de transmissão (contrastação negativa). Extremidade em gancho e endoflagelo no espaço periplásmico evidenciados por cabeças de setas.

Fonte: Fotomicrografia gentilmente cedida pela Dra. Cecília M. Abe, Laboratório de Bacteriologia, Instituto Butantan.

A membrana externa das leptospiros é importante do ponto de vista da patogênese da doença, assim como para o seu diagnóstico, uma vez que o LPS está presente nessa membrana. Nela também se ancoram fosfolipídeos e proteínas de membrana (*Outer Membrane Proteins* – OMPs) que estão envolvidas no reconhecimento do patógeno pelo hospedeiro (PICARDEAU, 2017; SANTECCHIA et al., 2019; BONHOMME et al., 2020).

O LPS é o componente mais abundante da membrana externa e é responsável pela manutenção de sua estrutura. A quelação de cátions divalentes envolvidos na sua ancoragem provoca desestabilização da membrana externa (HAAKE; MATSUNAGA, 2002, 2010). Embora se assemelhe muito ao LPS de bactérias Gram-negativas, apresenta um único fosfato metilado, que não foi ainda identificado em outras bactérias, tornando-o menos endotóxico (QUE-GEWIRTH et al., 2004; MURRAY et al., 2010). Os LPS são reconhecidos por Receptores de Reconhecimento de Padrões (*Pattern Recognition Receptors* – PRRs), os Receptores tipo *Toll 2* e *4*, desencadeando uma resposta pró inflamatória em células da imunidade inata (WERTS et al., 2001; CHASSIN et al., 2009).

As lipoproteínas e proteínas transmembrana totalizam mais de 300 moléculas presentes na membrana externa de *Leptospira* (CULLEN; HAAKE; ADLER, 2004; HAAKE;

MATSUNAGA, 2010). Em um trabalho recente, uma lipoproteína de membrana externa, a Loa22, mostrou-se de grande importância para o reconhecimento de leptospiros pelo hospedeiro por meio do TLR2 (HSU et al., 2021). Extratos de OMPs possuem capacidade de induzir a produção de proteínas de matriz extracelular por células de túbulos contorcidos proximais humanos e parecem estar envolvidas no desencadeamento de fibrose renal em pacientes humanos e em hospedeiros reservatórios (HUNG et al., 2006; JHA et al., 2013; TIAN et al., 2011).

2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA

2.2.1. Leptospirose Humana

Em seres humanos, os sinais clínicos da doença são inespecíficos, incluindo febre, calafrios, cefaleia, mialgia, náuseas, vômitos e hiperemia conjuntival (VIJAYACHARI; SUGUNAN; SHRIRAM, 2008; SEGURO; ANDRADE, 2013; CAGLIERO; VILLANUEVA; MATSUI, 2018). A doença pode evoluir para quadros mais graves em que os pacientes apresentam icterícia, hemorragia pulmonar, falência renal e morte (ADLER, 2015; DIAS et al., 2007; DUARTE-NETO et al., 2019). O diagnóstico laboratorial se baseia no teste de microaglutinação (MAT), considerado o padrão ouro para leptospirose. Outros testes diagnósticos como RT-PCR e cultivo bacteriano estão disponíveis, mas são utilizados com menor frequência devido à dificuldade de execução, demora nos resultados ou aos valores dos testes (WAGGONER et al., 2014, 2015; BLANCO et al., 2016; CASSADOU et al., 2016).

A leptospirose apresenta duas fases distintas, aguda e crônica, ambas com sinais clínicos variando de leves a graves. Na fase aguda o paciente apresenta sinais clínicos inespecíficos, como os supracitados, mas também, em casos graves, pode desenvolver icterícia, miocardite, uveíte, meningite, tubulonefrite intersticial aguda, falência renal, hemorragia pulmonar, disfunção sistêmica dos órgãos que culmina com a morte do paciente. Apenas 10% dos indivíduos infectados apresentam a forma grave da doença, com uma taxa de letalidade por volta de 20% (DIAS et al., 2007; GOUVEIA et al., 2008; SPICHLER et al., 2008; SEGURO; ANDRADE, 2013; DUARTE-NETO et al., 2019; COVISA, 2021).

Alguns sorovares parecem estar envolvidos com quadros mais graves da doença, como é o caso da *L. interrogans* sorogrupo Icterohaemorrhagiae sorovar Copenhageni Fiocruz L1-130 (SPICHLER et al., 2008; DIAS et al., 2007). Em um estudo epidemiológico realizado em Salvador, Bahia, com 1390 participantes, observou-se uma soroprevalência

global de 12,4% para anticorpos anti-*Leptospira*. A maioria dos participantes positivos para *Leptospira* (61%) apresentou reação com sorovares do sorogrupo Icterohaemorrhagiae no MAT (DIAS et al., 2007).

Outro estudo conduzido em Salvador pela Fundação Oswaldo Cruz e a Secretaria de Saúde municipal a partir de março de 1996 identificou pacientes com leptospirose grave associada a hemorragia pulmonar. Amostras de sangue foram coletadas logo após a internação, e duas semanas após a entrada no serviço de saúde, para realização do MAT. Dentre os pacientes que deram entrada com suspeita de leptospirose grave (474 pacientes) 47 apresentavam hemorragia pulmonar grave (10%) e 37 foram confirmados com leptospirose. Dos 47 internados que apresentavam síndrome hemorrágica pulmonar, 23 apresentavam altos títulos no MAT e em 22 deles (96%) os anticorpos eram direcionados contra *L. interrogans* sorovar Copenhageni. Além disso, dos pacientes com leptospirose, mas que não apresentaram a síndrome, 90% (285/316) também apresentavam anticorpos contra o sorovar. Os resultados demonstram a importância epidemiológica deste sorovar em áreas urbanas, já que a maioria dos pacientes eram residentes de favelas no município de Salvador, e o correlacionam com a gravidade da doença (GOUVEIA et al., 2008).

Pacientes que sobrevivem à fase aguda grave ou que apresentam sintomas leves a moderados e, conseqüentemente, não procuram o serviço de saúde, tendem a desenvolver a forma crônica da doença, caracterizada pela presença do patógeno nos túbulos contorcidos proximais renais, nefrite intersticial e fibrose renal leve a moderada. Estudos mostram que pessoas cronicamente infectadas são capazes de eliminar leptospiros na urina, sendo importantes mantenedoras da doença nas áreas em que vivem (YANG et al., 2015; YANG, 2018). Em um estudo na Índia, com 245 pacientes crônicos assintomáticos, 30,2% (74/245) eliminavam o patógeno na urina, e desses pacientes 50 eram negativos para *Leptospira* utilizando-se o MAT (SIVASANKARI; SHANMUGHAPRIYA; NATARAJASEENIVASAN, 2016). Resultados como estes levantam o questionamento sobre a importância dos seres humanos como reservatórios em regiões com alta prevalência da doença (YANG, 2018).

2.2.2. Leptospirose animal

Sinais clínicos da doença variam de acordo com a espécie animal e com o sorovar envolvido na infecção. Segundo uma revisão sistemática de publicações contendo informações sobre a leptospirose animal, o sorovar mais prevalente para cães foi o Canicola e para cavalos e suínos o Icterohaemorrhagiae (PINTO; LIBONATI; LILENBAUM, 2017).

Um estudo soroepidemiológico realizado na Índia utilizando o MAT demonstrou que grande parte da população animal estudada apresentava anticorpos anti-*Leptospira*. Os autores utilizaram um painel com os principais sorovares para o MAT e avaliaram 447 amostras provenientes de cães (108), bovinos (102), suínos (177) e roedores (60). A prevalência encontrada foi de 47,2% para cães, 41,1% para bovinos, 15,8% para suínos e 40% para roedores. Para todas as espécies domésticas avaliadas os sorovares Australis e Autumnalis foram os mais prevalentes, e segundo os autores estes sorovares não estão presentes nas vacinas disponíveis naquele país, tornando os animais mais susceptíveis à doença (BOJIRAJ et al., 2017).

Em espécies domésticas de produção, como bovinos e suínos, um dos principais sintomas da doença é o aborto. Em fêmeas bovinas aborto, natimortalidade, nascimento de bezeros fracos e/ou prematuros são sinais clínicos da infecção por *Leptospira*, principalmente por sorovares pertencentes ao sorogrupo Sejroe. Apesar de comuns, estes sinais clínicos não são tão frequentes. A subfertilidade e morte embrionária precoce são achados mais frequentes e que podem ser confundidos com outras causas, muitas vezes atrasando o diagnóstico de leptospirose e favorecendo a manutenção da doença no rebanho (LILENBAUM; MARTINS, 2014; LOUREIRO; LILENBAUM, 2020).

Em cães os sintomas clínicos, assim como em seres humanos, podem variar desde sintomas leves até quadros graves da doença. Os casos graves estão relacionados com sintomatologia associada à injúria renal aguda e hepatite, além de hemorragia pulmonar aguda. Cães e gatos, estes últimos assintomáticos, também participam do ciclo da doença e podem excretar leptospirosas na urina e contaminar água e solo. Portanto, o manejo clínico do paciente é de extrema importância para se evitar a contaminação do meio ambiente, de seus tutores e dos profissionais envolvidos no tratamento. O diagnóstico se baseia em achados clínicos e em testes diagnósticos como o MAT e PCR de sangue, urina ou tecidos (SCHULLER et al., 2015).

Em equinos, os órgãos-alvo da *Leptospira* são os olhos, rins, útero e placenta. Sinais clínicos da infecção estão normalmente associados a aborto, natimortalidade e nascimento de potros fracos e com anticorpos anti-*Leptospira*, demonstrando que há infecção intrauterina, já que não há passagem de anticorpos maternos para o feto durante a gestação. Quadros de injúria renal aguda são relatados em potros jovens e a uveíte recorrente é um quadro clínico clássico da leptospirose em animais adultos. Após abortos, as éguas eliminam o patógeno pela urina durante semanas a meses, contaminando o ambiente e mantendo a doença na propriedade. Há descrição de tratamentos antibióticos após abortamento e

profilaticamente em animais que foram eventualmente expostos, mas ainda faltam estudos e comprovação da sua eficácia (DEEG et al., 2008; YAN et al., 2010; DIVERS et al., 2019).

Roedores, como ratos (*Rattus rattus* e *Rattus norvegicus*) e camundongos (*Mus musculus*), são hospedeiros reservatórios do patógeno, normalmente não apresentam doença clínica, mas podem apresentar lesões renais discretas, sem que haja comprometimento da função renal do animal (FANTON D'ANDON et al., 2014; RICHER et al., 2015; WERTS, 2019). Em uma revisão sistemática sobre a infecção de ratos (*Rattus* spp.) por *Leptospira*, observou-se uma grande variação na prevalência da infecção desses animais, desde 0% até locais com prevalências tão altas quanto 80%, como no Brasil, Filipinas e Índia. Esses resultados demonstram a importância dos roedores na manutenção da doença, tanto em humanos quanto em animais (BOEY; SHIOKAWA; RAJEEV, 2019).

Animais domésticos apresentam sinais clínicos variados, desde abortos e problemas reprodutivos até infecção crônica e assintomática, levando a perdas econômicas importantes, além de serem considerados reservatórios de sorovares causadores de doenças em seres humanos, principalmente os roedores sinantrópicos ou domésticos (ADLER, 2015; BOJIRAJ et al., 2017; PINTO; LIBONATI; LILENBAUM, 2017; VIEIRA; PINTO; LILENBAUM, 2018). A ocorrência de leptospirose em animais de companhia, produção e animais selvagens é uma realidade em países em que há a presença do patógeno. O diagnóstico precário dos animais infectados aliado a uma produção pecuária baseada no extensivismo, no Brasil, tornam a leptospirose um problema de saúde pública e animal que deve ser analisado e combatido sob a ótica da saúde única (VIJAYACHARI; SUGUNAN; SHRIRAM, 2008; PETRAKOVSKY et al., 2014; ALLAN et al., 2015; BOJIRAJ et al., 2017; PINTO; LIBONATI; LILENBAUM, 2017; VIEIRA; PINTO; LILENBAUM, 2018).

2.3. EPIDEMIOLOGIA

Em todo o mundo estima-se que 1.03 milhões de pessoas adoçam e 58.000 pessoas morram anualmente devido à infecção por espécies patogênicas de *Leptospira* (COSTA et al., 2015; CASSADOU et al., 2016; PICARDEAU, 2013; KARPAGAM; GANESH, 2020;). Desastres naturais, urbanização rápida e sem planejamento, falta de saneamento básico (tratamento de água e esgoto e destinação de lixo) são considerados fatores de risco para a ocorrência da doença, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos (REIS et al., 2008; GRACIE et al., 2014; KARPAGAM; GANESH, 2020). Em ambientes urbanos as enchentes causadas por chuvas intensas e deficiências no sistema

de escoamento de águas fluviais e pluviais aumentam o risco da ocorrência da doença (Figura 2). Nos anos de 2019 e 2020 na cidade de São Paulo foram registrados 189 e 113 casos, e 19 e 15 óbitos por leptospirose, respectivamente (COVISA, 2021).



Figura 2. Áreas urbanas sujeitas a alagamentos recorrentes. O contato direto de seres humanos com água proveniente de alagamentos urbanos é considerado um fator de risco para a ocorrência de leptospirose.

Outros fatores como ocupação profissional, sexo e idade vêm sendo colocados como importantes preditores da doença em alguns países. Um estudo em uma favela em Salvador, Bahia, demonstrou que homens, pretos, com idade variando entre 24 e 44 anos e que vivem a menos de 20 metros de áreas com esgoto a céu aberto possuem mais chances de contraírem a doença (REIS et al., 2008). Em países asiáticos, homens de 20 a 50 anos e trabalhadores de campos inundados para produção de arroz são considerados de alto risco para a infecção e o desenvolvimento de leptospirose (YANG et al., 2015; YANG, 2018).

Apesar de ser uma doença conhecida há quase dois séculos ainda existem problemas na identificação e no diagnóstico preciso da doença que, muitas vezes, só é diagnosticada após o óbito do paciente (SPICHLER et al., 2008; CASSADOU et al., 2016; DUARTE-NETO et al., 2019). Em países tropicais, como o Brasil, doenças como chicungunya, dengue, febre

amarela e COVID-19 são considerados diagnósticos diferenciais para leptospirose, por se tratarem de doenças febris, com sintomas inespecíficos e semelhantes (WAGGONER et al., 2015; KARPAGAM; GANESH, 2020).

Uma das causas da subnotificação da doença em países do Caribe e da América Central é atribuída ao acesso inadequado aos métodos diagnósticos. Um estudo conduzido em dois territórios ultramarinos franceses na América Central, Guadalupe e Martinica, apontou que, diferentemente da incidência publicada pelos serviços de saúde franceses (22,5/100.000 habitantes e 13,9/100.000 habitantes, respectivamente), a incidência era de três a quatro vezes maior ao se utilizar dois ou mais métodos de diagnóstico (MAT, PCR e/ou IgM ELISA). Os autores justificam essa diferença devido à logística e demora na execução dos testes, já que as amostras de pacientes suspeitos são enviadas para França, onde realiza-se apenas o MAT. Neste estudo, verificou-se também que a doença ocorre com maior frequência em pessoas de 20-59 anos e que homens possuem até seis vezes mais chances de desenvolver a doença em relação às mulheres (CASSADOU et al., 2016).

Em países africanos, o contato entre seres humanos e animais, principalmente bovinos, é considerado um fator de risco importante para a ocorrência da doença em seres humanos, uma vez que bovinos são considerados hospedeiros reservatórios de alguns sorovares de *L. interrogans* (ALLAN et al., 2015). Além da importância como reservatórios e transmissores da doença para seres humanos, a manutenção da leptospirose em rebanhos bovinos é um fator de insegurança alimentar para populações mais pobres e que dependem diretamente dos bovinos como alimento ou como fonte de renda (PERRY; GRACE, 2009; HALLIDAY et al., 2012).

Em uma revisão sistemática sobre a leptospirose no continente africano, avaliaram-se dados publicados sobre prevalência da leptospirose em pacientes internados com síndrome febril. Utilizaram o MAT, associado ou não a outros métodos, para realização do diagnóstico. A prevalência da doença variou de 2,3% a 19,8%. A incidência da doença foi de 75 a 102 casos a cada 100.000 habitantes na Tanzânia e 60 a 101 casos a cada 100.000 habitantes nas Ilhas Seycheles. Ao avaliarem artigos que descreviam animais reservatórios da doença, uma enorme variedade de animais foi listada como possíveis hospedeiros reservatórios, variando de animais domésticos como bovinos, suínos, cães e cabras a roedores, raposa e morcegos. Dos sorogrupos e sorovares descritos nos artigos, 15 sorovares estavam presentes nas infecções em seres humanos, 11 também foram detectados infectando animais, e em bovinos, um total de nove sorovares, dos 15 descritos para seres humanos, foram identificados (ALLAN et al., 2015).

No Brasil, em um levantamento de dados realizado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, do Ministério da Saúde, entre os anos de 2007 e 2017, observou-se em média 3.846 casos de leptospirose por ano, com um total de 42.310 casos confirmados. Há maior prevalência da doença no sul e no norte do país. No Sudeste, devido à maior densidade populacional, a prevalência calculada foi menor quando comparada à de outras regiões brasileiras. Apesar disso, quando avaliada separadamente, a capital paulista apresenta um número alto de casos de leptospirose, tendo sido diagnosticados 2.411 casos entre os anos estudados. Considerando todo o território nacional, a incidência da doença é de 1,9 casos a cada 100.000 mil habitantes (MARTELI et al., 2020).

A avaliação da incidência e as correlações entre fatores de risco e a ocorrência da doença são dados importantes e que devem ser avaliados com cautela. No estado do Rio de Janeiro, na capital e em uma favela do município do Rio de Janeiro houve correlações diferentes entre os fatores de risco e a leptospirose. Por exemplo, a proporção de pessoas vivendo em favelas apresentou correlação positiva para a doença a níveis estadual e local (favela), mas não apresentou correlação a nível municipal. Já a falta de acesso a rede de esgoto foi um fator de risco relacionado à leptospirose apenas a nível municipal e não estadual e local. Estes dados demonstram que os estudos epidemiológicos precisam ser direcionados de forma a se avaliarem fatores específicos de cada localidade, município, estado ou país (GRACIE et al., 2014).

O Brasil apresenta proporções continentais e muitas vezes o diagnóstico e a notificação de doenças podem ser menores do que os observados pelas autoridades de saúde. Assim, levanta-se o questionamento: quantos casos de leptospirose deixam de ser diagnosticados e/ou notificados por ano no país?

2.4. FATORES DE VIRULÊNCIA

Leptospiras possuem importantes fatores de virulência, responsáveis pela evasão a mecanismos de proteção do hospedeiro, como células da imunidade inata, moléculas do sistema complemento e imunidade adquirida. Ao evadir a estes mecanismos o patógeno garante a invasão e persistência no organismo, causando doença nos hospedeiros susceptíveis e colonizando os hospedeiros reservatórios, fechando assim, o ciclo de transmissão (BARBOSA; ISAAC, 2020). Além de fatores de virulência já amplamente descritos para outras bactérias, como a presença de LPS (VINH; ADLER; FAINE, 1986), *Leptospira* spp. expressam proteínas de membrana que se ligam a macromoléculas da

matriz extracelular e a células do hospedeiro, bem como a proteínas reguladoras do sistema complemento humano, contribuindo, dessa forma, para os processos de invasão e evasão imune da bactéria (BARBOSA et al., 2010; HAAKE; ZUCKERT, 2015; BARBOSA; ISAAC, 2020).

A dificuldade de manipulação genética de leptospiros retardou o estudo de tais fatores de virulência, mas nos últimos 20 anos o desenvolvimento de técnicas de manipulação genética para esta espiroqueta permitiu a identificação de genes importantes para a patogênese da bactéria (MURRAY et al., 2010; ESHGHI et al., 2012; ADLER, 2015; ESHGHI et al., 2019).

2.4.1. Síntese e processamento de LPS

A presença de LPS na membrana externa de bactérias Gram-negativas é um fator de virulência amplamente descrito e estudado há muitos anos (WERTS et al., 2001; CHASSIN et al., 2009; HARPER et al., 2011; BENDER et al., 2013; RAMACHANDRAN, 2014; VILAFARRÉS et al., 2015; BONHOMME et al., 2020; HSU et al., 2021). Inativação dos genes *la1641* e *Iman 1406*, responsáveis pela codificação de proteínas envolvidas na biossíntese e processamento do LPS, leva à diminuição da virulência, e as leptospiros se tornam incapazes de causar doença e morte em hamsters, hospedeiros conhecidos pela suscetibilidade à infecção por *Leptospira*, além de falharem na colonização de rins de camundongos e hamsters após infecção (MARCSISIN et al., 2013).

Diferenças no tamanho do LPS entre bactérias virulentas, atenuadas e não patogênicas foram relacionadas à resposta do hospedeiro frente à infecção. Espécies não patogênicas como *L. biflexa* sorovar Patoc possuem LPS menores em comparação às espécies patogênicas como a *L. interrogans*, e são eficientemente reconhecidas pelos TLRs das células da imunidade inata (BONHOMME et al., 2020; HSU et al., 2021).

2.4.2. Adesão, motilidade e disseminação no hospedeiro

As proteínas Lig A e Lig B fazem parte de uma superfamília de proteínas bacterianas contendo repetições semelhantes a imunoglobulinas (*immunoglobulin-like repeat domain proteins*). Elas possuem capacidade de se ligar a proteínas de matriz extracelular, atuando como adesinas (CHOY et al., 2007, LIN; CHANG, 2008; LIN; CHEN; YAN, 2008; LIN et al., 2010, CHOIY et al., 2011; LIN et al., 2011). Outra função importante descrita para as Ligs é

sua interação com componentes do sistema do complemento, especificamente com os reguladores negativos Fator H (FH) e C4b *Binding Protein* (C4BP), o que sugere um papel destas proteínas na evasão à imunidade inata do hospedeiro (CASTIBLANCO-VALENCIA et al., 2012). Estudos de inibição da expressão das proteínas Lig indicam que ambas contribuem para a patogênese da leptospirose (PAPPAS; PICARDEAU, 2015). LigA vem se mostrando um importante candidato vacinal, mas apesar de induzir resposta protetora no hospedeiro, não confere imunidade esterilizante, uma vez que os animais imunizados e desafiados continuam portadores (KOIZUMI; WATANABE, 2004; ADLER et al., 2011).

Espécies patogênicas de *Leptospira* spp. produzem aproximadamente 20 proteínas contendo domínios com repetições ricas em leucina (LRR – *Leucine-rich repeat*) envolvidas em diversas funções bacterianas e consideradas fatores de virulência. Essas proteínas se ligam a E-caderina e a VE-caderina, possuem formato de ferradura e uma região de ligação às caderinas. Estas características lhes conferem função de adesina, importante na adesão inicial às células do hospedeiro e posterior disseminação (ESHGHI et al., 2019; HSU et al., 2020). Diversas outras proteínas de membrana de *Leptospira* foram descritas como ligantes de moléculas presentes na matriz extracelular do hospedeiro, mas a validação de que realmente desempenham a função de adesinas durante a infecção ainda depende de estudos de inativação dos genes que codificam tais proteínas (BARBOSA et al., 2006; BARBOSA et al., 2010; VIEIRA et al., 2014).

Em um modelo de infecção utilizando camundongos C57BL/6 e *L. interrogans* sorovar Manilae, por via intraperitoneal, os autores demonstraram que há adesão inicial das bactérias ao polo basal de células de túbulo contorcido proximal e após aproximadamente 25 dias da infecção essas bactérias encontram-se no lúmen dos túbulos. Não se sabe exatamente quais os mecanismos utilizados pela bactéria durante a translocação do polo basal para o apical, mas é evidente a necessidade da adesão inicial à célula para que o processo ocorra (YAMAGUCHI et al., 2018).

Durante a invasão tecidual pelas bactérias, há produção e secreção de proteases capazes de degradar proteínas presentes na matriz extracelular dos tecidos como fibronectina, colágenos e proteoglicanas como decorina, biglican e lumican (DA SILVA et al., 2018). A colagenase ColA degrada diferentes tipos de colágeno do hospedeiro, e parece ter um papel na invasão tecidual pela bactéria. Hamsters infectados com leptospirose contendo o gene que codifica essa enzima inativado apresentaram menor número de bactérias em órgãos como pulmões, fígado e rins, quando comparados aos animais infectados com a cepa

selvagem. Esses dados demonstram a importância de enzimas proteolíticas na invasão e disseminação de leptospiros no organismo do hospedeiro (KASSEGNE et al., 2014).

Leptospiros são altamente móveis o que garante sua locomoção e rápida disseminação pela corrente sanguínea alcançando rapidamente os órgãos alvo (WUNDER et al., 2016; GIBSON et al., 2020). Leptospiros imóveis, devido à inativação induzida em genes responsáveis pela codificação dos flagelos, são menos virulentas em modelos de infecção animal, devido à sua remoção da corrente sanguínea (LIAO et al., 2009; LAMBERT et al., 2012; WUNDER et al., 2016; FONTANA et al., 2016). Além da importância para a locomoção, a localização dos endoflagelos no espaço periplasmático é um importante mecanismo de evasão utilizado pelas leptospiros, garantindo que proteínas flagelares, como as flagelinas, não sejam reconhecidas pelo TLR5, principal receptor para estas proteínas (HOLZAPFEL et al., 2020).

2.4.3. Resistência ao estresse oxidativo

A produção da enzima catalase por leptospiros está relacionada à resistência ao estresse oxidativo e, conseqüentemente, à sobrevivência da bactéria, já que a espécie reativa de oxigênio mais produzida durante a infecção, o peróxido de hidrogênio, é clivada pela enzima. O gene *KatE* é responsável pela codificação da catalase em *L. interrogans* sorovar Copenhageni e sua expressão está aumentada em ambientes contendo altas concentrações de peróxido de hidrogênio. Os sorovares Manilae e Pomona contendo o gene *KatE* inativado se mostraram menos virulentos e causaram doença mais branda em hamsters (ESHGHI et al., 2012).

Além de *KatE*, outras proteínas de *Leptospira* estão envolvidas na resistência ao estresse oxidativo como *ClpB* e *HtpG*, chaperonas importantes na patogenia da doença, uma vez que bactérias com os genes *clpB* e *htpG* inativados são menos virulentas em modelos de infecção animal. *ClpB* é uma proteína *heatshock* da família HSP100/*Clp* conhecida por prevenir a formação de agregados proteicos durante o estresse oxidativo. Esta chaperona parece ser crucial para a manutenção da integridade de enzimas associadas à resistência ao estresse oxidativo em *Leptospira* (LOURDAULT et al., 2011; KING et al., 2014).

2.4.4. Evasão ao sistema do complemento

Após entrar no organismo do hospedeiro, leptospiros atingem a corrente sanguínea e se disseminam para os órgãos (SEGURO; ANDRADE, 2013). Durante a leptospiremia, há

exposição do patógeno ao sistema complemento, um mecanismo importante da imunidade inata que atua no controle de infecções ao causar a lise de microorganismos pela formação de poros na membrana, ou seja, do complexo de ataque a membrana (MAC). O sistema complemento pode também contribuir para a fagocitose de patógenos, uma vez que sua ativação leva à produção de opsoninas que se depositam sobre superfícies-alvo (BARBOSA; ISAAC, 2020).

Leptospiras patogênicas possuem mecanismos para inativar o sistema complemento e, conseqüentemente, sobreviver na circulação, o que garante a subsequente colonização de órgãos-alvo. Dentre os mecanismos de resistência ao soro humano descritos para leptospiras estão a capacidade de recrutar proteínas reguladoras negativas do sistema complemento, como FH e C4BP, e a capacidade de degradar moléculas efetoras deste sistema (MERI et al., 2005; BARBOSA et al., 2010; FRAGA et al., 2014; BARBOSA; ISAAC, 2020). As proteínas LigA e LigB, já descritas como adesinas, também contribuem para a evasão imune de leptospiras ao se ligarem aos reguladores FH e C4BP (CASTIBLANCO-VALENCIA et al., 2012). Uma série de outras proteínas presentes na superfície de leptospiras patogênicas foram descritas como ligantes destes reguladores (BARBOSA; ISAAC, 2020). Ainda, metaloproteinases secretadas por estas espiroquetas alvejam uma gama de moléculas do hospedeiro incluindo proteínas do complemento, da matriz extracelular e da cascata de coagulação (FRAGA et al., 2014; CHURA-CHAMBI et al., 2018; DA SILVA et al., 2018). Em conjunto, essas proteínas presentes na membrana ou secretadas pela bactéria auxiliam a disseminação e a colonização de órgãos-alvo durante a infecção.

2.5. PREVENÇÃO, CONTROLE E TRATAMENTO

Como não há uma vacina para combater a leptospirose em seres humanos, a principal forma de prevenção da transmissão da doença seria o controle de roedores e a melhoria do saneamento básico em áreas urbanas e rurais. Diante deste cenário, a conscientização da população para os riscos oriundos do contato com água de enchente, da exposição em áreas sujeitas a alagamento e da necessidade de proteção em atividades que envolvam animais ou contato direto com a água é de suma importância (REIS et al., 2008; KARPAGAM; GANESH, 2020).

Em medicina veterinária, já existem vacinas contra leptospirose para bovinos, equinos suínos e cães. A vacinação é capaz de evitar casos graves da doença, mas em sua maioria, não oferece proteção cruzada entre sorovares diferentes. A estratégia adotada pelos

produtores das vacinas para uso animal é a utilização dos sorovares mais prevalentes na região. Para isso se faz necessário o levantamento sorológico e epidemiológico da ocorrência dos sorovares em uma determinada população (LILENBAUM; MARTINS, 2014; PINTO; LIBONATI; LILENBAUM, 2017).

O desenvolvimento de vacinas para imunização de pessoas, principalmente para aquelas que estão diretamente expostas ao patógeno, como trabalhadores rurais e pessoas em situação de extrema pobreza, é um desafio real. Além da dificuldade em se desenvolver vacinas de sub-unidade que garantam proteção satisfatória, faltam políticas públicas voltadas para doenças negligenciadas, o que representa um forte entrave na luta contra a leptospirose, no Brasil e no mundo (ADLER, 2015; HOTEZ; FERRIS, 2006; HOTEZ, 2018; MARTELLI et al., 2020).

Antibioticoterapia à base de beta-lactâmicos como doxiciclina e penicilinas é a terapia recomendada para o tratamento da leptospirose, humana ou animal. Em seres humanos, o tratamento da leptospirose depende da gravidade da doença e a doxiciclina (100 mg/BID) é recomendada para casos leves da doença. A instituição de tratamento precoce está associada à recuperação mais rápida do paciente, sem maiores complicações (MCCLAIN et al., 1984). Casos graves que necessitem de internação são tratados com antibioticoterapia a base de penicilinas, ventilação mecânica e, se necessário, diálise peritoneal ou hemodiálise (GONSALEZ et al., 1998; PANAPHUT et al., 2003; SUPUTTAMONGKOL et al., 2004; GRIFFITH; HOSPENTHAL; MURRAY, 2006; BRETT-MAJOR; COLDREN, 2012).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leptospirose é uma doença zoonótica negligenciada de ocorrência mundial, com maior concentração de casos em países em desenvolvimento e em áreas tropicais, o que favorece a manutenção do patógeno no ambiente e, conseqüentemente, o ciclo de transmissão da doença. Levantamentos epidemiológicos que utilizem métodos diagnósticos combinados, resultando em dados mais confiáveis em relação à real incidência da doença nesses países são necessários para que haja a implementação de políticas públicas específicas para o combate à doença. Além disso, também é necessária a identificação dos sorovares de maior ocorrência na doença humana e animal, a fim de se identificar a contribuição dos animais na manutenção da doença em seres humanos.

A manipulação genética desses patógenos vem facilitando o estudo de fatores de virulência que garantam sua sobrevivência no hospedeiro. Estes estudos auxiliam a compreensão dos mecanismos subjacentes à relação bactéria-hospedeiro, contribuindo para a elucidação da fisiopatologia da doença e possibilitando o direcionamento de eventuais terapias que possam ser utilizadas no tratamento da leptospirose aguda, crônica e de suas sequelas.

4. REFERÊNCIAS

- ADLER, B.; LO, M.; SEEMANN, T.; MURRAY, G. L. Pathogenesis of leptospirosis: The influence of genomics. **Veterinary Microbiology**, v. 153, n. 1–2, p. 73–81, 2011.
- ADLER, B. **Current topics in microbiology and immunology: Leptospira and leptospirosis**. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2015. v. 387
- ALLAN, K. J.; BIGGS, H; HALLIDAY, J.; KASWALA, R. R.; MARO, V. P.; CLEVELAND, S.; et al. Epidemiology of Leptospirosis in Africa: A Systematic Review of a Neglected Zoonosis and a Paradigm for 'One Health' in Africa. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 9, p. 1–25, 2015.
- BARBOSA, A. S.; ABREU, P. A. E.; NEVES, F. O.; ATZINGEN, M. V.; WATANABE, M. M.; VIEIRA, M. L.; et al. A newly identified leptospiral adhesin mediates attachment to laminin. **Infection and Immunity**, v. 74, n. 11, p. 6356–6364, 2006.
- BARBOSA, A. S.; MONARIS, D.; SILVA, L. B.; MORAIS, Z. M.; VASCONCELOS, S. A.; CIANCIARULLO, A. M.; et al. Functional characterization of LcpA, a surface-exposed protein of *Leptospira* spp. that binds the human complement regulator C4BP. **Infection and Immunity**, v. 78, n. 7, p. 3207–3216, 2010.
- BARBOSA, A. S.; ISAAC, L. Strategies used by *Leptospira* spirochetes to evade the host complement system. **FEBS Letters**, v. 594, n. 16, p. 1–12, 2020.
- BENDER, J. K.; WILLIE, T.; BLANK, K.; LANGE, A.; GERLACH, R. G. LPS structure and PhoQ activity are important for *Salmonella* Typhimurium virulence in the *Galleria mellonella* infection model [corrected]. **PloS one**, v. 8, n. 8, p. 1–12, 2013.
- BHARTI, A. R.; NALLY, J. E.; RICARDI, J. N.; MATHIAS, M. A.; DIAZ, M. M.; LOVETT, M. A.; et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3, p. 757–771, 2003.
- BLANCO, M. R.; SANTOS, L. F.; GALLOWAY, R. L.; ROMERO, E. C. Is the microagglutination test (MAT) good for predicting the infecting serogroup for leptospirosis in Brazil? **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 44, n. 1, p. 34–36, 2016.
- BOEY, K.; SHIOKAWA, K.; RAJEEV, S. *Leptospira* infection in rats: A literature review of global prevalence and distribution. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 8, p. 1–24, 2019.

BOJIRAJ, M.; PORTEEN, K.; GUNASEELAN, L.; SURESHKANNAN, S. Seroprevalence of Leptospirosis in Animals and Its Public Health Significance. **International Journal of Livestock Research**, v. 7, n. 11, p. 1, 2017.

BONHOMME, D.; SANTECCHIA, I.; VERNEL-PAUILLAC, F.; CAROFF, M.; GERMON, P.; MURRAY, G.; et al. Leptospiral LPS escapes mouse TLR4 internalization and TRIF-associated antimicrobial responses through O antigen and associated lipoproteins. **PLoS Pathogens**, v. 16, n. 8, p. 1–26, 2020.

BRETT-MAJOR, D. M.; COLDREN, R. Antibiotics for leptospirosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2012, n. 2. p. CD008264, 2012.

BROWN, R. A.; BLUMERMAN, S.; GAY, C.; BOLIN, C.; DUBY, R.; BALDWIN, C. L. Comparison of three different leptospiral vaccines for induction of a type 1 immune response to *Leptospira borgpetersenii* serovar Hardjo. **Vaccine**, v. 21, n. 27–30, p. 4448–4458, 2003.

CAGLIERO, J.; VILLANUEVA, S. Y. A. M.; MATSUI, M. Leptospirosis pathophysiology: Into the storm of cytokines. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 8, p. 1–8, 2018.

CASSADOU, S.; ROSINE, J.; FLAMAND, C.; ESCHER, M.; LEDRANS, M.; BOURHY, P.; et al. Underestimation of Leptospirosis Incidence in the French West Indies. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 4, p. 1–10, 2016.

CASTIBLANCO-VALENCIA, M. M.; FRAGA, T. R.; SILVA, L. B.; MONARIS, D.; ABREU, P. A. E.; STROBEL, S.; et al. Leptospiral Immunoglobulin-like Proteins Interact With Human Complement Regulators Factor H, FHL-1, FHR-1, and C4BP. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 205, p. 995–1004, 2012.

CHASSIN, C.; PICARDEAU, M.; GOUJON, J.; BOURHY, P.; QUELLARD, N.; DARCHE, S.; et al.; TLR4- and TLR2-Mediated B Cell Responses Control the Clearance of the Bacterial Pathogen, *Leptospira interrogans*. **The Journal of Immunology**, v. 183, n. 4, p. 2669–2677, 2009.

CHOY, H. A.; KELLEY, M. M.; CHEN, T. L.; MØLLER, A. K.; MATSUNAGA, J.; HAAKE, D. A. Physiological osmotic induction of *Leptospira interrogans* adhesion: LigA and LigB bind extracellular matrix proteins and fibrinogen. **Infection and Immunity**, v. 75, n. 5, p. 2441–2450, 2007.

CHOY, H. A.; KELLEY, M. M.; MATSUNAGA, J.; BABBIT, J. T.; KO, A. I.; et al. The multifunctional LigB adhesin binds homeostatic proteins with potential roles in cutaneous infection by pathogenic *Leptospira interrogans*. **PLoS ONE**, v. 6, n. 2, 2011.

COSATE, M. R. V.; SAKAMOTO, T.; MENDES, T. A. O.; MOREIRA, E. C.; SILVA, C. G. R.; BRASIL, B. S. A. F.; et al. Molecular typing of *Leptospira interrogans* serovar Hardjo isolates from leptospirosis outbreaks in Brazilian livestock. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, p. 1–12, 2017.

COSTA, F.; HAGAN, J. H.; CALCAGNO, J.; KANE, M.; TOGERSON, P.; MARTINEZ-SILVEIRA, M. S.; et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 9, p. 1–19, 2015.

COVISA. **Coordenação de Vigilância Sanitária do Município de São Paulo**. Disponível em <https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/index.php?p=245602> Acessado em 26/03/2021.

CULLEN, P. A.; HAAKE, D. A.; ADLER, B. Outer membrane proteins of pathogenic spirochetes. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 28, n. 3, p. 291–318, 2004.

DA SILVA, L. B.; MENEZES, M. C.; KITANO, E. S.; OLIVEIRA, A. K.; ABREU, A. G.; SOUZ, G. O.; et al. *Leptospira interrogans* secreted proteases degrade extracellular matrix and plasma proteins from the host. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 8, n. 92, p. 1–11, 2018.

DE LA PEÑA-MOCTEZUMA, A.; BUACH, D. M.; KALAMBAHETI, T.; ADLER, B. Comparative analysis of the LPS biosynthetic loci of the genetic subtypes of serovar Hardjo: *Leptospira interrogans* subtype Hardjoprajitno and *Leptospira borgpetersenii* subtype Hardjobovis. **FEMS Microbiology Letters**, v. 177, n. 2, p. 319–326, 1999.

DEEG, C. A.; HAUCK, S. M.; AMANN, B.; POMPETZKI, D.; ALTMANN, F.; RAITH, A.; et al. Equine recurrent uveitis - A spontaneous horse model of uveitis. **Ophthalmic Research**, v. 40, n. 3-4, p. 151-153, 2008.

DIAS, J. P.; TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. C. N.; MENDES, C. M. C.; GUIMARÃES, P.; REIS, M. G.; et al. Factors associated with *Leptospira* sp infection in a large urban center in northeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 5, p. 499–504, 2007.

DIVERS, T. J.; CHANG, Y. F.; IRBY, N. L.; SMITH, J. L.; CARTER, C. N. Leptospirosis: An important infectious disease in North American horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 51, n. 3, p. 28-292. 2019.

DUARTE-NETO, A. N.; CRODA, J.; PAGLIARI, C.; SORIANO, F. G.; NICODEMOS, A. C.; DUARTE, M. I. S. Severe Leptospirosis Features in the Spleen Indicate Cellular Immunosuppression Similar to That Found in Septic Shock. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 1–15, 2019.

ESHGHI, A.; LOURDAULT, K.; MURRAY, G. L.; BARTPHO, T.; SERMSWAN, R.; PICARDEAU, M.; et al. *Leptospira interrogans* catalase is required for resistance to H₂O₂ and for virulence. **Infection and Immunity**, v. 80, n. 11, p. 3892–3899, 2012.

ESHGHI, A., GAUTNEY, R. A.; ENGLAND, P.; BRÛLÉ, S.; MIRAS, I.; SATO, H.; et al. An extracellular *Leptospira interrogans* leucine-rich repeat protein binds human E- and VE-cadherins. **Cellular Microbiology**, v. 21, n. 2, p. 1–14, 2019.

FANTON D'ANDON, M., QUELLARD, N.; FERNANDEZ, B.; RATET, G.; LACROIX-LAMANDÉ, S.; VANDEWALLE, A.; et al. *Leptospira Interrogans* Induces Fibrosis in the Mouse Kidney through Inos-Dependent, TLR- and NLR-Independent Signaling Pathways. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 1, p. 11, 2014.

FONTANA, C., LAMBER, A.; BENAROUDJ, N.; GASPARINI, D.; GORGETTE, O.; CACHET, N.; et al. Analysis of a spontaneous non-motile and avirulent mutant shows that FliM is required for full endoflagella assembly in *Leptospira interrogans*. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, p. 1–16, 2016.

FRAGA, T. R.; COURROUL, D. S.; CASTIBLANCO-VALENCIA, M. M.; HIRATA, I. Y.; VASCONCELLOS, S. A.; JULIANO, L.; et al. Immune Evasion by Pathogenic *Leptospira* Strains: The Secretion of Proteases that Directly Cleave Complement Proteins. **The journal of in**, v. 209, p. 876–886, 2014.

- GIBSON, K. H.; TRAJTENBERG, F.; WUNDER, E. A.; BRADU, M. R.; MARTIN, F. S.; MECHALY, A.; et al. An asymmetric sheath controls flagellar supercoiling and motility in the leptospira spirochete. **eLife**, v. 9, p. 1–24, 2020.
- GONSALEZ, C. R., CASSEB, J.; MONTEIRO, F. G. V.; PAULA-NETO, J. B.; FERNANDEZ, R. B.; SILVA, M. V.; et al. Use of doxycycline for leptospirosis after high-risk exposure in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 40, n. 1, p. 59–61, 1998.
- GOUVEIA, E. L.; METCALFE, J.; CARVALHO, A. L. F.; AIRES, T. S. F.; VILLASBOAS-BISNETO, J. C.; QUEIRROZ, A.; et al. Leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhagic syndrome, Salvador, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 14, n. 3, p. 505–508, 2008.
- GRACIE, R.; BARCELLOS, C.; MAGALH~ES, M.; SOUZA-SANTOS, R.; BARROCAS, P. R. G. Geographical scale effects on the analysis of leptospirosis determinants. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, n. 10, p. 10366–10383, 2014.
- GRIFFITH, M. E.; HOSPENTHAL, D. R.; MURRAY, C. K. Antimicrobial therapy of leptospirosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 19, n. 6, p. 533–537, 2006.
- GUPTA, R. S.; MAHMOOD, S.; ADEOLU, M. A phylogenomic and molecular signature based approach for characterization of the phylum spirochaetes and its major clades: Proposal for a taxonomic revision of the phylum. **Frontiers in Microbiology**, v. 4, p. 1–18, 2013.
- HAAKE, D. A. Spirochaetal lipoproteins and pathogenesis. **Microbiology**, v. 146, n. 7, p. 1491–1504, 2000.
- HAAKE, D. A.; MATSUNAGA, J. Characterization of the leptospiral outer membrane and description of three novel leptospiral membrane proteins. **Infection and Immunity**, v. 70, n. 9, p. 4936–4945, 2002.
- HAAKE, D. A.; MATSUNAGA, J. Leptospira: A spirochaete with a hybrid outer membrane. **Molecular Microbiology**, v. 77, n. 4, p. 805–814, 2010.
- HAAKE, D. A.; ZUCKERT, W. R. The Leptospiral Outer Membrane. In: **Leptospira and Leptospirosis, Current Topics in Microbiology and Immunology**. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, v. 387, p. 187–221, 2015.
- HALLIDAY, J.; DABORN, C.; AUTY, H.; MTEMA, Z.; LEMBO, T.; BRONSVOORT, B. M. deC.; et al. Bringing together emerging and endemic zoonoses surveillance: Shared challenges and a common solution. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 367, n. 1604, p. 2872–2880, 2012.
- HARPER, M.; COX, A. D.; ADLER, A.; BOYCE, J. D. Pasteurella multocida lipopolysaccharide: The long and the short of it. **Veterinary Microbiology**, v. 153, n. 1–2, p. 109–115, 2011.
- HOLZAPFEL, M.; BONHOMME, D.; CAGLIERO, J.; VERNEL-PAUILLAC, F.; FANTON D'ANDON, M.; BORTOLUSSI, S.; et al. Escape of TLR5 Recognition by Leptospira spp.: A Rationale for Atypical Endoflagella. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1–20, 2020.
- HOTEZ, P. J. The global fight to develop antipoverty vaccines in the anti-vaccine era. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, v. 14, n. 9, p. 2128–2131, 2018.

- HOTEZ, P. J.; FERRIS, M. T. The antipoverty vaccines. **Vaccine**, v. 24, n. 31–32, p. 5787–5799, 2006.
- HSU, S. H.; CHU, C. H.; TIAN, Y. C.; CHANG, M. Y.; CHOU, L. F.; SUN, Y. J.; et al. Crystal structure of *Leptospira* leucine-rich repeat 20 reveals a novel E-cadherin binding protein to induce NGAL expression in HK2 cells. **Biochemical Journal**, v. 477, n. 21, p. 4313–4326, 2020.
- HSU, S. H.; CHANG, M. Y.; LIN, S. M.; KO, Y. C.; CHOU, L. F.; TIAN, Y. C.; et al. Peptidoglycan mediates *Leptospira* outer membrane protein Loa22 to toll-like receptor 2 for inflammatory interaction: a novel innate immune recognition. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–16, 2021.
- HUNG, C. C.; CHANG, C. T.; TIAN, Y. C.; WU, M. S.; YU, C. C.; PAN, M. J.; et al. Leptospiral membrane proteins stimulate pro-inflammatory chemokines secretion by renal tubule epithelial cells through toll-like receptor 2 and p38 mitogen activated protein kinase. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 4, p. 898–910, 2006.
- JHA, V.; GARCIA-GARCIA, G.; ISEKI, K.; LI, Z.; NAICKER, S.; PLATTNER, B.; et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260–272, 2013.
- KARPAGAM, K. B.; GANESH, B. Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public health importance—an updated review. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 39, n. 5, p. 835–846, 2020.
- KASSENE, K.; HU, W.; OJCIUS, D. M.; SUN, D.; GE, Y.; ZHAO, J.; et al. Identification of collagenase as a critical virulence factor for invasiveness and transmission of pathogenic leptospira species. **Journal of Infectious Diseases**, v. 209, n. 7, p. 1105–1115, 2014.
- KING, A. M.; PRETE, G.; BARTPHO, T.; SERMSWAN, R. W.; TOMA, C.; SUZUKI, T.; et al. High-temperature protein G is an essential virulence factor of *Leptospira interrogans*. **Infection and Immunity**, v. 82, n. 3, p. 1123–1131, 2014.
- KOIZUMI, N.; WATANABE, H. Leptospiral immunoglobulin-like proteins elicit protective immunity. **Vaccine**, v. 22, n. 11–12, p. 1545–1552, 2004.
- LAMBERT, A.; PICARDEAU, M.; KAAKE, D. A.; SERMSWAN, R. W.; SRIKRAM, A.; ADLER, B.; et al. FlaA proteins in *Leptospira interrogans* are essential for motility and virulence but are not required for formation of the flagellum sheath. **Infection and Immunity**, v. 80, n. 6, p. 2019–2025, 2012.
- LEE, J. I.; HAMPSON, D. J.; LYMBERY, A. J.; HARDERS, S. J. The porcine intestinal spirochaetes: identification of new genetic groups. **Veterinary Microbiology**, v. 34, n. 3, p. 273–285, 1993.
- LEVETT, P. N. Leptospirosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 2, p. 296–326, 2001.
- LIAO, S.; SUN, A.; OJCIUS, D. M.; WU, S.; ZHAO, J.; YAN, J. Inactivation of the *fliY* gene encoding a flagellar motor switch protein attenuates mobility and virulence of *Leptospira interrogans* strain Lai. **BMC Microbiology**, v. 9, p. e 253, 2009.
- LILENBAUM, W.; MARTINS, G. Leptospirosis in cattle: A challenging scenario for the understanding of the epidemiology. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 61, n. suppl1., p. 63–68, 2014.

- LIN, X.; CHEN, Y.; YAN, J. Recombinant multiepitope protein for diagnosis of leptospirosis. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 15, n. 11, p. 1711–1714, 2008.
- LIN, Y. P.; MCDONOUGH, S. P.; SHARMA, Y.; CHANG, Y. F. The terminal immunoglobulin-like repeats of LigA and LigB of *Leptospira* enhance their binding to gelatin binding domain of fibronectin and host cells. **PLoS ONE**, v. 5, n. 6, e e11301, 2010.
- LIN, Y. P.; MCDONOUGH, S. P.; SHARMA, Y.; CHANG, Y. F. *Leptospira* immunoglobulin-like protein B (LigB) binding to the C-terminal fibrinogen α C domain inhibits fibrin clot formation, platelet adhesion and aggregation. **Molecular Microbiology**, v. 79, n. 4, p. 1063–1076, 2011.
- LIN, Y. P.; CHANG, Y. F. The C-terminal variable domain of LigB from *Leptospira* mediates binding to fibronectin. **Journal of Veterinary Science**, v. 9, n. 2, p. 133–144, 2008.
- LOURDAULT, K.; CERQUEIRA, G. M.; WUNDER, E. A.; PICARDEAU, M. Inactivation of clpB in the pathogen *Leptospira interrogans* reduces virulence and resistance to stress conditions. **Infection and Immunity**, v. 79, n. 9, p. 3711–3717, 2011.
- LOUREIRO, A. P.; LILENBAUM, W. **Genital bovine leptospirosis: A new look for an old disease** *Theriogenology*, Elsevier Ltd, 2020.
- MARCSISIN, R. A.; BARTPHO, T.; BULACH, D. M.; SRIKRAM, A.; SERMSWAN, R. W.; ADLER, B.; et al. Use of a high-throughput screen to identify *Leptospira* mutants unable to colonize the carrier host or cause disease in the acute model of infection. **Journal of Medical Microbiology**, v. 62, n. 10, p. 1601–1608, 2013.
- MARTELI, A. N.; GENRO, L. V.; DIAMENT, D.; GUASSELLI, L. A. Análise espacial da leptospirose no Brasil. **Saúde em Debate**, v. 44, n. 126, p. 805–817, 2020.
- MCCLAIN, J. B.; BALLOU, W. R.; HARRISON, S. M.; STEINWEG, D. L. Doxycycline therapy for leptospirosis. **Annals of Internal Medicine**, v. 100, n. 5, p. 696–698, 1984.
- MERI, T.; MURGIA, R.; STEFANEL, P.; MERI, S.; CINCO, M. Regulation of complement activation at the C3-level by serum resistant leptospires. **Microbial Pathogenesis**, v. 39, p. 139–147, 2005.
- MOHAMMED, H.; NOZHA, C.; HAKIM, K.; ABDELAZIZ, F.; REKIA, B. LEPTOSPIRA: Morphology, Classification and Pathogenesis. **J Bacteriol Parasitol**, v. 2, n. 6, p. 6–9, 2011.
- MURRAY, G. L.; SRIKRAM, A.; HENRY, R.; HARTSKEERL, R. A.; SERMSWAN, R. W.; ADLER, B. Mutations affecting *Leptospira interrogans* lipopolysaccharide attenuate virulence. **Molecular Microbiology**, v. 78, n. 3, p. 701–709, 2010.
- PANAPHUT, T.; DOMRONGKITCHAIORN, S.; VIBHAGOOL, A.; THINKAMROP, B.; SUSAENGRAT, W. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 12, p. 1507–1513, 2003.
- PAPPAS, C. J.; PICARDEAU, M. Control of Gene Expression in *Leptospira* spp. by Transcription Activator-Like Effectors Demonstrates a Potential Role for LigA and LigB in *Leptospira interrogans* Virulence. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 81, n. 22, p. 7888–7892, 2015.
- PERRY, B.; GRACE, D. The impacts of livestock diseases and their control on growth and development processes that are pro-poor. **Philosophical Transactions of the Royal**

Society B: Biological Sciences, v. 364, n. 1530, p. 2643-2655, 2009.

PETRAKOVSKY, J.; BIANCHI, A.; FISUN, H.; NÁJERA-AGUILAR, P.; PEREIRA, M. M. Animal leptospirosis in Latin America and the caribbean countries: Reported outbreaks and literature review (2002–2014). **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, n. 10, p. 10770-10789, 2014.

PICARDEAU, M. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. **Medecine et Maladies Infectieuses**, v. 43, n. 1, p. 1–9, 2013.

PICARDEAU, M. Virulence of the zoonotic agent of leptospirosis: Still terra incognita? **Nature Reviews Microbiology**, v. 15, n. 5, p. 297–307, 2017.

PINTO, P. S.; LIBONATI, H.; LILENBAUM, W. A systematic review of leptospirosis on dogs , pigs , and horses in Latin America. **Tropical Animal Health and Production**, v. 49, n. 2, p. 231–238, 2017.

QUE-GEWIRTH, N. L. S.; RIBEIRO, A. A.; KALB, S. R.; COTTER, R. J.; BULACH, D. M.; ADLER, B.; et al. A Methylated Phosphate Group and Four Amide-linked Acyl Chains in *Leptospira interrogans* Lipid A. The Membrane Anchor of an Unusual Lipopolysaccharide that Activates TLR2. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 24, p. 25420–25429, 2004.

RADOLF, J. D.; CAIMANO, M. J.; STEVENSON, B.; HU, L. Of ticks, mice and men: Understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. **Nature Reviews Microbiology**, v. 10, n. 2, p. 87–99, 2012.

RAMACHANDRAN, G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis. **Landes Bioscience**, v. 5, n. 1, p. 213–218, 2014.

REIS, R. B.; RIBEIRO, G. S.; FELZEMBURGH, R. D. M.; SANTNA, F. S.; MOHR, S. MELENDEZ, A. X. T. O.; et al. Impact of environment and social gradient on *Leptospira* infection in urban slums. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 2, n. 4, p. 11–18, 2008.

RICHER, L.; POTULA, H. H.; MELO, R.; VIEIRA, A.; GOMES-SOLECKI, M. Mouse model for sublethal *Leptospira interrogans* infection. **Infection and Immunity**, v. 83, n. 12, p. 4693–4700, 2015.

SANTECCHIA, I.; VERNEL-PAUILLAC, F.; RASID, O.; QUINTIN, J.; GOMES-SOLECKI, M. BONECA, I. G.; et al. Innate immune memory through TLR2 and NOD2 contributes to the control of *leptospira interrogans* infection. **PLoS Pathogens**, v. 15, n. 5, p. 1–26, 2019.

SCHULLER, S.; FRANCEY, T.; HARTMANN, K.; HUGONNARD, M.; KOHN, B.; NALLY, J. E.; et al. European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 56, n. 3, p. 159-179, 2015.

SEGURO, A. C.; ANDRADE, L. Pathophysiology of leptospirosis. **Shock**, v. 39, n. 7 suppl.1, p. 17–23, 2013.

SIVASANKARI, K.; SHANMUGHAPRIYA, S.; NATARAJASEENIVASAN, K. Leptospiral renal colonization status in asymptomatic rural population of Tiruchirapalli district, Tamilnadu, India. **Pathogens and Global Health**, v. 110, n. 4–5, p. 209–215, 2016.

SPICHLER, A. S.; VILAÇA, P. J.; ATHANAZIO, D. A.; ALBUQUERQUE, J. O. M.; BUZZAR, M.; CASTRO, B.; et al. Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 79, n. 6, p. 911–914, 2008.

SUPUTTAMONGKOL, Y.; NIWATTAYAKUL, K.; SUTTINONT, C.; LOSUWANALUK, K.; LIMPAIBOON, R.; CHIERAKUL, W.; et al. An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, n. 10, p. 1417–1424, 2004.

TIAN, Y. C.; HUNG, C. C.; LI, Y. J.; CHEN, Y. C.; CHANG, M. Y.; YEN, T. H.; et al. *Leptospira santarosai* serovar shermani detergent extract induces an increase in fibronectin production through a toll-like receptor 2-mediated pathway. **Infection and Immunity**, v. 79, n. 3, p. 1134–1142, 2011.

VIEIRA, A. S.; PINTO, P. S.; LILENBAUM, W. A systematic review of leptospirosis on wild animals in Latin America. **Tropical Animal Health and Production**, v. 50, p. 229–238, 2018.

VIEIRA, M. L.; FERNANDES, L. G.; DOMINGOS, R. F.; OLIVEIRA, R.; SIQUEIRA, G. H.; SOUZA, N. M.; et al. Leptospiral extracellular matrix adhesins as mediators of pathogen – host interactions. **FEMS Microbiology Letters**, v. 352, p. 129–139, 2014.

VIJAYACHARI, P.; SUGUNAN, A. P.; SHRIRAM, A. N. Leptospirosis: an emerging global public health problem P. **J Biosci**, v. 33, n. 4, p. 557–569, 2008.

VILA-FARRÉS, X.; FERRER-NAVARRO, M.; CALLARISA, A. E.; MARTI, S.; ESPINAL, P.; GUPTA, S.; et al. Loss of LPS is involved in the virulence and resistance to colistin of colistin-resistant *Acinetobacter nosocomialis* mutants selected in vitro. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 11, p. 2981–2986, 2015.

VINH, T.; ADLER, B.; FAINE, S. Ultrastructure and Chemical Composition of Lipopolysaccharide Extracted from *Leptospira interrogans* serovar copenhageni. **Journal of General Microbiology**, v. 132, p. 103–109, 1986.

WAGGONER, J. J.; BALASSIANO, I.; ABEYNAYAKE, J.; SAHOO, M. K.; MOHAMED-HADLEY, A.; LIU, Y.; et al. Sensitive real-time PCR detection of pathogenic leptospira spp. and a comparison of nucleic acid amplification methods for the diagnosis of leptospirosis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, p. 1–8, 2014.

WAGGONER, J. J.; BALASSIANO, I.; MOHAMED-HADLEY, A.; VITAL-BRAZIL, J. M.; SAHOO, M. K.; PINSKY, B. A. Reverse-transcriptase PCR detection of *Leptospira*: Absence of agreement with single-specimen microscopic agglutination testing. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. 1–11, 2015.

WERTS, C.; TAPPING, R. I.; MATHISON, J. C.; CHUANG, T. H.; KRAVCHENKO, V.; GIRON, I. S.; et al. Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2-dependent mechanism. **Nature Immunology**, v. 2, n. 4, p. 346–352, 2001.

WERTS, C. Murine Models for Leptospirosis Kidney Disease. **Translational Research in Biomedicine**, v. 7, p. 65–75, 2019.

WUNDER, E. A.; FIGUEIRA, C. P.; BENAROUJ, N.; HU, B.; TONG, B. A.; TRAJTENBERG, F.; et al. A novel flagellar sheath protein, FcpA, determines filament coiling, translational motility and virulence for the *Leptospira* spirochete. **Molecular Microbiology**, v. 101, n. 3, p. 457–470, 2016.

YAMAGUCHI, T.; HIGA, N.; OKURA, N.; MATSUMOTO, A.; HERMAWAN, I.; YAMASHIRO, T.; et al. Characterizing interactions of *Leptospira interrogans* with proximal renal tubule epithelial cells. **BMC Microbiology**, v. 18, n. 1, p. 1–11, 2018.

YAN, W.; FAISAL, S. M.; DIVERS, T.; MCDONOUGH, S. P.; AKEY, B.; CHANG, Y. F. Experimental *Leptospira interrogans* Serovar Kennewicki Infection of Horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 912–917, 2010.

YANG, C. W. Leptospirosis renal disease: Emerging culprit of chronic kidney disease unknown etiology. **Nephron**, v. 138, n. 2, p. 129–136, 2018.

YANG, H. Y.; HUNG, C. C.; LIU, S; H.; GUO, Y. G.; CHEN, Y. C.; KO, Y. C.; et al. Overlooked Risk for Chronic Kidney Disease after Leptospiral Infection: A Population-Based Survey and Epidemiological Cohort Evidence. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 10, p. 1–15, 2015.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Clarisse Braga de Oliveira Claros¹, Guilherme Cruvinel Ruela Pereira¹, Manoela Sandri Schafer¹, Irenilce de Souza Matos^{1,2}, Ruth Silva Lima da Costa^{1,2}

1. Curso de Medicina do Centro Universitário Uninorte, Rio Branco, Acre, Brasil;

2. Curso de Medicina do Centro Universitário Uninorte; Secretaria Estadual de Saúde do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil.

RESUMO

A paracoccidiodomicose (PCM) é considerada a principal micose sistêmica do Brasil. As manifestações cutâneas têm origem da disseminação hematogênica do fungo que é a via predominante, elas são polimórficas e podem cursar com lesões múltiplas. Objetivo: Analisar as manifestações cutâneas da paracoccidiodomicose através de uma revisão de literatura. Método: Trata-se de revisão integrativa da literatura do período compreendido entre 2013 a 2021, realizada nas bases de dados do *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*. Resultados: Observou-se a partir dos estudos que a maior parte dos indivíduos acometidos com manifestações cutâneas da paracoccidiodomicose pertencem a faixa etária de 40 a 50 anos e moradores da zona rural. Quanto as manifestações cutâneas, evidenciou-se o maior acometimento no segmento cefálico, com destaque para a face e pavilhão auricular com o padrão de lesões ulceradas. Observou-se ainda que a avaliação clínica cuidadosa e a observação das características clínicas no tegumento são o alicerce para instituição do tratamento e gravidade da doença. Considerações Finais: As manifestações cutâneas da paracoccidiodomicose, são frequentes, sendo assim torna-se fundamental a implementação de políticas públicas mais eficazes, no sentido de realizar o diagnóstico e tratamento precoce da doença, bem garantir a sua inserção na lista de doenças de notificação compulsória no Brasil, tendo em vista a sua magnitude, garantindo assim um melhor acompanhamento dos casos.

Palavras-chave: Cutânea, Paracoccidiodomicose, Micose e Lesões tegumentares.

ABSTRACT

Paracoccidiodomycosis (PCM) is considered the main systemic mycosis in Brazil. Cutaneous manifestations originate from the hematogenous dissemination of the fungus, which is the predominant route, they are polymorphic and can lead to multiple lesions. Objective: To analyze the cutaneous manifestations of paracoccidiodomycosis through a literature review. Method: This is an integrative literature review from 2013 to 2021, carried out in the Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) databases. Results: It was observed from the studies that most individuals affected with cutaneous manifestations of paracoccidiodomycosis belong to the age group of 40 to 50 years and live in rural areas. As for cutaneous manifestations, there was a greater

involvement in the cephalic segment, especially in the face and ear pinna with the pattern of ulcerated lesions. It was also observed that careful clinical evaluation and observation of clinical characteristics in the integument are the foundation for instituting the treatment and severity of the disease. Final Considerations: The cutaneous manifestations of paracoccidioidomycosis are frequent, so it is essential to implement more effective public policies, in order to carry out the diagnosis and early treatment of the disease, as well as ensure its inclusion in the list of compulsory notification diseases in Brazil, in view of its magnitude, thus ensuring better follow-up of cases

Keywords: Cutaneous, Paracoccidioidomycosis, Ringworm and Cutaneous lesions.

1. INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é considerada a principal micose sistêmica do Brasil. (BALLESTEROS et al., 2014). É causada pelos fungos dimórficos *Paracoccidioides brasiliensis*, e *Paracoccidioides lutzii*, nova espécie descrita recentemente (ANDRADE et al., 2019). Classificada em duas formas, a aguda-subaguda, predominante em crianças e jovens, e crônica, comum em adultos (VEASEY et al., 2019).

O seu acometimento está mais relacionado a profissões e atividades que envolvem o manejo do solo, predomina no sexo masculino e envolve a faixa etária produtiva da vida dos 30 a 50 anos. Em mulheres, a infecção é menor, em função do papel protetor do hormônio estrogênio (GÓES et al., 2014; SOUZA et al., 2021).

As lesões de pele na paracoccidioidomicose ocorrem em 30-54% dos pacientes (MARQUES et al., 2018). A manifestação cutânea tem origem da disseminação hematogênica do fungo que é a via predominante, são polimórficas e podem cursar com lesões múltiplas (MARQUES et al., 2007).

É classificada de acordo com a morfologia, padrão papulopustulosa ou acneiforme, que posteriormente evoluem para lesões ulceradas ou ulcero-vegetantes, sendo o tipo mais comum. Já a lesão isolada costuma ter a apresentação vegetante ou vegetante-verrucoso e não exsudativa (MARQUES et al., 2007; PEREIRA et al., 2011).

A transmissão da doença pela pele é improvável, devido ao baixo número de propágulos fúngicos inoculados por via subcutânea em pequenos traumas (MARTINEZ; ROBERTO, 2015). A frequência, o número e a morfologia resultam da interação agente/hospedeiro. A localização é mais comum na face (PEREIRA et al., 2011; FERNANDES et al., 2017).

O diagnóstico no acometimento cutâneo, pode ser feito diretamente por meio de exame histopatológico da pele. O tratamento depende da gravidade em que se encontra. A doença representa um importante problema de saúde pública devido ao seu alto potencial de morbidade e mortalidade, principalmente nos casos em que sua confirmação é feita tardiamente (MARQUES et al., 2018).

Mediante a isso, pela escassez de estudos sobre o padrão, apresentação e morfologia das lesões de pele da paracoccidiodomicose, o presente estudo objetivou analisar as manifestações cutâneas da paracoccidiodomicose através de uma revisão da literatura.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo de revisão integrativa da literatura, realizada através de um levantamento bibliográfico utilizando dados de produção científica já publicada sobre o acometimento cutâneo da paracoccidiodomicose. A questão norteadora adotada para este estudo foi: Quais são as formas clínicas de manifestações cutâneas da paracoccidiodomicose?

As etapas percorridas para a operacionalização dessa revisão foram: 1- Escolha da questão norteadora; 2- Seleção dos estudos compuseram a amostra a partir dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa; 3- Estabelecimento das informações que serão captadas e classificação dos estudos; 4- Julgamento analítico dos artigos inclusos na revisão; 5- Análise crítica dos artigos incluídos e discussão dos resultados; 6- Relato da revisão e síntese das informações adquiridas no percorrer das outras etapas.

Para a composição dos resultados do estudo foram utilizados artigos científicos indexados em SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) e LILACS (Literatura Latino – Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), encontrados por meio do descritor: “paracoccidiodomicose”.

Os critérios de inclusão dos estudos utilizados foram: artigos de relato de caso, disponível eletronicamente gratuitamente, artigos publicados em português, inglês e espanhol, texto completo com resumos disponíveis e publicados entre os anos de 2013 a 2021. Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos publicados anteriormente ao período definido, cartas, editoriais, comunicação rápida, guias de prática clínica, outros, artigos que

não tratavam especificamente do tema, não contemplavam os descritores ou que se repetiam nas diferentes bases de dados.

Durante a pesquisa foram encontrados um total de 1.201 artigos, sendo a amostra final apenas 8 artigos, utilizados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão citados, analisados para compor os resultados do presente estudo, com objetivo de responder à pergunta norteadora da pesquisa.

Quadro 1. Seleção dos artigos incluídos no estudo.

SELEÇÃO DOS ARTIGOS						
1ª Busca: Associação dos descritores	Critério 01	Critério 02	Critério 03	Critério 04	Critério 05	
Paracoccidiodomicose	Disponível eletronicamente gratuitamente	Idioma Português/ Inglês/ Espanhol	Ano da Publicação 2013 - 2021	Exclusão de artigos que fogem do tema	Resposta a questão Norteadora (relato de caso)	Artigos que se enquadravam com os critérios estabelecidos
Quantos artigos?	Quantos artigos?	Quantos artigos?	Quantos artigos?	Quantos artigos?	Quantos artigos?	Quantos artigos?
1.201	1.201	1.200	161	67	8	8

Para a extração de dados dos artigos, após a leitura cuidadosa dos mesmos na íntegra, utilizou-se um quadro que contempla os itens: Autor e ano, título, delineamento, relato do caso e resultados/desfecho. A apresentação dos resultados e discussão dos dados obtidos foi feita de forma descritiva, a qual permitiu avaliar as evidências para que proporcionasse a resposta da questão norteadora.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. RESULTADOS

Ao analisar as 8 produções científicas incluídas nesta revisão, constatou-se que foram publicadas nos anos de 2013(1),2015(1),2016(1),2017(2), 2018(2),2021(1). Os dados apresentados no quadro 2 mostram as características dos artigos inseridos neste estudo.

Quadro 2. Artigos que compõem o corpus da pesquisa.

AUTOR/ANO	TÍTULO	DELINEAMENTO	RELATO DO CASO	RESULTADOS/ DESFECHO
(SOUZA, J A B. et al; 2021)	Consequências do diagnóstico tardio da paracoccidiodomicose : Relato de caso.	Relato de caso	Paciente do sexo masculino, 68 anos, com lesão ulcerada de aspecto moriforme em todo o palato, sintomático. O diagnóstico clínico foi carcinoma espinocelular e a biópsia incisional confirmou o diagnóstico de paracoccidiodomicose crônica.	As formas clínicas apresentadas no caso foram extensas lesões ulceradas em todo palato duro, palato mole e dedo indicador, além de manifestação pulmonar. Paciente não respondeu ao tratamento e foi a óbito.
(MARQUES, S A. et al., 2016)	Paracoccidiodomicos e: forma clínica aguda-subaguda, tipo juvenil.	Relato de caso.	Paciente do sexo feminino, 19 anos, com aparecimento de linfonodos cervicais 3 meses antes da consulta, piora progressiva dos sintomas, e manifestação cutânea. O exame histopatológico confirmou paracoccidiodomicose aguda/subaguda, tipo juvenil.	Apresentaram-se lesões ulceradas com abscesso, fistulização e secreção purulenta em região cervical e submandibular. Após tratamento houve remissão clínica.
(MARQUES, S A. et al., 2018)	Paracoccidiodomicos e manifestada por lesões cutâneas semelhantes à sarcoidose e causada por <i>Paracoccidioides brasiliensis sensu stricto</i> (S1a)*	Relato de caso.	Paciente do sexo masculino, 53 anos, procedente da zona rural, com lesão cutânea facial evoluindo há mais de 1 ano. Foi submetido a biópsia por punch confirmando paracoccidiodomicose.	Apresentou-se a forma clínica de padrão infiltrativo, eritematovioláceas, em região da face, além de lesão ulcerativa no pavilhão auricular. Houve remissão clínica completa após tratamento.
(DIAS, P C R. et al., 2015)	Paracoccidiodomicos e cutânea: reveladora de doença sistêmica	Relato de caso.	Paciente do sexo masculino, 49 anos, morador da zona rural, com lesão ulcerada e dolorosa na face extensora do primeiro dedo da mão direita. Confirmado paracoccidiodomicose forma crônica com acometimento cutâneo e pulmonar, apesar da ausência de clínica respiratória.	Ao exame dermatológico, apresentou lesões ulceradas, com bordas elevadas, eritematosas de padrão infiltrativo, emolduradas e fundo com pontos hemáticos em dedo direito.
(SOUZA, M C A. et al., 2018)	Cuidado resolutivo de paracoccidiodomicose em uma Unidade Básica de Saúde. Relato de caso.	Relato de caso.	Paciente do sexo masculino, 27 anos, com lesões em alto-relevo, eritematosas nas regiões torácica e retroauricular. O laudo da biópsia confirmou paracoccidiodomicose.	A forma clínica evidenciada foram lesões eritematosas, pruriginosas em alto-relevo em região torácica e retroauricular. Após o tratamento teve remissão das lesões, com presença de cicatriz.
(FERNANDES, N C. et al., 2017)	Lesões cutâneas sarcóides na paracoccidiodomicose crônica do adulto: relato de dois casos.	Relato de caso.	Este estudo relata dois casos de paracoccidio-idomicose crônica com lesões cutâneas sarcóides.	O exame dermatológico do primeiro caso evidenciou lesão eritematosa infiltrada, ulcerada e crostosa na região malar esquerda e lesão de padrão ulcerosa-vegetante na região pré-auricular direita. O segundo caso manifestou placas infiltradas eritemato-violáceas, algumas escamosas no rosto, tronco e membros. Ambos apresentaram remissão do acometimento cutâneo após tratamento.
(DIEZ, M B. et al., 2016)	Paracoccidiodomicosi s cutânea	Relato de caso.	Paciente do sexo masculino, 43 anos, com diagnóstico de paracoccidiodomicose cutânea crônica do adulto que teve boa resposta ao tratamento com itraconazol.	Ao exame apresentou lesões eritemato-crostosas, padrão infiltrativo em região facial e tronco. Em região gengival apresentou lesão ulcerativa. Manifestou boa resposta ao tratamento, com remissão completa das lesões cutâneas.

(MULLER, S F R. et al., 2013)	Paracoccidiodomicos e semelhante a sarcoide apresentando-se com granuloma perineural.	Relato de caso.	Paciente do sexo masculino, 47 anos, brasileiro, com placa ulcerada na orelha esquerda e áreas vizinhas. Confirmado diagnóstico de paracoccidiodomicose após a segunda biópsia.	Apresentou a forma clínica de padrão ulcerativo, com placa infiltrada violácea em região de orelha esquerda e áreas adjacentes.
-------------------------------	---	-----------------	---	---

3.2. DISCUSSÃO

Os resultados dos estudos apontam que o sexo mais acometido pela doença é o masculino, a idade média predominante dos homens com manifestação cutânea entre os artigos avaliados neste estudo foi de 49 anos, a faixa etária mais frequente foi entre 40 e 50 anos reafirmando outras séries na literatura (MULLER et al., 2013; DIAS et al., 2015; DIEZ et al., 2016; FERNANDES et al., 2017; MARQUES et al., 2018).

Foi observado nos relatos de casos 2 pacientes acometidos com manifestações de pele com idade inferior aos 40 anos, pela forma clínica aguda/subaguda da paracoccidiodomicose, o que comprova sua propensão em pacientes jovens nesta apresentação da doença. Destaca-se também, 1 paciente com idade superior aos 50 anos, demonstrando que existem casos de manifestação crônica em idade superior à mais prevalente. Resultando em 22,22% dos casos antes dos 40 anos, e 11,11% depois dos 50 anos (MARQUES et al., 2016; SOUZA et al., 2018; SOUZA et al; 2021).

Destarte, ainda que exista um sexo mais acometido, é importante enfatizar que as mulheres, mesmo tendo o estrogênio como fator de proteção, também cursam com aparecimento de lesão, observado em 1 caso, totalizando 11,11% do estudo (MARQUES et al; 2016).

Em relação as manifestações cutâneas, a maioria dos artigos evidenciou constante semelhança no resultado das amostras, foi observado uma maior descrição de lesões cutâneas no segmento cefálico, particularmente na face e pavilhão auricular, totalizando 55,55% dos casos (MULLER et al.,2013; DIEZ et al., 2016; FERNANDES et al., 2017; MARQUES et al., 2018; SOUZA et al., 2018).

As aparições localizadas no tronco ocorreram em menor frequência, mas ainda é uma região que merece destaque na paracoccidiodomicose, ocorrendo em 33,33% dos pacientes (DIEZ et al., 2016; FERNANDES et al., 2017; SOUZA et al., 2018).

De acordo com o padrão morfológico das lesões cutâneas, dada a possibilidade da presença de diferentes apresentações no mesmo paciente, a distribuição observada correspondeu a lesões ulceradas em sua maioria, observado em 77,77% das apresentações

analisadas, reafirmando o padrão mais comum (MULLER et al., 2013; DIAS et al., 2015; DIEZ et al., 2016; MARQUES et al., 2016; FERNANDES et al., 2017; SOUZA et al., 2021).

As formas de lesão mais comuns são as ulcerativas e úlcero-vegetantes, relatadas em até 42,8% dos casos em uma série. (MARQUES et al., 2018). Destaca-se ainda, o padrão infiltrativo em 66,6%, padrão papulonodular/alto relevo em 11,11%, padrão vegetante e vegetante-verrucoso em 11,11% e lesão tipo abscesso em 11,11% dos casos (MULLER et al., 2013; DIAS et al., 2015; MARQUES et al., 2016; DIEZ et al., 2016; FERNANDES et al., 2017; SOUZA, et al., 2018; MARQUES et al., 2018; SOUZA et al; 2021).

A doença varia de manifestações restritas a pele e mucosas, ao comprometimento múltiplos de órgãos, com potencial de gerar sequelas cutâneas incapacitantes e até mesmo o óbito (DIAS et al., 2015; DIEZ et al., 2016). Representa a maior taxa de mortalidade entre as micoses sistêmicas (MOREIRA, 2008). Foi visto em 1 paciente do presente estudo a gravidade do diagnóstico tardio, o paciente evoluiu com quadro respiratório grave e foi a óbito, representando 11,11% dos casos apresentados (SOUZA et al; 2021).

No Brasil existem muitas dificuldades não somente no reconhecimento da doença, mas também no acesso ao diagnóstico e tratamento, o que contribui para sua evolução desfavorável (MILLINGTON et al., 2018).

Ressalta-se que a porta de entrada do fungo é a via inalatória. Propágulos infectantes (microconídios) chegam à via aérea inferior, onde há formação de um complexo primário, com possível disseminação do fungo, na dependência da quantidade de inóculos, da patogenicidade e da virulência, assim como da integridade do sistema de defesa e de possíveis fatores genéticos (WANKE et al., 2009).

Outro dado importante se refere ao fator de risco para paracoccidioidomicose, pois está relacionado diretamente ao manejo do solo, pela inalação do aerossol formado pela poeira e outros componentes. Observou-se nos estudos que 66,6% dos pacientes eram trabalhadores da zona rural ou tiveram contato com material empoeirado (DIAS et al., 2015; DIEZ et al., 2016; SOUZA et al., 2018; MARQUES et al., 2018; SOUZA et al., 2021).

Destarte, os trabalhadores rurais entram em maior contato com os vegetais e a terra, e por isso são os mais acometidos (RICCI et al., 2018). Em todas as casuísticas, observou-se que a grande maioria dos pacientes exerceu atividade agrícola nas duas primeiras décadas de vida, tendo nessa época provavelmente adquirido a infecção, embora as manifestações clínicas tenham surgido muitos anos depois (SHIKANAI-YASUDA et al., 2018).

Logo, a avaliação clínica cuidadosa nos principais órgãos-alvos da doença é necessária para a determinação da gravidade. E ainda, pela frequente expressão clínica tegumentar os dermatologistas têm que se manter atualizados em relação a enfermidade (MARQUES, 2013). A observação das características clínicas da lesão é muito importante para o diagnóstico correto e rápido (; DIAS et al., 2015; SOUZA et al., 2021).

4. CONCLUSÃO

Observou-se a partir dos estudos que a maior parte dos indivíduos acometidos com manifestações cutâneas da paracoccidiodomicose pertencem a faixa etária de 40 a 50 anos e moradores da zona rural. Quanto as manifestações cutâneas, evidenciou-se o maior acometimento no segmento cefálico, com destaque para a face e pavilhão auricular com o padrão de lesões ulceradas. Observou-se ainda que a avaliação clínica cuidadosa e a observação das características clínicas no tegumento são o alicerce para instituição do tratamento e gravidade da doença.

Os resultados ressaltam a necessidade do diagnóstico precoce e conhecimento dos médicos da morfologia e apresentação do fungo na pele, visto que, quando iniciado o tratamento corretamente, pode-se observar remissão da doença. E ainda, estar atento a possibilidade de acometimento pulmonar, levando ao óbito, como foi comprovado.

Dessa forma, faz-se necessário a implementação de políticas públicas mais eficazes, no sentido de ofertar atendimento nas zonas rurais, facilitar o acesso as unidades básicas de saúde, de forma que ele possa ser contínuo e de fácil acesso. E ainda, visar transformar a paracoccidiodomicose em doença de notificação compulsória, já que é a micose mais prevalente no Brasil, sendo ferramenta essencial para acompanhamento dos casos.

5. REFERÊNCIAS

- ANDRADE, U. V.; et al. Adesão ao tratamento de paciente com paracoccidiodomicose no Centro-Oeste do Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, n. 2, p. 1-6, 2019.
- BALLESTEROS, A.; et al. Paracoccidiodomicose juvenil disseminada diagnosticada em uma niña na área urbana. **Biomédica**, v. 34, n. 1, p. 21-28, 2014.
- DIAS, P. C. R.; et al. Paracoccidiodomicose cutânea: reveladora de doença sistêmica. **Diagnóstico & Tratamento**, v. 20, n. 2, p. 53-55, 2015.

- DIEZ, M. B.; et al. Paracoccidiodomicosis cutânea. **Archivos Argentinos de Dermatología**, v. 66, n. 6, p. 178-181, 2016.
- FERNANDES, N. C.; et al. Lesões cutâneas sarcóides na paracoccidiodomicose crônica do adulto: relato de dois casos. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 59, n. 36, p. 1-4, 2017.
- GOÉS, A. M.; et al. Paracoccidiodomicose (doença de Lutz-Splendore-Almeida): etiologia, epidemiologia e patogênese. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. 1, p. 61-66, 2014.
- MARQUES, S. A.; et al. Paracoccidiodomicose: forma clínica aguda-subaguda, tipo juvenil. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 91, n. 3, p.384-386, 2016.
- MARQUES, S. A.; et al. Paracoccidiodomicose: frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 82, n. 5, p. 411-417, 2007.
- MARQUES, S. A. Paracoccidiodomicose: atualização epidemiológica, clínica, diagnóstica e terapêutica. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 78, n. 2, p. 135-150, 2013.
- MARQUES, S. A.; et al. Paracoccidiodomicose manifestada por lesões cutâneas semelhantes à sarcoidose e causada por *Paracoccidoides brasiliensis sensu stricto* (S1a). **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 93, n. 6, p. 902-904, 2018.
- MARTINEZ, R. Epidemiologia da paracoccidiodomicose. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n.19, p. 11-20, 2015.
- MILLINGTON, M. A. Paracoccidiodomicose: abordagem histórica e perspectivas de implantação da vigilância e controle. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. esp., p. e0500002, 2018.
- MOREIRA, A. P. V. Paracoccidiodomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e antígenos. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 5, n. 51, p. 11-24, 2008.
- MULLER, S. F. R.; MIRANDA, M. F. R. Paracoccidiodomicose semelhante a sarcoide apresentando-se com granuloma perineural. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 88, n. 6, p. 994-995, 2013.
- PEREIRA, P. M. R.; et al. Paracoccidiodomicose sistêmica multifocal: desafio diagnóstico por manifestação cutânea tardia. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 86, n. 1, p. 149-152, 2011.
- RICCI, C. D.; et al. Paracoccidiodomicose: forma crônica cutânea. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 20, n. 1, p. 51-54, 2018.
- SHIKANAI-YASUDA, M. A.; et al. **II Consenso Brasileiro em Paracoccidiodomicose - 2017**. Epidemiologia e Serviços de Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde do Brasil, v. 27, n. spe, p. -, 2018
- SOUSA, J. A. B.; et al. Consequência do diagnóstico tardio de paracoccidiodomicose: relato de caso. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 57, n. 1, p. 1-3, 2021.
- SOUZA, M. C. A.; et al. Cuidado resolutivo de paracoccidiodomicose em uma Unidade Básica de Saúde. Relato de caso. **Revista Brasileira de Medicina da Família e Comunidade**, v. 13, n. 40, p. 1-7, 2018.

VEASEY, J. V.; et al. Paracoccidioidomicose em criança: quadro exuberante devido ao uso inadvertido de corticoide sistêmico. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 94, n. 4, p. 470-472, 2019.

WANKE, B.; AIDÊ, M. A. Paracoccidioidomicose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 12, p. e6, 2009.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE PARACOCCIDIOIDOMICOSE E CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL

Fausto Nochi Junior¹, Greice Woloszin¹ e Maria Eugênia Giotto Pille¹

1. Curso de Medicina do Centro Universitário de Maringá (UniCesumar), Maringá, Paraná, Brasil.

RESUMO

A presente pesquisa teve como objetivo descrever o diagnóstico diferencial entre quadros clínicos semelhantes de PCM e CEC oral, levando em consideração as particularidades de cada patologia, esclarecidas por meio de biópsia das lesões. Constatou-se que a diferenciação entre PCM e CEC oral é fundamental para diagnóstico e tratamento adequados de acordo com a patologia descoberta, uma vez que a conduta para cada uma destas é diferente, e a adoção de medidas inapropriadas pode resultar em prognósticos sombrios.

Palavras-chave: Paracoccidiodomicose, Carcinoma Espinocelular e cavidade oral.

ABSTRACT

The present research aimed to describe the differential diagnosis between similar clinical pictures of PCM and oral SCC, taking into account the particularities of each pathology, clarified by means of biopsy of the lesions. It was found that the differentiation between PCM and oral SCC is essential for proper diagnosis and treatment according to the pathology discovered, since the conduct for each one of them is different, and the adoption of inappropriate measures can result in poor prognoses.

Keywords: Paracoccidiodomycosis, Squamous Cell Carcinoma and Oral Cavity.

1. INTRODUÇÃO

A Paracoccidiodomicose (PCM) e o Carcinoma Espinocelular (CEC) de cavidade oral são patologias multiformes, mas com semelhanças entre si: ambas acometem em maior proporção o sexo masculino, com sintomas aparecendo numa faixa etária acima dos 45-50 anos, além de poderem cursar com o mesmo quadro clínico - lesões exófticas de aspecto moriforme localizadas na mucosa bucofaríngea, com possível formação de massas e eventual desenvolvimento de úlceras de difícil cicatrização. Enquanto a PCM é uma micose

cujo agente etiológico é o fungo *Paracoccidioides brasiliensis* (sendo mais prevalente em áreas rurais, tendo em vista que o contato com solo contaminado por este patógeno é um potente fator de risco para a aquisição da doença), o CEC é uma neoplasia, em que os fatores de risco são representados pela exposição excessiva a álcool e tabaco, prática mais comum no sexo masculino. A menor incidência da PCM no sexo feminino provavelmente ocorra devido a fatores protetivos hormonais, ou mesmo a sua menor exposição ao fungo.

O presente estudo teve como objetivo descrever o diagnóstico diferencial entre quadros clínicos semelhantes de PCM e CEC oral, levando em consideração as particularidades de cada patologia, esclarecidas por meio de biópsia das lesões.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão não sistemática baseada em publicações científicas e livros acadêmicos, com materiais que descrevessem os aspectos clínicos e laboratoriais de PCM e de CEC em cavidade oral. As bases de dados consultadas foram Google Acadêmico, Bireme, PUBMED e SciELO referentes ao período de 2001-2019.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com as referências, a base para se distinguir a PCM do CEC em região oral dá-se por meio de biópsia incisional do local afetado (lesão em mucosa bucofaríngea) que, ao ser analisada na microscopia, demonstra a diferença entre elas: a presença do fungo no exame histopatológico confirma o diagnóstico de PCM, enquanto o CEC oral caracteriza-se pela presença de ilhas e cordões de células epiteliais malignas originadas da camada espinhosa demonstrando um padrão de invasibilidade tecidual.

Micose sistêmica endêmica na América Latina, a paracoccidioidomicose (PCM) é causada pelo fungo termo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, com distribuição heterogênea. No adulto, a forma clínica predominante é a crônica; em crianças ou adolescentes apresenta-se na forma aguda ou subaguda. Quando não diagnosticada e tratada oportunamente, pode levar a formas disseminadas graves e letais, com rápido e

progressivo envolvimento dos pulmões, tegumento, gânglios, baço, fígado e órgãos linfoides do tubo digestivo.

Segundo inquéritos epidemiológicos no Brasil, Venezuela, Colômbia e Argentina, acredita-se que aproximadamente 50% dos habitantes de zonas endêmicas tenham sido expostos ao agente desta micose. Felizmente, proporção muito pequena desenvolve alguma manifestação clínica da micose. Importante problema de Saúde Pública devido ao seu alto potencial incapacitante e à quantidade de mortes prematuras, principalmente em trabalhadores rurais, que além de tudo, apresentam grandes deficiências de acesso e suporte dos serviços de saúde favorecendo diagnóstico tardio. A faixa etária mais acometida situa-se entre 30 e 50 anos de idade e mais de 90% são do sexo masculino, usualmente encontram-se na fase mais produtiva da vida, sendo que a doença leva a impacto social e econômico.

Em relação à ecologia e epidemiologia, na natureza, o *P. brasiliensis* apresenta-se como estruturas filamentosas contendo propágulos infectantes chamados conídios. Uma vez inalados, dão origem a formas leveduriformes do fungo - forma parasitária nos tecidos do hospedeiro.

Grande fator de risco são profissões ou atividades relacionadas ao manejo do solo, por exemplo atividades agrícolas como terraplanagem, preparo do solo, práticas de jardinagem, transporte de produtos vegetais. Observa-se que grande maioria exerceu atividade agrícola nas duas primeiras décadas de vida, tendo nessa época provavelmente adquirido a infecção. Maioria destes pacientes, quando procuram atenção médica, já saíram da área endêmica, residindo em centros urbanos. Tabagismo e alcoolismo são frequentemente associados à micose. PCM não é usualmente relacionada a doenças imunodepressoras. Entretanto, há casos associados à infecção pelo HIV, neoplasias e, mais raramente, a transplantes de órgãos. É a oitava causa de mortalidade por doença infecciosa predominantemente crônica entre as doenças infecciosas e parasitárias.

A infecção é prioritariamente adquirida nas duas primeiras décadas de vida, com um pico de incidência entre 10 e 20 anos de idade. Manifestações clínicas ou a evolução para doença é incomum neste grupo, ocorrendo mais frequentemente em adultos entre 30 e 50 anos, como reativação de foco endógeno latente. Estima-se que cerca de 10% dos casos da doença ocorram até os 20 anos de idade e os demais ocorram em idade mais avançada. A razão de acometimento em adultos entre 10 e 15 homens para 1 mulher, o que não ocorre na infância, onde a infecção e a doença se distribuem uniformemente, com ligeiro predomínio do masculino em adultos jovens.

A Forma Crônica (tipo adulto) responde por mais de 90% dos pacientes, principalmente adultos entre 30-60 anos, sexo masculino. Doença progride lentamente, de forma silenciosa, podendo levar anos até que seja diagnosticada. Manifestações pulmonares presentes em 90%. Apresentação unifocal quando micose está restrita somente a um órgão. Pulmões podem ser único órgão afetado em até 25% dos casos. Geralmente, envolve mais de um órgão simultaneamente (apresentação multifocal), sendo pulmões, mucosas e pele os sítios mais acometidos.

Em relação ao atendimento inicial, abordagem diagnóstica e rotina de seguimento ambulatorial de pacientes com PCM, sendo uma micose sistêmica, qualquer sítio orgânico pode ser acometido. Atenção do observador deve ser inicialmente dirigida ao estado geral do paciente e então aos órgãos e sistemas que são mais frequentemente acometidos.

A avaliação geral de paciente com forma crônica obrigatoriamente deve incluir a pesquisa de sinais e sintomas relacionados ao envolvimento pulmonar, tegumentar e laríngeo (tosse, dispneia, expectoração muco/purulenta, lesões ulceradas de pele e das mucosas nasal e orofaríngea, odinofagia, disfagia, disfonia, etc.), linfático (adenomegalia), adrenal (astenia, emagrecimento, hipotensão, escurecimento de pele, dores abdominais) e, sistema nervoso central (cefaleia, déficit motor, síndrome convulsivo, alteração de comportamento e/ou nível de consciência).

O padrão ouro para o diagnóstico de PCM é o encontro de elementos fúngicos sugestivos de *P. brasiliensis* em exame a fresco de escarro ou outro espécime clínico (raspado de lesão, aspirado de linfonodos) e/ou fragmento de biopsia de órgãos supostamente acometidos.

Pelas definições, um caso suspeito seria o de um paciente com uma ou mais das seguintes manifestações, durante pelo menos quatro semanas, excluída a tuberculose e outras doenças que cursam com quadro semelhante:

- Tosse com ou sem expectoração e dispneia;
- Sialorreia, odinofagia, rouquidão;
- Lesão ulcerada na mucosa nasal ou oral;
- Lesões cutâneas (úlceras, vegetações, nódulos, placas etc);
- Adenomegalia cervical ou generalizada, com ou sem supuração e fistulização;
- Criança ou adulto jovem com hepatoesplenomegalia e/ou tumoração abdominal.

O caso provável teria manifestações clínicas compatíveis com PCM e títulos de anticorpos séricos contra o *P. brasiliensis*. A técnica de ELISA não deve ser empregada pela sua inespecificidade na PCM.

No caso confirmado haveria manifestações clínicas compatíveis com PCM em cuja secreção, fluido corporal ou material de lesão foi observado presença de *P. brasiliensis*, por exame micológico direto, cultura ou exame histopatológico.

Já o carcinoma espinocelular, também chamado de carcinoma epidermoide, representa a neoplasia maligna oral mais comum. Têm como fator de risco principal o tabagismo em todas as suas formas, desde o hábito de fumar cigarros até o uso de tabaco sem fumaça (tabaco de mascar e rapé), que muitas vezes é associado com o etilismo. Entre outros fatores se incluem vírus oncogênicos, como o HPV, radiações ionizantes, exposição ocupacional e poluentes ambientais.

Tem como características histopatológicas ilhas e cordões de células epiteliais malignas. Essas células apresentam várias alterações neoplásicas, mostrando citoplasma eosinofílico abundante com núcleos volumosos e hiper cromáticos, figuras de mitoses atípicas e uma relação núcleo-citoplasma aumentada. Graus variados de pleomorfismo celular e nuclear são observados e o produto normal do epitélio pavimentoso é a queratina, e pérolas de queratina, que são focos arredondados de camadas concêntricas de células queratinizadas, podem ser produzidas no interior do epitélio neoplásico, além do que células individuais podem também sofrer queratinização individual.

Já no aspecto macroscópico, ao exame clínico, podem ser observados tumores teciduais na mucosa oral, geralmente na língua e assoalho bucal, mas afetando também afetando outros sítios, como a gengiva e a mucosa jugal, indolores no início, muitas vezes de características semelhantes às lesões orais causadas pela PCM, com o chamado aspecto moriforme, cujo fundo apresenta pontos hemorrágicos com fina granulação, que lembra a casca de morangos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A diferenciação entre PCM e CEC oral é fundamental para diagnóstico e tratamento adequados de acordo com a patologia descoberta, uma vez que a conduta para cada uma

destas é diferente, e a adoção de medidas inapropriadas pode resultar em prognósticos sombrios. É essencial ressaltar que esta diferenciação deve ser de conhecimento de dentistas e médicos, que são os profissionais geralmente procurados nestes casos, a fim de se obter maior assertividade ao abordar o paciente.

5. REFERÊNCIAS

- BISINELLI, J. C.; et al. Manifestações estomatológicas da paracoccidiodomicose. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 67, n. 5, 2001
- BRASIL. Governo do Distrito Federal. Comissão Permanente de Protocolos de Atenção à Saúde da SES-DF - CPPAS. **Estomatologia**. Portaria SES-DF Nº 342 de 28 de junho de 201, publicada no DODF Nº 124 de 30 de junho de 2017.
- MACEDO, P. M. Paracoccidiodomicose na Cavidade Bucal - Relato de Caso. **Odontol Clín-Cient**, v.15, n.1, p. 1-4, 2016
- NEVILLE, B.W.; et al. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 4ª ed.- Rio de Janeiro:Elsevier, 2016.
- SILVA, P. C.; e al. Principais Características Clínicas do Carcinoma Espinocelular da Cavidade Bucal. **Revista Saúde**, v. 12, n. 1, p. 17, 2018
- VIEIRA, T.; et al. Lesões de Paracoccidiodomicose Acometendo Tecido Cutâneo e Mucosa Bucal: Relato de Caso Clínico. **Revista Bahiana de Odontologia**, v. 4, n. 1, p. 54-64, 2013.
- YASUDA, M. A. S.; et al. II Consenso Brasileiro em Paracoccidiodomicose - 2017. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 27, n. spe, p. e0500001, 2018.
- ZATERKA, S.; EISIG. J. N. **Tratado de gastroenterologia**. 2ª ed. São Paulo : Editora Atheneu, 2016.

***Streptococcus pneumoniae*: ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS, CLÍNICOS, TERAPÊUTICOS E VACINAIS**

Sabrina Santos Alves¹, Jefferson Nilton Silva dos Santos¹ e Milena Soares dos Santos¹

1. Instituto Multidisciplinar em Saúde, Campus Anísio Teixeira, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, Bahia, Brasil.

RESUMO

Streptococcus pneumoniae é uma bactéria Gram-positiva que comumente coloniza a nasofaringe e a orofaringe de indivíduos saudáveis. Estima-se que a colonização em crianças menores de cinco anos oscile de 20-60% e nos adultos de 5–10%. Em uma minoria de pessoas portadoras, como crianças, idosos e imunossuprimidos, estes patógenos podem se deslocar e causar infecção em outros sítios. Ainda que a estratégia de imunoprevenção esteja disponível, esta bactéria permanece como importante causa de doenças que variam em severidade como otite média aguda, pneumonia e meningite. Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, a fim de atualizar as informações acerca do patógeno e suas repercussões clínicas, opções terapêuticas e vacinais. Além da epidemiologia dos casos, ressalta-se a necessidade do monitoramento da distribuição de sorotipos circulantes, bem como do perfil de resistência antimicrobiana no ambiente nosocomial e na comunidade, tendo em vista que os antimicrobianos mais utilizados para as doenças estão se tornando ineficazes, restringindo as opções terapêuticas. O enfrentamento dessa problemática requer uma ação articulada entre os profissionais de saúde, segmentos do governo e sociedade.

Palavras-chave: *Streptococcus pneumoniae*, Microbiologia e Epidemiologia.

ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae is a Gram-positive bacterium that commonly colonizes the nasopharynx and oropharynx of healthy individuals. It is estimated that colonization in children under five years of age ranges from 20-60% and in adults from 5-10%. In a minority of carriers, such as children, the elderly and the immunosuppressed, these pathogens can move and cause infection in other sites. Although the immunoprevention strategy is available, this bacterium remains an important cause of diseases that vary in severity, such as acute otitis media, pneumonia and meningitis. This study is a literature review in order to update information about the pathogen and its clinical repercussions, therapeutic and vaccine options. In addition to the epidemiology of the cases, the need to monitor the distribution of

circulating serotypes, as well as the profile of antimicrobial resistance in the nosocomial environment and in the community, is highlighted, considering that the most used antimicrobials for illnesses are becoming ineffective, restricting the therapeutic options. Dealing with this problem requires coordinated action between health professionals, government segments and society.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, Microbiology and Epidemiology.

1. INTRODUÇÃO

Streptococcus pneumoniae (pneumococo) é considerado um patógeno comensal da mucosa da nasofaringe, restrito aos humanos. A colonização é mais comum do que a doença e admite-se que a maioria dos indivíduos adquire este agente em algum momento da vida, sem manifestação clínica. Em uma minoria de pessoas portadoras, as bactérias podem translocar e causar infecção em outros sítios (SUBRAMANIAN; HENRIQUES-NORMARK; NORMARK, 2019). Seu principal fator de virulência é a cápsula polissacarídica com antigenicidade distinta que possibilita sua classificação em 98 sorotipos e constitui a base das vacinas pneumocócicas atualmente disponíveis (PATON; TRAPPETTI, 2019).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

2.1.1. Fisiologia e estrutura

O pneumococo foi descoberto quase que simultaneamente por dois pesquisadores: George M. Sternberg, em setembro de 1880 nos Estados Unidos e Louis Pasteur, em dezembro do mesmo ano, na França, através do isolamento do micro-organismo em ratos inoculados com saliva humana. Primariamente foi nomeado de “*Micrococcus Pasteuri*, Sternberg”. Anos depois, foi renomeado de *Streptococcus pneumoniae*, devido a semelhança da sua coloração Gram comparada a outros estreptococos e também por ser considerado agente etiológico da pneumonia, após Carl Friedländer em 1882 examinar cortes histológicos de pulmões infectados. Na sequência, outros pesquisadores relacionaram

esse patógeno a outras patologias como meningite, artrite, bacteremia e sinusite (AUSTRIAN, 1985).

Streptococcus pneumoniae é uma espécie constituída por cocos Gram-positivos encapsulados com um diâmetro de 0,5-1,25 μ m, que se dispõem aos pares ou em cadeias curtas. Quando se apresentam aos pares, as bordas adjacentes são achatadas e as externas lanceoladas, em formato de chama de vela (BRAIDO et al., 2008; MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

Como as demais espécies do gênero *Streptococcus*, os pneumococos são anaeróbios facultativos, catalase negativo, crescem bem em ágar-sangue com produção de uma hemólise parcial, denominada de α -hemólise (BRAIDO et al., 2008; MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).



Figura 1. *Streptococcus pneumoniae* exibindo α -hemólise e susceptibilidade à optoquina em ágar-sangue.

A estrutura dos pneumococos é caracterizada por uma membrana celular com dupla camada lipídica coberta por uma parede bacteriana típica de Gram-positivos constituída por cadeias oligopeptídicas unidas às subunidades alternadas de N-acetilglicosamina e N-acetilmurâmico ligadas de forma cruzada por pontes de pentaglicina. Composto essa parede, temos também o ácido teicóico que, quando incrustado na parede, recebe o nome de polissacarídeo C, uma estrutura espécie-específica. Esta estrutura é responsável por precipitar uma porção da globulina sérica, também conhecida como proteína C reativa (PCR), que quando elevada, indica processo inflamatório. Na membrana celular também encontramos um tipo de ácido teicoico, denominado de antígeno F. Ambas as formas associam-se à fosforilcolina que desempenha função na regulação da hidrólise da parede

celular e é específica do *S. pneumoniae* (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014; VOLLMER; MASSIDDA; TOMASZ, 2019).

As cepas virulentas de *S.pneumoniae* são recobertas com uma complexa cápsula polissacarídica que possibilita a classificação sorológica, bem como, o desenvolvimento de vacinas (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014). A cápsula pode se apresentar de duas formas: uma mais simples, com polímeros lineares compostos por dois ou mais monossacarídeos e outra mais complexa, com polissacarídeos ramificados compostos por um até seis monossacarídeos e presença de correntes laterais. Geno et al. (2015) descreveram 97 sorotipos capsulares divididos em 46 sorogrupos. Em 2018, Paton e Trappetti descreveram 98 sorotipos.

2.1.2. Patogenia e imunogenicidade

A patogenia da bactéria é causada principalmente pela resposta do hospedeiro do que apenas pela toxicidade do micro-organismo (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014). O fator essencial de virulência do *S.pneumoniae* é sua cápsula polissacarídica, responsável pela adesão, invasão e estimulação da resposta do hospedeiro. Tais etapas são dependentes das proteínas de superfície pneumocócicas que são expressas para responder a condições específicas (GÓMEZ-MEJIA; GAMÉZ; HAMMERSCHMIDT, 2017).

Em relação à fixação, o pneumococo se liga ao receptor Ig polimérico (pIgR) das células endoteliais respiratórias por meio de proteínas de adesão, como a PspC (GÓMEZ-MEJIA; GAMÉZ; HAMMERSCHMIDT, 2017). Na tentativa de evitar a migração do patógeno para as vias respiratórias inferiores, as células caliciformes produzem muco rico em IgA secretora que exerce a função de ligar o patógeno à fração Fc da mucina. Para evadir desse mecanismo fisiológico, o *S. pneumoniae* produz protease IgA, que cliva a IgA secretora, e pneumolisina, que ao se ligar ao colesterol da membrana do hospedeiro produz poros que viabilizam a invasão bacteriana (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

Essa quebra da barreira endotelial desencadeia um processo inflamatório imediato por meio do reconhecimento das lipoproteínas capsulares via receptor Toll-like 2 (TLR2) do hospedeiro, estabelecendo assim, respostas humorais e celulares. Por esse mecanismo de reconhecimento, os macrófagos são estimulados a produzir citocinas pró-inflamatórias, como TNF-a e IL-6, responsáveis pelo recrutamento de mais macrófagos e neutrófilos que tentam combater a infecção através da fagocitose. Em resposta, o pneumococo, apesar de ser uma bactéria que não apresenta a enzima catalase (não reagente frente ao teste com peróxido

de hidrogênio), combate o principal mecanismo direcionada à sua destruição, pois realiza desintoxicação através do superóxido dismutase (SodA), NADH oxidase (Nox), alquil hidroxiperoxidase (AhpD) dentre outras enzimas, conferindo-lhe condições de sobrevivência necessárias em ambientes oxidativos intracelulares (KÖHLER et al., 2016). Outra resposta do hospedeiro é dada através da ativação da via clássica do complemento, culminando na produção de C3a e C5a, que opsonizam o micro-organismo para posterior reconhecimento das células de defesa. Para evadir dessa resposta, o pneumococo utiliza a fosforilcolina para se ligar ao fator de ativação plaquetária que permite a sua invasão às células, evitando assim a sua opsonização (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

2.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS

2.2.1. Epidemiologia da colonização pneumocócica

Pneumococos residem como comensais na mucosa do trato respiratório superior de indivíduos saudáveis, sendo a orofaringe e nasofaringe de crianças e idosos os principais sítios de colonização. Este estado é denominado de fase de “transporte” e se caracteriza pela ausência de manifestações sintomáticas (SUBRAMANIAN; HENRIQUES-NORMARK; NORMARK, 2019). A partir dos seis meses de idade as crianças já estão susceptíveis à colonização por um ou mais sorotipos. Entretanto, no decorrer do tempo, esse estado de portador se limita principalmente pelo desenvolvimento da imunidade sorotipo-específica (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

A transmissão deste agente ocorre através do contato direto com as secreções ou dispersão de aerossóis por pessoas infectadas. Na maioria dos casos, uma vez adquirido o patógeno, o contágio leva à colonização nasofaríngea que pode durar de semanas a meses (KADIOGLU et al., 2008).

A taxa de colonização pneumocócica varia de acordo com as diferentes populações. Estima-se que esses valores sejam predominantemente maiores em crianças, variando de 20–40% até 45-60% naquelas menores que cinco anos de idade (HUSSAIN et al., 2005; WENGER et al., 2010; HARE et al., 2013; LOUGHRAN; ORIHUELA; TUOMANEN, 2019). No Brasil, os resultados de estudos entre crianças que frequentam creches diferem nas regiões geográficas, variando de 49% na região sudeste (NEVES et al., 2013), 55% na região Nordeste (REY et al., 2002) e 36% na região centro-oeste (LAVAL et al., 2006). Quanto aos adultos saudáveis, acredita-se que as taxas variem de 5–10% (LOUGHRAN; ORIHUELA;

TUOMANEN, 2019), ainda que um estudo prévio realizado em uma comunidade na cidade de Salvador, Bahia, tenha mostrado prevalência de colonização de 15%. Este estudo também evidenciou colonização em 65% das crianças saudáveis (REIS et al., 2008).

Além da colonização por sorotipos específicos, outros fatores influenciam diretamente o padrão epidemiológico das infecções pneumocócicas, como as desordens imunológicas e genéticas que podem ser congênitas ou adquiridas incluindo HIV, neoplasia, asplenia, imunodepressão, terapias antiproliferativas e anemia falciforme. Patologias crônico-degenerativas, tais como, diabetes mellitus, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, doença pulmonar obstrutiva crônica, e outras patologias pulmonares e cardiovasculares, hepatopatias crônicas e todas as condições que causem danos à integridade da anatomia do trato respiratório, com redução da habilidade para remover secreções e agentes inalados e pacientes em extremos de idade (GARCIA et al., 2006). Fatores como sazonalidade, hábito de frequentar creche, convívio em ambientes aglomerados, histórico de alcoolismo e uso de drogas, infecções prévias do trato respiratório superior associadas ou não com desnutrição e o perfil socioeconômico influenciam a prevalência da colonização pneumocócica na população (BOGAERT et al., 2004; BRAIDO et al., 2008; DONKOR, 2013).

A prevalência de um sorotipo colonizando a nasofaringe é inversamente correlacionada com a capacidade invasiva deste sorotipo, tais como os sorotipos 6A, 6B, 19F, 23F que tendem a colonizar mais frequentemente e manter o estado de portador por mais tempo; enquanto sorotipos mais invasivos, como 1, 4, 5, 7F tendem a colonizar com menos frequência e manter a colonização por menor tempo (BRUEGGEMAN et al., 2004; ABDULLAHI et al., 2012; TIGOI et al., 2012).

2.2.2. Epidemiologia da doença invasiva

A doença pneumocócica invasiva (DPI) ocorre com a disseminação da bactéria a partir do seu sítio de colonização. Sendo assim, a colonização apresenta-se como pré-requisito para a ocorrência desse quadro, que pode variar de otite média, sinusite e pneumonia a quadros graves e fatais de meningite e bacteremia. Crianças menores de 5 anos, idosos e indivíduos imunocomprometidos apresentam risco aumentado para desenvolvimento da DPI com desfecho fatal (SUBRAMANIAN; HENRIQUES-NORMARK; NORMARK, 2019; BEREZIN et al., 2019).

Estima-se que o pneumococo seja responsável por 15 casos de DPI a cada 100.000 pessoas por ano, bem como, contabiliza mais de um milhão de mortes no mesmo período.

A bacteremia pneumocócica e a meningite representam as principais causas de morte, principalmente na população idosa, com taxas que chegam a 60% e 80%, respectivamente (LOUGHRAN; ORIHUELA; TUOMANEN, 2019). A OMS estima que cerca de meio milhão de crianças menores de 5 anos de idade morrem anualmente como resultado da infecção pneumocócica, sendo a maioria residente em países em desenvolvimento. *S.pneumoniae* também é a principal causa de mortalidade por pneumonia em todo o mundo, com destaque para a Ásia e África. Em 2016 o pneumococo foi responsável por mais mortes do que o somatório de óbitos por outras causas (CDC, 2020).

No Brasil, um estudo transversal com prontuários de pacientes com pneumonia pneumocócica (PP) ou pneumonia pneumocócica bacterêmica (PPB) entre 2009 e 2017 reforçou que doenças cardíacas, respiratórias e hepáticas crônicas, insuficiência renal aguda ou crônica, imunossupressão, doenças neurológicas crônicas (entre pacientes institucionalizados), HIV, diabetes mellitus, tabagismo e abuso de álcool são comorbidade que interferem no risco de PP e PPB, bem como para longas internações e desfechos desfavoráveis (MICHELIN et al., 2019). Outro aspecto relevante é o alto custo de assistência médica aos pacientes com doenças invasivas, com custos que chegam aos 3,5 bilhões de dólares nos Estados Unidos (LOUGHRAN; ORIHUELA; TUOMANEN, 2019).

Os números de DPI em crianças declinaram em todo o mundo, com destaque para o Brasil, após a introdução da vacina pneumocócica 10-valente conjugada (PCV-10). Foram observadas também queda na mortalidade infantil e na colonização e DPI de indivíduos fora da faixa vacinal, tendo em vista que a vacina diminui o estado de transporte e conseqüentemente diminui a transmissão de crianças para adultos (BEREZIN et al., 2019).

2.2.2.1. Meningite

S. pneumoniae é a principal causa de meningite bacteriana em adultos e associa-se a mortalidade de 18-30% dos pacientes, perda auditiva e deficiências cognitivas em até 50% e bacteremia em até 80% dos casos. A disseminação do pneumococo para o sistema nervoso central pode se dar após bacteremia, infecções no ouvido ou nos seios paranasais ou trauma de cabeça que propicie a comunicação do espaço subaracnóide com a nasofaringe (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014; SUBRAMANIAN; HENRIQUES-NORMARK; NORMARK, 2019).

2.2.2.2. Pneumonia

O pneumococo é o principal patógeno envolvido na pneumonia adquirida na comunidade (PAC), que se desenvolve a partir da aspiração do micro-organismo da nasofaringe com posterior multiplicação nos espaços alveolares ricos em fluidos nutritivos. Crianças, idosos e imunossuprimidos são os principais alvos e podem apresentar febre, calafrios, tosse produtiva e dor pleurítica. Geralmente, a maioria das infecções é precedida por quadro viral e 25-30% dos casos podem evoluir para bacteremia (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014). A taxa de mortalidade varia de acordo com o sorotipo, idade e doenças de base do paciente, podendo variar entre 18% nos adultos com idade < 65 anos e 23% para os idosos (MICHELIN et al., 2019).

2.2.2.3. Otite Média

O pneumococo é o principal agente etiológico da otite média em crianças e pode ser isolado em 30–40% das culturas. Essa doença caracteriza-se pela presença de dor de ouvido, febre, congestão nasal, sensação de plenitude no ouvido e audição abafada após ascensão da bactéria da nasofaringe para a trompa de Eustáquio e ouvido médio. Essa infecção pode ser precedida por uma infecção viral prévia ou pode precipitá-la (LOUGHRAN; ORIHUELA; TUOMANEN, 2019).

2.3. RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Após a descoberta da penicilina, seu uso foi amplamente difundido para tratar diversas infecções bacterianas, incluindo aquelas causadas pelo pneumococo. Entretanto, nas décadas seguintes, cepas resistentes foram isoladas em diversos pacientes, incluindo aqueles sem contato prévio com os beta-lactâmicos. Diante do cenário de uso indiscriminado de medicamentos, emergiram cepas resistentes às penicilinas, cuja taxa pode variar de 1 a 40% dos isolados, sendo ainda hoje um problema de saúde pública em todo o mundo (DEWÉ; D'AETH; CROUCHER, 2019).

O mecanismo de resistência às penicilinas resulta de modificações genéticas na estrutura das proteínas de ligação à penicilina (PBPs) que reduzem a sua afinidade com o

anel beta-lactâmico, evitando assim, que a medicação interfira na síntese de peptidoglicano da parede celular (CHERAZARD et al., 2017).

Devido a não responsividade dessa classe às infecções, os macrolídeos foram instituídos no tratamento de doenças pneumocócicas, principalmente as respiratórias. Os macrolídeos são definidos como uma estrutura macrocíclica complexa com anel de lactona. O mecanismo de ação se dá através de sua ligação com a subunidade ribossômica 50s, que culmina no bloqueio da síntese proteica pela interrupção na leitura do RNAm. Entretanto, o uso generalizado desta classe propiciou a seleção de cepas resistentes. Este panorama apresenta um status geograficamente variável tendo percentis de resistência pneumocócica que variam de 10 a 90% dos isolados. Essa resistência se dá através do gene *erm* (B) que codifica a N-metiltransferase, responsável pela metilação do rRNA 23S que inibe a ligação do antibiótico. Outro mecanismo se dá pela produção de bombas de efluxo macrolídicas pelo gene *mef* e *mel* (SCHROEDER; STEPHENS, 2016).

2.4. TRATAMENTO

O tratamento das doenças pneumocócicas inicialmente é feito de forma empírica com drogas de amplo espectro, com o objetivo de cobrir os principais agentes infecciosos para cada caso. Após o resultado do antibiograma, a medicação pode ser modificada para direcionamento terapêutico (CDC, 2020). Dessa forma, nas infecções graves é recomendada a combinação de vancomicina com ceftriaxona empíricas até o resultado do antibiograma, seguidas de monoterapia com uma cefalosporina, fluoroquinolona ou vancomicina (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014).

2.5. VACINAS PNEUMOCÓCICAS E SEUS IMPACTOS

As vacinas antipneumocócicas disponíveis são baseadas em polissacarídeos capsulares livres ou conjugadas a uma ou mais proteínas carreadoras. As duas primeiras vacinas desenvolvidas eram compostas por 14 e 23 polissacarídeos capsulares, respectivamente. A Pneumo23 ou PPSV23 encontra-se ainda disponível nos dias atuais e é composta pelos polissacarídeos capsulares 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F e 33F. Esta vacina apresenta eficácia de mais de 80% na redução de doença pneumocócica invasiva em adultos jovens, entretanto apresenta baixa eficácia em crianças menores de dois anos, pois a resposta a antígenos

polissacarídicos, por ser T-independente, de curta duração, não induz memória imunológica (PLETZ et al., 2008). Atualmente, o CDC (2019) recomenda essa vacina para todos os adultos com idade ≥ 65 anos ou crianças ≥ 2 anos com condições médicas específicas que podem aumentar o risco de doença pneumocócica. Geralmente, apenas uma dose é necessária, mas uma segunda dose ou reforço com vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) podem ser recomendadas para pacientes de alto risco.

Neste contexto, o desenvolvimento de vacinas antipneumocócicas baseadas nas técnicas de conjugação trouxe outra perspectiva para o controle das infecções por *S.pneumoniae*. A primeira vacina conjugada para esse patógeno, a heptavalente (PCV7) foi introduzida nos Estados Unidos no ano 2000 e no Brasil em 2002. Ela contém 7 sorotipos capsulares: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, podendo ser administrada em crianças a partir de 2 meses de idade com predisposição à infecção por *S. pneumoniae*. Essa vacina se mostrou segura especialmente quando administrada em 4 doses no esquema de 2, 4, 6 meses de idade e reforço entre os 12 a 15 meses (KUPEK; VIEIRA, 2016). Estudos sobre o impacto da administração da PCV7 nos Estados Unidos apontou redução significativa de DPI nas crianças menores de cinco anos (76%), público alvo da campanha, bem como das crianças com idade superior e adultos não vacinados (45%), demonstrando assim uma potencial imunização de rebanho (PILISHVILI et al., 2010).

Outras formulações vacinais com mais sorotipos foram desenvolvidas, como a PCV10 e a PCV13. Na primeira apresentação foram adicionados os sorotipos 1, 5, 7F à PCV7. Já no PCV13, além de também conter os mesmos 7 sorotipos da PCV7, foram acrescentados o 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A. O que difere essas duas vacinas são as proteínas às quais estão conjugadas. Na PCV10, oito sorotipos estão conjugados à proteína D do *Haemophilus influenzae* tipo b, um com o toxoide tetânico e outro com toxoide diftérico. Já na PCV13, todos os seus sorotipos são conjugados à proteína CRM197 (BRASIL, 2010, SBIM, 2020). Em 2010, o Brasil se tornou pioneiro na introdução da PCV10 no calendário vacinal infantil de todo o país, substituindo assim, a PCV7. O esquema consiste em 3 doses primárias aos 2, 4, 6 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 –18 meses (BRANDILEONE et al., 2016). A PCV13 pode ser encontrada nos Centros de Referências para Imunobiológicos Especiais (CRIE) e serviços privados de vacinação (SBIM, 2020).

Um estudo realizado no Brasil avaliou a efetividade da vacina PCV10 em cinco cidades brasileiras a partir dos dados do Sistema Nacional de Informações sobre Hospitalização de Crianças. Foram reportados declínios significativos nas internações causadas por pneumonia e outras causas não respiratórias pediátricas em três das cinco

capitais avaliadas, sendo identificadas em: Belo Horizonte, Curitiba e Recife (28,7; 23,3% e 27,4% respectivamente; $p < 0,001$). Nas capitais São Paulo e Porto Alegre, houve uma menor cobertura vacinal comparada às outras três cidades e embora tenham sido identificadas reduções de 1,8% e 2,3%, respectivamente, nas taxas de internação, de modo geral foram evidenciadas reduções nas taxas globais de hospitalizações de crianças por pneumonia após 1 ano de implementação vacinal (AFONSO et al., 2013).

Ainda que as vacinas tenham se mostrado positivas quanto à redução da colonização e mortalidade, o advento da vacinação propiciou modificação epidemiológica das cepas virulentas, aumentando os sorotipos não vacinais, como 6C, 10F, 11A, 17F, 19A e 33C (BEREZIN et al., 2019). No Brasil, o estudo de Brandileone et al. (2018) revelou grande aumento da cepa 6C em ≥ 18 anos de idade associado-se a alta mortalidade em doença não meningéas, aumento da 6C em crianças e pacientes ≥ 18 anos e aumento da 19A como primeira causa de meningite e segunda causa de doença não meningéa. Essa mudança epidemiológica reforça a necessidade de constante monitorização da eficácia das vacinas, bem como, das opções terapêuticas.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Streptococcus pneumoniae é um importante patógeno que afeta indivíduos de todas as idades, especialmente crianças e idosos. As doenças pneumocócicas invasivas ocorrem em todo o mundo e em muitos países é responsável por elevada morbimortalidade. Ainda que o acesso às vacinas pneumocócicas polissacarídicas e conjugadas tenha sido ampliado, destacamos a importância do monitoramento do status da colonização da nasofaringe, pois esta precede o desenvolvimento de infecções e as crianças são o principal reservatório deste patógeno na comunidade. Além da epidemiologia dos casos, ressalta-se a necessidade do monitoramento da distribuição de sorotipos circulantes, bem como do perfil de resistência antimicrobiana no ambiente nosocomial e na comunidade. Esta é atualmente uma das maiores preocupações em saúde pública, uma vez que antimicrobianos muito usados estão se tornando ineficazes, restringindo as opções terapêuticas. O enfrentamento dessa problemática requer uma ação articulada entre os profissionais de saúde, segmentos do governo e sociedade.

4. REFERÊNCIAS

ABDULLAHI, O.; KARANI, A.; TIGOI, C. C.; MUGO, D.; KUNGU, S.; WANJIRU, E. et al. The prevalence and risk factors for pneumococcal colonization of the nasopharynx among children in Kilifi District, Kenya. **PLoS One**, v. 7, n. 2, 2012.

AFONSO, E. T.; MINAMISAVA, R.; BIERRENBACH, AL.; ESCALANTE, J. J. C.; ALENCAR, A. P.; DOMINGUES, C. M.; et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 19, n. 4, p. 589–597, 2013.

AUSTRIAN, R. **Life With the Pneumococcus**. University of Pennsylvania Press, 1985.

BEREZIN, E. N.; JAROVSKY, D.; CARDOSO, M. R. A.; MANTESE, O. C. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. **Vaccine**, v. 38, n. 7, p. 1740-1745, 2020.

BOGAERT, D.; BELKUM, A.; SLUIJTER, M.; LUIJENDIJK, A.; GROOT, R.; RUMKE, H. C. et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. **Lancet**, v. 363, n. 9424, p. 1871-1872, 2004.

BRAIDO, F.; BELLOTTI, M.; DE MARIA, A.; CAZZOLA, M.; CANONICA, GW. The role of Pneumococcal vaccine. **Pulm Pharmacol Ther**, v. 21, n. 4, 2008.

BRANDILEONE, M. C.; ALMEIDA, S. C. G.; MINAMISAVA, R.; ANDRADE, A. L. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. **Vaccine**, v. 36, n. 19, p. 2559-2566, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. **Informe técnico da vacina pneumocócica 10-valente conjugada**. Brasília - DF, 2010.

BRUEGGEMANN, A. B.; PETO, T. E. A.; CROOK, D. W.; BUTLER, J. C.; KRISTINSSON, K. G.; SPRATT, B. G. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. **J Infect Dis**, v. 190, n. 7, p. 1203-11, 2004.

CDC, 2019. **Centers for Disease Control and Prevention**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/ppv.html>>. Acesso em: 13/06/2021.

CDC, 2020. **Centers for Disease Control and Prevention**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/pneumococcal/global.html>>. Acesso em: 12/06/2021.

CHERAZARD, R.; EPSTEIN, M.; DOAN, T. L.; SALIM, T.; BHARTI, S.; SMITH, M. A. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. **Am J Ther**, v. 24, n. 3, p. e361-e369, 2017.

DEWÉ, T. C. M.; D'AETH, J. C. D.; CROUCHER, N. J. Genomic epidemiology of penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. **Microb Genom**, v. 5, n. 10, p. e000305, 2019.

DONKOR, E.S. Understanding the pneumococcus: transmission and evolution. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 3, p. e7, 2013.

GARCIA, S.; LEVINE, O. S.; CHERIAN, T.; GABASTOU, J. M.; ANDRUS, J. Pneumococcal disease and vaccination in the Americas: an agenda for accelerated vaccine introduction. **Rev Panam Salud Publica**, v. 19, n. 5, p. 340-348, 2006.

GENO, K. A.; GILBERT, G. L.; SONG, J. Y.; SKOVSTED, I. C.; KLUGMAN, K. P.; JONES, C. et al. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. **Clin Microbiol**, v. 28, n. 3, p. 871-899, 2015.

GÓMEZ-MEJIA, A.; GAMÉZ, G.; HAMMERSCHMIDT, S. Streptococcus pneumoniae two-component regulatory systems: The interplay of the pneumococcus with its environment. **Int J Med Microbiol**, v. 308, n. 6, p. 722-737, 2017.

HARE, K.M.; SINGLETON, R. J.; GRIMWOOD, K.; VALERY, P. C.; CHENG, A. C.; MORRIS, P. S.; et al. Longitudinal Nasopharyngeal Carriage and Antibiotic Resistance of Respiratory Bacteria in Indigenous Australian and Alaska Native Children with Bronchiectasis. **PLoS One**, v. 8, n. 8, p. e70478, 2013.

HUSSAIN, M.; MELEGARO, A.; PEBODY, R. G.; GEORGE, R.; EDMUNDS, W. J.; TALUKDAR, R.; et al. **Epidemiol Infect**, v. 133, n. 5, p. 891–898, 2005.

KADIOGLU, A.; WEISER, J. N.; PATON, J. C.; ANDREW, P. W. The role of Streptococcus pneumoniae virulence factors in host respiratory colonization and disease. **Nat Rev Microbiol**, v. 6, n. 4, p. 288-301, 2008.

KOHLER, S.; Voß, F.; GÓMEZ-MEJIA, A.; BROWN, J. S.; HAMMERSCHMIDT, S. Pneumococcal lipoproteins involved in bacterial fitness, virulence, and immune evasion. **FEBS Letters**, v. 590, n. 21, p. 3820–3839, 2016.

KUPEK, E.; VIEIRA, I. L. V. O impacto da vacina pneumocócica PCV10 na redução da mortalidade por pneumonia em crianças menores de um ano em Santa Catarina, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 32, n. 3, p. e00131414, 2016.

LAVAL, C. B.; ANDRADE, A. L. S. S.; PIMENTA, F. C.; ANDRADE, J. G.; OLIVEIRA, R. M.; SILVA, S. A.; et al. Serotypes of carriage and invasive isolates of Streptococcus pneumoniae in Brazilian children in the era of pneumococcal vaccines. **CMI**, v. 12, n. 2, p. 50–55, 2006.

LOUGHRAN, A.J.; ORIHUELA, C. J.; TUOMANEM, E. L. *Streptococcus pneumoniae*: Invasion and Inflammation. **Microbiol Spectr**, v. 7, n. 2, p. 1-31, 2019.

MICHELIN, L. WEBER, F. M.; SCOLARI, B. W.; MENEZES, B. K. GULLO, M. C. Mortalidade e custos da pneumonia pneumocócica em adultos: um estudo transversal. **J Bras Pneumol**, v. 45, n. 6, p. 1-7, 2019.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**. 7^a ed, Elsevier, 2014.

NEVES, F. P. G.; PINTO, T. C. A.; CORREA, M. A.; BARRETO, R. A.; MOREIRA, L. S. G.; RODRIGUES, H. G.; et al. Nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae among children from Brazil before the introduction of the 10-valent conjugate vaccine. **BMC Infect. Dis**, v. 13, v. 313, p. 1-7, 2013.

PATON, J.C.; TRAPPETTI, C. Streptococcus pneumoniae Capsular Polysaccharide. **Microbiol Spectrum**, v. 7, n. 2, 2018.

PILISHVILI, T.; LEXAU, C.; FARLEY, M. M.; HADLER, J.; HARRISON, L. H.; BENNETT, N. M.; et al. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. **J Infect D**, v. 201, n. 1, p. 32-41, 2010.

PLETZ, M. W.; MAUS, U.; KRUG, N.; WELTE, T.; LODE, H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. **Int J Antimicrob Agents**, v. 32, n. 3, p. 199-206, 2008.

REIS, J. N.; PALMA, T.; RIBEIRO, G. S.; PINHEIRO, R. M.; RIBEIRO, C. T.; CORDEIRO, S. M. et al. Transmission of *Streptococcus pneumoniae* in an Urban Slum Community. **J Infect**, v. 57, n. 3, p. 204–213, 2008.

REY, L. C.; WOLF, B.; MOREIRA, J. L. B.; MILATOVIC, D.; VERHOEF, J.; FARHAT, C. K. Antimicrobial susceptibility and serotypes of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in children with pneumonia and in children attending day-care centres in Fortaleza, Brazil. **Int J Antimicrob**, v. 20, n. 2, p. 86-92, 2002.

SBIM, 2020. **Sociedade Brasileira de Imunização**. Disponível em: <<https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacinas-pneumococicas-conjugadas>>. Acesso em: 12/06/2021.

SCHROEDER, M. R.; STEPHENS, D. S. Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 6, p. e98, 2016.

SUBRAMANIAN, K.; HENRIQUES-NORMARK, B.; NORMARK, S. Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: From nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. **Cell Microbiol**, v. 21, n. 11, 2019.

TIGOI, C. C.; GATAKAA, H.; KARANI, A.; MUGO, D.; KUNGU, S.; Stella Kungu, WANJIRU, E. et al. Rates of acquisition of pneumococcal colonization and transmission, by probabilities serotype, among newborn infants in Kilifi District, Kenya. **Clin Infect Dis**, v. 55, n. 2, p. 180-188, 2012.

VOLLMER, W.; MASSIDDA, O.; TOMASZ, A. The Cell Wall of *Streptococcus pneumoniae*. **Microbiol Spectr**, v. 7, n. 3, p. 1-25, 2019.

WENGER, J. D.; ZULZ, T.; BRUDEN, D.; SINGLETON, R.; BRUCE, M. G.; BULKOW, L. et al. Invasive pneumococcal disease in Alaskan children: impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine and the role of water supply. **Pediatr Infect Dis J**, v. 29, n.3, p. 251-256, 2010.

HANSENÍASE: INFORMAÇÕES COMO PROFILAXIA – A RELEVÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE E CORRETO

Dilvani Oliveira Santos^{1,2}

1. Programa de Pós-graduação em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas (PPGMPA) / Instituto Biomédico, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, Brasil;
2. Programa de Pós-graduação em Ciência e Biotecnologia (PPBI) / Instituto de Biologia; Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

RESUMO

A hanseníase é uma patologia cujo agente etiológico é o *M. leprae* e / ou *M. lepromatosis*. Com o diagnóstico precoce, o paciente pode se beneficiar de uma melhor perspectiva de tratamento e cura. Isso evita diversos danos e deficiências físicas. Além disso, ações coordenadas de saúde contribuem para o controle e erradicação dessa patologia milenar. A educação pode reduzir seu estigma, evitando danos à vida privada e profissional dos pacientes com hanseníase e de suas famílias.

Palavras-chave: *Mycobacterium leprae*, Hanseníase e Diagnóstico.

ABSTRACT

Leprosy is a pathology whose etiologic agent is *M. leprae* and/or *M. lepromatosis*. With an early diagnosis, the patient may benefit of a better prospect of treatment and cure. This prevents several damages and physical disabilities. In addition, coordinated health measures contributes to the control and eradication of this millenary pathology. Education may reduce its stigma, preventing harms to private and professional lives of leprosy patients and their families.

Keywords: *Mycobacterium leprae*, Leprosy and Diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

Hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, de evolução lenta, que se manifesta principalmente através de sinais e sintomas dermatoneurológicos: lesões na pele e nos nervos periféricos, principalmente nos olhos, mãos e pés, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium leprae* (SCOLLARD et al. 2006; SANTOS, et al. 2007) e eventualmente, o *M. lepromatosis* (HAN et al. 2008). o homem é reconhecido como única fonte de infecção

(reservatório), embora tenham sido identificados animais naturalmente infectados, tais como chimpanzés, macacos e esquilos vermelhos (MEYERS et al. 1985, VALVERDE et al. 1998; TRUMAN, 2005; SCOLLARD et al., 2006; SUZUKI et al. 2011 and AVANZI et al. 2016). *M. leprae* também está presente em cerca de 15% dos tatus selvagens do sul dos Estados Unidos. Tatus desenvolvem infecção multibacilar e são o único reservatório ambiental verificado de *M. leprae* (WOROBEK, 2009). Mais recentemente, HOCKINGS et al. (2021) relataram lesões hansenianas em duas populações selvagens de chimpanzés ocidentais (*P. troglodytes verus*) no Parque Nacional de Cantanhez (CNP), Guiné-Bissau e no Parque Nacional de Tai (TNP) na Costa do Marfim. Esses autores observaram que tal como acontece com os humanos, os casos paucibacilares em chimpanzés podem estar presentes, mas podem facilmente passar despercebidos. No entanto, todos os chimpanzés sintomáticos apresentaram perda de cabelo e hipopigmentação da pele facial, bem como placas e nódulos que cobriam diferentes áreas do corpo (membros, tronco e genitais), desfiguração facial e mãos ulceradas e deformadas (mão em garra) bem como lesões nos pés, consistentes com a forma multibacilar da doença em humanos (HOCKINGS et al. (2021).

O contágio se faz através de uma pessoa doente, portadora do bacilo de Hansen, não tratada, que o elimina para o meio exterior, contagiando pessoas susceptíveis UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases & World Health Organization (2007); WHO, 2015). Dados mais atualizados fornecidos pela OMS também relatam que, em 2019 (WHO 2019), um total de 202.185 novos casos de hanseníase foram detectados globalmente. Brasil, Índia e Indonésia estão no topo desta lista com mais de 10.000 casos cada, enquanto outros 13 países - Bangladesh, República Democrática do Congo, Etiópia, Madagascar, Moçambique, Mianmar, Nepal, Nigéria, Filipinas, Somália, Sudão do Norte, Sri Lanka e República Unida da Tanzânia - relataram 1.000 a 10.000 casos cada (WHO 2020). Em suma, a hanseníase é uma doença milenar e deformante causada pelo *M. leprae*, que necessita de vigilância contínua, principalmente quando se trata de detecção e tratamento de casos não diagnosticados. Apesar de todo o empenho em sua erradicação, o Brasil continua sendo o segundo país em número de casos no mundo. Aproximadamente, 90% dos casos conhecidos nas Américas e 94% dos casos novos diagnosticados são notificados pelo Brasil (WHO, 2020). A incidência da Hanseníase, assim como Tuberculose, Malária, Doença de Chagas e Leishmaniose, tornou-se um parâmetro para diferenciar as condições sociais entre os países. No entanto, o comportamento de diversas endemias no Brasil e em outros países não pode ser totalmente explicado pelos estágios de desenvolvimento econômico, o que fez com que o

papel dos fatores genéticos ganhasse destaque nas pesquisas científicas junto com a distribuição da doença em aglomerados, famílias ou comunidades com um perfil genético comum. No entanto, agora se sabe que, apesar dos avanços no tratamento e perspectivas para pacientes com hanseníase, desde a introdução da MDT há três décadas, a incidência global da hanseníase permanece alta em países como Índia e Brasil (WHO, 2020).

Hanseníase é causada pelo *M. leprae*, ou bacilo de Hansen, que é um agente intracelular obrigatório, com afinidade por células cutâneas e por células dos nervos periféricos, que se instala no organismo do indivíduo infectado, podendo se multiplicar. A micobactéria infecta macrófagos, células dendríticas, queratinócitos e as células de Schwann que formam a mielina dos nervos periféricos. A destruição da mielina leva à disfunção dos nervos (SANTOS et al., 2001; SCOLLARD et al., 2006; SANTOS e al., 2007; LYRIO et al., 2015).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico-epidemiológico e laboratorial. No entanto, em uma região do país em que a hanseníase é endêmica, quando não se dispõe de recursos laboratoriais, o diagnóstico é clínico (pelos sintomas) (SCOLLARD et al., 2006; LASTÓRIA; ABREU, 2014; WHO, 2018).

Lastória e Abreu (2014), mencionam que nenhum teste de laboratório, sozinho, é considerado suficiente para diagnosticar a hanseníase. É preciso dados clínicos, complementados por técnicas semiológicas, como avaliação da pele sensibilidade e teste de histamina ou pilocarpina para concluir o diagnóstico. Esses mesmos autores alertam para o fato de que em casos duvidosos, a reação intradérmica de Mitsuda, o esfregaço e a histopatologia muitas vezes tornam possível confirmar o diagnóstico de Hanseníase bem como classificar a sua forma clínica. Porém, em casos de suspeita de comprometimento neural periférico. Lastória e Abreu (2014) sugerem a eletroneuromiografia e exames de imagem tais como radiografia simples, cintilografia, ultrassom, tomografia computadorizada e ressonância magnética.

Além disso, de grande importância nos casos de neurite e Hanseníase neural primária, a biópsia do nervo também pode ser útil. A avaliação da correlação clínica e laboratorial entre esses exames de imagem e exames de sangue é essencial para detectar a presença de alterações sistêmicas nos episódios reacionais e na doença avançada (LASTÓRIA; ABREU, 2014). Esses autores também mencionam novas formas de diagnóstico para casos específicos ou para fins de pesquisa, incluindo testes sorológicos com o antígeno glicolípido fenólico 1 (PGL-1) e antígenos proteicos; imuno-histoquímica usando anticorpos contra o bacilo Calmette Guerin (BCG), proteína PGL-1 e S-100 e, por último, PCR com vários primers visando diferentes alvos genômicos de *M. leprae* (SANTOS et al., 1997; PONTES et al., 2008; BANG et al., 2009).

Lastória e Abreu (2014) também mencionam a relevância da pesquisa para identificar marcadores moleculares específicos para *M. leprae* para desenvolvimento de testes laboratoriais com sensibilidade com objetivo de diagnosticar casos assintomáticos da hanseníase ou com poucos sintomas, assim como para prever progressão da doença entre os indivíduos expostos. Ainda nesse contexto, o diagnóstico precoce e o tratamento imediato e adequado são de extrema importância para controle da transmissão da hanseníase (WHO, 2018; SENGUPTA, 2019).

Abaixo, descreveremos brevemente, dois métodos clássicos e principais que são bastante eficazes no diagnóstico da Hanseníase: (i) o teste de Mitsuda e (ii) índice baciloscópio (IB).

(i) O Teste de Mitsuda é uma reação de hipersensibilidade retardada cutânea em resposta à inoculação de 0,1 mL de lepromina (*M. leprae* morto pelo calor). O resultado do teste é analisado de 28 a 30 dias após a inoculação, e são considerados negativos os que possuírem menos de 3 mm de reação, e positivos mais de 3 mm (SCOLLARD et al. 2006). Se o teste de Mitsuda resulta positivo, significa que houve a formação de um granuloma nodular, composto por células epitelióides e células gigantes multinucleadas, associadas também a um infiltrado linfocítico. Ele geralmente é positivo em pacientes com a forma clínica tuberculóide (TT). No entanto, os pacientes LL têm resultado negativo para esse teste (SCOLLARD et al., 2006).

(ii) O índice baciloscópio (IB) ou carga bacilar é outro teste que contribui para o diagnóstico da Hanseníase. É um exame de baixo custo e fácil execução, mas ainda assim precisa de pessoas treinadas para sua execução. É feito um raspado de tecido dérmico da lesão suspeita, lóbulos das orelhas direita e esquerda e nos cotovelos direito e esquerdo, e estes são levados para análise. A amostra é corada pelo método de Ziehl-Neelsen (Figura 1) e permite avaliar o índice morfológico (IM) e o índice bacteriano (IB). IM determina se o bacilo é viável ou não e é representado pela porcentagem de bacilos intactos em relação ao número total

de bacilos analisados na observação. Bacilos intactos (viáveis) são completamente corados em vermelho e são geralmente observados em pacientes antes do tratamento ou em casos de doença recidivante. No entanto, bacilos fragmentados que mostram pequenas lacunas, devido à interrupção na síntese de seus componentes, também podem ser computados. Bacilos granulares mostrando grande lacunas com manchas vermelhas também podem ser observados. Esses dois últimos tipos de bacilos compreendem microrganismos não viáveis ou mortos e são observados em pacientes em tratamento. A leitura feita através do Índice Baciloscópico, pode variar de 0 a 6. Os pacientes paucibacilares (forma tuberculóide) assim como os pacientes com forma indeterminada da Hanseníase, geralmente têm resultado negativo nesse teste. Já os multibacilares (forma lepromatosa) têm resultado positivo. No entanto, o IB nos pacientes borderline pode variar (SCOLLARD et al., 2006; LASTÓRIA; ABREU 2014; WHO, 2018).

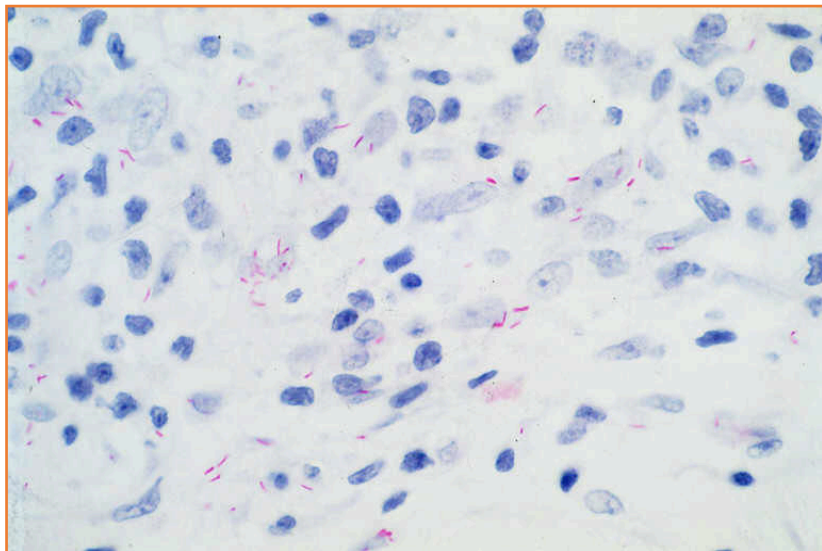


Figura 1. *M. leprae* em vermelho (pink) e células humanas em azul corados pela técnica de Ziehl-Neelsen.

Diagnóstico clínico: Hanseníase é uma doença de evolução lenta, que se manifesta principalmente através de sinais e sintomas dermatoneurológicos: lesões na pele e nos nervos periféricos, principalmente nos olhos, mãos e pés e o diagnóstico clínico pode ser realizado de acordo com os critérios de Ridley e Jopling (1966) como ilustrado na figura 2.

	PAUCIBACILAR		MULTIBACILAR
CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA	Uma única lesão (Forma indeterminada?)	Forma tuberculóide	Forma lepromatosa
Hanseníase			
Lesões de pele (incluindo máculas, pápulas e nodulares)	1 Lesão	2 a 5 Lesões assimetricamente /distribuidas Perda de sensação	Mais que 5 lesões distribuidas/ mais simetricamente Perda de sensação
Lesões de nervos (resultante na perda de sensação ou fraqueza muscular)	Nenhum, envolvimento dos nervos	Somente um nervo espessado	Vários nervos espessados

Figura 2. Classificação clínica simplificada da Hanseníase de acordo com as lesões cutâneas apresentadas: Forma paucibacilar (Tuberculóide) e forma multibacilar (Lepromatosa).

2.2. PROFILAXIA

A prevenção consiste no diagnóstico precoce. Confirmado o diagnóstico do paciente, seus comunicantes familiares e/ou de trabalho deverão ser examinados, através de exame dermato-neurológico e avaliados quanto a administração de doses de BCG intradérmica (BCG-ID). Quando a avaliação é positiva é feita a aplicação de 2 doses de BCG-ID com intervalo de 6 meses (SCOLLARD et al., 2006; LASTÓRIA; ABREU, 2014).

2.3. TRATAMENTO

O tratamento deve ser introduzido o mais rápido possível, para prevenção de incapacidades, controle da endemia e evitar o contágio, pois tão logo o paciente comece o tratamento, ele deixa de ser fonte de contágio (WHO (2015)).

Sendo assim, o tratamento da hanseníase, de acordo com as normas da Organização Mundial da Saúde, é feito da seguinte forma:

- (i) Dapsona, clofazimina e rifampicina por seis meses para os pacientes paucibacilares (forma tuberculóide).
- (ii) Dapsona, clofazimina e rifampicina por 12 meses, para os multibacilares (pacientes lepromatosos) tendo sido eficazes e bem tolerados pelos pacientes.

2.4. BREVE REVISÃO SOBRE A INTERESSANTE DESCOBERTA DO *Mycobacterium leprae*

Considerada erradicada do continente europeu desde o final do século XVII, a Hanseníase voltou a ser registrada como endemia no início do século XIX (HANSEN, 1909 Apud BECHLER, 2012). E, esse fato coincidiu com o surgimento do avanço acadêmico-científico voltado para o estudo da Hanseníase em diversos países europeus, na década de 1850. Esse período da história humana foi marcado pelo progresso veloz de várias ciências, em especial as da área da Saúde.

Como revisado por Bechler (2012), estudos científicos sobre células e tecidos, por exemplo, que se desenvolviam desde o final do século XVIII, receberam grande impulso em meados do século XIX, graças às descobertas de novas técnicas de coloração de células, desenvolvidas nesse período que, conseqüentemente, possibilitaram a observação microscópica de vários microorganismos até então desconhecidos.

No concernente à causa etiológica da Hanseníase, na Noruega (país que descobriu o bacilo causador da Hanseníase), as dificuldades eram imediatamente refletidas nas medidas práticas adotadas no país no combate à Hanseníase (BECHLER 2012). Nesse mesmo período, Daniel Danielsen assumiu, em Bergen, o posto de médico-pesquisador no St. Jørgens Hospital, antigo leprosário medieval, transformado na década de 1830 em centro de estudos da Hanseníase. Seu trabalho iniciou uma nova era no combate à Hanseníase, pela primeira vez compreendida como um problema de saúde pública por uma nação (STERNERSEN, 2003 Apud BECHLER, 2009).

Dessa forma, o governo norueguês convidou o médico alemão Rudolf Virchow (1821-1902) para uma visita a Bergen (YOSHIE, 1973 Apud BECHLER, 2009).

No entanto, após ter passado um tempo na Noruega e retornar a seu país, Virchow também começou a se interessar por Hanseníase. E, menos de um ano depois, Virchow publicou na revista que levava seu nome, a primeira das quatro partes da obra que é reconhecida até hoje como um clássico da história da Hanseníase na Alemanha: Zur Geschichte des Aussatzes, besonders in Deutschland (Sobre a história da lepra, especialmente na Alemanha), que muito contribuiu, para despertar novamente o interesse da ciência alemã e européia pela doença (VIRCHOW, 1860; 1861; 1862 Apud BECHLER, 2012).

Tempos depois, Virchow descreveu a histopatologia da Hanseníase - forma lepromatosa, identificando o granuloma lepromatoso. Essa forma da doença passou a ser

chamada de “virchowiana”, em sua homenagem, nomenclatura que permanece válida ainda nos dias atuais (CABRAL, 2006). No entanto, somente ao final do ano de 1860, o nome de Armauer Hansen começou a aparecer na história da Hanseníase (BECHLER, 2012). Mais precisamente, em 1868, Danielsen admitiu Gerhard Henrik Armauer Hansen, um estudante de medicina da Universidade de Christiania, como seu assistente no hospital de Lungegaard (HANSEN, 1909; LARSEN, 1973 Apud BECHLER, 2009). E, logo, se iniciou uma relação pessoal e científica bastante próxima entre eles. Hansen pediu a seu chefe para viajar pelo país para coordenar o cadastramento de doentes, o que já vinha sendo feito desde o final da década de 1850 (LARSEN, 1973 Apud BECHLER, 2009).

De acordo com Bechler (2009), muitos acontecimentos pessoais na vida de Hansen o levaram à Viena, no início de 1871 e lá, ele conheceu uma série de personalidades artísticas e científicas, e foi apresentado a conceitos filosóficos, narrados em sua autobiografia. Em Viena, Hansen teria tido contato com um livro revolucionário, de Charles Darwin, que transformaria para sempre a sua existência. Refletindo sobre as teorias de Darwin, Hansen transformou-se em um cientista de grande senso crítico às especulações sobre as causas hereditárias da Hanseníase (BECHLER, 2012).

Retornando a Bergen no final de 1871, Hansen observou pequenos corpúsculos em forma de bastonete que denominou *Bacillus leprae* nas células provenientes de tubérculos cutâneos, suspeitando que fossem a causa específica da doença, em razão de sua presença constante nas lesões examinadas. Em 1874, ele relatou à Sociedade Médica de Cristiânia sua descoberta, logo confirmada por Edwin Klebs (BECHLER, 2012). A seguir, Albert Neisser caracterizou o bacilo, de forma mais convincente, em 1879 (usando material fornecido por Hansen), graças ao emprego pioneiro de processos de coloração que se tornavam de importância vital para a observação dos microrganismos (BENCHIMOL, 2004).

Naquela época, o ácido ósmico já era utilizado como fixador e indicador de substâncias gordurosas. Essa substância não é um corante, mas um óxido instável, que é reduzido a dióxido de ósmio em presença de gorduras insaturadas e ácidos graxos e que são então visualizados como massas escuras. Dessa forma, Hansen (HANSEN, 1869 Apud BENCHIMOL, 2004), estudando cuidadosamente as células, que Virchow (VIRCHOW, 1864 Apud BENCHIMOL, 2004) denominara de "Leprazellen" e, que já tinham sido descritas por Danielsen (DANIELSEN, 1848 Apud BENCHIMOL, 2004) observou uns elementos pardos, que suspeitou mais tarde serem corpos bacilares que se coravam pelo ácido ósmico. As primeiras fotografias feitas por Hansen (de 1871 a 1873), publicadas por Hansen e Looft

(1895) Apud Benchimol (2004) e por Jeanselme (1934) Apud Benchimol (2004), fazem supor que o que foi identificado, inicialmente, foram massas gordurosas coradas.

Posteriormente, autores como Unna, Mantegazza e Joseph (KLINGMULLER, 1930 Apud SIQUEIRA, 1983), utilizaram o ácido ósmico em suas preparações. O abandono desta substância estava ligado ao seu difícil manuseio, toxicidade, custo elevado e, fundamentalmente, ao fato de corar apenas gorduras (apenas a título de curiosidade, essa substância é usada, com êxito, na forma de tetróxido de ósmio (OsO_4), como pós-fixador no processamento de amostras para serem observadas em Microscopia eletrônica de transmissão. No entanto, o tetróxido de ósmio é altamente tóxico e pode causar congestão nos pulmões, danos a pele e olhos e deve ser manuseado somente por pessoas qualificadas. Sendo assim, a forma de cristal de violeta, violeta de metila ou violeta de etila, foi um dos primeiros corantes a serem utilizados (CORNIL, 1884 Apud SIQUEIRA, 1983) e foi considerado como "corante ideal" para o bacilo de Hansen. Este corante usado em métodos apropriados, foi adotado por Hansen em 1886 (WADE, 1962a Apud SIQUEIRA, 1983). Sendo assim, o que Hansen chamou de "corpos marrons" já havia sido descrito por Danielsen e Boeck, em 1848, com o mesmo nome (WADE 1962b Apud SIQUEIRA, 1983).

De qualquer forma, no artigo publicado em revista norueguesa, em 1874, Hansen dava um importante passo no desenvolvimento técnico dos conhecimentos sobre a etiologia da hanseníase (SIQUEIRA 1983).

De acordo com Loizaga (LOIZAGA, 1936 APUD SIQUEIRA 1983), o cientista Gram também aplicou seu método de coloração, na identificação do bacilo de Hansen, observando então um "envólucro" não corado e grânulos corados no seu interior, não havendo referência a Gram positividade ou Gram negatividade. Tempos depois, cientistas como Adolpho Lutz, Unna e Castro com seus próprios métodos, utilizaram o violeta para estudo dos grânulos, então conhecidos como "coccothrix" (UNNA, 1891; ADOLPHO LUTZ, 1946; CASTRO, 1947 Apud SIQUEIRA, 1983).

Tempos depois, outros métodos foram desenvolvidos baseados no método de Gram, para o estudo das granulações, que passaram a ser conhecidas como granulações de Lutz-Unna (CERQUEIRA, 1923; RODRIGUEZ, 1933; IBARS, 1949 Apud SIQUEIRA, 1983). Dessa forma, o método de Fontes (1909) (FONTES, 1909 Apud SIQUEIRA, 1983) - associação dos métodos de Ziehl e Gram - é indicado até os dias atuais como uma citoquímica para diagnóstico da Hanseníase em toda a extensão do mundo.

A Gram positividade do bacilo de Hansen vem sendo reafirmada como mais uma característica da espécie sem, no entanto, esclarecer se a coloração utilizada foi a descrita

originalmente por Gram, ou se foi uma de suas variações. Um outro corante, a violeta, embora assimilado pelo bacilo, não é considerado elemento de importância nos métodos de coloração específicos. Produzindo ótimas colorações, este corante foi inicialmente usado em óleo de anilina. Esta solução em óleo apresentava o inconveniente de ser altamente instável, daí não poder ser preparada com antecedência. O problema foi eliminado por Ziehl, com a adição de fenol (ou ácido fênico, ou ácido carbólico) à solução. Posteriormente, vários pesquisadores estudaram e deram novas justificativas para o uso do fenol, entre as quais aumentar a solubilidade da fucsina nos lipídeos da parede bacilar. Com o uso da fucsina e a introdução do álcool, o método passou a ser conhecido como Ziehl-Neelsen, segundo relatou Hallberg (L946) Apud Siqueira 1983. No entanto, vários pesquisadores ainda buscavam uma técnica de coloração que corasse especificamente o *M. leprae*.

Nesse contexto, Convit e Pinard (1972) registraram suas observações, demonstrando que, após um período de fixação de 2 horas e pré-tratamento com pirimidina, *M. leprae* perdia suas propriedades características de coloração com carbol-fucsina, enquanto, as micobactérias usadas como controle tais como *BCG*, *M. Smegmatis*, *M. Lepraemurium*, coravam normalmente. Esses autores sugeriram que os componentes moleculares do *M. leprae*, que se combinavam com os métodos habituais de coloração daquela época, estavam situados mais superficialmente. Uma outra hipótese desses mesmos autores era que a ligação química dos componentes se superfície do *M. leprae* com os corantes, seria mais fraca, quando comparado com o teste de coloração com outras espécies de micobactérias (CONVIT; PINARD, 1972).

Apesar das várias pesquisas acima mencionadas e referenciadas, com o decorrer do tempo, o método para corar *M. leprae* foi submetido a várias modificações com o objetivo de melhorar a visualização dos bacilos, porém a fucsina sempre persistiu como corante principal. Dessa forma, com umas poucas modificações, a técnica de Ziehl-Neelsen permanece até hoje como a mais indicada para coloração do *Mycobacterium leprae*, assim como outros bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), como por exemplo o da tuberculose (SIQUEIRA, 1983).

2.5. A PÓS-DESCOBERTA DO *M. Leprae* E A PREOCUPAÇÃO COM OS MECANISMOS DE TRANSMISSÃO DA HANSENÍASE

Uma vez descoberto um método específico e confiável para coloração do *M. leprae*, um outro problema permanecia: sobre o modo de transmissão da Hanseníase. Os médicos

e leigos usaram os modelos profiláticos adotados em duas regiões do mundo: o 'democrático', instituído na Noruega, num período de ascensão do nacionalismo e de grande interesse dos médicos pelo estudo do território, da população e de seu perfil epidemiológico; e o modelo segregacionista e colonialista, implementado no Havaí por administradores metropolitanos que nutriam repugnância pela lepra e forte preconceito contra os doentes nativos ou de origem asiática (BENCHIMOL, 2004).

Médicos recém-convertidos à bacteriologia em diversos países ou colônias tentaram, sem sucesso, replicar o bacilo de Hansen, *in vitro* e "in anima vili", de acordo com postulados por Koch no começo da década de 1880: isolamento do microrganismo em culturas puras, inoculação em animais experimentais e indução de uma doença cujos sintomas e lesões fossem comparáveis às da doença humana (BENCHIMOL, 2004).

A impossibilidade da reprodução da Hanseníase em animais diferentes do humano representava uma insegurança quanto a ligação do bacilo com a indução da Hanseníase. No entanto, no Primeiro Congresso Internacional de Lepra, realizado em Berlim, em outubro de 1897, foi aceito o *M. leprae* como agente etiológico da Hanseníase e a ideia de que a única maneira de evitar a transmissão da doença seria por meio de notificação obrigatória, vigilância e isolamento compulsório dos Hansenianos.

Com base, principalmente, em observações epidemiológicas apresentadas por médicos atuantes na Índia, nas Guianas e em outras possessões coloniais, o Congresso aprovou resoluções que afirmavam a relevância do contágio pessoa-pessoa, ao invés da causa hereditária da Hanseníase, embora essa teoria contasse ainda com numerosos adeptos, destacando-se entre eles Rudolf Virchow, Hans von Hebra e o médico turco Demétrius Zambaco Pacha (OBREGÓN, 2000 Apud BENCHIMOL, 2004).

A constatação da Hanseníase como uma doença de causa bacteriana fêz com que a doença fosse considerada crônica e incurável e reforçou a crença da necessidade da segregação dos Hansenianos. O Primeiro Congresso Americano sobre Hanseníase, realizado no Rio de Janeiro, em 1922, sob a presidência de Carlos Chagas, manteve essa tendência, abrindo, no entanto, espaço para uma terceira corrente, aquela liderada no Brasil por Adolpho Lutz, segundo a qual a Hanseníase era transmitida por mosquitos, de maneira análoga à febre amarela e à malária. Lutz foi um dos organizadores do evento que reuniu representantes de 13 países, e cujas conclusões enfatizaram a necessidade de se estimular as investigações científicas sobre a doença e a criação de cátedras especiais nas faculdades de medicina. Na época em que Adolpho Lutz se interessou pela Hanseníase, um dos principais centros de tratamento e estudo no país era o Hospital dos Lázaros, vinculado à

Irmandade do Santíssimo Sacramento da Candelária, no Rio de Janeiro (SMITH, 2003). Os relatórios do dr. João Pereira Lopes, médico do hospital no período que antecede o ingresso de Lutz nesse campo de investigação, Lopes mencionou várias hipóteses sobre as causas da Hanseníase, dentre elas a sífilítica, a alimentar e a climática, sem abrir mão da tendência eclética ou multicausal prevalecente entre os médicos que lidavam com a doença comumente chamada, também, de elefantíase-dos-gregos ou morféia. Supunha-se que o clima exercesse influência considerável sobre o aparecimento da Hanseníase.

Muitos privilegiavam o papel da alimentação, sem deixar de endossar, necessariamente, a crença, amplamente disseminada, de que era uma doença da mesma natureza da sífilis, provocada por um ‘vírus’ que atuava sobre o sangue. As teorias etiológicas concorrentes explicavam melhor os numerosos exemplos de imunidade observados “nas mais estreitas relações de intimidade”. Na falta de meios para combatê-la eficazmente, não havia outra saída senão “um empirismo mais ou menos racional”, e Azevedo Lima não deixou de experimentar grande número de medicamentos de efeitos e propriedades diferentes. A base de seu tratamento consistia em “levantar ou sustentar as forças orgânicas por meio de modificadores da nutrição, alimentação de boa qualidade ... exercício regular da função da pele etc” (SOUZA, 1946).

Diante do acima exposto, *Mycobacterium leprae* causa Hanseníase e os mecanismos de transmissão dessa patologia continuam desconhecidos até os dias atuais. Porém, em 2008, XIANG et al. relataram a descoberta de uma nova espécie de micobactéria que acometeu 2 pacientes que morreram de Hanseníase forma lepromatosa difusa (DLL). A micobactéria foi purificada de tecido de fígado de autópsia desses pacientes. Estes resultados e as características clinico-patológicas únicas da DLL levaram esses autores a propor um novo agente etiológico para Hanseníase, denominado - *Mycobacterium lepromatosis*. Esta espécie pode explicar algumas das variabilidades clínicas e geográficas da hanseníase e, além disso, essa descoberta pode ter implicações para a pesquisa e diagnóstico da hanseníase.

A Hanseníase causada pelo *Mycobacterium leprae*, acompanha os seres humanos há milênios (WITAS et al., 2015) e continua sendo um importante problema de saúde pública em muitos países em desenvolvimento. Na América Latina, especialmente na Venezuela, a hanseníase teve seu momento mais grave a partir de 1930. Mais especificamente em 1937, o lendário médico venezuelano Martin Vegas, pioneiro nos estudos da hanseníase, convidou o médico Jacinto Convit para visitar a residência Cabo Blanco, no Estado de Vargas, onde centenas de pacientes com hanseníase estavam hospedados. Naquela época, a doença

ainda era motivo de preconceito. Os hansenianos eram trancafiados pelas autoridades. Jacinto Convit (1913-2014) foi um médico venezuelano, pesquisador metuculoso e dermatologista do Hospital Vargas de Caracas (ALETEIA, 2019).

A doença manifesta um amplo espectro de formas clinico-patológicas, variando de hanseníase tuberculóide (TT) à formas "borderline" (formas clínicas instáveis da doença) e Hanseníase lepromatosa (LL). As lesões envolvem principalmente pele e nervos periféricos e, classificam os pacientes em paucibacilares (presença de poucos bacilos) ou multibacilares (presença de muitos bacilos). Uma vasta distribuição geográfica de hanseníase também é conhecida. Por exemplo, na Índia e na África, 90% dos casos são TT, enquanto no México, 90% dos casos são LL; no sudeste da Ásia, as duas formas são igualmente distribuídas (XIANG, 2008).

A Hanseníase forma lepromatosa (LL), a forma mais grave da doença, pode envolver a maior parte dos órgãos internos do corpo, além da pele, como o fígado, o baço e a medula óssea. A carga bacteriana nesses pacientes é maciça, causando mortalidade substancial quando não tratada. No entanto, uma forma difusa de LL (DLL), também conhecida como "Hanseníase difusa de Lúcio" ou "hanseníase com fenômeno Lúcio", é predominantemente observada em pacientes do oeste do México e países do Caribe. DLL, descrita inicialmente por Lucio e Alvarado em 1852 (LUCIO, 1852 APUD XIANG, 2008). Essa forma difusa de Hanseníase lepromatosa (DLL) é caracterizada clinicamente por infiltração cutânea, não nodular difusa e, patologicamente por invasão de micobactérias no endotélio juntamente com proliferação endotelial, oclusão vascular e / ou vasculite na derme e subcutâneo (LATAPI, 1948; VARGAS-OCAMPO, 2007 Apud XIANG, 2008).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, Hanseníase é uma patologia cujo agente etiológico é o *M. leprae* e eventualmente, o *M. lepromatosis*, tem cura e quanto mais precoce o diagnóstico for feito, melhor para o paciente acometido (evita vários danos e, principalmente, as incapacidades físicas) e, além disso, contribui para o controle e erradicação dessa patologia milenar que carrega um estigma que, ainda hoje, prejudica a vida privada e profissional de hansenianos e seus familiares.

4. REFERÊNCIAS

- ARENAS, M. “O amor cura, o ódio mata”, o conselho de um gênio da medicina. Disponível em: <<https://pt.aleteia.org/2019/02/20/o-amor-cura-o-odio-mata-o-conselho-de-um-genio-da-medicina/>>. Acesso em 29/09/2021.
- AVANZI, C. et al. Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. **Science**, v. 354, p.744–747, 2016.
- BANG, P.D.; SUZUKI, K.; PHUONG, L.E.T.; et al. Evaluation of polymerase chain reaction-based detection of *Mycobacterium leprae* for the diagnosis of leprosy. **J Dermatol**, v. 36, p 269-76, 2009.
- BECHLER, R. G. Hansen versus Neisser: controvérsias científicas na ‘descoberta’ do bacilo da lepra. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 19, n. 3, 2012.
- BECHLER, R. G. Muito mais do que isolamento em questão: ciência, poder e interesses em uma análise das duas primeiras Conferências Internacionais de Lepra-Berlim 1897 e Bergen 1909. **Temporalidades**, v. 1, n. 2, p. 175-201, 2009.
- BENCHIMOL, J. L.; SÁ, M. R. **Adolpho Lutz: Hanseníase**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2004.
- CABRAL, D. **A lepra e os novos referenciais da medicina brasileira no final do XIX. O laboratório bacteriológico do Hospital de Lázaros**. In: NASCIMENTO, D.; CARVALHO, D.; MARQUES, R. Uma história das doenças brasileiras. Rio de Janeiro: Mauad X, 2006
- CONVIT, J.; PINARD, M.E. A simple method for the differentiation of *Mycobacterium leprae* from other mycobacteria through routine staining technics. **Int J Lepr**, v. 40, p. 130-132, 1972.
- HAN, X.Y.; et al. A new Mycobacterium species causing diffuse lepromatous leprosy. **American journal of clinical pathology**, v. 130, n. 6, p. 856-864, 2008.
- HOCKINGS, K.J., MUBEMBA, B., AVANZI, C. et al. Leprosy in wild chimpanzees. *Nature, Ahead of print*, 2021.
- LASTÓRIA, J.C.; ABREU, M.. Leprosy: a review of laboratory and therapeutic aspects **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 3, p. 389-403, 2014.
- LYRIO, E.C.D.; CAMPOS, I.; CORREA, C.; et al. Interaction of *Mycobacterium leprae* with the H a C a T human keratinocyte cell line: new frontiers in the cellular immunology of leprosy. **Experimental dermatology**, v. 24, n. 7, p. 536-542, 2015.
- MACIEL, L. R. **Em proveito dos sãos, perde o lázaro a liberdade: uma história das políticas públicas de combate à lepra no Brasil (1941-1962)**. (Tese) Doutorado em História – Departamento de História, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2007.
- MACIEL, L. R. Souza Araújo. **História da lepra no Brasil, períodos colonial e monárquico (1500-1889)**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1946.
- MEYERS, W. M.; et al. Leprosy in a mangabey monkey–naturally acquired infection. *Int. J. Lepr. Mycobact. Other Mycobact Dis*, v. 53, p.1–14, 1985.

PONTES, A.R.B.; ALMEIDA, M.G.C.; XAVIER, M.B.; QUARESMA, J.A.S.; et al. Detecção do DNA de *Mycobacterium leprae* em secreção nasal. **Rev Bras Enferm**, v. 61, p. 734-737, 2008.

RIDLEY, D.S.; JOPLING, W.H. Classification of leprosy according to immunity. A fivegroup system. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 34, p. 255-73, 1966.

SANTOS, A.R.; NERY, J.C.; DUPPRE, N.C.; GALLO, M.E.; et al. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of leprosy. **J Med Microbiol**, v. 46 p.170-172, 1997.

SANTOS, D. O.; MIRANDA, A.; SUFFYS, P.; et al. Current understanding of the role of dendritic cells and their co-stimulatory molecules in generating efficient T cell responses in lepromatous leprosy. **Current Immunology Reviews**, v. 3, n. 1, p. 77-85, 2007.

SANTOS, D.O, HEUVERSWYN, H.V.; NERY, J.A.; et al. Expression of B7-1 co-stimulatory molecule in lepromatous leprosy and reactional episodes. **Clin Exp Dermatol**, v. 32, n. 1, p. 75-80, 2007.

SANTOS, D.O.; SANTOS, S.L.; ESQUENAZI, D.; et al. Evaluation of B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) costimulatory molecules and dendritic cells on the immune response in leprosy. **Japanese Journal of Leprosy**, v. 70, n. 1, p. 15-24, 2001.

SCOLLARD, D.M., ADAMS, L.B.; GILLIS, T.P.; et al. The continuing challenges of leprosy. **Clinical microbiology reviews**, v. 19, n. 2, p. 338-381, 2006.

SENGUPTA, U. Recent laboratory advances in diagnostics and monitoring response to treatment in leprosy. **Indian Dermatol Online J**, v. 10, p. 106-114, 2019.

SIQUEIRA, L. F.G.; et al. Tinctorial behavior of *Mycobacterium leprae*. A historical review. **Rev Saúde Públ**, v. 17, p. 297-315, 1983.

SMITH III, T. H. A monument to Lazarus: the leprosy hospital of Rio de Janeiro. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, v. 10, n. 1, p.143-60, 2003.

SUZUKI, K., TANIGAWA, K., KAWASHIMA, A., MIYAMURA, T. & ISHII, N. Chimpanzees used for medical research shed light on the pathoetiology of leprosy. **Future Microbiol**, v. 6, p. 1151–1157, 2011.

TRUMAN, R. Leprosy in wild armadillos. **Lepr. Ver**, v. 76, p.198–208, 2005.

UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases & World Health Organization. **Making a difference : 30 years of research and capacity building for tropical diseases**. World Health Organization, 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/iris/handle/10665/43689>>. Acesso em 29/09/2021.

VALVERDE, C. R., CANFIELD, D., TARARA, R., ESTEVES, M. I. & GORMUS, B. J. Spontaneous leprosy in a wild-caught cynomolgus macaque. **Int. J. Lepr. Mycobact. Other Mycobact. Dis**, v. 66, p. 140–148, 1998.

WHO. World Health Organization. **Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy**, World Health Organization, 2018.

WHO. World Health Organization. **Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases: third WHO report on neglected tropical diseases 2015**. World Health Organization, 2015.

WHO. World Health Organization. **Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas: Avanços para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas**, World Health Organization, 2012.

WHO. World Health Organisation. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world. **Wkly Epidemiol Rec**, v.94, n.(35/36), p.389-412, 2019.

WHO. **World Health Organization**. Disponível em <<https://www.who.int/news/item/08-09-2020-leprosy-countries-should-step-up-prevention-initiatives-to-stimulate-sluggish-decline-in-new-cases>>. Acesso em 2020.

WITAS, H.W.; et al. Molecular studies on ancient *M. tuberculosis* and *M leprae*: methods of pathogen and host DNA analysis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. v. 34, p. 1733–1749, 2015.

WOROBEC, S M. Treatment of leprosy/Hansen's disease in the early 21st centurydth. **Dermatologic Therapy**, v. 22, p. 518–537, 2009

YOSHIE, Y. Advances in the microbiology of *Mycobacterium leprae* in the past century. **International Journal of Leprosy**, v. 41, n. 3, p. 361-371, 1973.

ORGANIZADORES

Clarice Maia Carvalho



Possui graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Amazonas (2000), Mestrado em Biotecnologia pela Universidade de São Paulo (2005) e doutorado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Amazonas (2010). É docente da Universidade Federal do Acre (UFAC) e professor permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciência, Inovação e Tecnologia para a Amazônia. É coordenadora do Laboratório de Microbiologia da U FAC, onde desenvolve pesquisas principalmente do potencial biotecnológico de microrganismos da Amazônia.

Jader de Oliveira



Graduado em Ciências Biológicas (Bacharelado e Licenciatura Plena) pela Universidade de Araraquara UNIARA, possui o título de Mestre em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (2015). Doutor em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (2019). Apresenta experiência em taxonomia de grupos de Reduviidae (ênfase em Triatominae), curadoria de coleções entomológicas, levantamento (metodologias de coleta e processamento de amostras) e inventariamento da entomofauna e sistemática e evolução de Triatominae.

Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti



Possui graduação em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná - CEULJI/ULBRA (2007), Especialista em Didática e Metodologia do Ensino Superior, Mestrado em Genética e Toxicologia Aplicada pela Universidade Luterana do Brasil - ULBRA (2011) e Doutorado em Biologia Experimental pela Universidade Federal de Rondônia - UNIR (2015). É docente da Universidade Federal do Acre (UFAC) e professor permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde na Amazônia Ocidental (MECS) e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciência, Inovação e Tecnologia para Amazônia (PPGCITA). É coordenador do Laboratório de Medicina Tropical (LabMedt) da U FAC, onde desenvolve pesquisas principalmente na área da Relação Parasito-Hospedeiro.

Luís Marcelo Aranha Camargo



Possui graduação em Medicina - ABC Fundação (1985), Residência Médica pela Universidade Federal de São Paulo (1987), Mestrado em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (1993) e Doutorado em Ciências (Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro) pela Universidade de São Paulo (1999). É Docente da Universidade de São Paulo e do Centro Universitário São Lucas, Vice-Coordenador do INCT-EPIAmO/CNPq e responsável pelo Instituto de Ciências Biomédicas 5 da Universidade de São Paulo (ICB-5-USP), localizado no município de Monte Negro, Rondônia. Trabalha a mais de 25 anos com doenças negligenciadas da amazonia e atenção básica a saúde em comunidades isoladas.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Arboviroses: 30 e 32.

B

Bacilo: 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123 e 124.

Bactéria: 46, 47, 61, 62, 71, 72, 73, 74, 76, 101, 104, 106, 108 e 115.

Brasil: 14, 15, 21, 22, 30, 32, 33, 34, 36, 39, 46, 67, 68, 70, 75, 85, 86, 91, 92, 97, 105, 107, 110, 111, 116 e 124.

C

Carcinoma Espinocelular: 89, 95 e 99.

Cavidade Oral: 95 e 96.

COVID-19: 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 20, 21, 22, 23, 26, 27, 28 e 69.

Cutânea: 85, 86, 89, 90, 117 e 126.

D

Diagnóstico: 16, 22, 30, 33, 40, 41, 46, 47, 48, 49, 50, 56, 57, 58, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 85, 87, 89, 90, 91, 92, 95, 96, 97, 98, 99, 115, 116, 117, 118, 119, 123, 125 e 126.

E

ELISA: 40, 41, 43, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 69 e 98.

Epidemiologia: 61, 97, 101, 105, 106 e 111.

F

Família: 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 32, 34, 43 e 73.

Febre Q: 46, 47, 48, 49, 56, 57 e 58.

L

Lepra: 115, 121 e 124.

Leptospira: 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 70, 71, 72 e 73.

Leptospirose animal: 60 e 65.

Leptospirose humana: 60 e 64.

Lesões tegumentares: 85.

M

Malaria: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16.

Micose: 85, 86, 92, 95, 96, 97 e 98.

Microbiologia: 101.

Modelo Calgary: 20, 22 e 28.

P

Paracoccidioidomicose: 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 95 e 96.

S

SARS-CoV-2: 8, 9, 12, 14 e 15.

Sindemia COVID-19-malaria: 8.

Streptococcus pneumoniae: 101, 102, 103 e 111.

V

Vírus do Nilo Ocidental: 30 e 33.



DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283570