

**Stricto
ensu**
Editora

**ATUALIDADES EM MEDICINA
TROPICAL NO BRASIL:**

MICROBIOLOGIA

ISBN: 978-65-86283-08-2

Organizadores

Clarice Maia Carvalho

Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti

Jader de Oliveira

Luís Marcelo Aranha Camargo

2020

Clarice Maia Carvalho

Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti

Jader de Oliveira

Luís Marcelo Aranha Camargo

(Organizadores)

Atualidades em Medicina Tropical no Brasil: Microbiologia

Rio Branco, Acre

Stricto Sensu Editora

CNPJ: 32.249.055/001-26

Prefixo Editorial: 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. 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)

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. Msc. 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 no Brasil: microbiologia /
Clarice Maia Carvalho ... [et al.] (org.). – Rio Branco: Stricto
Sensu, 2020.

346 p. : il.

ISBN: 978-65-86283-08-2

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082

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

CDD 22. ed. 614.539181

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 especialidade da biologia que estuda os organismos microscópicos, incluindo procariontes e eucarionte uni e pluricelulares, como bactérias, fungos e vírus. Apesar de sua má reputação, os microrganismos são principalmente benéficos ou tem um efeito neutro sobre nossas vidas, mesmo que algumas das vezes possam afetar nossa saúde.

A Microbiologia tem interesse na distribuição natural de microrganismos, suas relações recíprocas e com outros seres vivos, seus efeitos benéficos e prejudiciais sobre o homem, outros animais e plantas, e as alterações físicas e químicas que provocam em seu meio ambiente.

É uma especialidade que estuda aspectos da ciência básica, quando realiza estudos morfológicos, fisiológicos, bioquímicos e moleculares, denominada assim de microbiologia molecular, e aplicada, quando estuda os processos industriais, controle de doenças, de pragas, produção de alimentos, dentre outras.

O livro “Atualidades em medicina tropical no Brasil: Microbiologia” traz ao leitor diversos temas da área, reunindo 1 editorial e mais 20 trabalhos científicos, na qual o leitor poderá conferir pontos principalmente da microbiologia médica, envolvendo estudos com bactérias, fungos e vírus, incluindo COVID-19, sobre diagnóstico, tratamento, relatos de caso e resistência microbiana, e microbiologia aplicada, com estudos sobre a utilização de microrganismos para fins tecnológicos.

Desejo a todos uma ótima leitura
Clarice Maia Carvalho

SUMÁRIO

EDITORIAL 12

CORONAVÍRUS: SARS-COV-2

Fátima Pessanha Fagundes (Universidade Federal do Acre)

Rita do Socorro Uchôa da Silva (Universidade Federal do Acre)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.ed

CAPÍTULO. 1..... 33

PROTEÍNAS SECRETADAS E SUA IMPORTÂNCIA NA PATOGÊNESE DE MICRORGANISMOS

Isabela Meneghelli (Universidade Federal de Minas Gerais)

Ana Clara Mendes (Universidade Federal de Minas Gerais)

Marina Ferreira Batista (Universidade Federal de Minas Gerais)

Carlos Alcides Nájera (Universidade Federal de Minas Gerais)

Diana Bahia (Universidade Federal de Minas Gerais)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.01

CAPÍTULO. 2..... 52

INFECÇÕES POR *Enterococcus* spp. RESISTENTES À VANCOMICINA

Adriana Hellen Nunes Cantanhede (Fundação Hospital das Clínicas Gaspar Vianna)

Tássia Farias da Silva Maia (Fundação Hospital das Clínicas Gaspar Vianna)

Andréa Cristina Beltrão Ferreira (Fundação Hospital das Clínicas Gaspar Vianna)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.02

CAPÍTULO. 3..... 64

DESAFIOS E AVANÇOS NOS DIAGNÓSTICOS SOROLÓGICO E MOLECULAR DA HANSENÍASE

Ana Laura Grossi de Oliveira (Universidade Federal de Minas Gerais)

Mariana Santos Cardoso (Universidade Federal de Minas Gerais)

Williane Fernanda Siqueira (Universidade Federal de Minas Gerais)

Daniella Castanheira Bartholomeu (Universidade Federal de Minas Gerais)

Lilian Lacerda Bueno (Universidade Federal de Minas Gerais)

Ricardo Toshio Fujiwara (Universidade Federal de Minas Gerais)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.03

CAPÍTULO. 4..... 81

ASPECTOS CLÍNICOS E FARMACOLÓGICOS DAS CANDIDÍASES

Daniele de Figuerêdo Silva (Universidade Federal da Paraíba)

Hermes Diniz Neto (Universidade Federal da Paraíba)

Cássio Ilan Soares Medeiros (Universidade Federal da Paraíba)

Shellygton Lima Silva (Universidade Federal da Paraíba)

Laísa Vilar Cordeiro (Universidade Federal da Paraíba)

Edeltrudes de Oliveira Lima (Universidade Federal da Paraíba)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.04

CAPÍTULO. 5..... 99

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR E CRIPTOCOCOSE EM PELE, MUCOSA ORAL E LÍNGUA EM UM MESMO INDIVÍDUO IMUNOCOMPETENTE: RELATO DE CASO

Isadora Abrão de Souza (Hospital Regional de Presidente Prudente)

Carolina Pellisson Carvalho (Santa Casa de Fernandópolis)

Guilherme Venâncio da Silva Neto (Santa Casa de Fernandópolis)

Sara Veiga Gonçalves (Santa Casa de Fernandópolis)

Márcio César Reino Gaggini (Universidade Brasil)

Maurício Fernando Favaleça (Universidade Brasil)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.05

CAPÍTULO. 6..... 105

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO: MICROBIOTA E PERFIL DE RESISTÊNCIA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS EM CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA

Nilson Veloso Bezerra (Universidade do Estado do Pará)

Amanda Lopes Maia Rodrigues (Universidade do Estado do Pará)

Daniel Macêdo do Nascimento (Universidade do Estado do Pará)

Matheus Costa Freitas (Universidade do Estado do Pará)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.06

CAPÍTULO. 7..... 122

O MANEJO DA SERTRALINA NO TRATAMENTO DA MENINGITE CRIPTOCÓCICA EM PACIENTES IMUNODEPRIMIDOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Kayan Felipe de Oliveira Andrade (Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora)

Rayane da Silva Silveira (Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora)

Cristiane Marcos Soares Dias Ferreira (Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.07

CAPÍTULO. 8..... 134

A IMUNODEFICIÊNCIA POR HIV ASSOCIADA AO *Mycobacterium tuberculosis* E *Histoplasma* sp.: UM RELATO DE CASO

Larissa Laís de Andrade Silva (Universidade Federal do Amazonas)

Adilton Corrêa Gentil Filho (Universidade Federal do Amazonas)

Suzana Victoria Carvalho Nunes (Universidade Federal do Amazonas)

Rebeca Rosa Teles de Freitas (Universidade Federal do Amazonas)

Tomi Yano Mallmann (Universidade Federal do Amazonas)

Thaise Farias Rodrigues (Universidade Federal do Amazonas)

Amanda França Silva Aguiar (Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.08

CAPÍTULO. 9..... 145

ANÁLISE DA INFECÇÃO POR HERPES ZOSTER EM PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA: INTENSIDADE DA DOR E SUA RELAÇÃO COM O ESTADO IMUNOLÓGICO

Alexandre Otilio Pinto Junior (Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas)

Jailton Rocha Misael (Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas)

Luciana Maria Medeiros Pacheco (Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas)

Cristiane Monteiro da Cruz (Centro de Ensino Superior de Alagoas)

Quiteria Maria Wanderley Rocha (Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.09

CAPÍTULO. 10..... 154

HANTAVIROSE NO BRASIL: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DE UMA DOENÇA EMERGENTE GRAVE

Vitor Laerte Pinto Junior (Fundação Oswaldo Cruz)
Stefan Vilges de Oliveira (Universidade Federal de Uberlândia)
Vitorino Modesto dos Santos (Universidade Católica de Brasília)
DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.10

CAPÍTULO. 11..... 175

O NOVO CORONAVÍRUS-2019: REVISÃO

Carolina Pontes Soares (Universidade Federal do Acre)
Thais Teixeira (Universidade Federal do Acre)
Ricardo Guimarães (Michigan State University)
Tawã do Nascimento Fontes (Centro Universitário Uninorte)
José Jonatan Paiva de Melo (Universidade Federal do Acre)
Isac de Almeida Barbosa Neto (Universidade Federal do Acre)
Juliana Lourenço Abrantes (Universidade Federal do Rio de Janeiro)
Thiago Moreno Lopes (Fundação Oswaldo Cruz)
Angélica Bento Almeida Souza (Instituto de Pericia Judiciais)
Laura Elisa Pontes Soares (Secretaria de Saúde do Estado do Acre)
Deiver Jerônimo Saraiva (Secretaria de Saúde do Estado do Acre)
Aline Pontes Brito (Universidade Federal do Acre)
Giovanni Bady Casseb (Universidade Federal do Acre)
Cydia de Menezes Furtado (Universidade Federal do Acre)
Maria Cirley Lobato de Oliveira (Universidade Federal do Acre)
DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.11

CAPÍTULO. 12..... 198

REVISÃO DIAGNÓSTICO CLÍNICO MOLECULAR DAS SÍNDROMES FEBRIS: DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

José Johnata Paiva de Melo (Universidade Federal do Acre)
Andreas Stocker (Hospital Universitário Profº Edgard Santos)

Rafaela Menezes de Mello (Centro Universitário Uninorte)

Maria Cirley Lobato de Oliveira (Universidade Federal do Acre)

Carolina Pontes Soares (Universidade Federal do Acre)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.12

CAPÍTULO. 13..... 222

**AUMENTO DO RISCO DE AQUISIÇÃO DO HIV EM MULHERES HPV POSITIVAS:
POSSÍVEIS MECANISMOS**

Alan Messala de Aguiar Britto (Instituto Nacional de Câncer)

Livia Ramos Goes (Instituto Nacional de Câncer)

Ana Lúcia Moraes Giannini (Universidade Federal do Rio de Janeiro)

Elizabeth Stankiewicz Machado (Universidade Federal do Rio de Janeiro)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.13

CAPÍTULO. 14..... 243

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO ANTIOXIDANTE DE *Agaricus sylvaticus* SOBRE O
ESTRESSE OXIDATIVO EM INDIVÍDUOS HIV POSITIVOS EM USO DE TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL**

Amanda Soares de Vasconcelos (Universidade Federal de Pernambuco)

Evellyn Beatriz Ferreira Gomes (Universidade Federal de Pernambuco)

Natalya Juliana da Silva (Universidade Federal de Pernambuco)

Isaac da Silva Santos Junior (Universidade Federal de Pernambuco)

Wilberto Antônio de Araújo Neto (Universidade Federal de Pernambuco)

Janaína Karin Lima Campos (Universidade Federal de Pernambuco)

Sandro Percário (Universidade Federal de Para)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.14

CAPÍTULO. 15..... 256

**HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM GLÂNDULA SUPRARRENAL EM UM PACIENTE
HÍGIDO E IMUNOCOMPETENTE: RELATO DE CASO**

Maurício Fernando Favaleça (Universidade Brasil)

Isadora Abrão de Souza (Hospital Regional de Presidente Prudente)

Luiz Fernando Avezum do Prado (Santa Casa de Fernandópolis)

Raíssa Marjory Zonta Moreti (Santa Casa de Fernandópolis)

Gabriel Alvarez Quinta Reis (Santa Casa de Fernandópolis)
Rafael Moreti da Costa (Santa Casa de Fernandópolis)
Márcio César Reino Gaggini (Hospital Regional de Presidente Prudente)
DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.15

CAPÍTULO. 16..... 264

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO HIV/AIDS: EFEITOS ADVERSOS DA SUA INTRODUÇÃO

Carla Beatriz Bezerra Melo (Universidade do Estado do Pará)
Jord Thyego Simplício de Lima (Universidade do Estado do Pará)
Luciana Inácia de Souza (Universidade do Estado do Pará)
Tâmara Pimentel Gomes de Lima (Universidade do Estado do Pará)
Verônica dos Santos da Costa (Universidade do Estado do Pará)
William Rafael de Farias Silva (Universidade do Estado do Pará)
Olívia Campos Pinheiro Berretta (Universidade do Estado do Pará)
Luiz Fernando Gouvêa e Silva (Universidade Federal de Jataí)
DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.16

CAPÍTULO. 17..... 276

VÍRUS LINFOTRÓPICO DA CÉLULA T HUMANA TIPO 1 (HTLV-1) NA BAHIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Lorena Conceição Santos (Universidade Federal do Sul da Bahia)
Francine Pinto dos Santos (União Metropolitana de Educação e Cultura)
Grasiely Faccin Borges (Universidade Federal do Sul da Bahia)
Sandra Rocha Gadelha (Universidade Estadual de Santa Cruz)
Carol Gonçalves Pinto (Universidade Federal do Sul da Bahia)
DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.17

CAPÍTULO. 18..... 292

HEPATITE E

José Valter Joaquim Silva Júnior (Universidade Federal de Pernambuco)
Tháisa Regina Rocha Lopes (Universidade Federal de Pernambuco)
Luan Araújo Bezerra (Universidade Federal de Pernambuco)

Gabriel Galindo Cunha (Universidade Federal de Pernambuco)

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho (Universidade Federal de Pernambuco)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.18

CAPÍTULO. 19..... 318

HEPATITE C CRÔNICA: TRATAMENTO E PERSPECTIVAS

Miguel Yasuo Tomita Nicacio (Universidade Federal do Acre)

Alberto Pereira Firmino Filho (Universidade Federal do Acre)

Everton Felipe do Vale Araújo (Universidade Federal do Acre)

João Vitor Coelho Pacheco (Universidade Federal do Acre)

Melquior Brunno Mateus de Matos (Universidade Federal do Acre)

Maria Cirley Lobato de Oliveira (Universidade Federal do Acre)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.19

CAPÍTULO. 20..... 331

ESTUDO FITOQUÍMICO, ENSAIO MICROBIOLÓGICO E TOXICOLÓGICO FRENTE À *Artemia salina* (LINNAEUS, 1758) DO EXTRATO ETANÓLICO DO CAULE DE *Symphonia globulifera* L.F.

Letícia Assis Vieira de Azevedo Caputo (Universidade Federal do Espírito Santo)

Patrick de Castro Cantuária (Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá)

Sheylla Susan Moreira da Silva de Almeida (Universidade Federal do Amapá)

DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082.20

ORGANIZADORES..... 341

ÍNDICE REMISSIVO 343

CORONAVÍRUS: SARS-COV-2

Fátima Pessanha Fagundes^{1,2,3}, Rita do Socorro Uchôa da Silva^{1,2,3}

1. Centro de Ciências da Saúde e do Desporto, Universidade Federal do Acre (UFAC), Acre, Brasil;
2. Curso de Medicina, Centro Universitário Uninorte, Rio Branco, Acre, Brasil;
3. Secretaria de Saúde do Estado do Acre, Governo do Estado do Acre, Brasil.

RESUMO

Em dezembro de 2019 foi isolado na cidade Wuhan, na China, um novo betacoronavírus, agente etiológico de uma nova doença. Foi denominado SARS-CoV-2 e a doença COVID-19. Este vírus se liga com alta afinidade ao receptor ECA2 e pode desencadear uma liberação maciça de citocinas e lesões em múltiplos órgãos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou em janeiro de 2020, que o surto da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional e 40 dias depois, caracterizou a COVID-19 como pandemia. No Brasil foram registrados até o dia 20/05/2020, 271.628 casos, com 17.971 óbitos, perfazendo uma taxa de letalidade de 6,6 %. Observa-se uma ascensão importante no número de casos, mesmo levando-se em conta que o Brasil apresenta uma elevadíssima taxa de subnotificação. A doença é transmitida por gotículas e/ou contato e se desenvolve em até 14 dias após a exposição. Em 81% dos casos apresenta-se de forma leve, porém em 14% dos casos apresenta-se de forma grave, com dispneia ou hipóxia ou envolvimento pulmonar acima de 50% em 24 a 48 horas de evolução. Doença crítica ocorre em 5% dos pacientes, manifestando-se com insuficiência respiratória, choque e disfunção de múltiplos órgãos. Não há tratamento ou profilaxias específicas estabelecidas; múltiplos estudos estão em andamento. As medidas não-farmacológicas ainda se constituem na única forma comprovadamente eficaz de se deter ou pelo menos tornar mais lenta a propagação desta doença, para ganhar tempo, e assim atender de forma adequada estes doentes, com uma compreensão maior desta patologia e possivelmente medicações e/ou vacinas eficazes.

Palavras-chave: Coronavírus, SARS-Cov-2 e Covid-19

ABSTRACT

In december 2019, a new betacoronavirus was isolated as the causative agent of a novel disease in Wuhan, China. The virus was named SARSCov-2 and the disease became known as Covid-19. This virus binds with high affinity to the ECA2 receptor which may give rise to massive cytokine release and multiple organs lesion. The World Health Organisation (WHO), in January, 2020, stated that the Covid-19 outbreak became a Public Health Emergency of International Importance and after 40 days declared Covid-19 an all out pandemic. In Brazil, as of 05/20/2020, there were 271.628 cases, with 17.971 deaths, resulting in a fatality rate of 6,6 %. There is a steep case rise despite a great underreporting rate. Transmission occurs through droplets and or close contact, eventually resulting in

disease after a 14 day period lag. 81% of patients have only mild disease. However, 14% of patients develop serious disease with dyspnea, hypoxia often with greater than 50% pulmonary involvement after 24 to 48 h. Critical disease ensues in 5 % of patients with frank respiratory insufficiency along with shock and multiple organ failure. There is no specific treatment or prophylaxis. There are multiple as yet unfinished ongoing studies. Nonpharmacological measures are still the only proven way to stop or at least slow down this disease spread so that the health system can cope with the epidemic. Meanwhile we may develop a better understanding of Covid-19, new therapies appear and maybe even an effective vaccine.

Keywords: Coronavirus, SARS-Cov-2 and Covid-19.

1. INTRODUÇÃO

Há vários coronavírus que causam infecção animal, com manifestações nos tratos respiratório, gastrointestinal, reprodutivo, sistema nervoso central, fígado e outros. Os coronavírus humanos foram identificados pela primeira vez em meados da década de 1960. A taxonomia atual divide a subfamília *Coronavirinae* em 4 gêneros: Alfacoronavírus, Betacoronavírus (SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV), Gamacoronavírus e Deltacoronavírus (BENNETT et al., 2015).

A habilidade dos coronavírus de cruzar a barreira entre as espécies resultou no vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-Cov) e vírus da síndrome respiratória do oriente médio (MERS-Cov), causadores de doenças graves (SAXENA, 2020).

Entre os anos de 2002 e 2003, SARS-CoV emergiu na China, com 8.000 casos, resultando em 800 mortes. Desde 2012, MERS-CoV têm causado epidemias persistentes na península Arábica. Ambos os vírus se originaram de morcegos, tendo sido transmitidos para hospedeiros intermediários, felinos no caso de SARS-CoV e camelos no caso de MERS-CoV, e eventualmente infectaram humanos (SAXENA, 2020).

Em 30 de dezembro de 2019, amostras coletadas por lavados broncoalveolares de um paciente com pneumonia de etiologia desconhecida, na cidade de Wuhan na China, apresentaram teste de biologia molecular (RT-PCR) positivos para pan-Betacoronavírus, com 96% de identidade genética com uma cepa de coronavírus de morcego semelhante ao SARS-CoV. Possivelmente seu hospedeiro intermediário seria o mamífero pangolino (SAXENA, 2020).

Em fevereiro de 2020 a OMS designou a doença de COVID-19, e seu agente de vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 ou SARS-CoV-2 (WHO, 2020)

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A ESTRUTURA DO CORONAVÍRUS

Os coronavírus são vírus RNA de fita única envelopados, havendo proteínas de superfície da espícula (spike), membrana e do envelope em uma bicamada lipídica derivada da membrana do hospedeiro, encapsulando o nucleocapsídeo helicoidal composto de RNA viral (Figura 1). A estrutura das proteínas da espícula e da protease do SARS-Cov-2 foi determinada, fato que oportuniza o desenvolvimento de uma nova classe de drogas para o tratamento de COVID-19 (SAXENA, 2020).

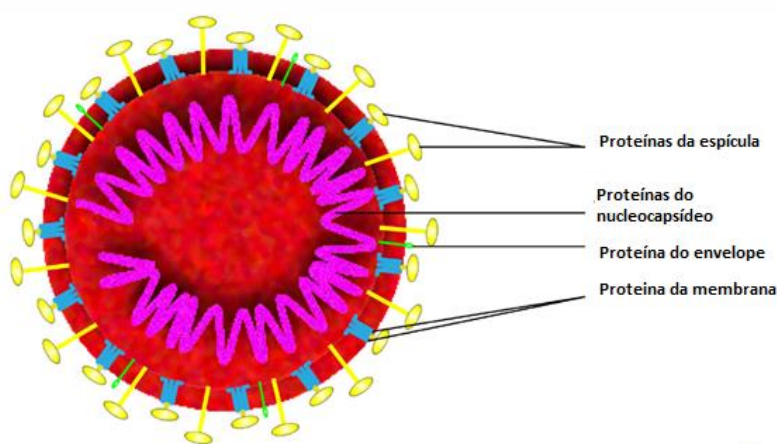


Figura 1. Estrutura esquemática dos coronavírus.

Fonte: (ZHANG, 2020) Adaptado.

2.2 A FISIOPATOGENIA DA DOENÇA CAUSADA PELO SARS-COV 2

Quando o SARS-CoV-2 infecta uma célula expressando o receptor da enzima conversora de angiotensina (ECA2), a replicação viral ativa e a liberação de vírus levam a célula hospedeira a sofrer piroptose (forma de morte celular altamente inflamatória) e a emitir padrões moleculares associados à lesão. Estes são reconhecidos pelas células epiteliais, endoteliais e macrófagos alveolares, disparando a liberação de citocinas e quimocinas pró-inflamatórias (IL-6, IP-10, Proteína inflamatória macrofágica 1 α (MIP1 α), MIP1 β and MCP1). Estas proteínas atraem monócitos, macrófagos e células T para o sítio de infecção, promovendo mais inflamação (com a adição de IFN γ produzido por células T) e estabelecendo uma alça de feedback pró-inflamatória. Em uma resposta imune

defeituosa, isto pode levar a um acúmulo maior de células imunes nos pulmões, causando superprodução de citocinas inflamatórias, que eventualmente danificam a infraestrutura dos pulmões. A tempestade de citocinas resultante circula e leva à lesão em múltiplos órgãos (TAY et al., 2020).

2.3 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19

Estudos preliminares sugeriram que o Número reprodutivo (R_0), ou seja, o número de pessoas que adquirem infecção a partir de uma pessoa infectada para COVID-19 seria estimado em 2,2 a 3,0 (LIU et al., 2020). Um estudo que avaliou a dinâmica do surto em Wuhan concluiu que este valor seria 5,7 [95% CI 3.8-8.9] (SANCHE et al., 2020), porém este pode ser mais baixo na presença de medidas de distanciamento social (INGLESBY, 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em 30 de janeiro de 2020, que o surto da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional e, aproximadamente 40 dias após esse anúncio, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia (PAHO, 2020).

Há casos de COVID-19 relatados no mundo inteiro, em todos os continentes, exceto Antártica, e o seu número tem aumentado constantemente, sendo confirmados no globo 4.731.458 casos de COVID-19 e 316.169 mortes até 19 de maio de 2020 (PAHO, 2020).

No Brasil foram registrados até o dia 20 de maio de 2020, 271.628 casos, com 17.971 óbitos, perfazendo uma taxa de letalidade de 6,6 % (BRASIL, 2020). Observa-se uma linha em ascensão bastante acentuada no número de casos notificados no país (Figura 2).

Quando se observa os dados referentes às internações por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no Brasil, comparando as semanas epidemiológicas dos anos de 2019 e 2020, pode-se notar um aumento acentuado das mesmas em 2020 (Figura 3), sendo que em apenas 19% desses pacientes foi possível definir o diagnóstico etiológico, dos quais 60% confirmaram COVID-19 (DIAS, 2020).

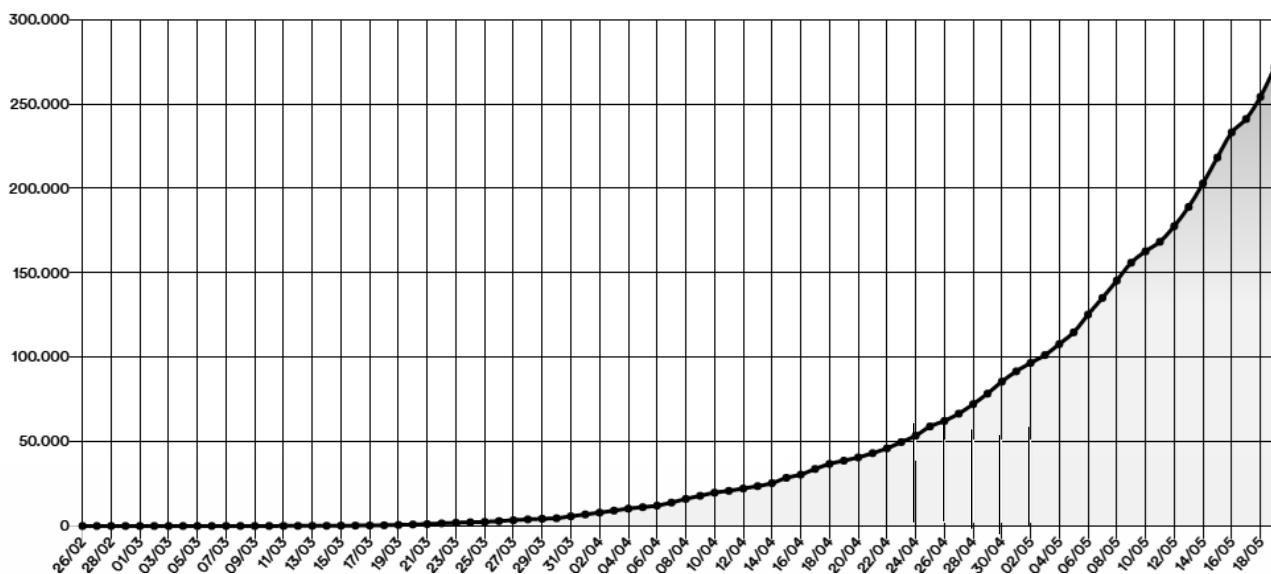


Figura 2. Frequência absoluta de casos notificados de COVID-19 no Brasil.
 Fonte: (BRASIL, 2020)

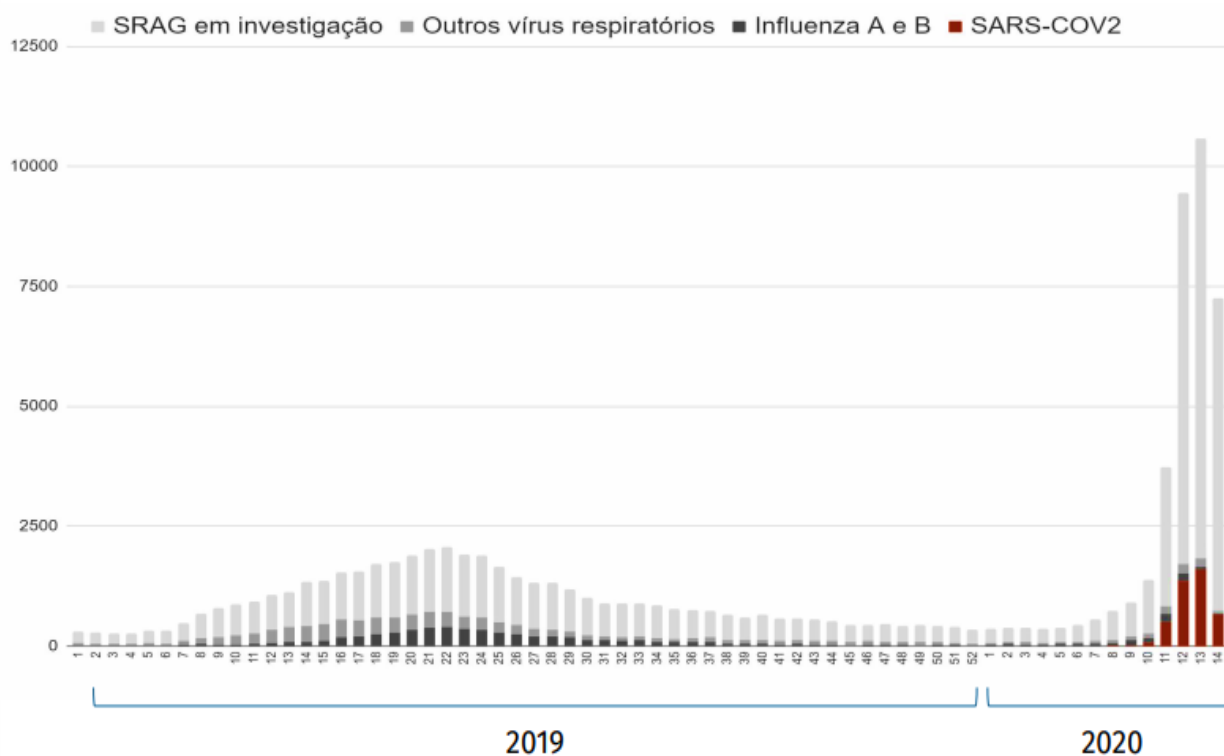


Figura 3. Hospitalizações por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) no Brasil segundo agente etiológico durante as semanas epidemiológicas de 2019 até a semana epidemiológica 14 de 2020 (10/04/2020).
 Fonte: (BRASIL, 2020b)

2.4 FORMAS DE TRANSMISSÃO DO SARS-COV-2

A compreensão em relação ao mecanismo de transmissão ainda é incompleta. Em Wuhan, China, foi relacionada a mercado de frutos do mar e animais vivos, porém depois tornou-se interpessoal, por gotículas e contato, de forma semelhante à influenza. As gotículas tipicamente não atingem mais que 1,5 a 2 metros e não permanecem em suspensão (WONG et al., 2020). Embora em um estudo tenham permanecido em suspensão (aerossol) por até 3 horas, o significado deste achado é incerto. Nesta mesma pesquisa, ao se comparar a viabilidade do SARS-CoV 2 e SARS-CoV em diferentes materiais não houve diferença significativa. Assim, provavelmente a diferença epidemiológica entre estes dois agentes decorre da eliminação mais acentuada de SARS-CoV 2 pelas vias aéreas superiores, inclusive em indivíduos assintomáticos (VAN DOREMALEN et al., 2020).

A presença do vírus nas superfícies pode ser outra fonte de infecção, apesar da frequência ou relevância desta transmissão não ser clara ainda, os indivíduos susceptíveis ao tocarem em tais superfícies contaminadas, poderão transferir vírus infectantes para as mucosas dos olhos, nariz ou boca. Provavelmente essa fonte de infecção possui maior importância em ambientes com elevada contaminação viral, tais como residências de indivíduos infectados ou os hospitais (ONG et al., 2020).

O vírus também pode ser encontrado nas fezes por períodos prolongados, porém ainda não há conhecimentos suficientes para afirmar se este achado possui relevância para sua transmissão (ONG et al., 2020).

Em relato de Arons et al. (2020) de um surto de coronavírus em asilo, foi observada alta carga viral nas secreções de nasofaringe de forma similar em indivíduos sintomáticos, pré-sintomáticos e mesmo nos assintomáticos (ARONS et al., 2020).

O risco de transmissão varia conforme a duração da exposição, uso de medidas preventivas e fatores individuais. A maior parte das infecções secundárias foi descrita em contatos próximos, instituições de saúde (inclusive hospitais e asilos) e ambientes fechados. Há agregados de casos em eventos sociais ou trabalho. Contudo, a maior parte de casos secundários ocorre a nível domiciliar, com uma taxa de ataque secundário variando de 4,6% a 30% (LI et al., 2020; BURKE et al., 2020; WANG et al., 2020).

Aqueles que são infectados pelo SARS-Cov-2 produzem anticorpos, havendo evidências preliminares que sugerem que alguns destes são protetores. Uma série de

casos avaliando a possibilidade de utilização terapêutica de plasma de pacientes convalescentes identificou atividade neutralizante (SHEN et al., 2020).

Em um estudo em que macacos rhesus foram infectados com SARS-Cov-2, estes desenvolveram doença clínica e laboratorial, e após a recuperação, diante de uma nova exposição ao vírus não foram reinfetados (BAO et al., 2020). A reinfecção acontece com pelo menos 3 dos outros 4 coronavírus humanos comuns (especificamente 229E, NL63, e OC43), os quais geralmente causam doenças respiratórias leves (KIRKCALDY; KING; BROOKS, 2020).

Houve relatos na Coreia do Sul de pacientes em que o exame de pesquisa de RNA viral por PCR de nasofaringe voltou a tornar-se positivo, porém o vírus não pode ser cultivado nestas amostras, e não houve casos secundários relacionados (KCDC, 2020).

2.5 A DOENÇA CAUSADA PELO SARS-COV-2

A doença desenvolve-se em até 14 dias após a exposição, sendo a maior parte dos casos em 4-5 dias, variando muito em sua gravidade (GUAN et al., 2020). Em 81% dos casos apresenta-se de forma branda, sem pneumonia ou com pneumonia leve, enquanto em 14% apresenta-se de forma grave, com dispneia ou hipóxia ou envolvimento pulmonar acima de 50% em 24 a 48 horas. Doença crítica ocorre em apenas 5% dos pacientes, havendo insuficiência respiratória, choque e disfunção de múltiplos órgãos (WU; MCGOOGAN, 2020).

Indivíduos de qualquer idade podem ser acometidos, contudo adultos de meia-idade ou mais velhos têm maior probabilidade de desenvolver doença grave (VERITY et al., 2020).

Outros fatores de risco para formas graves incluem doença pulmonar pré-existente, doença renal crônica, diabetes mellitus, história de hipertensão, história de doença cardiovascular e obesidade (ZHOU et al., 2020) (CDC COVID-19 Response Team, 2020). Alguns fatores de risco são presumidos, tais como: uso de agentes biológicos, história de transplante ou outra imunossupressão, infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) com linfócitos T CD4 abaixo de 200 células/mm³ (CDC COVID-19 Response TEAM, 2020).

A letalidade por COVID-19 foi de 1,4% na China, sendo de 5,8% em Wuhan e 0,7% no resto do país (WHO, 2020), enquanto que na Itália foi de 7,2% (ONDER; REZZA; BRUSAFERRO, 2020) e na Coreia de 0,9% (KCDC, 2020). Esta grande variabilidade

provavelmente está relacionada ao número de testes realizados, assim como à demografia da infecção, visto que, na Itália há mais pacientes idosos e portadores de comorbidades. Quanto maior o número de testes realizados, mesmo em população assintomática, maior a detecção de casos, o que gera uma redução da letalidade (Andrino; Grasso; Llaneras; Sevillano, 2020) (INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, 2020).

No Brasil a letalidade pela doença está em 6,6% (BRASIL, 2020), valor elevado, fato que possivelmente reflete a testagem quase que exclusivamente de casos mais graves, e conseqüentemente, o subdimensionamento da frequência real da doença no Brasil (USP, 2020). Quando se testa apenas pacientes sintomáticos, graves e hospitalizados, há tendência à detecção de uma letalidade maior que real, já que oligossintomáticos e assintomáticos não serão avaliados (JAGODNIK; RAY; LARCHMANN, 2020). Considerando a letalidade real da doença em 1,11%, estimada a partir de dados de países onde se realizou a testagem maciça da população, e levando-se em conta a pirâmide etária brasileira, pode-se visualizar na figura 4 uma estimativa mais próxima da realidade da curva epidemiológica brasileira.

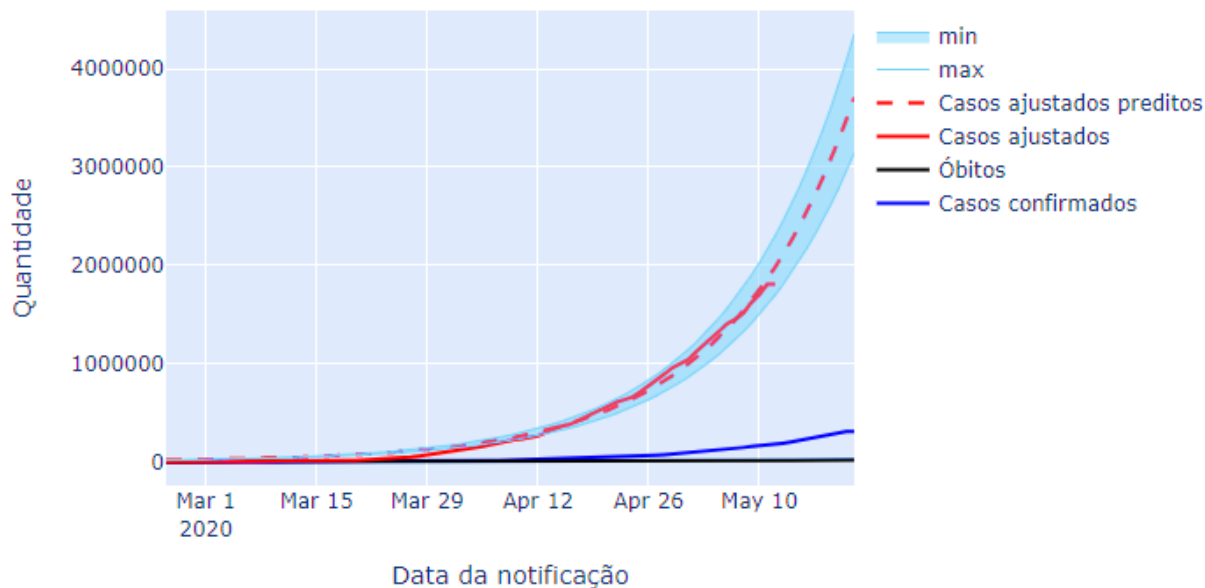


Figura 4. Estimativa de casos de COVID-19 entre março e abril de 2020 no Brasil.
Fonte: (USP, 2020)

A doença se apresenta clinicamente com febre, fadiga e tosse seca, porém possui enorme variabilidade, visto que, em alguns estudos a febre esteve presente em menos de

50% dos pacientes. Outros sintomas também podem ocorrer, dentre os quais anorexia, mialgias, dispneia, tosse produtiva, anosmia e disgeusia. Há ainda outros achados menos comuns tais como cefaleia, dor de garganta e rinorreia (WANG et al., 2020; GUAN et al., 2020).

A diarreia que inicialmente era relativamente rara (3%), em estudos mais recentes tem sido relatada em até 49,5% dos pacientes. Há casos que apresentaram apenas vômitos e diarreia, sem sintomas respiratórios. Existe relato de paciente que apresentou apenas dor abdominal; este caso tendo resultado em contaminação de toda uma enfermaria e de vários profissionais de saúde (TIAN et al., 2020).

A doença pode ser leve ou crítica, porém mesmo em alguns pacientes com sintomas inicialmente brandos, poderá em 5-7 dias progredir com o surgimento de dispneia. Evolução para SARA (Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto) pode ocorrer logo após o início da dispneia, constituindo-se na complicação mais frequente em pacientes com doença grave, ocorrendo em 20-40% dos indivíduos internados (Wang et al., 2020). Outras complicações descritas incluem arritmia cardíaca, choque, cardiomiopatia, embolia pulmonar e acidente vascular encefálico (CHEN et al., 2020) (ARENTZ et al., 2020).

Alguns pacientes apresentam evidências de resposta inflamatória exacerbada, com febre persistente, aumento de marcadores inflamatórios (D-dímero, ferritina) e de citocinas proinflamatórias, a chamada “tempestade de citocinas”, estando essas alterações associadas à doença crítica e fatal (HUANG et al., 2020).

A radiografia de tórax pode ser normal na doença inicial ou leve (WONG et al., 2020), porém os achados mais comuns são a presença de infiltrado em vidro fosco ou de consolidação, de distribuição bilateral, periférica e em região inferior. O envolvimento pulmonar é progressivo, com pico em 10-12 dias. A Tomografia Computadorizada (TC) de tórax pode ser mais sensível, com alguns achados mais típicos de COVID-19 quando comparados a outras pneumonias virais: distribuição periférica, infiltrado em vidro fosco, opacidades reticulares finas, espessamento vascular e sinal do halo reverso (SIMPSON et al., 2020). Contudo, nenhum achado nos exames de imagem pode confirmar ou afastar de forma definitiva o diagnóstico de COVID-19. O Colégio Americano de Radiologia não recomenda o uso da TC de tórax para o rastreamento ou diagnóstico da doença, inclusive na tentativa de evitar a contaminação do ambiente onde se realiza o referido exame, sendo recomendado somente para avaliação e conduta frente aos casos já diagnosticados da doença (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2020).

2.6 CASOS SUSPEITOS DE COVID-19

COVID-19 deve ser suspeitado quando houver febre de início recente e/ou sintomas respiratórios (tosse e/ou dispneia) ou ainda doença do trato respiratório inferior grave sem causa clara. Há probabilidade maior se o paciente reside ou viajou nos últimos 14 dias para local onde há transmissão comunitária ou teve contato próximo com caso confirmado ou suspeito de COVID-19 nos últimos 14 dias. É considerado contato próximo estar a menos de 2 metros de um paciente sem usar equipamento de proteção individual (EPI) ou contato direto com secreções infecciosas sem utilizar EPI (MCINTOSH, 2020).

Não há até o momento, um teste que seja considerado padrão-ouro para o diagnóstico de COVID-19 (WATSON; WHITING; BRUSH, 2020). Uma revisão sistemática da acurácia dos testes de PCR para COVID-19, baseadas em exames negativos que resultaram positivos na retestagem, relatou uma taxa de falsos negativos entre 2% e 29%, ou seja, uma sensibilidade variando de 71% a 98%. Os estudos foram analisados em conjunto, independente do sítio de coleta, ou técnica de PCR utilizada (PASCARELLA et al., 2020). A acurácia dos swabs para pesquisa de RNA viral varia de acordo com o sítio e a qualidade da amostra. A sensibilidade do RT-PCR em um estudo realizado em 205 pacientes variou de 93% para o lavado broncoalveolar, 72% para o escarro, 63% para swabs de nasofaringe e apenas 32% para swabs de orofaringe. A acurácia também pode variar de acordo com estágio da doença, grau de replicação ou clearance virais (WATSON; WHITING; BRUSH, 2020).

Em um estudo com 173 pacientes com COVID-19, o tempo médio do início dos sintomas até a detecção pela técnica de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) de anticorpos contra o sítio de ligação ao receptor da proteína da espícula, foi de 12 dias para IgM e 14 dias para IgG. Assim, na primeira semana após o início dos sintomas, menos de 40% apresentavam anticorpos detectáveis. No 15º dia IgG e IgM foram detectáveis em 94% e 80%, respectivamente (ZHAO et al., 2020).

Os testes rápidos para detecção de anticorpos, estão disponíveis em grande número no mercado, com grande variabilidade de desempenho. Possuem uma elevada taxa de resultados falsos negativos na fase aguda de COVID-19. Além disso, há poucos estudos de validação publicados no Brasil. Mais estudos avaliando sua performance na população brasileira são urgentemente necessários (CASTRO et al., 2020).

2.7 MANEJO DOS PACIENTES COM COVID-19

A conduta em relação aos pacientes varia de acordo com a gravidade da doença. Aqueles que se apresentarem assintomáticos ou apenas com febre, tosse e/ou mialgias sem dispneia, a orientação é de isolamento domiciliar (MCINTOSH, 2020). Estes pacientes deverão ser reavaliados caso haja piora de sintomas gerais ou surgimento de dispneia. Uma atenção maior deverá ser atribuída aos pacientes incluídos no grupo de risco para doença grave como idosos e portadores de comorbidades (GANDHI; LYNCH; DEL RIO, 2020).

A doença moderada é definida por presença de doença do trato respiratório inferior pela avaliação clínica ou exame de imagem com saturação de $O_2 > 93\%$ em ar ambiente. Como a doença pulmonar pode evoluir rapidamente nestes pacientes, os mesmos deverão ser internados para observação. A avaliação inicial pode incluir radiografia ou TC de tórax, além de eletrocardiograma caso haja indicação. A avaliação laboratorial inclui hemograma com contagem diferencial de leucócitos, perfil metabólico, incluindo provas de função hepática e renal. A medida de marcadores de inflamação como proteína C reativa, D-dímero e ferritina pode ter valor prognóstico. É muito importante a atenção para a instituição de medidas para prevenção da transmissão intrahospitalar da doença, com precauções de contato e para gotículas (NIH, 2020).

Já os pacientes com doença grave (saturação de $O_2 \leq 93\%$ em ar ambiente, frequência respiratória maior que 30 irpm, relação $pO_2/FIO_2 < 300$, infiltrados acometendo mais de 50% dos pulmões) provavelmente irão necessitar da realização de procedimentos geradores de aerossol e por isso deverão ser colocados em ambiente preparado para evitar esta forma de transmissão. Devem receber oxigenioterapia imediata, por cânula nasal ou oxigênio de alto fluxo (NIH, 2020).

A COVID-19 é primariamente uma doença pulmonar e a doença crítica pode estar relacionada à SARA (Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto), choque séptico (choque distributivo induzido pelo vírus), disfunção cardíaca, elevação de múltiplas citocinas inflamatórias levando a uma tempestade de citocinas e/ou exacerbação de comorbidades subjacentes. Além da doença pulmonar, pacientes com COVID-19 podem apresentar doença cardíaca, hepática e do sistema nervoso central (NIH, 2020).

Na suspeita de pneumonia bacteriana ou de sepse, administrar antibioticoterapia empírica, reavaliar diariamente, e se não houver evidências de infecção bacteriana, descalonar ou suspender estes antibióticos (NIH, 2020).

Até o momento tem-se apenas drogas sob investigação para o tratamento do COVID-19, que quando disponíveis deverão ser utilizadas preferencialmente em contexto de estudos clínicos. Resultados preliminares de um estudo randomizado controlado utilizando remdesivir demonstrou uma redução de 31% no tempo necessário para a recuperação e uma tendência à redução da mortalidade, a qual não foi estatisticamente significativa (BEIGEL et al., 2020). Com base nestes resultados, tal droga é recomendada nos Estados Unidos para tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados por doença grave (saturação $\leq 94\%$ no ar ambiente, que necessitem de O₂ suplementar, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extra-corpórea). Tal medicamento está disponível sob autorização para uso emergencial e em ensaios clínicos (NIH, 2020), porém no Brasil tal droga ainda não está disponível.

Os principais sítios de atuação de fármacos candidatos a utilização para tratamento de COVID-19 podem ser vistos na figura 5.

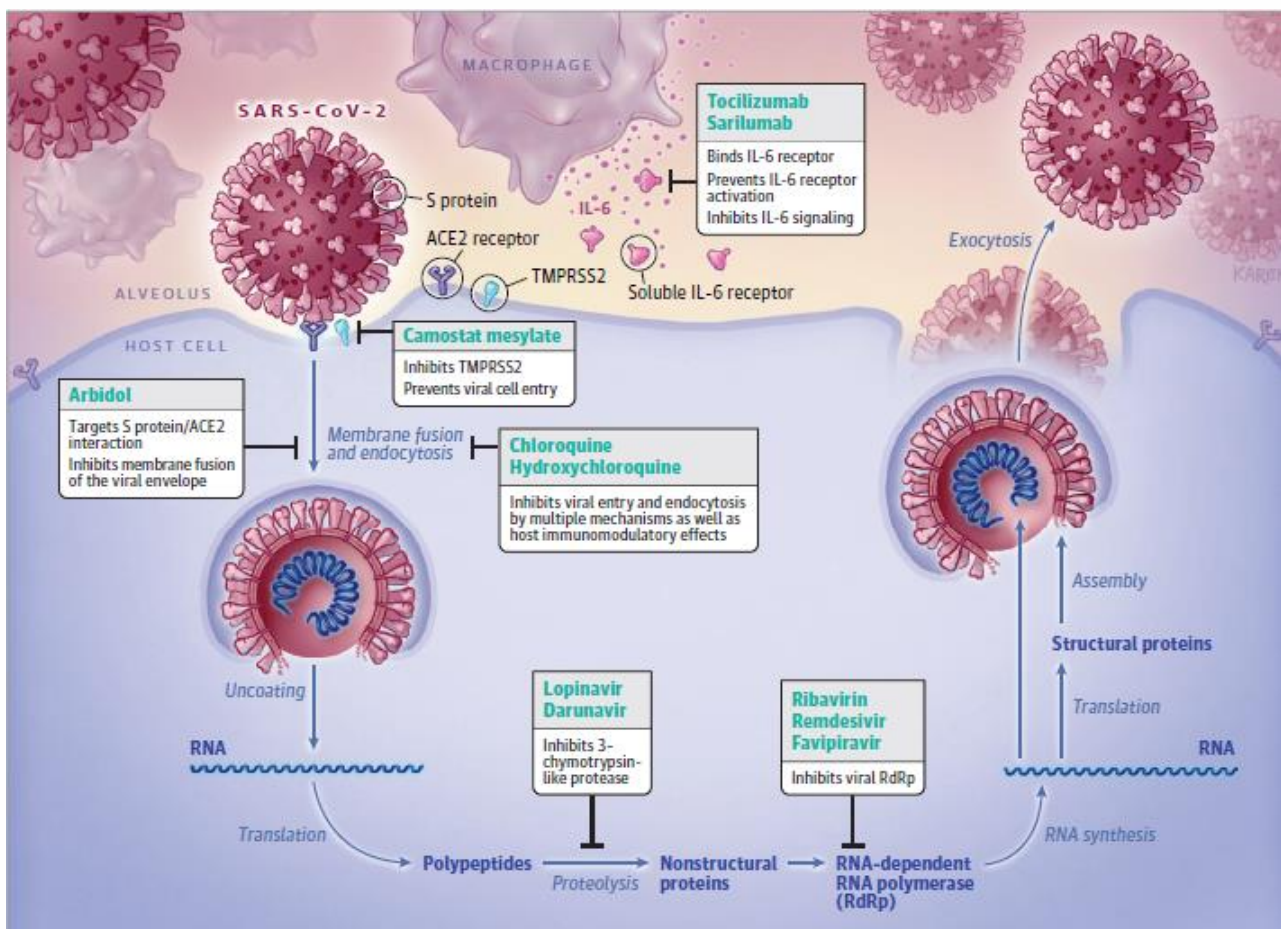


Figura 5. Diferentes sítios de atuação de medicamentos em estudo para tratamento de COVID-19

Fonte: (SANDERS et al., 2020)

2.9 PREVENÇÃO DE COVID-19

Não há, até o momento, medicamento profilático ou vacinas disponíveis para prevenção da infecção por SARS-CoV-2. Assim, a prevenção está baseada sobretudo em medidas que reduzam a sua transmissibilidade, através do distanciamento social, etiqueta respiratória e medidas de quarentena, que foram adotadas em grande parte do mundo. A utilização de máscaras pela população está sendo instituída também como medida adjuvante, mesmo que ainda não existam dados que comprovem sua eficácia, e que sua utilização não substitua o restante das medidas (KLOMPAS et al., 2020).

A prevenção para a transmissão da COVID-19 no ambiente hospitalar é essencialmente baseada no diagnóstico precoce de pacientes infectados e na utilização de EPIs adequados, ao seu mecanismo de transmissão, com atenção para procedimentos geradores de aerossol. O paciente deve ser mantido em ambiente adequado, com filtragem de ar (filtro HEPA) e pressão negativa (WHO, 2020). São considerados procedimentos geradores de aerossol: reanimação cardiopulmonar, intubação ou extubação orotraqueal, broncoscopia, aspiração aberta de vias aéreas, oxigênio em alto fluxo por cânula ou máscara, nebulização, ventilação manual, ventilação não-invasiva, pronação do paciente, desconectar o paciente do ventilador, realização de mini-lavado broncoalveolar, e traqueostomia (NIH, 2020).

Seja na comunidade ou no ambiente hospitalar, a higienização das mãos é de extrema importância para evitar a transmissão. A água e o sabão são eficazes para destruição do vírus, tanto quanto o álcool-gel e devem ser priorizados quando as mãos estiverem visivelmente sujas (WHO, 2020) (CDC, 2020).

O reconhecimento precoce de casos novos é muito importante para prevenção da transmissão, constituindo-se em uma das bases da estratégia bem-sucedida implantada na Coreia do Sul, com rastreamento cuidadoso de contatos e testagem de grande volume da população (Cho, 2020).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O espectro clínico causado pelo SARS-CoV-2 é amplo, variando desde infecções assintomáticas até doença crítica, que pode levar ao óbito. Além disso, são pacientes que necessitam de um cuidado de alta complexidade no ambiente hospitalar, tanto para impedir

a disseminação do vírus neste local, mas também em termos de suporte ventilatório e oxigenioterapia suplementar necessários.

Um complicador importante é o fato de que a transmissão por assintomáticos ou pré-sintomáticos pode ocorrer, fazendo com que a estratégia de isolar casos suspeitos tenha sua eficiência bastante diminuída (GANDHI; YOKOE; HAVLIR, 2020). Ainda não se sabe também se haveria transmissão fecal-oral, o que seria grave nas periferias e comunidades brasileiras, onde a rede sanitária é precária.

Neste cenário clínico complexo, a situação epidemiológica do Brasil e da maior parte dos países da América Latina, com epidemias superpostas de múltiplas doenças transmitidas por vetores, incluindo dengue e febre amarela, mas também lutando com as consequências das epidemias de Chikungunya e Zika (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2019) (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020) já se apresentava problemático.

Infelizmente as coberturas vacinais apresentaram um decréscimo significativo em muitos países e também em algumas regiões das nações, permitindo a importação e a disseminação com transmissão local de doenças antigas, especialmente de sarampo, que chegou ao Amazonas e Roraima através da migração da Venezuela, levando a milhares de casos nestes estados (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2019).

Além de toda a problemática apresentada, o Brasil vive um cenário político que não é favorável a decisões baseadas em evidências, gerando orientações confusas à população. O Brasil já foi mundialmente reconhecido em seus esforços para controle de grandes ameaças infecciosas, como HIV, tuberculose e malária. Estes desafios ainda se mantêm, mas agora também confrontando uma das maiores epidemias da história do país com a COVID-19 (CIMERMAN et al., 2020).

Mesmo com toda a gravidade que os dados de incidência e letalidade de COVID-19 apresentam, como foi discutido anteriormente, sabe-se que tais informações estão incompletas, pois há um grau elevado de subnotificação, tanto por indisponibilidade de exames como por uma taxa elevada de exames negativos (BASTOS et al., 2020).

O mundo vive neste momento um enorme desafio, pois lida com uma doença nova, para a qual não há medicação preventiva ou tratamento eficaz. Os dados que disponíveis sugerem que a doença gera imunidade, porém, qual a duração e eficiência da mesma ainda não se sabe (KIRKCALDY; KING; BROOKS, 2020). Também por este motivo, a proposta de permitir que a epidemia siga seu curso até a aquisição da chamada “imunidade de rebanho” seria muito arriscada, e implicaria em um custo muito elevado em termos de doença e óbitos (HANAGE, 2020) (BERGSTROM; DEAN, 2020). Dados recentes da

Espanha demonstram que apenas 5% de sua população foi infectada, uma possível imunidade de rebanho ainda está distante, mesmo com uma quantidade enorme de óbitos já observados neste país (ANDRINO ET AL., 2020) (INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, 2020).

Neste contexto, a quarentena, isolamento e distanciamento social são extremamente importantes (WILDER-SMITH; CHIEW; LEE, 2020). Trabalho e atividades educacionais devem ser realizados de forma virtual e as atividades comerciais devem ser restritas. A procura de atendimento médico deve ocorrer apenas na presença de fatores de risco ou sinais de gravidade, ou seja, dispneia, disfunção cognitiva, sintomas importantes após o 7º dia de doença (DIAZ-QUIJANO et al., 2020). O rastreamento de casos e contatos destes também possui papel fundamental para redução do R0 desta doença, com estratégias de testagem que possam atingir um grande volume de pessoas, reduzindo ao mesmo tempo sua exposição aos serviços de saúde (KWON et al., 2020).

Idosos devem ser restritos a suas casas, pois são especialmente suscetíveis às complicações da doença. Contudo, para reduzir a transmissão, pessoas de todas as idades devem estar comprometidas com a prevenção, educação e promoção da saúde. A redução de contato social permanece, até o momento, como estratégia essencial para tornar mais lenta a progressão desta pandemia (DIAZ-QUIJANO et al., 2020), permitindo uma resposta adequada do sistema de saúde, ganhando tempo para que possam surgir tratamentos e meios de prevenção eficazes. Assim, será possível poupar muitas vidas e manter a dignidade e a qualidade no atendimento prestados as pacientes com COVID-19.

4. AGRADECIMENTOS

Ao Médico Emergencista Bruno Galvão Bazzo, por sua visão e informações provenientes da linha de frente de atendimento ao COVID-19 no Brasil. Ao Médico Anestesiologista Wanderlei Pessanha Fagundes, por seu auxílio na elaboração do abstract e também por sua colaboração na compreensão desta doença. À Naiara Lima Frota e a Levi Dutra de Souza, por toda ajuda e compreensão que possibilitaram a execução deste trabalho.

5. BIBLIOGRAFIA

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection.** Disponível em: <<https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>>, acessado em 21/05/2020.

ANDRINO, B.; GRASSO, D.; LLANERAS, K.; SEVILLANO, E. **Antibody study shows just 5% of Spaniards have contracted the coronavirus.** Disponível em: <<https://english.elpais.com/society/2020-05-14/antibody-study-shows-just-5-of-spaniards-have-contracted-the-coronavirus.html>>, acessado em 14/05/2020.

ARENTZ, M.; YIM, E.; KLAFF, L.; SHARUKH, L.; RIEDO, F.; CHONG, M.; LEE, M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. **JAMA**, v.323, n. 16, p. 1612-1614, 2020.

ARONS, M.M.; HATFIELD, K.M.; REDDY, S.C.; KIMBALL, A.; JAMES, A.; JACOBS, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. **N Engl J Med**, v. 2020, p.1-10, 2020.

BAO, L.; DENG, W.; GAO, H.; XIAO, C.; LIU, J.; XUE, J.; et al. Reinfection could not occur in SARS-2 CoV-2 infected rhesus macaques. **BioRxiv**, v.13, p.990226, 2020.

BARRUCHO, L. **Brasil: o novo epicentro da pandemia de coronavírus?** Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/brasil-52732620>>, acessado em 20/05/2020.

BASTOS, L.; NIQUINI, R.; LANA, R.; VILLELA, D.; CRUZ, O.; COELHO, et al. COVID-19 e hospitalizações por SRAG no Brasil: uma comparação até a 12a semana epidemiológica de 2020. **Cadernos de Saúde Pública**, v.36, n.4, p.e00070120, 2020.

BEIGEL, J.H.; TOMASHEK, K.M.; DODD L.E.; MEHTA, A.K.; ZINGMAN, B.S.; KALIL, A.C.; et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. **N Engl J Med**, v. 2020, p.1-12, 2020.

BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Principles and Practice of Infectious Diseases.** Elsevier Health Sciences. Edição do Kindle. 8ª Edição. 2015.

BERGSTROM, C.; DEAN, N. **What the Proponents of ‘Natural’ Herd Immunity Don’t Say** Fonte: Site do New York Times. Disponível em: <<https://www.nytimes.com/2020/05/01/opinion/sunday/coronavirus-herd-immunity.html>>, acessado em 18/05/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. **Painel Coronavírus.** Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>, acessado em 18/05/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. **Boletim Epidemiológico Diário.** Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/10/10.04.2020-COVID.pdf>>, acessado em 30/04/2020b.

BURKE, R.M.; MIDGLEY, C.M.; ALISSA DRATCH, A.; FENSTERSHEIB, M.; HAUPT, T; HOLSHUE, M; et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed

COVID-19 - United States, January-February 2020. **Morb Mortal Wkly Rep**, v.69, n.9, p.245-246. 2020.

CASTRO, R.; LUZ, P.M.; WAKIMOTO, V.; VELOSO, V.G.; GRINSZTEJN, B; PERAZZO, H. COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil. **Braz J Infect Dis**, in press, 2020

CDC. **How to Protect Yourself & Others**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>>, acessado em 20/05/2020.

CDC. COVID-19 Response Team. **People Who Are at Higher Risk for Severe Illness**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>>, acessado em 21/05/2020.

CDC. COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019—United States, February 12–March 28, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v.69, n. 13, p. 382–386, 2020.

CHEN, T.; WU, D.; CHEN, H.; YAN, W.; YANG, D.; CHEN, G.; et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **BMJ**, v.368, p.m1091, 2020.

CHO, J. Covid-19 in South Korea. **Postgrad Med J**, v.2020, 1–4, 2020.

CIMERMAN, S.; CHEBABO, A.; DA CUNHA, C.; RODRÍGUEZ-MORALES, A. Deep impact of COVID-19 in the healthcare of Latin America: the case of Brazil. **Braz J Infect Dis**, in press, 2020

COLPANI V, S. C.; BAGATTINI, A.; PACHITO, D.; OLIVEIRA, J. H.; RIERA, R.; FALAVIGNA, M. **Corticoides para infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19) Revisão sistemática rápida**. Disponível em: <<https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/corticoides-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistematica-rapida/>>, acessado em 20/05/2020.

DIAS, J. **InfoGripe registra crescimento de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave**. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/infogripe-registra-crescimento-de-casos-de-sindrome-respiratoria-aguda-grave>>, acessado em 18/05/2020.

DIAZ-QUIJANO, F.A.; RODRIGUES-MORALES, A.J.; WALDMAN, E.A. Translating transmissibility measures into recommendations for coronavirus prevention. **Revista De Saúde Pública**, v.54, p.43, 2020.

VAN DOREMALEN N.; BUSHMAKER, T.; MORRIS, D.H.; HOLBROOK, MG; GAMBLE A.; WILLIAMSON, B.N.; et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. **N Engl J Med**, v.382. p.1564-1567, 2020.

GANDHI, M.; YOKOE, D.; HAVLIR, D. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. **N Engl J Med**, v. 2020, p.1-3, 2020.

GANDHI, R.; LYNCH, J.; DEL RIO, C. **Mild or Moderate Covid-19.** *N Engl J Med*, v. 2020, p.1-9, 2020.

GUAN, W.; NI, Z.; HU, Y.; LIANG, W.; OU, C.; HE, J.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, v.382, n.18, p.1708-1720, 2020.

HANAGE. W.P. **COVID-19 Data Dives: The High Cost of Herd Immunity.** Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/930379?nlid=135595_724&src=WNL_mdplsfeat_200519_mscpedit_aids&uac=20970BK&spon=1&impID=2387672&faf=1>, acessado em 13/05/2020.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

INGLESBY, T. Public health measures and the reproduction number of SARS-CoV-2. *JAMA*, v. 2020, p.e549, 2020.

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. **Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España (ENE-Covid19)** Disponível em: <<https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/home.htm>>, acessado em 17/05/2020.

JAGODNIK, K.; RAY, F. G.; LARCHMANN, A. Correcting under-reported COVID-19 case numbers: estimating the true scale of the pandemic. *BioRxiv*, v.2020, p.1-6, 2020.

KCDC. **Coronavirus Disease-19, Republic of Korea.** Disponível em: <<http://ncov.mohw.go.kr/en/>>, acessado em 22/05/2020.

KCDC. **Findings from investigation and analysis of re-positive cases.** Disponível em: <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030&act=view&list_no=367267&nPage=1>, acessado em 24/05/2020.

KIRKCALDY, R.; KING, B.; BROOKS, J. COVID-19 and Postinfection Immunity Limited Evidence, Many Remaining Questions. *JAMA*, in press, 2020.

KLOMPAS, M.; MORRIS, C.; SINCLAIR, J.; PEARSON, M.; SHENOY, E. Universal Masking in Hospitals in the Covid-19 Era. *N Engl J Med*, v. 382, n. 21, p.e63, 2020.

KWON, K.; KO, J.; SHIN, H.; SUNG, M.; KIM, J.K. Drive-through screening center for COVID-19: a safe and efficient screening system against massive community outbreak. *J Korean Med Sci*, v. 35, n. 11, p. e123, 2020.

LI, W.; ZHANG, B.; LU, J.; et al. The characteristics of household transmission of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, v.2020, p.e450, 2020.

LIU, Y.; GAYLE, A.; WILDER-SMITH, A.; ROCKLÖV, J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*, v. 27, n.2, p.1-4, 2020.

MCINTOSH, K. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention.** Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>>, acessado em 20/05/2020.

NEGRI, E.; PILOTO, B.; MORINAGA, L.K.; JARDIM C.V.P.; LAMY, S.A.E; FERREIRA,M.A.; et al. Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients - a case series. **BioRxiv**, in press, 2020.

NIH. National Institutes of Health. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines**. Disponível em: <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>>, acessado em 17/05/2020.

NIH. National Institutes of Health. **NIH clinical trial shows Remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19**. Disponível em: <<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>>, acessado em 07/05/2020.

ONDER, G.; REZZA, G.; BRUSAFERRO, S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. **JAMA**, v.323, n.18, p.1775-1776, 2020.

ONG, S.; TAN, Y.; CHIA, P.; LEE, T.; NG, O.; WONG, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. **JAMA**, v. 323, n. 16, p. 1610-1612, 2020.

PAHO. **Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus)**. Disponível em <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875> Acessado em 20/05/2020.

PASCARELLA, G.; STRUMIA, A.; PILIEGO, C.; BRUNO, F; DEL BUONO, R; COSTA , F; SCARLATA, S; AGRÒ, F.E. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. **JIM**, in press, 2020.

RIERA, R.; BAGATTINI, A.; PACHITO, D.; MEDEIROS, F.; BRITO, G.; MATUOKA, J.Y.; et al. **Heparinas para COVID-19. Revisão sistemática rápida**. Disponível em: <<https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/17/heparinas-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19>>, acessado em 18/05/2020.

RODRIGUEZ-MORALES A.J.; GALLEGRO, V; ESCALERA-ANTEZANA, E.; et al. COVID-19 in Latin America: the implications of the first confirmed case in Brazil. **Travel Med Infect Dis**, in press, 2020.

RODRIGUEZ-MORALES, A.; SUAREZ, J.; RISQUEZ, A.; DELGADO-NOGUERA, L.; PANIZ-MONDOLFI, A. The current syndemic in Venezuela: measles, malaria and more co-infections coupled with a breakdown of social and healthcare infrastructure. Quo vadis? **Travel Med Infect Dis**, v. 27, p 5-8, 2019.

SANCHE, S.; LIN, Y.T.; XU, C.; ROMERO-SEVERSON,E.;HENGARTNER, N.; KE R. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. **Emerg Infect Dis**, v.26, n.7, in press, 2020.

SANDERS J.M.; MONOGUE, M.L.; JODLOWSKI, T.Z.; CUTRELL, J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, v.323, n.18, p.1824-1836, 2020.

SAXENA, S. **Coronavirus Disease 2019**. 1ª Edição. 2020.

SHEN, C.; WANG, Z.; ZHAO F; et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. **JAMA**, v. 323, n.16, p 1582–1589

SIMPSON, S.; KAY, F.; ABBARA, S.; et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Cardiothoracic Imaging*, v.2, n.2, in press, 2020.

TANG, N.; BAI; H.; CHEN, X.; GONG, J.; LI, D.; SUN, Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **J Thromb Haemost**, v.18, n.5, p. 1094– 1099, 2020.

TAY, Z.; POH, C. M.; RÉNIA, L.; MACARY; P. A.; NG, L. F. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature**, in press, 2020.

TIAN, Y.; RONG, L.; NIAN, W.; HE, Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 51, n. 9, p. 843-851, 2020.

USP. Universidade de São Paulo. **Estimativa de Casos de COVID-19**. Disponível em: <<https://ciis.fmrp.usp.br/covid19-subnotificacao/>>, acessado em 21/05/2020.

VERITY, R; OKELL, L.C.; DORIGATTI, I; et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. **Lancet**, in press, 2020.

WANG, Z.; MA, W.; ZHENG X.; WU G.; ZHANG, R. Household transmission of SARS-CoV-2. **J Infect**, in press, 2020.

WANG, D; HU, B; HU, C; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069. 2020.

WATSON, J.; WHITING, P. F.; BRUSH, J. Interpreting a covid-19 test result. **BMJ**, v.369, p.e1808, 2020.

WEI, W.E.; LI, Z.; CHIEW, C.J.; YONG, S.E.; TOH, M.P.; LEE, V.J. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v.69, n. 14. p. 411–415

WHO. **Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected**. Disponível em: <[https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125)>, acessado em 19/05/2020.

WHO. China Joint Mission. **Report of the WHO-China Joint Mission**. Disponível em: <[https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))>, acessado em 28/04/2020.

WILDER-SMITH, A.; et al. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? **Lancet Infect Dis**, v.20, n.5, p.102-107, 2020.

WONG, H.; LAM, H.; FONG, A.; LEUNG, S.; et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. **Radiology**, in press, 2020.

WONG, S.; KWONG, R.; WU, T.; CHAN, J.; et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. **J Hosp Infection**, v.105, n.2, p.119-127, 2020.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, v.323, n.13, p.1239-1242, 2020.

YAO, X.H.L.T. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. **Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi**, v.49, n.5, p.411-417, 2020.

ZHANG, J.; ZENG H.; GU, J.; LI, H.; ZHENG, L.; ZOU, Q. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. **Vaccines (Basel)**, v.8, n.2, p.e153, 2020.

ZHAO, J; YUAN, Q; WANG, H; LIU, W; et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. **Clin Infect Dis**, v.2020, p.344, 2020.

ZHOU F.; YU T.; DU R.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, n.10229, p.1054-1062, 2020.

PROTEÍNAS SECRETADAS E SUA IMPORTÂNCIA NA PATOGENESE DE MICRORGANISMOS

Isabela Meneghelli¹, Ana Clara Mendes¹, Marina Ferreira Batista¹, Carlos Alcides Nájera¹, Diana Bahia¹

1. Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Genética, Evolução e Ecologia, Programa de Pós-graduação em Genética, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

Durante a interação patógeno-hospedeiro, proteínas secretadas pelo agente infeccioso são muitas vezes aquelas vão incitar uma resposta no organismo infectado. Dependendo da ação dessas proteínas, essa resposta pode ser benéfica ou não para o hospedeiro e, a partir daí, ser responsável pela intensidade do desenvolvimento da patologia. No presente capítulo, abordamos alguns estudos de proteínas secretadas, tanto por procariotos quanto por eucariotos, organismos distintos em seus modos de secreção. Abordamos, dentro dos organismos procariotos, a espécie *Mycobacterium tuberculosis*, que apresenta um sistema de secreção exclusivo (ESX), e *Chlamydia trachomatis*, uma bactéria gram-negativa. Já entre os eucariotos, damos ênfase ao grupo dos tripanossomatídeos, especificamente, *Leishmania* spp., *Trypanosoma brucei* e *Trypanosoma cruzi*.

Palavras-chave: Proteínas secretadas, Eucariotos e Procariotos.

ABSTRACT

During host-pathogen interaction, secreted proteins from infectious agents are often those that will incite a response in the infected organism. Depending on these proteins action this response may be beneficial or not for the host and can be responsible for the pathology severity. In this chapter, we focus on some studies of secreted proteins by both prokaryotes and eukaryotes organisms which show distinct secretion pathways. Within the prokaryotic organisms, we discuss the species *Mycobacterium tuberculosis*, which present an exclusive secretion system, and *Chlamydia trachomatis*, a gram-negative bacterium. In the eukaryotes group, we emphasize trypanosomatids organisms, specifically *Leishmania* spp., *Trypanosoma brucei* and *Trypanosoma cruzi*.

Keywords: Secreted proteins, Eukaryotes and Prokaryotes.

1. INTRODUÇÃO

1.1. PROTEÍNAS SECRETADAS: UM MECANISMO DE COMUNICAÇÃO CELULAR

Ao longo do processo evolutivo, as células desenvolveram diversas formas de modificar o meio no qual estão inseridas, ou ainda, interagir com outras células. Essa habilidade permitiu, principalmente, a comunicação entre diferentes classes de organismos, sejam eles oportunistas ou não, de baixa ou alta complexidade (ALBERTS et al., 2006; ASEHNOUNE; VILLADANGOS; HOTCHKISS, 2016).

Em organismos eucariotos, o transporte de moléculas maiores, como polissacarídeos e proteínas, para o meio extracelular requer a utilização de vesículas carreadoras, enquanto em procariotos esse transporte é mediado diretamente através da membrana plasmática (BECKER; MELKONIAN, 1996).

Apesar de apresentarem processos de secreção diferentes, tanto procariotos quanto eucariotos apresentam peptídeos sinais (sequências curtas de aminoácidos, geralmente na porção N-terminal, que indicam o destino final de uma proteína sintetizada) que são similares. Existem ainda componentes do transporte de proteínas que são encontrados tanto em procariotos quanto em eucariotos. Entre eles, temos as proteínas relacionadas ao sistema SRP. As proteínas desse sistema se ligam ao peptídeo sinal e impedem a liberação da proteína recém-sintetizada para o citosol da célula, em seguida, se liga ao seu receptor na membrana do retículo endoplasmático (RE) em eucariotos, e em procariotos direciona a proteína para membrana plasmática, onde esta é liberada (ALBERTS et al., 2006; ZIMMERMANN; BLATCH, 2009).

Ainda, diferentes patógenos intracelulares, desde organismos procariotos a eucariotos e vírus, são capazes de se beneficiar de vesículas multimoleculares próprias (eucariotos) ou do hospedeiro (eucariotos/procariotos) para entregar ao meio extracelular diferentes constituintes microbiais como proteínas, carboidratos, lipídios e ácidos nucléicos. Essas são denominadas vesículas extracelulares, como microvesículas e exossomos (SCHOREY; HARDING, 2016).

1.2. MECANISMOS DE SECREÇÃO

1.2.1. Organismos Procariotos

Bactérias são microrganismos procariotos que possuem maquinaria celular menos complexa que eucariotos. A descoberta de diversas bactérias patogênicas capazes de

exportar proteínas para as células eucarióticas é de extrema relevância no campo da patogenicidade de bactérias. Essas proteínas secretadas por bactérias são conhecidas como “efetoras” e podem modular as funções de células eucariotas (GERLACH; HENSEL, 2007).

As bactérias Gram-negativas possuem maquinarias de secreção que são divididas em duas categorias: as que atravessam a membrana interna e externa (dupla membrana) e as que atravessam somente a membrana externa. Estudos identificaram cinco tipos de sistema de secreção de dupla membrana: sistema de secreção do tipo 1, tipo 2, tipo 3, tipo 4 e tipo 6 (VOTH; BRAEDERFORF; GRAHAM, 2012). O sistema de secreção do tipo 5 atravessa apenas a membrana externa (Figura 1). Com exceção do tipo 2, todos os sistemas de secreção que transpassam a dupla membrana utilizam um mecanismo em que as proteínas são exportadas diretamente do citoplasma bacteriano para o meio extracelular ou na célula do hospedeiro (mecanismo “one-step”). Os sistemas de secreção do tipo 2 e 5 utilizam o mecanismo em que o substrato primeiro é transportado para o espaço periplasmático por transportadores da membrana interna e, em seguida, transferidas para a membrana externa ou o espaço extracelular (mecanismo “two-step”) (GAUTHIER; FINLAY, 2001; COSTA et al., 2015).

As bactérias do gênero *Mycobacterium* possuem um sistema de secreção do tipo 7, também chamado de ESX, um sistema exclusivo do gênero (COSTA et al., 2015; GRÖSCHEL, 2016).

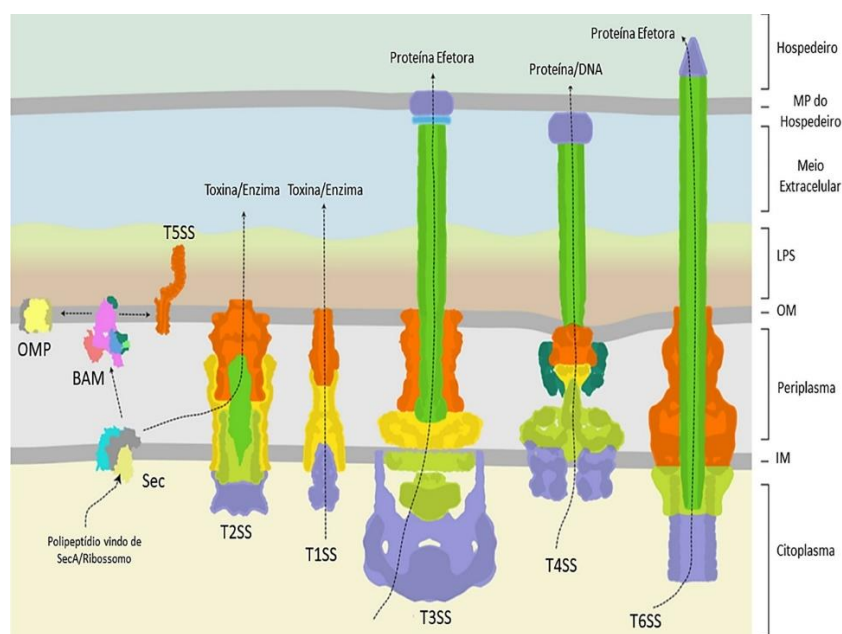


Figura 1. Ilustração dos sistemas de secreção descritos em Gram-negativas.

Dos seis sistemas de secreção de proteínas, cinco perpassam a membrana externa e a membrana interna. Os sistemas do tipo 1, tipo 3, tipo 4 e tipo 6, secretam proteínas diretamente do citoplasma bacteriano para o

meio extracelular ou para a célula hospedeira, atravessando as duas membranas, processo chamado (mecanismo “one-step”) O sistema de secreção do tipo 5 perpassa somente a membrana externa. O sistema de secreção do tipo 2, apesar de atravessar as duas membranas, utiliza um mecanismo de secreção “two-steps”. Primeiro, o substrato é transportado para o periplasma por transportadores de membrana interna como o SecYEG e, em seguida, transferido para a membrana externa ou para o espaço extracelular (Adaptado de GUNASINGHE et al., 2017).

1.2.2. Organismos Eucariotos

Organismos eucariotos, devido a sua maior complexidade de componentes celulares, apresentam um sistema de secreção mais diversificado quando comparados a organismos procariotos. Existem duas classificações gerais para os processos de secreção de proteínas nesses organismos: Via clássica e via não-clássica (NICKEL; SEEDORF, 2008; VIOTTI, 2016).

O processo de secreção de proteínas pela via clássica requer que a proteína produzida apresente peptídeo sinal que é fundamental para o direcionamento da mesma para o retículo endoplasmático (RE). A secreção, então, é iniciada pela translocação das proteínas através da membrana do RE que, em seguida, sofrem glicosilação na região N-terminal e são empacotadas no lúmen do RE. Após esse processo, as proteínas saem do RE e são encaminhadas para o complexo de Golgi, no qual sofrem as modificações finais para serem, finalmente, liberadas para o meio extracelular (SAKAGUCHI, 1997; VIOTTI, 2016).

No entanto, sabe-se que existem outras formas de secreção de proteínas, ditas formas não-convencionais, um processo independente de RE/Golgi, que envolvem a translocação direta de proteínas através de poros lipídicos na membrana plasmática (Tipo I), a participação de transportadores ABC da membrana plasmática (Tipo II), a captação de proteínas por compartimentos endocíticos (Tipo III) e, ainda, a secreção específica das proteínas integrais de membrana que, apesar de serem inseridas no RE, não passam pelo complexo de Golgi e se inserem na membrana plasmática da célula (Tipo IV). Um esquema simplificado pode ser visto na figura 2 (RABOUILLE, 2017; DIMOU; NICKEL, 2018).

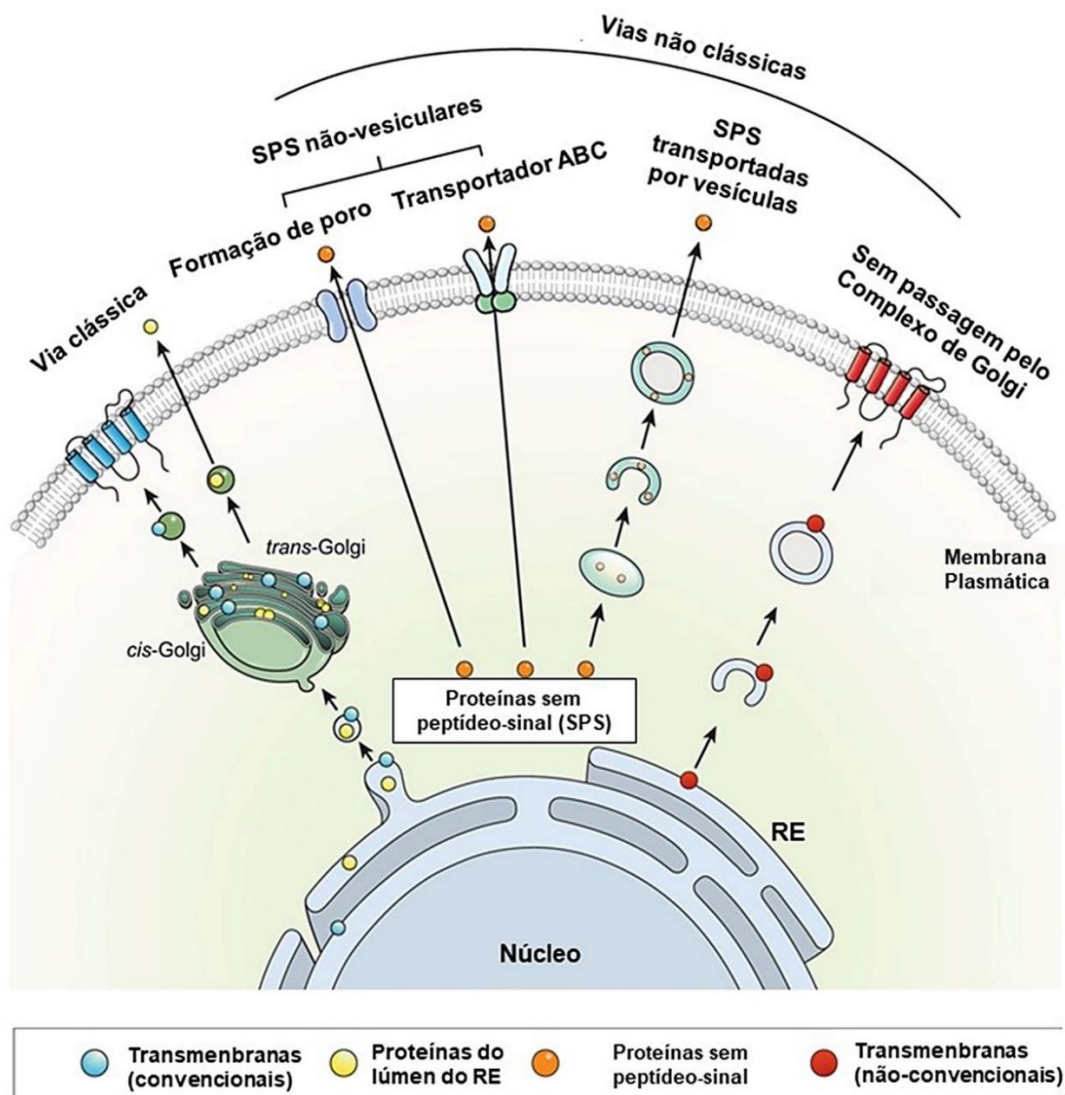


Figura 2. Vias de secreção de proteínas em eucariotos.

A via de secreção convencional envolve o transporte de do RE para o Golgi. No entanto, várias proteínas utilizam vias secretoras alternativas, conhecidas como vias de secreção não convencionais de proteínas que não envolvem transporte do RE para Golgi. As proteínas citosólicas sem peptídeo sinal (SPS), representadas pelos círculos laranja, podem ser secretadas pela célula por vias não vesiculares, como por meio de um poro da membrana e pelos transportadores ABC. Outro subconjunto de proteínas citosólicas SPS pode ser secretado através de vesículas associadas à autofagia, como lisossomos e endossomos tardios. Além disso, as proteínas transmembranas (círculos vermelhos) podem alcançar a membrana plasmática sem passar pelo Golgi Adaptado de (KIM; GEE; LEE, 2018).

1.2.2.1. Secreção de proteínas em tripanossomatídeos

Os tripanossomatídeos compreendem um grande grupo de protozoários parasitos que causam patologias em humanos (MCCONVILLE, 2002). Entre eles, podemos citar *Trypanosoma brucei*, causador da doença do sono Africana (OMS, 2019a), *T. cruzi*, causador da doença de Chagas (CHAGAS, 1909) e o gênero *Leishmania*, com várias espécies que causam um conjunto de doenças denominadas Leishmanioses (OMS, 2019b).

Todos esses parasitos transitam entre um inseto vetor e um hospedeiro mamífero, dessa forma, a sobrevivência do parasito depende de uma regulação do transporte de superfície celular de glicoproteínas e glicolipídios, assim como um grande número de outros transportadores de membrana plasmática (MCCONVILLE, 2002). Essas moléculas de superfície muitas vezes estão relacionadas à interação parasita-hospedeiro, o que as torna alvos em potencial para o desenvolvimento de vacinas (BECKER; MELKONIAN, 1996).

Em análises de secretomas (conjunto de proteínas secretadas por determinado organismo) já feitas em tripanossomatídeos, foi observado que grande parte das proteínas secretadas não são por via clássica. Em algumas espécies de *Leishmania*, mais de 90% das proteínas são secretadas por vias não clássicas (SILVERMAN et al., 2008; CUERVO et al., 2009). Já dentro do gênero *Trypanosoma*, *T. cruzi* apresenta 9% de secreção por via clássica (WATANABE; SILVEIRA; BAHIA, 2016), enquanto *T. brucei gambiense* menos de 20% das proteínas apresentam peptídeo sinal (GEIGER et al., 2010).

Diferentes tripanossomatídeos (i.e. *Trypanosoma*, *Leishmania*) utilizam o sistema secretório de seus hospedeiros para amplificar a propagação de fatores de virulência, em geral proteínas secretadas por estes, de modo a interferir na resposta originalmente desencadeada pelo hospedeiro (SCHOREY; HARDING, 2016; JONES et al., 2018).

Em espécies do gênero *Leishmania*, proteínas secretadas por exossomos são liberadas no citoplasma através de diferentes maneiras, como por meio de transportadores acoplados a membranas exossomais, por fusão direta com a membrana plasmática ou por formação de protusões membranosas esféricas, conhecidas como “*membrane blebbing*” (SCHOREY; HARDING, 2016; GARG; SINGH; ALI, 2018).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PRINCIPAIS PROTEÍNAS SECRETADAS POR BACTÉRIAS E SUAS IMPLICAÇÕES NA PATOGENICIDADE

2.1.1. *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis é o agente causador da tuberculose, uma doença infecciosa contagiosa que causa lesões pulmonares. A doença acomete 10 milhões de pessoas todo ano e, apesar de tratável, mata 1,5 milhão de pessoas por ano, sendo uma das doenças mais letais em nível global (ORGEUR; BROSCHE, 2018; OMS, 2020c).

A patogenicidade das bactérias está diretamente relacionada com as proteínas secretadas que são responsáveis pela virulência. *M. tuberculosis* possui sistemas de secreção do tipo 7, chamado ESX, conhecido também por ESAT6 (do inglês *6 kDa early secretory antigenic target*). São sistemas de secreção especializados que exportam moléculas e proteínas pela membrana celular (SASSETTI; RUBIN, 2003). Os ESX estão envolvidos na fisiologia, integridade da membrana, conjugação, interação patógeno-hospedeiro e transferência horizontal de genes. Foram estudados, até então, cinco sistemas ESX: ESX-1, ESX-2, ESX-3, ESX-4 e ESX-5, e pelo menos três deles responsáveis pela virulência do bacilo. Os sistemas que foram bem caracterizados e estão associados com a interação patógeno-hospedeiro de *M. tuberculosis* são os ESX-1 e ESX-5 (PYM et al., 2002).

ESX-1 é o mais estudado desde que foi descoberto e possui grande importância na virulência e nas interações bactéria-hospedeiro. É responsável pela evasão e resistência do sistema imune e está envolvido com a vacina BCG (*Mycobacterium bovis* bacille Calmette–Guérin). Uma das funções desse sistema é a ruptura do fagossomo, com auxílio da proteína EsxA que, juntamente com a EsxB, é uma das mais estudadas. A ruptura leva à liberação das bactérias no citosol de células hospedeiras (BEHR, 1999; BRODIN et al., 2005; ABDALLAH et al., 2007).

Chen e colaboradores (2013) estudaram que o sistema ESX-1 também secreta a proteína EspB, uma proteína capaz de se ligar ao ácido fosfatídico e fosfatidilserina. A fosfatidilserina é um sinal na superfície de células apoptóticas que indica para macrófagos que aquela célula deve ser fagocitada, processo muito eficaz na eliminação de *M. tuberculosis* de células apoptóticas (CHEN et al., 2013). Os resultados deste estudo apontam fortemente para a capacidade da proteína EspB bloquear esse mecanismo. Além disso, essa proteína também pode inibir a formação de autofagossomo e o estudo de Martin e colaboradores (2012) sugere, ainda, que EspB pode interagir com membranas, formando uma estrutura oligomérica que possui um poro, facilitando a permeabilização do fagossomo em macrófagos infectados (MARTIN et al., 2012).

O sistema de secreção ESX-5 também tem papel na relação patógeno-hospedeiro, apesar de que as proteínas mais estudadas ainda possuem função pouco conhecida. Esse sistema tem função de exportar para o envelope celular as proteínas que são necessárias para a aquisição de nutrientes. Além disso, também é importante na disseminação da infecção (ABDALLAH et al., 2011; BOTTAI et al., 2012).

As proteínas secretadas pelo ESX-5, ácido prolina-glutâmico (PE) e ácido prolina-prolina-glutâmico (PPE), tem potencial na patogenicidade; no entanto, os mecanismos ainda precisam ser elucidados. Apesar disso, sabe-se que a proteína PPE10 é relevante para integridade e estabilidade da bactéria (ATES et al., 2016).

2.1.2. *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia trachomatis é uma bactéria intracelular obrigatória que possui duas formas distintas: o corpo elementar (CE), infeccioso, e o corpo reticuloso (CR), não infeccioso. É causadora de uma das mais importantes infecções sexualmente transmissíveis que acomete milhões de pessoas anualmente ao redor do mundo. É também o agente causador do tracoma, uma infecção ocular que pode causar cegueira. Apesar da eliminação da doença em alguns países e do sucesso no tratamento, a infecção continua sendo um problema de saúde pública (MUELLER; PLANO; FIELDS, 2014; OMS, 2019d).

Bagalhão e Mota (2019) revisaram que *C. trachomatis* utiliza o sistema de secreção do tipo 2, e assim como as Gram-negativas, o sistema de secreção do tipo 3 para secretar proteínas efetoras na célula eucariótica, sendo importante na infecção intracelular. O CE entra na célula através da proteína efetora Tarp, que recruta actina no sítio de adesão do corpo elementar e promove a internalização.

Outras proteínas relacionadas com a patogenicidade são as proteínas Inc, proteínas de membrana de inclusão (do inglês: *inclusion membrane proteins*), que são as principais proteínas secretadas por *Chlamydia* e medeia a interação patógeno-hospedeiro. São importantes na estabilização e alteração do tráfego da membrana no hospedeiro e das vias de sinalização (ROCKEY et al., 2002; BUGALHÃO; MOTA, 2019). Estudos identificaram 36 Incs, mas estima-se que haja muito mais (DEHOUX et al., 2011; LUTTER; MARTENS; HACKSTADT, 2012). Descreveremos aqui as principais Incs relacionadas com a patogenicidade.

A proteína IncV interage com a proteína do hospedeiro VAPA/B e possui função na formação da inclusão do CR, assim como a IncE, que interage com SNX5/6, e IncD que interage com CERT (STANHOPE et al., 2017; SUN et al., 2017). Cingolani e colaboradores (2019) observaram que a IncA regula o trânsito vesicular da célula hospedeira (CINGOLANI et al., 2019). Weber e colaboradores (2015) estudaram as proteínas IPAM que interagem com CEP170 e tem função de inibir as citocinas do hospedeiro, e Cpos, que controlam a estabilidade da membrana de inclusão, assim como a morte da célula hospedeira (WEBER et al., 2015).

Além das proteínas Incs, *C. trachomatis* também secreta proteínas não-Incs, que são secretadas fora da membrana de inclusão e são encontradas na membrana plasmática da célula hospedeira, citoplasma ou núcleo (SUBTIL et al., 2005). Entre elas, as GlgX tem função de hidrólise de glicogênio (GEHRE et al., 2016), CapN regula o sistema de secreção do tipo 3 (CUNHA et al., 2014), e CteG modula o trânsito vesicular da célula hospedeira (LI et al., 2008). Mueller e Fields (2015) concluíram que Tarp modula invasão celular e a sobrevivência da célula hospedeira e TmeA está envolvida na invasão celular (MUELLER; FIELDS, 2015). Estudo realizado por Panzetta et al. (2019) demonstram que Ptr recupera as bactérias do estresse induzido por interferon (IFN) (PANZETTA et al., 2019). Já TepP modula a expressão gênica da célula hospedeira relacionada com a sinalização da resposta imune no começo da infecção (CHEN et al., 2014). E a proteína HtrA é um fator de virulência hipotético relacionado com o estresse celular (GLOECKL et al., 2013; MARSH et al., 2017).

Em *C. trachomatis*, as Incs não possuem peptídeo sinal, e se propõe que são substratos do sistema de secreção do tipo 3. A proteína HtrA apresenta peptídeo sinal reconhecido pelo sistema Sec, podendo, então, ser substrato do sistema de secreção do tipo 2 (revisado por BUGALHÃO; MOTA, 2019).

2.2 PROTEÍNAS SECRETADAS POR TRIPANOSSOMATÍDEOS E SUAS IMPLICAÇÕES NA PATOGENICIDADE

2.2.1 *Trypanosoma cruzi*

Trypanosoma cruzi é um organismo intracelular obrigatório que têm como principal característica uma grande variedade de genótipos e fenótipos entre suas cepas e são classificados em seis diferentes DTUs (do inglês: *Discrete typing unit*), Tc I a VI, que também inclui em seu critério de classificação aspectos epidemiológicos e clínicos (ZINGALES et al., 2012; HIGUERA; GUHL; RAMÍREZ, 2013). Esse parasito transita em diferentes hospedeiros durante seu complexo ciclo de vida apresentando uma alta plasticidade genética em objetivo a se adaptar a diferentes ambientes aos quais é submetido (REIS-CUNHA et al., 2015; REIS-CUNHA; VALDIVIA; BARTHOLOMEU, 2018).

Diversos estudos buscam caracterizar a expressão de proteínas entre as diferentes cepas/clones de *T. cruzi*, assim como de seus estágios morfológicos. Assim, estudos de secretomas comparativos têm o intuito de desenvolver biomarcadores específicos e comuns entre os diversos genomas de *T. cruzi* além da compreensão da relação desse

patógeno com os diversos ambientes nos quais está inserido, tendo como destaque a interação patógeno-hospedeiro (BAYER-SANTOS, 2013; BROSSAS et al., 2017).

Watanabe, da Silveira e Bahia (2016), em seu trabalho de revisão, descrevem proteínas secretadas por via clássica em *T. cruzi* com relevância no estabelecimento da patogênese da doença. Dentre essas são evidenciadas proteínas fundamentais desde o processo de internalização/manutenção à evasão do sistema imune de *T. cruzi* no hospedeiro, como as famílias multigênicas de mucinas associadas à superfície (MASP), relacionadas à evasão do sistema imune na fase aguda da patologia e as trans-sialidasas (TS) associadas, principalmente, ao processo de invasão e manutenção intracelular desse patógeno. Outras proteínas são também descritas como cruciais para a comunicação patógeno-hospedeiro em *T. cruzi*, como a cruzipaína que atua na mobilização de cálcio durante a invasão e aumento da produção de proteínas anti-inflamatória (IL-10 e TGF- β); a Fosfolipase-A1, responsável pela interação célula-patógeno durante a infecção através da ativação de vias do hospedeiro (PKC); p21, que atua no favorecimento da internalização de *T. cruzi* em células fagocíticas e não-fagocíticas e as ciclofilinas que, no vetor invertebrado, inativam o sistema de defesa lítico (WATANABE; DA SILVEIRA; BAHIA, 2016).

Lozano et al. (2017) foram os primeiros a demonstrar que proteínas MASP que apresentam peptídeo sinal na região N-terminal (MASP PS), normalmente secretadas pelo sistema clássico, são encontradas em exossomos liberados por *T. cruzi*. MASP PS têm importante papel durante o processo de invasão celular de *T. cruzi*, uma vez que levam à formação de complexos imunológicos que resultam na evasão do sistema do complemento, principalmente em pacientes que apresentavam manifestações digestivas da doença de Chagas (LOZANO et al., 2017).

Outro grupo identificado, altamente relevante para o diagnóstico da infecção por *T. cruzi*, foi o grupo de proteínas RHS (do inglês: *retrotransposon hot spot*) já que, em testes sorológicos, não foi vista reação-cruzada com proteínas de outros tripanossomatídeos, como *Leishmania* spp. e *T. brucei*, assim como também para outros protozoários causadores de doenças. Além disso, proteínas RSH foram identificadas tanto no soro de pacientes chagásicos assintomáticos, quanto no soro de pacientes com cardiomiopatias avançadas (BAUTISTA-LÓPEZ et al., 2017). RHS foi identificado por nosso grupo em análise comparativa “*in silico*” dos secretomas de *T. cruzi* e *T. rangeli*, dois organismos geneticamente próximos, não obstante, o último não causa patogênese humana. O estudo mostrou que, ao contrário de *T. cruzi*, *T. rangeli* não apresenta secreção por via clássica para esse grupo de proteínas (dados ainda não publicados).

2.2.2 *Leishmania* spp.

Leishmania spp. pode levar a patologias denominadas Leishmanioses e, assim como *T. cruzi*, é um organismo intracelular obrigatório que apresenta alta plasticidade genética fator que dificulta o tratamento dessas patologias (LAFFITTE et al., 2016; KAUFER et al., 2017).

Leishmania spp. secreta proteínas, principalmente fatores de virulência, via exossomos próprios ou através da via exosomal do hospedeiro (SCHOREY; HARDING, 2016). Arango Duque et al. (2019) demonstrou que *L. mexicana* utiliza o sistema clássico de secreção do hospedeiro para disseminar fatores de virulência como GP63 e lipofosfoglicanos (LPG) do vacúolo parasitóforo, no qual se encontra, para o espaço citoplasmático, e esse fator pode determinar a sobrevivência do parasito (ARANGO DUQUE et al., 2019).

As funções de GP63 já foram descritas em várias espécies do gênero *Leishmania* e variam de acordo com o estágio em que o parasita se encontra. Entre essas funções, ela é capaz de clivar componentes do complemento, facilitando a evasão do parasita. Ademais, GP63 auxilia na ligação de promastigotas às células hospedeiras, facilitando a fagocitose. Também foi proposto que essa proteína auxilia na sobrevivência de amastigotas em macrófagos. E, ainda, existem evidências de que GP63 tem papel na evasão do sistema imune pela supressão de células *Natural Killers* (NK) e degradação de peptídeos antimicrobianos (LAMBERTZ et al., 2012).

Ainda, LPG parece ser fundamental nas infecções por várias espécies de *Leishmania*. LPG secretado por *L. infantum*, por exemplo, tem capacidade de ativar macrófagos e aumentar a produção de prostaglandina E₂ e óxido nítrico, contribuindo para a formação de uma resposta pró-inflamatória (LIMA et al., 2017). Já em *L. mexicana*, foi observado que LPG tem a capacidade de ativar células NK as quais, a partir da ativação, passam a produzir IFN- γ (ZAMORA-CHIMAL et al., 2017). Em resposta a infecções por *L. donovani*, LPG se mostra um importante indutor da síntese de CXCL16, que por sua vez estimula a produção de IFN γ e TNF α (CHAPARRO et al., 2019). Além disso, LPG de várias espécies de *Leishmania* spp. está envolvido na ativação do inflamassoma NLRP3 a partir da ativação de caspase 11. A ativação dessa via é de extrema importância para o desenvolvimento da patologia associada à *Leishmania* spp. (DE CARVALHO et al., 2019).

Existe, ainda, um grupo de proteínas chamadas de cisteína-proteases (CP) que tem se mostrado importante na infecção por diferentes espécies de *Leishmania*. Um subgrupo

conhecido por CPBs tem capacidade de modular a resposta imune do hospedeiro via degradação de NF- κ B e subsequente inibição de IL-12 em macrófagos infectados. Assim, o parasito impede a formação de uma resposta Th1 protetora, interferindo especialmente na produção de IFN- γ (SIQUEIRA-NETO et al., 2018).

2.2.3. *Trypanosoma brucei*

Análises do secretoma de diferentes cepas de *T. brucei* têm sido realizadas com objetivo de identificar, entre as proteínas secretadas, aquelas que seriam responsáveis por diferenças na interação parasito-hospedeiro e, conseqüentemente, por influenciar o desenvolvimento da doença (MORRISON, 2011).

Nikolskaia et al. (2006) identificaram a brucipain como um fator de virulência que poderia levar ao tropismo do tecido cerebral. Nesse estudo, foi observado que *T. b. rhodesiense*, que atravessa a barreira hematoencefálica com maior facilidade, apresentava dez vezes mais atividade dessa proteína do que *T. b. brucei*. A brucipain causa alterações na concentração de cálcio intracelular das células epiteliais o que facilita a passagem do parasito pela barreira (NIKOLSKAIA et al., 2006).

Posteriormente, Holzmuller et al. (2008) compararam o secretoma de duas variantes de *T. b. gambiense*. Nesse estudo, apesar de não apontarem nenhuma proteína específica, identificaram expressão diferenciada de proteínas entre as variantes, além de proteínas exclusivas de uma cepa ou outra. Apontaram, ainda, que a capacidade de ativação de macrófagos é determinante para virulência da cepa (HOLZMULLER et al., 2008).

Entre outros efeitos de proteínas secretadas, sabe-se que vesículas extracelulares de *T. b. rhodesiense*, contendo a proteína SRA (do inglês: *serum resistance-associated protein*), permite ao parasito a evasão do sistema imune. Essas mesmas vesículas, ao se fundirem a eritrócitos, causam a eliminação dessas células, o que leva o hospedeiro a um quadro de anemia (SZEMPRUCH et al., 2016).

Dauchy e colaboradores (2019) observaram, ainda, que proteínas secretadas por *T. brucei* prejudicam a maturação de células dendríticas. Este efeito se mostrou associado a uma queda na produção de citocinas, o que sugere uma redução na resposta imune inata do hospedeiro (DAUCHY et al., 2018).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elucidação dos processos de secreção de proteínas por microrganismos é fundamental para a compreensão da interação entre diferentes organismos. A secreção de proteínas possibilita patógenos infectarem e promoverem sua manutenção naquele ambiente, culminando ou não no desenvolvimento de diferentes doenças. Ainda, estudos de análise de proteínas secretadas por microrganismos são de suma importância para a identificação de novos alvos para que possamos traçar estratégias para conter agentes causadores de doenças. Sabemos que ao analisar um secretoma encontramos inúmeras proteínas patogênicas como potencial objeto de estudo para criação de medicamentos e vacinas contra patógenos e, por isso, destacamos a importância de trabalhos qualitativos e experimentais, para o melhor entendimento sobre a relevância dessa classe de proteínas.

4. REFERÊNCIAS

ABDALLAH, A.M.; BESTEBROER, J.; SAVAGE, N.D.L.; DE PUNDER, K.; VAN ZON, M.; et al. Mycobacterial secretion systems ESX-1 and ESX-5 play distinct roles in host cell death and inflammasome activation. **Journal Immunology**, v. 187, p. 4744–4753, 2011.

ABDALLAH, A.M.; GEY VAN PITTIUS, N.C.; CHAMPION, P.A.; COX, J.; LUIRINK, J.; VANDENBROUCKE-GRAULS, C.M.; et al. Type VII secretion–mycobacteria show the way. **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, p.883–891, 2007.

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. **Mecanismos de comunicação celular**. 5ª ed, Artmed, 2006.

ARANGO DUQUE, G.; JARDIM, A.; GAGNON, E.; FUKUDA, M.; DESCOTEAUX, A. The host cell secretory pathway mediates the export of Leishmania virulence factors out of the parasitophorous vacuole. **PLoS Pathogens**, v. 15, n.7, p. e1007982, 2019

ASEHNOUNE, K.; VILLADANGOS, J.; HOTCHKISS, R.S. Understanding host–pathogen interaction. **Intensive Care Medicine**, v. 42, p. 2084–2086, 2016.

ATES, L. S.; VAN DER WOUDE, A. D.; BESTEBROER, J.; VAN STEMPOORT, G.; MUSTERS, R. J.; GARCIA-VALLEJO, J. J.; et al. The ESX-5 System of Pathogenic Mycobacteria Is Involved In Capsule Integrity and Virulence through Its Substrate PPE10. **PLoS pathogens**, v.12, n.6, p.e1005696, 2016.

BAUTISTA-LÓPEZ, N. L.; NDAO, M.; CAMARGO, F. V.; NARA, T.; ANNOURA, T.; HARDIE, D. B.; et al. Characterization and Diagnostic Application of *Trypanosoma cruzi* Trypomastigote Excreted-Secreted Antigens Shed in Extracellular Vesicles Released from Infected Mammalian Cells. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, n. 3, p. 744-758, 2017.

- BAYER-SANTOS, E.; AGUILAR-BONAVIDES, C.; RODRIGUEZ, S.P.; CORDERO, E.M.; MARQUES, A.F.; VARELA-RAMIREZ, A.; et al. Proteomic Analysis of *Trypanosoma cruzi* Secretome: Characterization of Two Populations of Extracellular Vesicles and Soluble Proteins. **Journal of Proteome Research**, v. 2, p. 883-897, 2013.
- BECKER, B; MELKONIAN, M. The secretory pathway of protists: Spatial and functional organization and evolution. **Microbiological Reviews**, v. 60, n. 4, p. 697-721, 1996.
- BEHR, M.A.; WILSON, M.A.; GILL, W.P.; SALAMON, H.; SCHOOLNIK, G.K.; RANE, S.; et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole genome DNA microarray. **Science**, v.284, p. 1520–1523, 1999.
- BOTTAI, D.; DI LUCA, M.; MAJLESSI, L.; FRIGUI, W.; SIMEONE, R.; SAYES, F.; et al. Disruption of the ESX-5 system of *Mycobacterium tuberculosis* causes loss of PPE protein secretion, reduction of cell wall integrity and strong attenuation. **Molecular Microbiology**, v. 83, p. 1195–1209, 2012.
- BRODIN, P.; DE JONGE, M.; MAJLESSI, L.; LECLERC, C.; NILGES, M.; COLE, S.T.; et al. Functional analysis of early secreted antigenic target-6, the dominant T-cell antigen of *Mycobacterium tuberculosis*, reveals key residues involved in secretion, complex formation, virulence, and immunogenicity. **Journal of Biological Chemistry**, v.280, n.40, p.33953-33959, 2005.
- BROSSAS, J. Y.; GULIN, J. E. N.; BISIO, M. M. C.; CHAPELLE, M.; MARINACH-PATRICE, C.; BORDESSOULES, M.; et al. Secretome analysis of *Trypanosoma cruzi* by proteomics studies. **PLoS ONE**, v. 12, n. 10, p. 1-16, 2017.
- BUGALHÃO, J.N.; MOTA, L.J. The multiple functions of the numerous *Chlamydia trachomatis* secreted proteins: the tip of the iceberg. **Microbial Cell**, v. 6, n. 9, p. 414–449, 2019.
- CHAGAS, C. Nova tripanozomíaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen.; n. sp.; agente etiológico de nova entidade morbida do homem. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 1, n. 2, p. 159–218, 1909.
- CHAPARRO, V.; LEROUX, L. P.; ZIMMERMANN, A.; JARDIM, A.; JOHNSTON, B.; DESCOTEAUX, A.; et al. *Leishmania donovani* Lipophosphoglycan Increases Macrophage-Dependent Chemotaxis of CXCR6-Expressing Cells via CXCL16 Induction. **Infection and Immunity**, v. 87, n. 5, p. 1-14, 2019.
- CHEN, J.M.; ZHANG, M.; RYBNIKER, J.; BOY-RÖTTGER, S.; DHAR, N.; POJER, F.; et al. *Mycobacterium tuberculosis* EspB binds phospholipids. **Molecular Microbiology**, v. 89, n.6, p. 1154-166, 2013.
- CHEN, Y. S.; BASTIDAS, R. J.; SAKA, H. A.; CARPENTER, V. K.; RICHARDS, K. L.; PLANO, G. V.; et al. The *Chlamydia trachomatis* type III secretion chaperone Slc1 engages multiple early effectors, including TepP, a tyrosine-phosphorylated protein required for the recruitment of CrkI-II to nascent inclusions and innate immune signaling. **PLoS Pathogens**, v. 10, n. 2, p. e1003954, 2014.
- CINGOLANI, G.; MCCAULEY, M.; LOBLEY, A.; BRYER, A.J.; WESOLOWSKI, J.; GRECO, D.L.; et al. Structural basis for the homotypic fusion of chlamydial inclusions by the SNARE-like protein IncA. **Nature Communications**, v. 10, p.e 2747, 2019.

- COSTA, T. R. D.; FELISBERTO-RODRIGUES, C.; MEIR, A.; PREVOST, M. S.; REDZEJ, A.; TROKTER, M.; et al. Secretion systems in Gram-negative bacteria: structural and mechanistic insights. **Nature Reviews Microbiology**, v.13, p.e343, 2015.
- CUERVO, P.; DE JESUS, J. B.; SABOIA-VAHIA, L.; MENDONÇA-LIMA, L.; DOMONT, G. B.; CUPOLILLO, E. Proteomic characterization of the released/secreted proteins of *Leishmania (Viannia) braziliensis* promastigotes. **Journal of Proteomics**, v. 73, n. 1, p. 79-92, 2009.
- DA CUNHA, M.; MILHO, C.; ALMEIDA, F. PAIS, S. V.; BORGES, V.; MAURICIO, R.; et al. Identification of type III secretion substrates of *Chlamydia trachomatis* using *Yersinia enterocolitica* as a heterologous system. **BMC Microbiology**, v. 14, p.e40, 2014.
- DAUCHY, F. A.; CONTIN-BORDES, C.; NZOUMBOU-BOKO, R.; BONHIVERS, M.; LANDREIN, N.; ROBINSON, D. R.; et al. *Trypanosoma brucei gambiense* excreted/secreted factors impair lipopolysaccharide-induced maturation and activation of human monocyte-derived dendritic cells. **Parasite Immunology**, v. 41, n. 8, p. 1-6, 2018.
- DE CARVALHO, R. V.H.; ANDRADE, W. A.; LIMA-JUNIOR, D. S.; DILUCCA, M.; DE OLIVEIRA, C. V.; WANG, K.; et al. *Leishmania* Lipophosphoglycan Triggers Caspase-11 and the Non-canonical Activation of the NLRP3 Inflammasome. **Cell Reports**, v. 26, n. 2, p.429-437, 2019.
- DEHOUX, P.; FLORES, R.; DAUGA, C.; ZHONG, G.; SUBTIL, A. Multi-genome identification and characterization of chlamydiae-specific type III secretion substrates: the Inc proteins. **BMC genomics**, v. 12, p. e109, 2011.
- DIMOUE, E.; NICKEL, W. Unconventional mechanisms of eukaryotic protein secretion. **Current Biology**, v. 28, n. 8, p. 406-410, 2018.
- GARG, G.; SINGH, K.; ALI, V. Proteomic approaches unravel the intricacy of secreted proteins of *Leishmania*: An updated review. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics Volume**, v. 1866, p. 913-923, 2018.
- GAUTHIER, A.; FINLAY, B. B. Bacterial pathogenesis: The answer to virulence is in the pore. **Current Biology**, v. 11, n. 7, p. 264-267, 2001.
- GEHRE, L.; GORGETTE, O.; PERRINET, S.; PREVOST, M. C.; DUCATEZ, M.; GIEBEL, A. M.; et al. Sequestration of host metabolism by an intracellular pathogen. **Elife**, v.5, p.e12552, 2016.
- GEIGER, A.; HIRTZ, C.; BÉCUE, T.; BELLARD, E.; CENTENO, D.; GARGANI, D.; et al. Exocytosis and protein secretion in *Trypanosoma*. **BMC Microbiology**, v. 10, p. 1-17, 2010.
- GERLACH, R.G; HENSEL, M. Protein secretion systems and adhesins: the molecular armory of Gram-negative pathogens. **International Journal of Medical Microbiology**, v.297, p. 401–415, 2007.
- GLOECKL, S.; ONG, V. A.; PATEL, P.; TYNDALL, J. D.; TIMMS, P.; BEAGLEY, K. W.; et al. Identification of a serine protease inhibitor which causes inclusion vacuole reduction and is lethal to *Chlamydia trachomatis*. **Molecular microbiology**, v.89, n.4, p.676–689, 2013.
- GRÖSCHEL, M. I.; SAYES, F.; SIMEONE, R.; MAJLESSI, L.; BROSCHE, R. ESX secretion systems: mycobacterial evolution to counter host immunity. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, p.677, 2016.

- GUNASINGHE S. D.; WEBB C. T.; ELGASS K. D.; HAY I. D.; LITHGOW T. Super-Resolution Imaging of Protein Secretion Systems and the Cell Surface of Gram-Negative Bacteria. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, p.e220, 2017.
- HIGUERA, S.L.; GUHL, F.; RAMÍREZ, J.D. Identification of *Trypanosoma cruzi* Discrete Typing Units (DTUs) through the implementation of a High-Resolution Melting (HRM) genotyping assay. **Parasites and Vectors**, v. 6, n. 1, p. 1–6, 2013.
- HOLZMULLER, P.; BIRON, D. G.; COURTOIS, P.; KOFFI, M.; BRAS-GONÇALVES, R.; DAULOUÈDE, S.; et al. Virulence and pathogenicity patterns of *Trypanosoma brucei gambiense* field isolates in experimentally infected mouse: differences in host immune response modulation by secretome and proteomics. **Microbes and Infection**, v. 10, n. 1, p.79-86, 2008.
- JONES, L.B.; BELL, C.R.; BIBB, K.E.; Gu, L.; COATS, M.T.; MATTHEW, Q.L. Pathogens and Their Effect on Exosome Biogenesis and Composition. **Biomedicines**, v. 6, 2018.
- KAUFER, A.; ELLIS, J.; STARK, D.; BARRAT, J. The Evolution of Trypanosomatid Taxonomy. **Parasites and Vectors**, v.6, n.3, p.e79, 2017.
- KIM, J.; GEE H. Y.; LEE M. G. Unconventional protein secretion – new insights into the pathogenesis and therapeutic targets of human diseases. **Journal of Cell Science**, v.131, n.12, p.e213686, 2018.
- LAFFITTE, M.; LEPHOHON, P. PAPADOPOULOU, B. QUELLETTE, M. Plasticity of the *Leishmania* genome leading to gene copy number variations and drug resistance. **F1000 Research**, v. 5, p. 2350, 2016.
- LAMBERTZ, U.; SILVERMAN, J. M.; NANDAN, D.; MCMASTER, W. R.; CLOS, J.; FOSTER, L. J.; REINER, N. E. Secreted virulence factors and immune evasion in visceral leishmaniasis. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 91, n. 6, p. 887-899, 2012.
- LI, Z.; CHEN, C.; CHEN, D. WU, Y.; ZHONG, Y.; ZHONG, G. Characterization of fifty putative inclusion membrane proteins encoded in the *Chlamydia trachomatis* genome. **Infection and Immunity**, v. 76, n. 6, p. 2746-2757, 2008.
- LIMA, J. B.; ARAÚJO-SANTOS, T.; LÁZARO-SOUZA, M.; CARNEIRO, A. B.; IBRAIM, I. C.; JESUS-SANTOS, F. H.; et al. *Leishmania infantum* lipophosphoglycan induced-Prostaglandin E2 production in association with PPAR-γ expression via activation of Toll like receptors-1 and 2. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-17, 2017.
- LOZANO, I.M.D.; PABLOS, L.M.; LONGHI, S.A.; ZAGO, M.P.; SCHIJMAN, G.; OSUNA, A. Immune complexes in chronic Chagas disease patients are formed by exovesicles from *Trypanosoma cruzi* carrying the conserved MASP N-terminal region. **Scientific reports**, v.7, p. e44451, 2017.
- LUTTER, E.I.; MARTENS, C.; HACKSTADT, T. Evolution and conservation of predicted inclusion membrane proteins in chlamydiae. **Comparative and Functional Genomics**, v.2012, p.e 362104, 2012.
- MARTIN, C.J.; BOOTY, M.G.; ROSEBROCK, T.R.; NUNES-ALVES. C.; DESJARDINS, D.M.; KEREN, I.; et al. Efferocytosis is an innate antibacterial mechanism. **Cell Host Microbe**, v.12 p. 289–300, 2012.

MARSH, J.W.; ONG, V.A.; LOTT, W.B.; TIMMS, P.; TYNDALL, J.D.; HUSTON, W.M. CtHtrA: the lynchpin of the chlamydial surface and a promising therapeutic target. **Future Microbiology**, v. 12 p. 817–829, 2017.

MCCONVILLE, M. J.; MULLIN, K. A.; ILGOUTZ, S. C.; TEASDALE, R. D. Secretory Pathway of Trypanosomatid Parasites. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v.66, n. 1, p. 122-154, 2002.

MORRISON, L. J. Parasite-driven pathogenesis in *Trypanosoma brucei* infections. **Parasite Immunology**, v. 33, n. 8, p. 448-455, 2011.

MUELLER, K. E.; FIELDS, K. A. Application of beta-lactamase re-porter fusions as an indicator of effector protein secretion during infections with the obligate intracellular pathogen *Chlamydia trachomatis*. **PLoS One**, v. 10, n. 8, p. e0135295, 2015.

MUELLER, K. E.; PLANO, G. V.; FIELDS, K. A. New frontiers in type III secretion biology: the *Chlamydia* perspective. **Infection and Immunity**, v. 82, p. 2–9, 2014.

NICKEL, W.; SEEDORF, M. Unconventional Mechanisms of Protein Transport to the Cell Surface of Eukaryotic Cells. **The Annual Review of Cell and Developmental Biology**, v.24, p. 287–308, 2008.

NIKOLSKAIA, O. V.; LIMA, A. P. C. DE A.; KIM, Y. V.; LONSDALE-ECCLES, J. D.; FUKUMA, T.; SCHARFSTEIN, J.; GRAB, D. J. Blood-brain barrier traversal by African trypanosomes requires calcium signaling induced by parasite cysteine protease. **Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 5, p. 2739–2747, 2006.

Organização Mundial de Saúde (OMS), 2019. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1>, acessado em 24/03/2020.

Organização Mundial de Saúde (OMS), 2019. Disponível em: <[https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness))>, acessado em 22/03/2020.

Organização Mundial de Saúde (OMS), 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>>, acessado em 22/03/2020.

Organização Mundial de Saúde (OMS), 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/trachoma>>, acessado em 24/03/2020.

ORGEUR, M. BROSCH, R. Evolution of virulence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. **Current Opinion in Microbiology**, v. 41, p. 68–75, 2018.

PANZETTA, M. E.; LUJAN, A. L.; BASTIDAS, R. J.; DAMIANI, M. T.; VALDIVIA, R. H.; SAKA, H. A. Ptr/CTL0175 Is Required for the Efficient Recovery of *Chlamydia trachomatis* From Stress Induced by Gamma-Interferon. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 756, 2019.

PYM, A.S.; BRODIN, P.; BROSCH, R.; HUERRE, M.; COLE, S. T. Loss of RD1 contributed to the attenuation of the live tuberculosis vaccines *Mycobacterium bovis* BCG and *Mycobacterium microti*. **Molecular microbiology**, v. 46, n. 3, p. 709–717, 2002.

RABOUILLE, C. Pathways of Unconventional Protein Secretion. **Trends in Cell Biology**, v.27, n. 3, p. 230-240, 2017.

REIS-CUNHA, J.L.; RODRIGUES-LUIZ, G.F.; VALDIVIA, H.O.; BAPTISTA, R.P.; MENDES, T.A.; MORAIS, G.L.M.; et al. Chromosomal copy number variation reveals differential levels

of genomic plasticity in distinct *Trypanosoma cruzi* strains. **BMC Genomic**, v. 16, n.e499, 2015

REIS-CUNHA, J.L.; VALDIVIA, H.O.; BARTHOLOMEU, D.C. Gene and Chromosomal Copy Number Variations as an Adaptive Mechanism Towards a Parasitic Lifestyle in Trypanosomatids. **Current Genomics**, v. 19, n.2, p. 87-97, 2018.

ROCKEY, D.D.; SCIDMORE, M.A.; BANNANTINE, J.P.; BROWN, W.J.; Proteins in the chlamydial inclusion membrane. **Microbes and Infection**, v. 4, n. 3, p. 333-40, 2002.

SAKAGUCHI, M. Eukaryotic protein secretion. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 8, n.5, p. 595-601, 1997.

SASSETTI, C. M.; RUBIN, E. J.Genetic requirements for mycobacterial survival during infection. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the U S A**, v.100, n. 22, p.12989–12994, 2003.

SCHOREY, J.S.; HARDING, C.V. Extracellular vesicles and infectious diseases: new complexity to an old story. **The Journal of clinical investigation**, v.126, p.1181-1189, 2016.

SILVERMAN, M. J.; CHAN, S. K.; ROBINSON, D. P.; DWYER, D. M.; NANDAN, D.; FOSTER, L. J.; REINER, N. E. Proteomic analysis of the secretome of *Leishmania donovani*. **Genome Biology**, v. 9, n. 2, p.R35, 2008.

SIQUEIRA-NETO, J. L.; DEBNATH, A.; MCCALL, L. I.; BERNATCHEZ, J. A.; NDAO, M.; REED, S. L.; ROSENTHAL, P. J. Cysteine proteases in protozoan parasites. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 8, p. 1-20, 2018.

STANHOPE, R.; FLORA, E.; BAYNE, C.; DERRE, I. IncV, a FFAT motif-containing *Chlamydia* protein, tethers the endoplasmic reticulum to the pathogen-containing vacuole. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 114, n. 45, p. 12039-12044, 2017.

SUBTIL, A.; DELEVOYE, C.; BALANA, M. E.; TASTEVIN, L.; PERRINET, S.; DAUTRY-VARSAT, A. A directed screen for chlamydial proteins secreted by a type III mechanism identifies a translocated protein and numerous other new candidates. **Molecular Microbiology**, v. 56, n. 6, p. 1636-1647, 2005.

SUN, Q.; YONG, X.; SUN, X.; YANG, F.; DAI, Z.; GONG, Y.; et al. Structural and functional insights into sorting nexin 5/6 interaction with bacterial effector IncE. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 2, p. e17030, 2017.

SZEMPRUCH, A. J.; SYKES, S. E.; KIEFT, R.; DENISON, L.; BECKER, A. C.; GARTRELL, A.; et al. Extracellular vesicles from *Trypanosoma brucei* mediate virulence factor transfer and cause host anemia. **Cell**, v. 164, p. 246–257, 2016.

VIOTTI, C. ER to Golgi-Dependent Protein Secretion: The Conventional Pathway. In: POMPA, A.; DE MARCHIS, F. (Eds.). **Unconventional Protein Secretion: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology**, 1ª ed, New York: Springer Science+Business Media, p. 175-190, 2016.

VOTH, D. E.; BROEDERDORF, L. J.; GRAHAM, J. G. Bacterial Type IV Secretion Systems: Versatile Virulence Machines. **Future Microbiology**, v. 7, n. 2, p. 241-257, 2012.

WATANABE-COSTA, R.; DA SILVEIRA, J. F.; BAHIA, D. Interactions between *Trypanosoma cruzi* secreted proteins and host cell signaling pathways. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 1-9, 2016.

WEBER, M. M.; BAULER, L. D.; LAM, J.; HACKSTADT, T. Expression and localization of predicted inclusion membrane proteins in *Chlamydia trachomatis*. **Infection and Immunity**, v. 83, n. 12, p. 4710-4718, 2015.

ZAMORA-CHIMAL, J.; FERNÁNDEZ-FIGUEROA, E. A.; RUIZ-REMIGIO, A.; WILKINS-RODRÍGUEZ, A. A.; DELGADO-DOMÍNGUEZ, J.; SALAIZA-SUAZO, et al. NKT cell activation by *Leishmania mexicana* LPG: Description of a novel pathway. **Immunobiology**, v. 222, n. 2, p. 454-462, 2017.

ZIMMERMANN, R.; BLATCH, G. L. A novel twist to protein secretion in eukaryotes. **Trends in Parasitology**, v. 25, n.4, p. 145-147, 2009.

ZINGALES, B.; MILES, M.A.; CAMPBELL, D.A.; TIBAYRENC, M.; MACEDO, A.M.; TEIXEIRA, M.M.G.; et al. **Infection, Genetics and Evolution**, v.12, n.2, p.240-253, 2012.

INFECÇÕES POR *Enterococcus* spp. RESISTENTES À VANCOMICINA

Adriana Hellen Nunes Cantanhede¹, Tássia Farias da Silva Maia¹, Andréa Cristina
Beltrão Ferreira¹

1. Fundação Hospital das Clínicas Gaspar Vianna, Belém, Pará, Brasil.

RESUMO

Esta pesquisa objetivou analisar os aspectos clínicos e epidemiológicos das infecções por *Enterococcus* spp. Resistentes à Vancomicina (ERV). As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde têm se mostrado um grande desafio nas instituições de saúde, dentre elas os ERV tem um grande destaque. A partir desse contexto foi realizada uma pesquisa na Fundação Hospital das Clínicas Gaspar Vianna, a mesma foi realizada através da coleta de dados de pacientes internados no período de 2014 a 2017. Dentre os pacientes que atendiam os critérios de inclusão viu-se que 42,9% foram internados no ano 2016, 42,9% possuem entre 61 e 71 anos e 71,4% eram do sexo feminino. Sepsis e IRA foram os diagnósticos base mais frequentes entre os pacientes. Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus e Doença Renal Crônica são as comorbidades mais frequentes. Além disso, 57,1% tiveram uma internação prévia em um período de até 30 dias e 42,9% permaneceram internados por 96 dias ou mais na internação com teste positivo para ERV. Nenhum dos pacientes foi submetido à cirurgia prévia. A maioria dos pacientes (71,4%) fizeram uso de ventilação mecânica e a mesma proporção permaneceu internada na UTI. Todos realizaram hemodiálise. A espécie *E. faecium* foi a mais frequente. Em síntese, pode-se afirmar que os fatores epidemiológicos e clínicos que se mostraram prevalentes mostraram semelhança com a literatura da área. O conhecimento do perfil destes pacientes é importante para a detecção e o controle da disseminação de *Enterococcus* spp. com resistência à vancomicina, auxiliando no prognóstico desses pacientes.

Palavras-Chave: *Enterococcus*, Resistência à Vancomicina e Infecção Hospitalar.

ABSTRACT

This research aimed to analyze the clinical and epidemiological aspects of infections by *Enterococcus* spp. Vancomycin Resistant (ERV). Health Care-Related Infections have proved to be a major challenge in health institutions, among them ERVs have a high profile. From this context, a survey was carried out at the Hospital das Clínicas Gaspar Vianna Foundation, which was carried out by collecting data from hospitalized patients from 2014 to 2017. Among the patients who met the inclusion criteria, it was found that 42.9% were hospitalized in 2016, 42.9% are between 61 and 71 years old and 71.4% were female. Sepsis and AKI were the most common base diagnoses among patients. Systemic Arterial

Hypertension, Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease are the most frequent comorbidities. In addition, 57.1% had a previous hospitalization in a period of up to 30 days and 42.9% remained hospitalized for 96 days or more in the hospital with a positive test for ERV. None of the patients had undergone previous surgery. Most patients (71.4%) used mechanical ventilation and the same proportion remained in the ICU. All underwent hemodialysis. *E. faecium* was the most frequent species. In summary, it can be said that the epidemiological and clinical factors that were prevalent showed similarity with the literature in the area. Knowledge of the profile of these patients is important for the detection and control of the spread of *Enterococcus* spp. with resistance to vancomycin, helping the prognosis of these patients.

Keywords: *Enterococcus*, Vancomycin resistance and Hospital Infection.

1. INTRODUÇÃO

Uma situação bastante prevalente nos serviços de saúde brasileiros é a ocorrência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), a qual culmina no uso de um grande espectro de antimicrobianos utilizados em grandes proporções, favorecendo, assim, a ocorrência de resistência microbiana, o qual é um grave problema de saúde pública mundial (ANVISA, 2017).

A resistência ocorre quando microrganismos expostos às drogas antimicrobianas sofrem mutação genética, a partir de então esses microrganismos são descritos como “superbactérias”. Este processo é favorecido pela própria ocorrência da mutação, uma vez que as bactérias estão protegidas dos efeitos antimicrobianos durante o decurso mutagênico, todo esse mecanismo propicia a multiplicação bacteriana e impede o tratamento eficaz e cura das doenças em questão (WHO, 2009). Neste contexto, o gênero *Enterococcus* se destaca em virtude da resistência adquirida a níveis elevados de aminoglicosídeos e à vancomicina (ERV) (BETTCHER, 2008).

Enterococcus spp., embora considerados microrganismos comensais até recentemente, têm se destacado pelo alto índice patogênico entre pacientes hospitalizados nos dias de hoje (LECLERCQ, 2009; SIEVERT et al., 2013; ROSENTHAL et al., 2014). O gênero *Enterococcus* é representado por nove espécies, sendo as duas espécies principais e que causam a maioria das infecções relacionadas à assistência à saúde: *E. faecalis* (mais frequente no Brasil, 90%) e *E. faecium* com 5% a 10% (LONGO et al., 2013).

Em um estudo, realizado no Hospital Universitário do Sul do Brasil, no período de 2005 a 2007, verificou-se que a maioria das infecções por ERV ocorreu em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), (49,2%), e principalmente naqueles

que apresentavam doenças renais (18,8%). Outro dado importante deste estudo é que 50,8% apresentaram colonização prévia por ERV, verificado através de culturas swab retal (PERUGINI et al., 2015).

A partir dos estudos e da importância do conhecimento das IRAS para a assistência em saúde foi realizado um estudo na Fundação Hospital das Clínicas Gaspar Vianna, objetivando traçar aspectos epidemiológicos das infecções por *Enterococcus* resistente à vancomicina, uma vez que os mesmos são apontados com alta prevalência nas infecções relacionadas à assistência à saúde.

2. MATERIAIS E MÉTODO

O estudo se baseou nas Diretrizes e Normas de Pesquisa em Seres Humanos presentes na resolução nº 196, de 10/10/1996, do Conselho Nacional de Saúde. A metodologia do estudo foi realizada sem que houvesse danos aos pesquisados e sem que houvesse revelação da identidade dos mesmos. O trabalho foi enviado para análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna (CEP-FHCGV). A pesquisa foi iniciada após a aprovação de Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos.

Foi realizado um estudo epidemiológico, quantitativo, de caráter retrospectivo, transversal e com análise descritiva, em que se analisaram fichas de notificação obtidas na Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna. Foi realizada uma análise de prontuários para verificação dos critérios de inclusão (isolamento de *Enterococcus* spp. com resistência à vancomicina) e exclusão (não ter isolamento de *Enterococcus* spp. com resistência à vancomicina), seguida da aplicação de protocolo de pesquisa.

Foram incluídos no estudo todos os casos de pacientes que tiveram cultura com isolamento de *Enterococcus* spp. com resistência à vancomicina, durante a internação na Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna no período de 2014 a 2017.

Foi utilizado um instrumento estruturado para coleta de dados contendo variáveis relacionadas ao sexo, idade, procedência, data de internação e de saída, enfermaria de entrada, tipo de saída (alta ou óbito), diagnóstico de entrada, presença de infecção, topografia da infecção, procedimentos de risco durante a internação, comorbidades

preexistentes, diagnóstico etiológico, culturas, identificação de germes e uso prévio de antimicrobianos de pacientes internados no hospital. Realizou-se a revisão de 43 fichas de pacientes com infecção por *Enterococcus*, destes foram encontrados 7 prontuários dentro do critério de inclusão. A análise estatística descritiva foi utilizada para mensurar e sintetizar os dados coletados, os mesmos foram armazenados em planilhas do Microsoft Excel 2010 e foi realizada a estatística descritiva, confeccionando-se tabelas com números absolutos e porcentagens de cada dado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 RESULTADOS

Foi obtido um N=7 de pacientes que tiveram cultura com isolamento de *Enterococcus* com resistência à vancomicina. O perfil socioepidemiológico destes usuários se encontra na Tabela 1, em relação ao ano de internação dos mesmos viu-se um maior percentual no ano de 2016, quando se atingiu o índice de 42,9% (n=3) da amostra. Quanto à faixa etária da amostragem foi observada uma porcentagem maior (42,9%) de indivíduos entre 61 e 71 anos e, ademais, 71,4% (n=5) da população do estudo são do sexo feminino.

Verificou-se, também, o diagnóstico de base da amostragem, a Figura 1 mostra um gráfico de barras no qual se visualiza que Sepse (3; 42,9%) e IRA (2; 28,6%) foram os mais frequentes entre os pacientes que tiveram cultura com isolamento de *Enterococcus* spp. com resistência à vancomicina.

Verifica-se, na Figura 2, que Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (4; 57,1%), Diabetes Mellitus (DM) (2; 28,6%) e Doença Renal Crônica (DRC) (2; 28,6%) são as comorbidades mais frequentes entre os pacientes que tiveram cultura com isolamento de *Enterococcus* spp. com resistência à vancomicina.

No que se referem ao perfil epidemiológico da amostra (Tabela 2) as maiores proporções obtidas foram: 57,1% (n=4) foram internados, anteriormente, por até 30 dias; 42,9% (n=3) permaneceram internados por 96 dias ou mais; sangue (4; 57,1%) foi a principal espécie clínica do isolamento; 71,4% (n=5) fizeram uso de Imipenem como antimicrobiano prévio; e 57,1% (n=4) fizeram uso prévio de vancomicina.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes que tiveram cultura com isolamento de *Enterococcus* spp. com resistência à vancomicina, durante a internação na Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna no período de 2014 a 2017.

Caracterização	N	%
Ano da internação		
2014	1	14,3
2015	1	14,3
2016	3	42,9
2017	2	28,6
Faixa Etária		
1-11	1	14,3
11-21	1	14,3
31-41	1	14,3
51-61	1	14,3
61-71	3	42,9
Sexo		
Feminino	5	71,4
Masculino	2	28,6

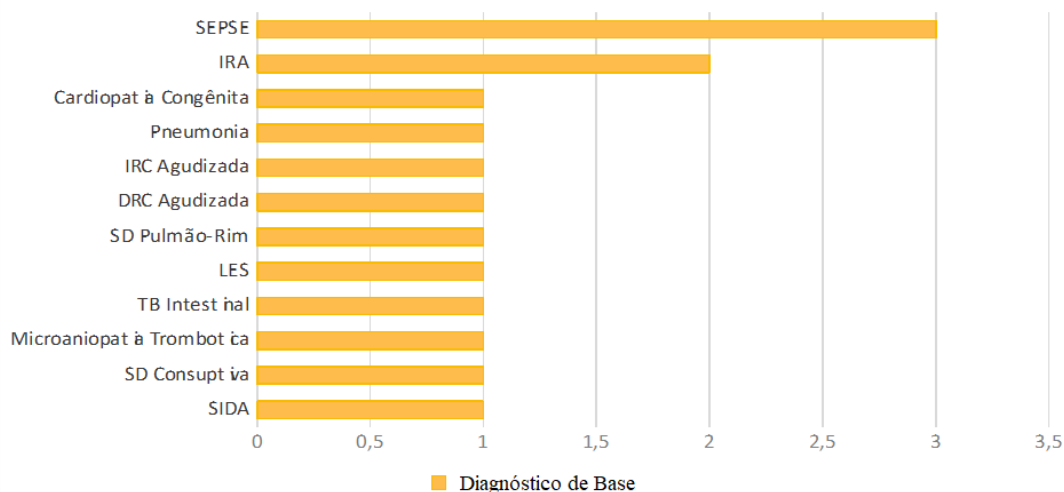


Figura 1. Diagnóstico base dos pacientes que tiveram cultura com isolamento de *Enterococcus* spp. com resistência à vancomicina, durante a internação na Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna no período de 2014 a 2017.

Fonte: Protocolo de pesquisa (2019).

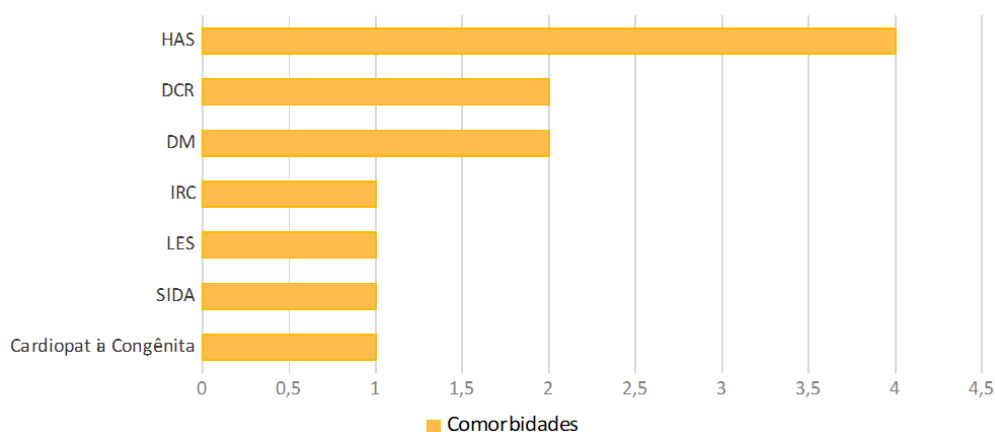


Figura 2. Comorbidades dos pacientes que tiveram cultura com isolamento de *Enterococcus* spp. com resistência à vancomicina, durante a internação na Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna no período de 2014 a 2017.

Tabela 2. Perfil Epidemiológico dos pacientes que tiveram cultura com isolamento de *Enterococcus* spp. com resistência à vancomicina, durante a internação na Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna no período de 2014 a 2017.

Perfil Epidemiológico	N	%
Internação anterior (até 30 dias)		
Sim	3	42,9
Não	4	57,1
Tempo de internação (dias)		
Até 35	1	14,3
36-65	1	14,3
66-95	2	28,6
96 ou mais	3	42,9
Espécime clínico do isolamento		
Sangue	4	57,1
Urina	3	42,9
Líquido peritoneal	1	14,3
Antimicrobianos prévios		
Imipenem	5	71,4
Cefepime	3	42,9
Polimixina	3	42,9
Pipe-tazo	2	28,6
Teicoplanina	1	14,3
Linezolida	1	14,3
Oxacilina	1	14,3

Uso prévio de Vancomicina

Sim	4	57,1
Não	3	42,9

Com relação ao perfil clínico dos pacientes da amostragem, o qual é apresentado na tabela 3, as maiores proporções obtidas foram: 100% (n=7) não foram submetidos a cirurgia prévia. Observa-se, também, que 100% (n=7) foram submetidos ao uso do Cateter Venoso Central (CVC), 85,7% (n=6) fizeram uso de Sonda Vesical (SV), 57,1% (n=4) não fizeram uso de traqueostomia, 71,4% (n=5) fizeram uso de ventilação mecânica e a mesma proporção permaneceu internada na UTI, 100% (n=7) passaram por hemodiálise, sendo 42,9% (n=3) destas feitas por via femoral e a mesmo número por via jugular, 85,7% (n=6) apresentaram cultura positiva para *E. faecium* e 57,1% (n=4) receberam alta.

Tabela 3. Perfil Clínico dos pacientes que tiveram cultura com isolamento de *Enterococcus* spp. com resistência à vancomicina, durante a internação na Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna no período de 2014 a 2017.

Perfil Clínico	N	%
Cirurgia prévia		
Sim	0	0,0
Não	7	100,0
CVC		
Sim	7	100,0
Não	0	0,0
SV		
Sim	6	85,7
Não	1	14,3
Traqueostomia		
Sim	3	42,9
Não	4	57,1
Ventilação Mecânica		
Sim	5	71,4
Não	2	28,6

UTI		
Sim	5	71,4
Não	2	28,6
Hemodiálise		
Sim	7	100,0
Não	0	0,0
Via de Acesso para Hemodiálise		
Femoral	3	42,9
Jugular	3	42,9
Peritoneal	1	14,3
Cultura positiva		
<i>E. faecium</i> (Hemocultura)	6	85,7
<i>E. faecalis</i> (Urocultura)	2	28,6
<i>E. faecium</i> (Líquido peritoneal)	1	14,3
<i>E. durans</i> (Urocultura)	1	14,3
Desfecho		
Alta	4	57,1
Óbito	3	42,9

3.2 DISCUSSÃO

Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são problemas graves em saúde pública e quando são causadas por patógenos multirresistentes tornam-se ainda mais alarmantes. No Brasil, há poucos estudos sobre o tema e o fato das mesmas mostrarem as dificuldades enfrentadas pelas instituições de saúde, ocasionalmente, há uma intimidação dos profissionais a contribuírem para resultados mais aprofundados.

Os dados encontrados no presente estudo discordam da faixa etária do encontrado por Estrada-Román et al. (2017), entretanto, os pesquisadores obtiveram uma amostragem com maior número de participantes do sexo feminino, o que corrobora com nossos dados (Tabela 1). Na pesquisa realizada por Garcia e colaboradores (2013), a maior parte das infecções ocorreu em pacientes do sexo masculino e com maior prevalência na faixa etária de 60 a 69 anos. A prevalência de *Enterococcus* spp. com resistência à vancomicina, em

pacientes maiores de 60 anos de idade (42,9%), pode ser atribuída à fragilidade da população idosa, devido idade e comorbidades (GARCIA et al., 2013).

Perugini et al. (2015) verificou que a HAS é um dos fatores de risco para aquisição de *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina (ERV). Além disso, a hipertensão é considerada o fator de risco mais grave para a doença cardiovascular. O presente estudo teve resultados análogos, encontrando-se mais pacientes com HAS como comorbidade entre os sujeitos do estudo (Figura 2).

Em relação ao perfil epidemiológico das IRAS, dispõe-se de uma avaliação realizada pelo Ministério da Saúde com o intuito de obter a magnitude das infecções hospitalares em 99 hospitais terciários localizados nas capitais brasileiras e vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS), foi identificada uma taxa de infecções de 13,0% entre pacientes hospitalizados, estando relacionada a grandes períodos de internação e ao consequente aumento do uso de antibióticos de amplo espectro de maneira indiscriminada, gerando cada vez mais custos relacionado ao internamento intra-hospitalar (ANVISA, 2000).

A variável de hospitalização prévia, também, foi analisada no estudo de Bernal, Takahasi e Vega Bogado (2015) realizado em pacientes internados dos serviços de medicina interna de um hospital de complexidade de terceiro nível, onde em relação aos dias de internação anteriores à realização do corte de prevalência, constatou-se que 16,6% (2/12) pacientes apresentaram resultado positivo para ERV no dia da internação, de 1 a 10 dias, 58,4% (7 / 12) e de 11 a 20 dias depois, 25% (3/12) (BERNAL; TAKAHASI; VEGA BOGADO, 2015). Assim como nesses estudos, a presente pesquisa encontrou uma grande prevalência de pacientes internados anteriormente (42,9%) como visto na tabela 2.

Sobre o sítio de isolamento mais frequente, a pesquisa em questão difere do que foi apontado por Miranda, Simões e Teixeira (2017), onde, a Urina com 54,79% foi o sítio de isolamento mais frequente, seguido do Sangue com 19,02% (MIRANDA; SIMÕES; TEXEIRA, 2017)

Sobre a resistência à vancomicina, Martin et al. (2016) avaliaram a prevalência de ERV em um total de 159 hospitais canadenses com 34.510 pacientes internados. O rastreio de rotina de admissão universal ou direcionada para ERV diminuiu de 99%, em 2010, para 90%, em 2012 e para 77%, em 2016. Um total de 105 hospitais participaram nos 3 inquéritos. A prevalência de ERV também mudou significativamente de 2012 para 2016. Apesar de não serem estatisticamente significativos, os centros que não rastrearam o ERV em 2016 tenderam a ter maior prevalência de outros organismos resistentes a antibióticos (MARTIN et al., 2016).

Em uma revisão sistemática da literatura com meta-análise, Chiang et al. (2017) mostraram que 5 estudos forneceram dados de incidência de ERV e 13 estudos avaliaram resultados ou custos nos Estados Unidos. A incidência de infecções ERV aumentou em Atlanta e Detroit, mas não aumentou em amostras nacionais. Em comparação com os controles não infectados, a infecção ERV foi associada a aumento da mortalidade (*odds ratio* combinada, 2,55), maior tempo de internação (3-4,6 dias a mais ou 1,4 vezes mais), aumento do risco de alta para uma instituição de longa permanência (2,8 - para 6,5 vezes) ou readmissão (2,9 vezes), e custos mais elevados (\$9,949 acima ou 1,6 vezes mais) (CHIANG et al., 2017).

Objetivando determinar a frequência de colonização de ERV, um estudo transversal foi realizado durante novembro e dezembro de 2013, no Hospital Nacional Heredia Cayetano em Lima, no Perú. Constatou-se a frequência de colonização do ERV de 6,2% (IC 95%: 1,67-10,73), todos os isolados apresentaram o genótipo de resistência vanA e foram associados com internação prévia ($p = 0,001$) (ESTRADA-ROMÁN et al., 2017).

Entre as espécies de *Enterococcus* spp., as mais frequentemente isoladas de amostras clínicas são *E. faecium* e *E. faecalis*, que podem ser relacionados como agentes de infecções em cerca de 80% a 90% dos casos. No Brasil, Bender et al. (2010) mostraram a identificação de 93,6% de *E. faecalis* e 4,4% de *E. faecium* em pacientes internados e ambulatoriais de hospitais de Porto Alegre, no entanto altos níveis de resistência foi verificado em quatro isolados de *E. faecium* contra apenas um de *E. faecalis*. Essas taxas elevadas reforçam os achados expostos na Tabela 3 uma vez que a resistência foi associada ao gênero *E. faecium*.

4. CONCLUSÃO

Em relação ao perfil sociodemográfico dos pacientes que tiveram cultura com isolamento de *Enterococcus* com resistência à vancomicina, durante a internação na Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna no período de 2014 a 2017, a maior parte foi internada no ano 2016, possuem entre 61 e 71 anos e são do sexo feminino. Verificou-se que Sepsis e IRA foram os diagnósticos base mais frequentes entre estes pacientes. Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus e Doença Renal Crônica são as comorbidades mais frequentes entre os pacientes.

Em relação ao perfil epidemiológico observou-se que a maior parte dos pacientes foram internados, anteriormente, por até 30 dias. Durante a internação atual, a maioria permaneceu internada por 96 dias ou mais, o sangue foi a principal espécime clínica do isolamento, a maioria fez uso de Imipenem como antimicrobiano prévio e a maior parte fez uso prévio de vancomicina.

Quanto ao perfil clínico, verificou-se que nenhum paciente foi submetido à cirurgia prévia. Todos foram submetidos ao uso do Cateter Venoso Central (CVC), e a maioria fez uso de Sonda Vesical (SV). A maioria fazia uso de ventilação mecânica, permaneceu internada na UTI e não possuía traqueostomia. Todos passaram por hemodiálise, sendo a via femoral e jugular as mais frequentes para realização deste procedimento. A maioria apresentou Hemocultura positiva para *E. faecium* e após a internação recebeu alta.

Em síntese, pode-se afirmar que os fatores epidemiológicos e clínicos que se mostraram prevalentes nesta pesquisa são semelhantes aos achados em estudos nacionais e internacionais. O conhecimento do perfil destes pacientes é importante para a detecção e o controle da disseminação de *Enterococcus* spp. com resistência à vancomicina, por seu impacto na morbidade e sobrevida dos pacientes.

5. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BR). **Epidemiologia para o controle de infecção hospitalar**. Caderno A. Brasília (DF): ANVISA; 2000.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BR). **Plano nacional para a prevenção e o controle da resistência microbiana nos serviços de saúde**. Brasília (DF): ANVISA; 2017.

BENDER, E.A.; FREITAS, A.L.P.; BARTH, A.L. Avaliação do perfil de suscetibilidade antimicrobiana de *Enterococcus* spp. isolados em dois hospitais de Porto Alegre-RS, Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 42, n. 1, p. 15-19, 2010.

BERNAL, C.; TAKAHASI, V.; VEGA BOGADO, M.E. Prevalence of vancomycin resistant Enterococci in an Adult Intensive Care Unit. **Del Nacional**, v. 7, n. 1, p. 24-27, 2015.

BETTCHER, L. **O paciente portador de *Enterococcus* resistente à vancomicina em um hospital público de Belo Horizonte: aspectos demográficos, epidemiológicos e microbiológicos**. (Dissertação) Mestrado em Enfermagem – EE-Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2008.

CHIANG, H-Y.; PERENCEVICH, E.N.; NAIR, R.; NELSON, R.E.; SAMORE, M.; KHADER, K.; et al. Incidence and outcomes associated with infections caused by vancomycin resistant enterococci in the United States: systematic literature review and meta-analysis. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 38, n. 2, p. 203-215, 2017.

ESTRADA-ROMÁN, A.; MENDO-LÓPEZ, R.; ASTOCONDOR, L.; ZERVOS, M.; GARCÍA, C. Colonización por enterococo resistente a vancomicina en pacientes internados en un hospital de Lima, Perú. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 34, n. 4, p. 666-671, 2017.

GARCÍA, L.M.; CÉSAR, I.C.O.; BRAGA, C.A.; DAMASCENO SOUZA, G.A.A.; MOTA, E.C. Perfil epidemiológico das infecções hospitalares por bactérias multidrogarresistentes em um hospital do norte de Minas Gerais. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 3, n. 2, p. 45-49, 2013.

LECLERCQ, R. Epidemiological and resistance issues in multidrug-resistant *Staphylococci* and *Enterococci*. **Clinical Microbiology and Infection**, v.15, n.3, p.224-231, 2009.

LONGO, D.L. et al. **Medicina interna de Harrison. Medicina interna**. 18.ed. Porto Alegre: AMGH, (2013).

MARTIN, P.; et al. **The Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Vancomycin-Resistant *Enterococcus*, Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae, Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, and *Clostridium difficile* Infection in Canadian Hospitals. A Comparison of Survey Results. in 2010, 2012, and 2016**. In: Open Forum Infectious Diseases. Oxford University Press, 2016.

MIRANDA, M.M.; SIMÕES, A.C.A.; TEIXEIRA, C.D. Resistência a antimicrobianos em cepas de *Enterococcus* spp. Isoladas da UTI de um hospital de Cachoeiro de Itapemirim-ES. **Revista Univap**, v. 22, n. 40, p. 364, 2017.

PERUGINI, M.R.E.; SUGAHARA, V.H.; DIAS, J.B.; MAGALHÃES, G.L.G.; PELISSON, M.; CARRARA-MARRONI, E.F.; et al. *Enterococcus* spp. Resistentes a vancomicina: características clínicas e fatores de risco. **Semina: Ciências Biológicas e da saúde**, v.36, p. 291-300, 2015.

ROSENTHAL, V.D.; MAKI, D.G.; MEHTA, Y.; LEBLEBICLOGLU, H.; MEMISH, Z.A.; AL-MOUSA, H.H. et al. International nosocomial infection control consórtiu (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. **American Journal of Infection Control**, v.42, p. 942-56, 2014.

SIEVERT, D.M.; RICKS, P.; EDWARDS, J.R.; SCHNEIDER, A.; PATEL, J.; SRINIVASAN, A.; et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 34, n. 1, p. 1-14, 2013.

WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO). **WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care**. Geneva: WHO, 2009.

DESAFIOS E AVANÇOS NOS DIAGNÓSTICOS SOROLÓGICO E MOLECULAR DA HANSENÍASE

Ana Laura Grossi de Oliveira¹, Mariana Santos Cardoso², Williane Fernanda Siqueira¹, Daniella Castanheira Bartholomeu², Lilian Lacerda Bueno^{1,2}, Ricardo Toshio Fujiwara^{1,2}

1. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil;
2. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, e embora seja tratável, as altas taxas de detecção de novos casos sugerem que a transmissão ainda permanece ativa. Mesmo com o avanço nas técnicas laboratoriais, o diagnóstico da hanseníase ainda tem como base a avaliação clínica dos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes frente à infecção pelo *M. leprae*. Embora não exista um único teste laboratorial para diagnosticar todas as formas clínicas, os casos assintomáticos ou para prever progressão da doença entre indivíduos expostos, novas ferramentas diagnósticas vêm sendo desenvolvidas para identificar mais precocemente os casos e iniciar o tratamento da doença. Quanto à resposta imune, a hanseníase apresenta particularidades. Os pacientes multibacilares apresentam sorologia positiva e fraca resposta imune celular, enquanto, pacientes paucibacilares apresentam baixos títulos de anticorpos e forte resposta imune celular. Análises da genômica comparativa e ferramentas de biologia molecular têm sido determinantes em casos de difícil diagnóstico, revelando proteínas exclusivas do *M. leprae* que apresentem potencial aplicação diagnóstica. As proteínas recombinantes e os peptídeos sintéticos têm sido exitosos para diagnosticar casos paucibacilares e multibacilares em testes sorológicos. No entanto, faz-se necessário que essas ferramentas sejam de baixa complexidade, adequadas para a triagem em larga escala, e que detectem somente a infecção pelo *M. leprae*, especialmente em pessoas assintomáticas e indivíduos nos estágios iniciais da doença. Assim, a detecção precoce seguida de intervenções eficazes, é considerada vital para interromper a transmissão, conforme destacado pela estratégia global da Organização Mundial da Saúde.

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

ABSTRACT

Leprosy is an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, and although it is treatable, the high rates of detection of new cases suggests that transmission is still active.

Even with advances in laboratory techniques, the diagnosis of leprosy is still based on the clinical evaluation of the signs and symptoms presented by patients in face of infection with *M. leprae*. Despite that there is not a single laboratory test to diagnose all clinical forms, asymptomatic cases or to predict disease progression among exposed individuals, new diagnostic tools are being developed to identify early cases and initiate treatment of the disease. Regarding to the immune response, leprosy has particularities. Multibacillary patients have positive serology and poor cellular immune response, while paucibacillary patients have low antibody titers and strong cellular immune response. Analyzes of comparative genomics and molecular biology tools have been decisive in cases of difficult diagnosis, revealing proteins exclusive to *M. leprae* that have potential diagnostic applications. Recombinant proteins and synthetic peptides have been successful in diagnosing paucibacillary and multibacillary cases in serological tests. However, it is necessary that these tools are of low complexity, suitable for large-scale screening, and that they detect only *M. leprae* infection, especially in asymptomatic people and individuals in the early stages of the disease. Thus, early detection followed by effective interventions is considered vital to interrupt transmission, as signaled by the global strategy of the World Health Organization.

Keyword: Leprosy, *Mycobacterium leprae* and Diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, crônica, de longa duração, que possui um período de incubação de anos ou décadas, mas também pode causar manifestações subclínicas ou pouco sintomáticas. O *Mycobacterium leprae*, agente etiológico da hanseníase, é um bacilo que possui característica única de albergar-se dentro das células de Schwann do sistema nervoso periférico e apresenta predileção pela pele (LASTÓRIA; ABREU, 2014).

Embora a prevalência da hanseníase no mundo tenha reduzido substancialmente nos últimos 30 anos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) registrou, ao final de 2018, mais de 200.000 casos novos da doença. Esse número tem permanecido em um patamar de estabilidade ao longo da última década, indicando que a transmissão ainda não foi interrompida (WHO, 2019).

Nesse sentido, um dos objetivos do documento “Estratégia Global para a Hanseníase 2016-2020: aceleração rumo a um mundo sem hanseníase” é o de interromper a doença e suas complicações, fornecendo ações para o diagnóstico precoce e redução do número de pessoas com incapacidades físicas (OMS, 2017). Entretanto, a baixa cobertura da estratégia de saúde da família, a falta de qualificação dos profissionais da rede pública para diagnosticar a hanseníase, e a ausência de um teste laboratorial que possa confirmar

os casos da doença são considerados os pilares da manutenção da endemia e deste enorme contingente mundial de pessoas com hanseníase (BRASIL, 2016).

O Brasil apresenta a segunda maior casuística mundial, com aproximadamente 30.000 casos novos por ano de hanseníase (WHO, 2019). No país, a distribuição é heterogênea, com maior concentração em estados da Região Norte e Centro-Oeste e em algumas regiões metropolitanas do Nordeste, mas casos novos da doença são notificados em todo o território brasileiro (BRASIL, 2020).

A hanseníase apresenta-se sem distinção de classe econômica, embora a maior incidência de casos seja encontrada nas classes mais baixas (NERY et al., 2019) e relacionada a menores níveis de instrução, condições de moradia, renda instável e insegurança alimentar, como a escassez de alimentos, dificuldade em manter-se uma alimentação diversificada e a baixa ingestão de alimentos nutritivos (WAGENAAR et al., 2015; OKTARIA et al., 2018).

Nesse sentido, os desafios ao seu diagnóstico oportuno resultam em atraso no tratamento, que geralmente está associado ao surgimento de incapacidade grave. O diagnóstico precoce e a escolha correta para o tratamento dos casos representam condições fundamentais para reduzir a transmissão e as estatísticas da hanseníase em todo o mundo (AMORIM et al., 2016).

Todavia, a detecção do *M. leprae* no indivíduo infectado é bastante difícil, de modo que, nos últimos anos, são utilizados de forma complementar critérios clínicos e laboratoriais para compensar a falta de um teste considerado padrão-ouro para o diagnóstico dessa doença. Nessa perspectiva, são necessárias novas ferramentas para interromper a transmissão, especialmente na investigação de contatos domiciliares, e que permitam o diagnóstico rápido de casos subclínicos para se alcançar a eliminação, e por fim, a erradicação da doença (OMS, 2017).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. ASPECTOS DO DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE

O diagnóstico de casos de hanseníase é essencialmente clínico e epidemiológico, sendo realizado por meio da análise da história e das condições de vida do indivíduo e do exame dermatoneurológico para identificar a presença de um ou mais dos três sinais da

doença: lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração de sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil; espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; e a presença de bacilos do *M. leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biópsia de pele. O resultado negativo para a baciloscopia negativa não descarta o diagnóstico de hanseníase, para tanto, exames complementares, quando disponíveis no serviço de saúde, poderão auxiliar no diagnóstico correto (BRASIL, 2016).

A maior parte dos casos de hanseníase podem ser diagnosticados pelo critério clínico de avaliação das lesões cutâneas com a análise da perda de sensibilidade, porém, a escassez de sintomas no início da doença pode levar à incerteza do diagnóstico, o que pode contribuir para um tratamento inadequado (BRASIL, 2016). Um indivíduo infectado será classificado como paucibacilar, quando o número de lesões for menor ou igual a cinco, ou multibacilar, quando o número lesões cutâneas for maior que seis (BRASIL, 2016).

Até o momento, não existe um exame padrão-ouro para o diagnóstico sorológico da hanseníase. Uma das razões é que seu agente etiológico é de difícil cultivo em meios sintéticos ou em culturas de células e, algumas vezes, não pode ser encontrado em exames, como a baciloscopia de raspado dérmico e a histopatologia. Assim, a hanseníase é considerada uma doença de diagnóstico eminentemente clínico, o que somado à dificuldade de acesso ao serviço público de saúde e à falta de profissionais qualificados, justifica a necessidade de testes mais específicos e sensíveis para auxiliar no diagnóstico precoce da doença, contribuindo para diminuir o número de casos e prevenir as incapacidades físicas (BOBOSHA et al., 2014; BAHMANYAR et al., 2016).

2.2. ATUALIDADES NO DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO E MOLECULAR DA HANSENÍASE

2.2.1 Testes sorológicos

De uma forma geral, os testes sorológicos da hanseníase baseiam-se na utilização de processos de investigação diagnóstica que, em conjunto com os dados clínicos, proporcionam confiabilidade para a escolha do esquema terapêutico. Esses testes são mais indicados para pacientes multibacilares, pois em função da resposta imunológica com base na detecção de anticorpos, respondem mais efetivamente do que os pacientes

paucibacilares, cujos níveis de anticorpos são fracamente detectáveis (BAHMANYAR et al., 2016).

Ao longo do tratamento poliquimioterápico, a redução na titulação desses anticorpos acompanha a eliminação do antígeno, ao passo que a permanência de altas concentrações pode caracterizar resistência medicamentosa; assim como, o aumento de anticorpos em pessoas previamente tratadas pode significar recidiva. Além disso, a sorologia poderia viabilizar a detecção de pessoas com infecção assintomática (SPENCER et al., 2012; LASTÓRIA; ABREU, 2014).

A identificação e a validação de novos biomarcadores sensíveis para detectar a infecção pelo *M. leprae* têm sido objeto de estudo em algumas áreas endêmicas no mundo, como Brasil, China, Filipinas e Etiópia (VAN HOOIJ et al., 2017; 2018). A imunidade do hospedeiro após a infecção pelo bacilo é determinada por componentes genéticos, levando a um espectro imunopatológico complexo associado à imunidade celular ou humoral dominante, o que determina, em última instância, a detecção da infecção com base em marcadores específicos de acordo com a resposta imune (GELUK, 2013; CORSTJENS et al., 2016; VAN HOOIJ et al., 2017; CORSTJENS et al., 2019).

O glicolípido fenólico I (PGL-I) surgiu no início dos anos 80, por um lado, como parte de esforços intensos para se definir antígenos de *M. leprae* (SPENCER et al., 2011). Nas últimas décadas, tem-se utilizado o PGL-I ou suas formas sintéticas conjugadas a albumina de soro bovino ou humano (ND-O-BSA ou ND-O-HSA, respectivamente) como ferramenta para o diagnóstico da hanseníase, pois eles levam a formação de altos títulos de anticorpos da classe IgM (FABRI et al., 2015). O aparecimento desses anticorpos está diretamente relacionado à carga bacilar (SPENCER et al., 2011), apresentando títulos aumentados nos pacientes multibacilares e diminuídos ou ausentes nos paucibacilares, uma vez que a resposta imune desses últimos frente ao *M. leprae* é primariamente celular. Para esses indivíduos, novas abordagens como a incorporação da avaliação de síntese de citocinas frente a antígenos do bacilo surgem como um caminho promissor para o diagnóstico laboratorial (GELUK, 2013).

As limitações no uso do PGL-I estão relacionadas a alguns fatores próprios da resposta imune da pessoa com hanseníase. Embora os testes sorodiagnósticos sejam positivos em quase todos as pessoas com hanseníase com altas cargas bacilares, a maioria dos paucibacilares não desenvolvem níveis detectáveis de anticorpos contra PGL-I e quase 50% daqueles com resposta de IgM anti-PGL-I positivo nunca desenvolvem hanseníase.

Por outro lado, muitos daqueles que desenvolvem hanseníase não apresentam anticorpos anti-PGL-I (FROTA et al., 2010).

Além da sorologia para PGL-I, o potencial diagnóstico de outros antígenos, como LAM (lipoarabinomanano), Ag85 (ML2028), rCFP-10 (ML0050), ESAT-6 (ML0049), Serin-rich 45-kDa (ML0411) também foram testados em ensaios sorológicos, porém com valores limitantes de sensibilidade e especificidade para seu uso em larga escala (ESPINOSA et al., 2018; GURUNG et al., 2019). Evidências científicas apontam que a proteína desenvolvida pelo *Leprosy Infectious Disease Research Institute* (IDRI) diagnostic-1, a LID-1, obtida pela fusão das proteínas ML0405 e ML2331 (DUTHIE et al., 2008), assim como, seu conjugado ND-O-LID, mostraram resultados satisfatórios para detecção de anticorpos IgM e IgG em pacientes multibacilares e em contatos domiciliares de pessoas com hanseníase de áreas endêmicas e não endêmicas do Brasil, Colômbia e Filipinas (AMORIM et al., 2016; MARÇAL et al., 2018; MUNÓZ et al., 2018; LETURIONDO et al., 2019). Além disso, essa proteína apresentou uma resposta satisfatória na produção de anticorpos em pacientes com hanseníase um ano antes dos sintomas da doença aparecerem (SPENCER et al., 2012; AMORIM et al., 2016). No entanto, baixos valores de sensibilidade e especificidade para os pacientes paucibacilares permanecem sendo um desafio para o uso desses antígenos nos testes diagnósticos na hanseníase. Uma estratégia mais robusta para detectar respostas específicas é a combinação de antígenos do *M. leprae* em forma de proteína quimérica, o que poderia auxiliar na identificação da infecção assintomática e na progressão da doença (DUTHIE et al., 2008).

Dentre as técnicas laboratoriais mais empregadas no diagnóstico da hanseníase, o ML-Flow, que é um teste rápido e simples para a detecção de IgM contra o PGL-I, e o ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* ou ensaio de imunoabsorção enzimática) destacam-se dentre os demais, auxiliando na rapidez do diagnóstico quando há incerteza na avaliação clínica (CASTORINA-SILVA et al., 2010; ESPINOSA et al., 2018). No entanto, em áreas endêmicas que carecem de laboratórios sofisticados, testes diagnósticos de campo, como testes imunocromatográficos, são desejáveis, mas ainda não estão efetivamente disponíveis para os serviços de saúde em geral, especialmente nas estratégias de saúde da família do Sistema Único de Saúde no Brasil (BOBOSHA et al., 2014; CORSTJENS et al., 2016; VAN HOOIJ et al., 2017).

Recentemente, duas revisões sistemáticas conduzidas para avaliar o desempenho diagnóstico de antígenos para diagnóstico da hanseníase observaram que tanto os antígenos ND-O-BSA (ESPINOSA et al., 2018) e ND-O-LID (OLIVEIRA et al., 2020)

apresentaram melhor desempenho geral em termos de sensibilidade e especificidade, quando comparados ao PGL-I e LID-1, para identificar pessoas vivendo em áreas endêmicas e não-endêmicas e entre contatos domiciliares, de países como Brasil, Colômbia e Filipinas. Nesse sentido, outra revisão reunindo 78 estudos utilizando diferentes técnicas diagnósticas para diferenciar pessoas com e sem hanseníase, os autores observaram que a técnica de ELISA foi a que obteve melhor acurácia diagnóstica. No entanto, na metanálise dos dados, verificou-se a presença do viés metodológico, pois existia grande heterogeneidade e baixa qualidade metodológica nos estudos (GURUNG et al., 2019).

Assim, entende-se que em função das características do espectro imunológico da hanseníase, em que a imunidade celular e humoral contra *M. leprae* determinam o resultado da infecção, necessita-se de um teste diagnóstico que seja capaz de detectar simultaneamente biomarcadores específicos para ambos os tipos de respostas imunes. O desenvolvimento de um teste que abranja um amplo espectro de resposta exige avaliação intensa em estudos multicêntricos e de larga escala antes da aplicação rotineira em campo. O formato multiplex, utilizando-se de citocinas séricas, como IFN- γ e IL-10, e títulos de IgM anti-PGL-I, pode eventualmente ter vantagens significativas em dispositivos de fácil interpretação (CORSTJENS et al., 2016; CORSTJENS et al., 2019) para a classificação da hanseníase e monitoramento dos efeitos de intervenções, como terapia medicamentosa ou a implementação de vacinas, mas não são de baixo custo e não estão disponíveis para uso em larga escala nas redes públicas de saúde (GELUK, 2013).

2.2.2. Testes moleculares

Na hanseníase, as ferramentas clássicas de diagnóstico baseadas na contagem bacilar, na histopatologia e na sorologia para a detecção de anticorpos específicos contra os componentes do *M. leprae* têm enfrentado obstáculos, principalmente no que diz respeito ao diagnóstico das formas clínicas paucibacilares e na distinção entre a infecção latente e a doença ativa (MARTINEZ et al., 2014; CHAITANYA et al., 2017).

Os avanços relativos à estrutura e a função do genoma de *M. leprae* levaram ao desenvolvimento de ensaios específicos de amplificação de genes baseados em Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para o diagnóstico da hanseníase e o monitoramento de contatos domiciliares. Essa técnica permite a detecção e determinação da viabilidade do

M. leprae, além de, amplificar sequências do genoma bacilar, identificando o fragmento de ácido desoxirribonucleico (DNA) ou ribonucleico (RNA) desejado (MARTINEZ et al., 2014).

Até o momento, a PCR quantitativa em tempo real (qPCR), que permite, além da detecção, a quantificação da carga do bacilo em amostras biológicas como urina, sangue e fluidos nasais, provou ser útil na determinação de rotas de transmissão, viabilidade de *M. leprae* e resistência a medicamentos na hanseníase, especialmente no que diz respeito aos casos de difícil diagnóstico como em pacientes nas formas clínicas paucibacilar e indeterminada (CHAITANYA et al., 2017; BARBIERI et al., 2019; CHENG et al., 2019). Embora um resultado positivo da PCR não seja suficiente para estabelecer uma relação causal com o resultado da doença, a quantificação fornecida pelo qPCR é claramente capaz de indicar maior risco de desenvolver a doença e pode alertar os médicos para seguir esses contatos mais de perto ou até definir regras para quimioprofilaxia (MANTA et al., 2019). No entanto, a validação dessa técnica em amostras coletadas de diferentes formas clínicas do espectro da hanseníase e nos estados inflamatórios reacionais ainda precisa ser mais estudada (AZEVEDO et al., 2017).

Nos últimos anos, os estudos genéticos do *M. leprae* e do *M. lepromatosis*, também identificado como causador da hanseníase, o papel do receptor de vitamina D (VDR), os polimorfismos em genes de citocinas, as biópsias de pele e os estudos de micro RNAs (miRNAs) facilitaram a diferenciação da hanseníase de outras doenças, como a tuberculose, e principalmente facilitaram o diagnóstico molecular e o tratamento nos estágios iniciais (AAMIR et al., 2018).

Em se tratando de sensibilidade, Azevedo et al. (2017) analisaram biópsias de lesões de pele de pessoas com hanseníase em todas as formas clínicas e de estados reacionais, observando concordância de mais de 85% entre os métodos de qPCR, realizada com *primers* para a região RLEP (*Specific Repetitive Element*) do DNA de *M. leprae*, baciloscopia de cortes histológicos e esfregaço de pele. Além disso, a qPCR apresentou 100% de especificidade, em relação às amostras de diferentes micobactérias, de indivíduos saudáveis e de outras doenças granulomatosas que apresentaram resultados negativos.

Nessa linha de investigação, Carvalho et al. (2018) verificaram que a técnica de qPCR, utilizando a região RLEP, foi mais sensível para detecção molecular do *M. leprae* na mucosa do palato nos casos de hanseníase e em contatos domiciliares em comparação à técnica de *swab* nasal. Essa técnica também foi usada como estimativa de risco para desenvolvimento da hanseníase entre contatos domiciliares (GAMA et al., 2018). Assim como, um estudo em que amostras de contatos domiciliares de pacientes foram avaliadas

por qPCR, usando a região 16S rRNA de *M. leprae*, juntamente ao acompanhamento ao longo do tempo desses contatos, auxiliou no diagnóstico precoce da hanseníase (MANTA et al., 2019).

Nesse contexto, a capacidade de identificar com maior probabilidade o desenvolvimento de neuropatias hansênicas foi relacionada à combinação dos testes ELISA anti-PGL-I e qPCR de sangue periférico, além da presença de cicatriz da vacina BCG, contribuindo assim, para o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno de novos casos de hanseníase (SANTOS et al., 2018).

2.3. DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE

Mesmo com a implementação da poliquimioterapia nos anos 1980, a hanseníase ainda representa um importante problema de saúde global, haja vista que a transmissão de *M. leprae* ainda continua ativa, visualizada especialmente nas altas taxas de casos novos em países endêmicos (WHO, 2019).

No entanto, áreas nas quais a hanseníase é endêmica geralmente não recebem grandes investimentos para pesquisas de doenças negligenciadas e carecem de laboratórios bem estruturados e de equipamentos sofisticados. Para esses países, verificam-se a necessidade de ferramentas como os testes imunodiagnósticos de campo que utilizam amostras biológicas de fácil aquisição e que associem a detecção da imunidade celular e humoral contra *M. leprae* (GELUK et al., 2010; BOBOSHA et al., 2014; VAN HOOIJ et al., 2018).

Lamentavelmente, as técnicas moleculares ainda estão restritas aos grandes centros de pesquisa, como as universidades e centros federais e estaduais de ensino superior. Ambos os testes sorológicos e moleculares não fazem parte da rotina nos serviços de saúde pública e não são incluídos nos programas de controle de hanseníase em países endêmicos. Apesar da quantidade de informação nova sobre *M. leprae*-PCR, esta metodologia permanece como uma ferramenta de pesquisa e não para o diagnóstico, não impactando na rotina diagnóstica uma vez que representa uma técnica que depende de equipamento especializado, tem custo relativamente alto e ainda apresenta sensibilidade relativamente limitada para os casos paucibacilares (MANTA et al., 2019).

Um teste sensível, específico e simples para o executor em situações de campo, que seja estável à temperatura ambiente, com longo período de validade e baixo custo, pode promover um impacto significativo nos programas de controle da hanseníase em países

endêmicos. Neste contexto, o desenvolvimento de um teste simples e rápido para uso em campo, tal como o imunocromatográfico, que possa ser testado em uma gota de sangue ou de saliva, torna-se uma estratégia atraente (GELUK, 2013; CORSTJENS et al., 2019).

Novos antígenos do *M. leprae* revelados na era pós genômica poderão fornecer testes diagnósticos que permitam detecção da infecção recente ou testes com potencial valor prognóstico e mais adequados para classificação da hanseníase. Além da possibilidade de identificar a infecção subclínica, esses testes poderiam auxiliar no entendimento dos padrões de transmissão e de vigilância em nível populacional (BOBOSHA et al., 2014; CORSTJENS et al., 2016; VAN HOOIJ et al., 2017).

O desenvolvimento de novos ensaios capazes de combinar a detecção de anticorpos específicos contra componentes do *M. leprae*, sejam eles proteínas ou lipídeos, e citocinas produzidas em resposta aos antígenos bacilares, de forma rápida e precisa em dispositivos de fácil interpretação, constitui o cenário desejável para o diagnóstico laboratorial precoce da hanseníase com vistas à interrupção da cadeia de transmissão e prevenção de incapacidades físicas que, ainda hoje, mantém a doença tão estigmatizada (BOBOSHA et al., 2014; CORSTJENS et al., 2016; VAN HOOIJ et al., 2017).

2.4. INOVAÇÕES NO DIAGNÓSTICO DA HANSENÍASE

As doenças tropicais negligenciadas são alvo constante de preocupação das autoridades e os pesquisadores buscam propostas de inovação e baixo custo em saúde para prevenir, diagnosticar e tratar essas doenças. Uma das grandes barreiras para a eliminação dessas doenças é a dificuldade de um diagnóstico eficaz, rápido e de fácil acesso aos serviços de saúde pública. Uma alternativa é a utilização de métodos rápidos de diagnóstico, como os imunocromatográficos, que consistem na impregnação de potentes antígenos de reconhecimento por anticorpos em soros humanos (CORSTJENS et al., 2016; VAN HOOIJ et al., 2017; CORSTJENS et al., 2019).

Neste sentido, muitos ensaios têm sido realizados para avaliar a resposta de anticorpos frente às proteínas de *M. leprae* como as frações de 3,5-kDa e 38-kDa, os conjugados ou os sintéticos, como LID-1, ND-O-LID e PADL (DUTHIE et al., 2014; AMORIM et al., 2016; MARÇAL et al., 2018). Além disso, a associação dos resultados do teste rápido e de outros biomarcadores, como citocinas pró- e anti-inflamatórias (IL-10 e IFN- γ), ajudam no aumento da sensibilidade do teste e na diferenciação das pessoas com hanseníase dos controles saudáveis (GELUK et al., 2010; BOBOSHA et al., 2014).

Em virtude da natureza peculiar da infecção por *M. leprae*, entende-se que outro grande desafio primordial é o investimento em estudos multicêntricos, especialmente em países das regiões endêmicas, que permitam a comparação entre biomarcadores imunológicos, genéticos e nutricionais em pessoas com hanseníase (BOBOSHA et al., 2012). Conseqüentemente, os pesquisadores destacam o desafio na definição de limiares para biomarcadores acima dos quais predomina certo estágio de infecção e estado clínico, além de normatizar valores para os grupos controles saudáveis para que sejam efetivamente bons comparadores para a infecção por *M. leprae* (CORSTJENS et al., 2016).

Quanto aos testes sorológicos de ELISA, estudos mais recentes sugerem o uso de antígenos de *M. leprae*, quer seja nativo (PGL-I) ou sintéticos (LID, ND-O-LID, ND-O-BSA e ND-O-HSA), para pessoas com hanseníase, seus contatos domiciliares, grupos controle e tuberculose, pois apresentam melhor sensibilidade e especificidade no diagnóstico. O grupo multibacilar exibiu melhor performance de acurácia diagnóstica e o antígeno ND-O-BSA apresentou, até o momento, melhores sensibilidade e especificidade quando comparado aos demais (ESPINOSA et al., 2018; GURUNG et al., 2019).

Algumas tentativas menos invasivas têm sido estudadas para a avaliação da presença, do grau de infecção e de progressão da hanseníase (MAYBORODA et al., 2016), como a exploração metabólica urinária, para avaliar o aumento de risco de lesão renal observado especialmente em pacientes com as formas mais graves da doença (MENESES et al., 2014).

Além disso, a detecção gênica de *M. leprae* por qPCR como ferramenta de diagnóstico, principalmente para pacientes nas formas subclínicas da doença, também tem sido investigada (CARVALHO et al., 2018; GAMA et al., 2018). Neste contexto, distintas sequências do genoma, como RLEP (BRAET et al., 2018; CHENG et al., 2019), 16S rRNA (MARQUES et al., 2018), fragmentos de proteínas de diversos pesos moleculares como 3,5-kDa, 18-kDa, 35-kDa (OLIVEIRA et al., 2020), ou regiões de pseudogenes que codificam as proteínas ML1545, ML2180 e ML2179 do patógeno (CHAITANYA et al., 2017), têm sido utilizadas como alvos promissores no diagnóstico por qPCR (AZEVEDO et al., 2017; GURUNG et al., 2019).

A PCR digital (ddPCR), técnica recentemente empregada em caráter preliminar no diagnóstico molecular da hanseníase, mostrou-se promissora e tem permitido maior precisão que os métodos convencionais de PCR e qPCR. Essa técnica é bem adequada para aplicações que requerem detecção de pequenas quantidades de ácidos nucleicos, como é o caso de indivíduos paucibacilares e pessoas assintomáticas. Embora ainda seja

cara e tecnicamente exigente, dificultando a transferência para a rotina clínica, representa um método altamente sensível para o diagnóstico de pacientes paucibacilares quando utilizados os *primers* de *RLEP* e *groEL* (CHENG et al., 2019).

Na hanseníase, desde a publicação do genoma de *M. leprae* (ZHANG et al., 2009), muitos grupos de pesquisa investigaram o potencial de antígenos específicos de *M. leprae* em ensaios sorológicos (BOBOSHA et al., 2012; MARTINS et al., 2012). Apesar da promessa inicial do genoma de identificar antígenos que induzem células T ou B do sistema imune do hospedeiro, foram necessárias quase uma década para que candidatos promissores fossem explorados (GELUK, 2013). Nos últimos anos, a identificação de epítomos de células T ou B tem recebido considerável atenção e pode ser realizada utilizando métodos experimentais e teóricos (*in silico*) para o desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico (SAMPAIO et al., 2011; RASTOGI et al., 2019).

Neste contexto, estudos também estão sendo realizados pelo nosso grupo, utilizando análises de bioinformática para a triagem do proteoma predito de *M. leprae* com o objetivo de selecionar epítomos lineares preditos de células B, que possam responder especificamente a soros de diferentes formas clínicas de pacientes com hanseníase. A reatividade *in vitro* é avaliada através da síntese dos peptídeos selecionados em membranas de celulose e posterior incubação com soros de pacientes com hanseníase, além da avaliação da reatividade cruzada com contatos domiciliares, indivíduos com tuberculose e pessoas não infectadas. Os peptídeos mais reativos para cada forma clínica são sintetizados em fase sólida e testados individualmente para reconhecimento de anticorpos IgG e IgM. Testes preliminares sugerem promissores resultados, inclusive para pacientes paucibacilares, e dão esperança para a efetivação de uma ferramenta diagnóstica passível de utilização em larga escala como as tiras rápidas imunocromatográficas (OLIVEIRA et al., 2019).

Nesta perspectiva, a viabilização de um teste de diagnóstico específico, sensível e robusto para detectar indivíduos infectados sem sintomas clínicos não seria apenas benéfico para identificar e tratar casos em estágios iniciais antes que ocorram danos irreversíveis, mas também pode ser crucial para quebrar a cadeia de transmissão (OMS, 2017). Alguns kits empregando as tecnologias de PCR e DNA-STRIP, em que o DNA é extraído a partir de uma amostra positiva e em seguida amplificado em PCR, foram disponibilizados no mercado brasileiro pela Fundação Oswaldo Cruz e por empresas privadas, no entanto, ainda não se encontram disponíveis para uso no Sistema Único de Saúde (FIOCRUZ, 2020).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eliminação da hanseníase como meta mundial proposta na Estratégia Global para a hanseníase 2016-2020 ainda não foi alcançada, segundo o cronograma planejado. A proposição final seria a de um mundo sem hanseníase e seu objetivo imediato o de reduzir a carga global e local da hanseníase (OMS, 2017). Neste sentido, o combate à hanseníase perpassa pelo diagnóstico precoce da doença, especialmente no caso da infecção subclínica em que os pacientes ainda não apresentam sinais e características bem definidos da doença. Esse tem sido o grande obstáculo a ser transposto em relação ao diagnóstico convencionalmente clínico, pois mesmo durante a infecção assintomática, esses indivíduos continuam a transmitir o *M. leprae*, principalmente aos seus contatos domiciliares e sociais.

Os avanços das tecnologias de laboratório possibilitaram, através da predição de proteínas por bioinformática, a obtenção de alvos antigênicos e, das técnicas moleculares por PCR, a identificação dos casos de difícil diagnóstico clínico, revelando-se importantes estratégias no diagnóstico precoce da pessoa com hanseníase. No entanto, um sério desafio tem sido levar as técnicas laboratoriais dos centros de pesquisa para a rotina clínica dos atendimentos aos pacientes. Além disso, a persistência dos pesquisadores diante da inconstância dos investimentos públicos e de empresas privadas em pesquisas básica e aplicada é a chave para a aceleração da confecção e da validação de testes cada vez mais sensíveis e específicos para o diagnóstico da hanseníase. Nesta lógica, testes mais rápidos, sensíveis, específicos e não invasivos parecem ser a resposta mais inovadora e eficaz para o combate de doenças infecciosas, em especial da hanseníase.

4. REFERÊNCIAS

- AAMIR, M.; SADAF, A.; KHAN, S.; PERVEEN, S.; KHAN, A. Recent advancement in the diagnosis and treatment of leprosy. **Curr Top Med Chem**, v. 18, n. 18, p. 1550-1558, 2018.
- AMORIM, F.M.; NOBRE, M.L.; FERREIRA, L.C.; NASCIMENTO, L.S.; MIRANDA, A.M.; MONTEIRO, G.R.; et al. Identifying leprosy and those at risk of developing leprosy by detection of antibodies against LID-1 and LID-NDO. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 22, n. 10, p. e0004934, 2016.

AZEVEDO, M.C.; RAMUNO, N.M.; FACHIN, L.R.; TASSA, M.; ROSA, P.S.; BELONE, A.F.; et al. qPCR detection of *Mycobacterium leprae* in biopsies and slit skin smear of different leprosy clinical forms. **Braz J Infect Dis**, v. 21, n. 1, p. 71-78, 2017.

BAHMANYAR, E.R.; SMITH, W.C.; BRENNAN, P.; CUMMINGS, R.; DUTHIE, M.; RICHARDUS, J.H.; et al. Leprosy Diagnostic test development as a prerequisite towards elimination: requirements from the user's perspective. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 10, p. e0004331, 2016.

BARBIERI, R.R.; MANTA, F.S.N.; MOREIRA, S.J.M.; SALES, A.M.; NERY, J.A.C.; NASCIMENTO, L.P.R.; et al. Quantitative polymerase chain reaction in paucibacillary leprosy diagnosis: A follow-up study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5; n. 13, p. e0007147, 2019.

BOBOSHA, K.; TJON KON FAT, E.M.; VAN DEN EEDEN, S.J.; BEKELE, Y.; VAN DER PLOEG-VAN SCHIP, J.J.; DE DOOD, C.J.; et al. Field-evaluation of a new lateral flow assay for detection of cellular and humoral immunity against *Mycobacterium leprae*. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 8, p. e2845, 2014.

BOBOSHA, K.; TANG, S.T.; VAN DER PLOEG-VAN SCHIP, J.J.; BEKELE, Y.; MARTINS, M.V.; LUND, O.; et al. *Mycobacterium leprae* virulence-associated peptides are indicators of exposure to *M. leprae* in Brazil, Ethiopia and Nepal. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 107 v.Suppl 1, p. 112-23, 2012.

BRAET, S.; VANDELANNOOTE, K.; MEEHAN, C.J.; BRUM FONTES, A.N.; HASKER, E.; ROSA, P.S.; et al. The repetitive element RLEP is a highly specific target for detection of *Mycobacterium leprae*. **J Clin Microbiol**, v. 22, n. 56, p. e01924-17, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Hanseníase. Boletim Epidemiológico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

CARVALHO, R.S.; FOSCHIANI, I.M.; COSTA, M.R.S.N.; MARTA, S.N.; DA CUNHA LOPES VIRMOND, M. Early detection of *M. leprae* by qPCR in untreated patients and their contacts: results for nasal swab and palate mucosa scraping. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 37, n.10, p. 1863-1867, 2018.

CASTORINA-SILVA, R.C.; LYON, S.; LYON, A.C.; GROSSI, M.A.F.; LYON, S.H.; BÜHRER-SÉKULA, S.; et al. Correlation between ELISA and ML Flow assays applied to 60 Brazilian patients affected by leprosy. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v.104, n.8, p.546-550, 2010.

CHAITANYA, V.S.; CUELLO, L.; DAS, M.; SUDHARSAN, A.; GANESAN, P.; KANMANI, K.; RAJAN, L.; et al. Analysis of a novel multiplex polymerase chain reaction assay as a sensitive tool for the diagnosis of indeterminate and tuberculoid forms of leprosy. **Int J Mycobacteriol**, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2017.

CHENG, X.; SUN, L.; ZHAO, Q.; MI, Z.; YU, G.; WANG, Z.; et al. Development and evaluation of a droplet digital PCR assay for the diagnosis of paucibacillary leprosy in skin biopsy specimens. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 18, n. 13, p. e0007284, 2019.

CORSTJENS, P.L.A.M.; VAN HOOIJ, A.; TJON KON FAT, E.M.; ALAM, K. VROLIJK, L.B.; DLAMINI, S.; et al. Fingerstick test quantifying humoral and cellular biomarkers indicative for *M. leprae* infection. **Clin Biochem**, v. 66, p. 76-82, 2019.

CORSTJENS, P.L.A.M.; VAN HOOIJ, A.; TJON KON FAT, E.M.; VAN DEN EEDEN, S.J.F.; WILSON, L.; GELUK, A. Field-friendly test for monitoring multiple immune response markers during onset and treatment of exacerbated immunity in leprosy. **Clin Vaccine Immunol**, v.6, n. 23, p. 515-519, 2016.

DUTHIE, M.S.; BALAGON, M.F.; MAGHANOY, A.; ORCULLO, F.M.; CANG, M.; DIAS, R.F.; COLLOVATI, M.; REED, S.G. Rapid quantitative serological test for detection of infection with *Mycobacterium leprae*, the causative agent of leprosy. **J Clin Microbiol**, v. 52, n. 2, p. 613-619, 2014.

DUTHIE, M.S.; IRETON, G.C.; KANAUIA, G.V.; GOTO, W.; LIANG, H.; BHATIA, A.; et al. Selection of antigens and development of prototype tests for point-of-care leprosy diagnosis. **Clin Vaccine Immunol**, v. 15, n. 10, p. 1590-1597, 2008.

ESPINOSA, O.A.; BENEVIDES FERREIRA, S.M.; LONGHI PALACIO, F.G.; CORTELA, D.D.C.B.; IGNOTTI, E. Accuracy of enzyme-linked immunosorbent assays (elisas) in detecting antibodies against *Mycobacterium leprae* in leprosy patients: a systematic review and meta-analysis. **Can J Infect Dis Med Microbiol**, v. 25; n. 2018, p. 9828023, 2018.

FABRI, A.C.O.; CARVALHO, A.P.; ARAUJO, S.; GOULART, L.R.; DE MATTOS, A.M.; TEIXEIRA, H.C.; et al. Antigen-specific assessment of the immunological status of various groups in a leprosy endemic region. **BMC Infect Dis**, v. 30; n. 15, p. 218, 2015.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. **Kit para diagnóstico sorológico da hanseníase**. Disponível em: <http://portfolioinovacao.fiocruz.br/?page_id=1308>, acessado em 13/04/2020.

FROTA, C.C.; FREITAS, M.V.; FOSS, N.T.; LIMA, L.N.; RODRIGUES, L.C.; BARRETO, M.L.; et al. Seropositivity to anti-phenolic glycolipid-I in leprosy cases, contacts and no known contacts of leprosy in an endemic and a non-endemic area in northeast Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 104, n. 7, p. 490-495, 2010.

GAMA, R.S.; GOMIDES, T.A.R.; GAMA, C.F.M.; MOREIRA, S.J.M.; DE NEVES MANTA, F.S.; DE OLIVEIRA, L.B.P.; et al. High frequency of *M. leprae* DNA detection in asymptomatic household contacts. **BMC Infect Dis**, v. 2, n. 18, p. 153, 2018.

GELUK, A. Challenges in immunodiagnostic tests for leprosy. **Expert Opin Med Diagn**, v.7, n. 3, p. 265-274, 2013.

GELUK, A.; VAN DER PLOEG-VAN SCHIP, J.J.; VAN MEIJGAARDEN, K.E.; COMMANDEUR, S.; DRIJFHOUT, J.W.; BENCKHUIJSEN, W.E.; et al. Enhancing sensitivity of detection of immune responses to *Mycobacterium leprae* peptides in whole-blood assays. **Clin Vaccine Immunol**, v. 17, n. 6, p. 993-1004, 2010.

GURUNG, P.; GOMES, C.M.; VERNAL, S.; LEEFLANG, M.M.G. Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis. **Clin Microbiol Infect**, v. 25, n. 11, p. 1315-1327, 2019.

LASTÓRIA, J.C.; ABREU, M.A. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - part 1. **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 2, p. 205-218, 2014.

LETURIONDO, A.L.; NORONHA, A.B.; DO NASCIMENTO, M.O.O.; FERREIRA, C.O.; RODRIGUES, F.D.C.; MORAES, M.O.; et al. Performance of serological tests PGL1 and NDO-LID in the diagnosis of leprosy in a reference Center in Brazil. **BMC Infect Dis**, v.7, n.19, p. e22, 2019.

MANTA, F.S.N.; BARBIERI, R.R.; MOREIRA, S.J.M.; SANTOS, P.T.S.; NERY, J.A.C.; DUPPRE, N.C.; et al. Quantitative PCR for leprosy diagnosis and monitoring in household contacts: A follow-up study, 2011-2018. **Sci Rep**, v. 13, n. 9, p. 16675, 2019.

MARÇAL, P.H.F.; FRAGA, L.A.O.; MATTOS, A.M.M.; MENEGATI, L; COELHO, A.D.C.O; PINHEIRO, R.O.; et al. Utility of immunoglobulin isotypes against LID-1 and NDO-LID for, particularly IgG1, confirming the diagnosis of multibacillary leprosy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 5, p. e170467, 2018.

MARQUES, L.É.C.; FROTA, C.C.; QUETZ, J.D.S.; BINDÁ, A.H.; MOTA, R.M.S.; PONTES, M.A.A.; et al. Evaluation of 16S rRNA qPCR for detection of *Mycobacterium leprae* DNA in nasal secretion and skin biopsy samples from multibacillary and paucibacillary leprosy cases. **Pathog Glob Health**, v. 112, n. 2, p. 72-78, 2018.

MARTINEZ, A.N.; TALHARI, C.; MORAES, M.O.; TALHARI, S. PCR-based techniques for leprosy diagnosis: from the laboratory to the clinic. **PLoS Negl Trop Dis**, v.10, n.8, p.e2655, 2014.

MARTINS, M.V.; GUIMARÃES, M.M.; SPENCER, J.S.; HACKER, M.A.; COSTA, L.S.; CARVALHO, F.M.; et al. Pathogen-specific epitopes as epidemiological tools for defining the magnitude of *Mycobacterium leprae* transmission in areas endemic for leprosy. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 4, p. e1616, 2012.

MAYBORODA, O.A.; VAN HOOIJ, A.; DERKS, R.; VAN DEN EEDEN, S.J.; DIJKMAN, K.; KHADGE, S.; THAPA, P.; et al. Exploratory urinary metabolomics of type 1 leprosy reactions. **Int J Infect Dis**, v. 45, p. 46-52, 2016.

MENESES, G.C.; LIBÓRIO, A.B.; DE DAHER, E.F.; DA SILVA, G.B. Jr; DA COSTA, M.F.; PONTES, M.A.; et al. Urinary monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in leprosy patients: increased risk for kidney damage. **BMC Infect Dis**, v.20, n.14, p.e451, 2014.

MUÑOZ, M.; BELTRÁN-ALZATE, J.C.; DUTHIE, M.S.; SERRANO-COLL, H.; CARDONA-CASTRO, N. Comparison of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Using Either Natural Octyl Disaccharide-Leprosy IDRI Diagnostic or Phenolic Glycolipid-I Antigens for the Detection of Leprosy Patients in Colombia. **Am J Trop Med Hyg**, v.98, n.1, p.274-277, 2018.

NERY, J.S.; RAMOND, A.; PESCARINI, J.M.; ALVES, A. STRINA, A; ICHIHARA, M.Y.; et al. Socioeconomic determinants of leprosy new case detection in the 100 Million Brazilian Cohort: a population-based linkage study. **Lancet Glob Health**, v. 7, n. 9, p. e1226-e1236, 2019.

OKTARIA, S.; HURIF, N.S.; NAIM, W.; THIO, H.B.; NIJSTEN, T.E.C.; RICHARDUS, J.H. Dietary diversity and poverty as risk factors for leprosy in Indonesia: A case-control study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 13, n. 12, p. e0006317, 2018.

OLIVEIRA, A.L.G.; FRAGA, V.G.; CARDOSO, M.S.; COQUEIRO-DOS-SANTOS, A. VUNHA, J.L.R.; LYON, S.; GROSSI, M.A.F.; et al. Identification of antigens for early diagnosis of leprosy. In: 20th International Leprosy Congress. **20th International Leprosy Congress**, 2019.

OLIVEIRA, A.L.G.; FRAGA, V.G.; SERNIZON-GUIMARÃES, N.; CARDOSO, M.S.; VIANA, A.G.; BUENO, L.L.; et al. Diagnostic accuracy of tests using recombinant protein antigens of *Mycobacterium leprae* for leprosy: A systematic review. **J Infect Public Health**, 2020. (in press).

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Estratégia global para hanseníase 2016-2020: Aceleração rumo a um mundo sem hanseníase**. Guia para monitoramento e avaliação. Nova Deli: Escritório Regional para o Sudeste Asiático, 2017.

RASTOGI, R.; KAUR, G.; MAAN, P.; BHATNAGAR, A.; NARANG, T.; DOGRA, S.; et al. Molecular characterization and immunogenic function of ML1899 (LipG) of *Mycobacterium leprae*. **J Med Microbiol**, v. 68, n. 11, p. 1629-1640, 2019.

SAMPAIO, L.H.; STEFANI, M.M.; OLIVEIRA, R.M.; SOUSA, A.L.; IRETON, G.C.; REED, S.G.; DUTHIE, M.S. Immunologically reactive *M. leprae* antigens with relevance to diagnosis and vaccine development. **BMC Infect Dis**, v. 26, n. 11, p. 26, 2011.

SANTOS, D.F.D.; MENDONÇA, M.R.; ANTUNES, D.E.; SABINO, E.F.P.; PEREIRA, R.C.; GOULART, L.R.; et al. Molecular, immunological and neurophysiological evaluations for early diagnosis of neural impairment in seropositive leprosy household contacts. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 21, n. 12, p. e0006494, 2018.

SPENCER, J.S.; KIM, H.J.; WHEAT, W.H.; CHATTERJEE, D.; BALAGON, M.V.; CELLONA, R.V.; et al. Analysis of antibody responses to *Mycobacterium leprae* phenolic glycolipid I, lipoarabinomannan, and recombinant proteins to define disease subtype-specific antigenic profiles in leprosy. **Clin Vaccine Immunol**, v. 18, n. 2, p. 260-267, 2011.

SPENCER, J.S.; DUTHIE, M.S.; GELUK, A.; BALAGON, M.F.; KIM, H.J.; WHEAT, W.H.; et al. Identification of serological biomarkers of infection, disease progression and treatment efficacy for leprosy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 107, Suppl 1, p. 79-89, 2012.

VAN HOOIJ, A.; TJON KON FAT, E.M.; BATISTA DA SILVA, M.; CARVALHO BOUTH, R.; CUNHA MESSIAS, A.C.; GOBBO, A.R.; et al. Evaluation of immunodiagnostic tests for leprosy in Brazil, China and Ethiopia. **Sci Rep**, v. 18, n. 8, p. 17920, 2018.

VAN HOOIJ, A.; TJON KON FAT, E.M.; VAN DEN EEDEN, S.J.F.; WILSON, L.; BATISTA DA SILVA, M.; SALGADO, C.G.; et al. Field-friendly serological tests for determination of *M. leprae*-specific antibodies. **Sci Rep**, v. 21, n. 7, p.8868, 2017.

WAGENAAR, I.; VAN MUIDEN, L.; ALAM, K.; BOWERS, R.; HOSSAIN, M.A.; KISPOTTA, K.; RICHARDUS, J.H. Diet-related risk factors for leprosy: a case-control study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 9, p. e0003766, 2015.

WHO. World Health Organization. **Weekly epidemiological record. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world**. Nova Deli: World Health Organization, 2019.

ZHANG, F.R.; HUANG, W.; CHEN, S.M.; SUN, L.D.; LIU, H.; LI, Y.; et al. Genomewide association study of leprosy. **N Engl J Med**, v. 31, n. 361, p. 2609-2618, 2009.

ASPECTOS CLÍNICOS E FARMACOLÓGICOS DAS CANDIDÍASES

Daniele de Figuerêdo Silva¹, Hermes Diniz Neto¹, Cássio Ilan Soares Medeiros¹,
Shellygton Lima Silva¹, Laísa Vilar Cordeiro¹, Edeltrudes de Oliveira Lima¹

1. Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Departamento de Ciências Farmacêuticas, Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

RESUMO

O gênero *Candida* é responsável pela maior parte das infecções fúngicas humanas, possuindo ampla distribuição mundial. Dentro deste gênero, são consideradas as principais espécies patogênicas ao homem *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. auris*. As candidíases apresentam-se em diferentes formas clínicas, classificando-se principalmente como bucal, otológica, ungueal, vaginal, invasiva e ocular. Tais enfermidades são comumente negligenciadas pelos sistemas de saúde e o tratamento antifúngico disponível atualmente restringe-se a poucas opções de fármacos, com consideráveis efeitos adversos e, ademais, tem-se relatado um crescente índice de microrganismos resistentes. Algumas perspectivas para novos tratamentos são apontadas e, nesse contexto, é fundamental o desenvolvimento destas novas abordagens, bem como de pesquisas que visem o esclarecimento dos aspectos moleculares envolvidos em tais infecções fúngicas.

Palavras-chave: *Candida*, Candidíase e Antifúngicos.

ABSTRACT

The genus *Candida* is responsible for most human fungal infections, having a wide worldwide distribution. Within this genus, the main species pathogenic to humans are *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* and *C. auris*. Candidiasis come in different clinical forms, mainly classified as oral, otological, nail, vaginal, invasive and ocular. Such diseases are commonly neglected by health systems and the antifungal treatment currently available is restricted to a few drug options, with considerable adverse effects and, in addition, an increasing rate of resistant microorganisms has been reported. Some perspectives for new treatments are pointed out and, in this context, it is essential to develop these new approaches, as well as research aimed at clarifying the molecular aspects involved in such fungal infections.

Keywords: *Candida*, Candidiasis and Antifungals.

1. INTRODUÇÃO

Apesar de serem comumente negligenciados por sistemas de saúde públicos e privados mundialmente, as infecções fúngicas seguem crescentes em diversos países. Estima-se que aproximadamente 1 bilhão de pessoas ao redor do mundo apresentem algum tipo de micose superficial, e cerca de 150 milhões de indivíduos tenham algum tipo grave de infecção fúngica, onde a gravidade pode variar de casos assintomáticos a condições de fungemias com elevado risco à vida do paciente. Deste total, cerca de 1,6 milhões de mortes ocorrem ao ano em decorrência de infecções fúngicas (BONGOMIN et al., 2017; ALMEIDA; RODRIGUES; COELHO, 2019). No Brasil, infecções fúngicas afetam mais de 3,8 milhões de brasileiros. Deste total, o agente etiológico mais isolado foi o gênero *Candida*, cujo cenário reflete também a situação mundial, onde leveduras deste gênero figuram entre os patógenos causadores de infecções de corrente sanguínea mais comuns (GIACOMAZZI et al., 2016; MARINS et al., 2018).

Candida spp. normalmente apresenta-se na forma de levedura, podendo também passar por processos de filamentação, originando pseudo-hifas, indicando o caráter polimórfico para muitas espécies deste gênero (JABRA-RIZK et al., 2016). Tanto as pseudo-hifas quanto a formação de biofilme favorecem a virulência deste fungo ao facilitar a invasão e adesão tecidual e conferir maior resistência a ameaças externas como processos fagocitários e antifúngicos (KORNITZER, 2019; NETT; ANDES, 2020).

Tradicionalmente comensais, leveduras do gênero *Candida* fazem parte da microbiota humana, colonizando diversos sítios anatômicos como pele, cavidade oral, mucosa vaginal e trato intestinal. Entretanto, em indivíduos com algum tipo de imunossupressão (HIV positivos, transplantados ou sob uso de drogas imunossupressoras), este patógeno de natureza oportunista pode facilmente provocar um quadro inicial de infecção superficial, podendo até mesmo evoluir para casos mais graves após disseminação por via sanguínea e/ou linfática e invasão em tecidos mais profundos (DADAR et al., 2018; GAMALETSSOU; WALSH; SIPSAS, 2018).

Dentre as espécies do gênero *Candida*, os agentes patogênicos humanos mais comuns são: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e mais recentemente *C. auris*. Destas, *C. albicans* ainda é considerada a causadora mais prevalente de candidíases superficiais e sistêmicas. Entretanto, tem sido registrado na

literatura um aumento do número de casos provocados por espécies não-albicans (LAMOTH et al., 2018; HEMEDEZ et al., 2019; GIACOBBE et al., 2020).

Diferentes espécies do gênero *Candida* apresentam diferentes perfis de susceptibilidade aos fármacos antifúngicos tradicionais e, devido à plasticidade gênica destes organismos eucarióticos, linhagens fúngicas deste gênero podem se adaptar e transmitir genes de resistência adiante. Sendo assim, podem ser encontradas leveduras com resistência inata a algum produto de acordo com sua espécie, ou linhagens que desenvolveram resistência após se adaptarem a um ambiente (DE ARAÚJO LIMA et al., 2018).

Atualmente, a ocorrência de resistência antifúngica é, talvez, o maior obstáculo para a obtenção de sucesso terapêutico em quadros clínicos de candidíase, sobretudo a forma invasiva. Devido à capacidade adaptativa do gênero *Candida*, frequentemente tem sido reportado o surgimento de linhagens resistentes a diversos agentes antifúngicos, inclusive anfotericina B, considerada o padrão-ouro em diversos tratamentos (ASADZADEH et al., 2017; FISHER et al., 2018).

Ao longo deste capítulo, serão discutidos os diversos tipos de candidíase, englobando seu diagnóstico e tratamento, finalmente trazendo as perspectivas de terapias antifúngicas em desenvolvimento para lidar com os crescentes desafios associados às infecções provocadas por este patógeno.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CANDIDÍASES

2.1.1 Candidíase bucal

Dá-se o nome de candidíase ou candidose bucal à infecção causada pelo gênero *Candida* que acomete a mucosa da cavidade oral. As lesões associadas à *Candida* incluem a quelite angular, estomatite relacionada a próteses e glossite rombóide mediana. A espécie mais prevalente nesse tipo de infecção oportunista é *Candida albicans*, comensal da flora bucal na maior parte dos indivíduos. Outras espécies, como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C.*

guilliermondii e *C. krusei* também podem ser isoladas, embora sejam menos frequentes (MALLYA; MALLYA, 2019).

Os microrganismos do gênero *Candida* estão normalmente presentes na forma leveduriforme. O uso de dispositivos e próteses removíveis, falta de higiene bucal e alterações epiteliais na cavidade orofaríngea podem criar condições propícias para tais leveduras patogênicas formarem pseudo-hifas. Além disso, a coexistência de uma condição de saúde debilitante é fator predisponente para candidíase bucal e outras infecções oportunistas. Imunossupressões, disfunção imunológica, endocrinopatias, deficiência nutricional, tabagismo intenso, síndrome da imunodeficiência adquirida e neoplasias podem ser fatores de risco (MALLYA; MALLYA, 2019; SHARMA, 2019).

Diabetes Mellitus e dietas ricas em carboidratos promovem aumento nos níveis de glicose disponível na saliva, os quais aumentam a capacidade de *C. albicans* aderir-se à mucosa da cavidade bucal, sendo, portanto, uma condição que favorece infecções por este patógeno na região. A xerostomia, que é uma condição onde há baixa produção de saliva pelas glândulas salivares, também fornece condição favorável ao crescimento de *Candida* spp., pois a saliva contém IgA, que inibe a ligação de *C. albicans* às superfícies mucosas, além de realizar a remoção mecânica das leveduras. Na xerostomia, essas duas ações estão ausentes devido à falta de produção de saliva, aumentando as chances de candidíase bucal (MALLYA; MALLYA, 2019; SHARMA, 2019).

2.1.2 Candidíase otológica

Dentre os agentes causadores de otomicoses, *Aspergillus niger* e *C. albicans* são os mais prevalentes. As otomicoses se manifestam na presença de fatores predisponentes, como clima úmido, presença de cerume atuando como suporte para o crescimento de fungos, configuração do canal auditivo, sistema imunológico debilitado, diabetes, aumento do uso de antibióticos tópicos e uso prolongado de antimicrobianos de amplo espectro, como fluoroquinolonas. Outros fatores que predispõem os pacientes à otomicose incluem: gravidez, uso de esteróides sistêmicos, presença de cavidades mastóideas abertas, aparelhos auditivos com oclusão, bolores, traumas e infecções bacterianas (MUNGUIA; DANIEL, 2008; VISWANATHA; SUMATHA; VIJAYASHREE, 2012).

À medida que as leveduras de *Candida* spp. crescem no sistema auditivo, as camadas superficiais das células epiteliais são fundidas e preenchem o canal auditivo com uma massa de detritos, isso ocorre porque o processo infeccioso leva a um desequilíbrio

lipídico/ácido da orelha, ocasionando um processo inflamatório (RATHOD et al., 2017). O comprometimento dessa região ocasiona o surgimento de diversos sintomas, e os mais frequentemente associados a este tipo de infecção incluem otalgia, otorrêa, perda auditiva, plenitude aural, prurido e zumbido. Entretanto, frequentemente as otomicoses permanecem despercebidas e sem acompanhamento médico, até que ocorram complicações mais graves, como rompimento do tímpano, que possivelmente levará a um duradouro acompanhamento e tratamento farmacológico (VISWANATHA; SUMATHA; VIJAYASHREE, 2012).

2.1.3 Candidíase ungueal

A onicomicose é caracterizada como um distúrbio infeccioso de unhas responsável por cerca de 50% de todas as consultas clínicas com prevalência mundial de 5,5% (PIRACCINI; ALESSANDRINI, 2015; LIPNER; SCHER, 2019). Essa afecção tem sido relatada como uma doença relacionada ao gênero e idade, sendo mais prevalente em indivíduos do sexo masculino e aumentando com a idade em ambos os sexos (ALESSANDRINI et al., 2020).

Os fatores predisponentes estão relacionados em condições com atividade imunológica comprometida, como portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), diabetes mellitus (DM), doença renal crônica (DRC) e distúrbios mistos do tecido conjuntivo em pacientes que fazem uso contínuo de medicamentos esteroidais sistêmicos e imunossupressores (CHANG; UCELO; CHAVÉZ, 2017).

A prevalência mundial de onicomicose para fungos não dermatófitos é de aproximadamente 10% a 15%. Leveduras, como *C. albicans*, *C. tropicalis* e principalmente *C. parapsilosis*, representam a terceira causa de infecção por fungos nas unhas (PIRACCINI; ALESSANDRINI, 2015).

Além disso, *C. parapsilosis* é reconhecida como agente etiológico mais comum em onicomicose. No Brasil, esse microrganismo corresponde a primeira ou segunda causa mais comum de diagnóstico de onicomicose (FERREIRA et al., 2019) e ocorrem principalmente quando fatores predisponentes estão presentes, como: umidade, uso prolongado de calçados fechados, trauma ungueal repetitivo, predisposição genética e doenças crônicas, como diabetes, psoríase, imunossupressão (adquirida ou relacionada a medicamentos) e transplante de órgãos (ROSEN, 2016).

Clinicamente, a onicomicose normalmente é assintomática, apresentando-se no

início de infecção com alterações no aspecto da unha com dispigmentação e espessamento da placa ungueal (SCHALLER; SIGURGEIRSSON; SARKANY, 2017). Geralmente há onicólise, queratose subungueal, alteração da coloração, branco-amarelado até o acastanhado (melanoníquia), onicorrexe e onicodistrofia. Conforme o comprometimento da lesão, casos podem progredir e causar desconforto, dor, parestesia e implicações nas atividades diárias (TREVISAN, 2016). Portanto, as unhas acometidas tornam-se frágeis, finas, desfiguradas e discrômicas (FLORES; BECK; SILVA, 2016). Esta condição patológica afeta a qualidade de vida, com perda da autoestima do paciente podendo resultar em limitações físicas, ocupacionais e sociais (CANESHI et al., 2017).

2.1.4 Candidíase vaginal

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma condição patológica debilitante causada por espécies de *Candida*, comumente caracterizada por prurido vulvar, queimação, dor ao urinar e corrimento vaginal (ANDERSON; KLINK; COHRSSSEN, 2004). Alterações na interação simbiótica entre o fungo e o ecossistema da mucosa estão associadas à disbiose fúngica leve a moderada, dependendo da área infectada e do estado de saúde do paciente. Após a vaginose bacteriana anaeróbica, a CVV é considerada a segunda infecção vaginal mais comum, afetando 75-80% das mulheres pelo menos uma vez na vida (BERG et al., 1984; ANDERSON; KLINK; COHRSSSEN, 2004). Apesar da patogênese diferente, os sintomas de vaginite fúngica e bacteriana são frequentemente confundidos, resultando em mulheres com diagnóstico impreciso e redução da qualidade de vida (SOBEL, 1985).

Até 9% das mulheres em várias populações experimentam mais de três ou quatro episódios em um ano, o que é considerado candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) (FOXMAN et al., 2013). A prevalência mundial e os dados epidemiológicos são raros e imprecisos porque são realizados principalmente a partir de auto relatos e diagnóstico clínico geral local. De acordo com as Diretrizes de Prática Clínica, a CVV pode ser tratada com formulações antifúngicas tópicas ou orais, entre as quais os azóis (por exemplo, miconazol, clotrimazol e fluconazol) são a terapêutica mais frequentemente prescrita (PAPPAS et al., 2016), embora não evitem episódios recorrentes após a interrupção da terapia, necessitando de profilaxia antifúngica (SOBEL et al., 2004).

2.1.5 Candidíase invasiva e ou sistêmica

Definida como a presença de *Candida* spp. em uma amostra de fluido ou tecido corporal que normalmente deve ser estéril (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004) as infecções invasivas ou sistêmicas provocadas por essas leveduras representam uma morbimortalidade substancial, especialmente para os pacientes hospitalizados que se encontram em situação crítica (RAJKUMARI et al., 2014; JAHAGIRDAR et al., 2018).

As variações da forma invasiva mostram-se diversas e podem apresentar-se como: infecções da corrente sanguínea (candidemia), peritonite, infecções do trato urinário, candidíase cutânea, meningite, e qualquer outra infecção que afete um tecido estéril, como os ossos e as articulações (KAUFMAN et al., 2017).

Epidemiologicamente, esse tipo de candidíase pode variar de acordo com a área geográfica, a população estudada, a forma invasiva em questão, entre outros fatores. No entanto, é relatado que as infecções de corrente sanguínea provocadas por *Candida* spp. ocupam entre o terceiro e quarto lugar em ambiente hospitalar de países desenvolvidos e que globalmente *C. albicans* é a espécie patogênica mais prevalente associada a forma invasiva da infecção, seguido de pelo menos mais outras quatro: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*. Para tanto, estudos das duas últimas décadas, já revelam uma inversão da prevalência de *C. albicans* para não-*albicans*, do qual está atribuída em parte, pelo uso empírico ou profilático de fluconazol e também pela doença subjacente do paciente (JAHAGIRDAR et al., 2018; PAPPAS, 2018).

Três condições principais predisõem ao desenvolvimento da forma invasão de candidíase são elas: o uso prolongado e/ou repetido de antibióticos de amplo espectro, que provocam uma baixa colonização de bactérias comensais no intestino e conseqüentemente acarreta nas suas funções protetivas de mucosas anti-*Candida* spp., e excessiva colonização dessas leveduras nesse ambiente. A segunda condição consiste na quebra das barreiras cutâneas e gastrointestinais devido à mucosite induzida por cirurgia, quimioterapia citotóxica, perfuração gastrointestinal e/ou manuseio de cateteres venosos centrais, possibilitam a translocação de *Candida* spp. de locais mucocutâneos para a corrente sanguínea. A última condição trata-se da imunossupressão iatrogênica, como neutropenia induzida por uso de corticosteróides ou quimioterapia que afeta as defesas imunológicas inatas nos tecidos e, assim, facilita invasão de *Candida* spp. a via hematológica atingindo órgãos de diferentes sistemas como baço, fígado, rins, cérebro e coração (PAPPA et al., 2018).

2.1.6 Candidíase ocular (Endoftalmite)

A endoftalmite é uma das infecções oculares mais devastadoras e pode levar a cegueira irreversível no olho infectado, poucas horas ou dias após o início dos sintomas. O termo "endoftalmite" refere-se à infecção vítrea e/ou aquosa por bactérias ou fungos. Infecções intraoculares por vírus ou parasitas são geralmente considerados tipos de uveíte e não endoftalmite. Os fungos são os agentes mais comuns na endoftalmite endógena, principalmente espécies de *Candida*. A manifestação inicial é geralmente coriorretinite, manifestada como lesões coriorretinianas brancas e macias. Isso pode ser clinicamente silencioso, com sintomas se desenvolvendo somente após o desenvolvimento de vitrite significativa. É importante notar que a coriorretinite por *Candida* é contada como um tipo de endoftalmite em alguns estudos, enquanto outros distinguem a coriorretinite da endoftalmite, significando casos com vitrite significativa (DURAND, 2017; SON, 2019).

As endoftalmides ocasionadas pelo gênero *Candida* está relacionada principalmente como decorrência das infecções sistêmicas causadas por estes microrganismos. Acredita-se que, em pacientes com candidemia, a incidência de coriorretinite é muito maior que a da endoftalmite. Os fatores de risco para coriorretinite por *Candida* e endoftalmite refletem os da candidemia: cateteres venosos centrais, nutrição parenteral total, uso de antibioticoterapia de amplo espectro, cirurgia abdominal recente e fatores supressores do sistema imunológico, como terapia com glicocorticoides, neutropenia e outras debilidades. A probabilidade de um indivíduo desenvolver endoftalmite depende de um conjunto de fatores relacionados ao hospedeiro, tamanho do inóculo e fatores relacionados aos patógenos (DURAND, 2017; SON, 2019).

2.2 DIAGNÓSTICO DAS CANDIDÍASES

O diagnóstico de infecções micóticas por *Candida* spp. envolve métodos convencionais ou ensaios de rotina laboratorial e aplicação de métodos não convencionais que são mais avançados, porém mais caros. O primeiro trata-se da análise de aspectos macro e micromorfológicos das colônias, formação de tubo germinativo, padrão de fermentação e assimilação de açúcares e nitrogênio. Já o segundo envolve ensaios de sorologia, tais como: Elisa, teste de aglutinação, *western blot*, imunodifusão e imunofluorescência e técnicas moleculares como PCR, Teste de Eletroforese em Gel de Campo Pulsado (PFGE), Amplificação Baseada em Sequência de Ácidos Nucleicos

(NASBA), Reação de Amplificação Aleatória do DNA (RAPD) e Polimorfismo de Comprimento de Fragmento de Restrição (RFLP) (DEORUHKAR; SAINI, 2015; ALLAEIBY; ALI; AL-SAADOON, 2019).

Vale ressaltar que os métodos convencionais não são suficientes para a identificação de *C. auris*. Para sua comprovação, requer a aplicação de técnicas moleculares como o MALDI-TOF (BRASIL, 2017; JEFFERY-SMITH et al., 2018).

2.3 TRATAMENTO DAS CANDIDÍASES

O tratamento de infecções ocasionadas por espécies do gênero *Candida* spp. é baseado na utilização de medicamentos antifúngicos, classificados em polienos (anfotericina B e nistatina), azóis (fluconazol, itraconazol e voriconazol), equinocandinas (capsosfungina e micafungina) e análogos de nucleosídeo (5-fluorocitosina). O uso crônico e/ou inadequado de fluconazol e anfotericina B no tratamento ou profilaxia de doenças infecciosas é visto como causa do aumento a resistência de *Candida* spp. (GOWDA et al., 2019).

As medidas de tratamentos das infecções fúngicas estão centradas na inibição de proliferação de leveduras e diminuição de fatores de riscos favoráveis ao seu crescimento. Quanto mais rápido for iniciado a terapêutica, menores serão os índices de morbimortalidade, permanência hospitalar e gastos individuais e ao sistema de saúde (CASTRO, 2017).

A patogênese da candidíase é extremamente complexa e multifatorial que dependem dos fatores de virulência do fungo, permitindo a colonização e invasão de tecidos, além de evitar respostas imunes do hospedeiro. Desta forma, são incluídos na farmacoterapia antifúngicos que apresentam mecanismos de ação distintos em estruturas fúngicas, a depender da classe à qual o fármaco pertence (DĄBROWSKA et al., 2018; WADHWA et al., 2019).

Os fármacos pertencentes à classe dos polienos agem na membrana citoplasmática, no ergosterol, principal esteroide de membrana citoplasmática fúngica, produzindo poros e desequilíbrio eletrolítico resultado em morte celular (CASTRO, 2017; KHAN et al., 2020).

Os medicamentos mais utilizados no tratamento de candidemias são os azóis, fluconazol, itraconazol e voriconazol. Atuam inibindo a lanosterol 14- α desmetilase, bloqueando a biossíntese de ergosterol, promovendo destruição de membrana citoplasmática fúngica (WADHWA et al., 2019).

A classe de equinocandinas representada por capsosfungina e micafungina são fármacos compostos por lipopeptídeos sintéticos derivados de microrganismos fúngicos que atuam em inibição não competitiva da enzima β -(1,3) glucano sintase, responsável pela síntese de polissacarídeo β -(1,3) D-glucano responsável pela integridade de parede celular, aumentando os processos de lise osmótica, resultando em efeito fungicida (CAMPOY; ADRIO, 2017).

Por sua vez, os análogos de nucleosídeos, correspondem a flucitosina que age como fungistático ao adentrar a célula fúngica por meio da citocina permease, convertendo-se em 5-fluoracil, favorecendo inibição enzimática de timidilato-sintetase, interferindo na síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA) (BELLMANN; SMUSZKIEWICZ, 2017; PERLIM, 2017; AL-KURJIYA et al., 2018; PAPPAS et al., 2018).

Portanto, a escolha do fármaco antifúngico para um tratamento seguro em candidemias deve considerar os riscos de comorbidade, a espécie fúngica envolvida no processo de infecção, interações farmacológicas e histórico clínico do paciente (CASTRO, 2017).

2.4 NOVAS PERSPECTIVAS

Diante da ineficiência dos tratamentos farmacológicos com antimicrobianos em consequência do aumento da resistência aos medicamentos de uso vigente, falhas na monoterapia e terapia antimicrobiana combinada ou, ainda, toxicidade elevada de alguns fármacos, pesquisadores de todo mundo empenham-se na busca de novas alternativas terapêuticas para o tratamento das infecções. Os principais resultados obtidos nessas diferentes abordagens são descritos a seguir.

2.4.1 Fitoterápicos

Testes sistemáticos de compostos de fontes naturais, incluindo substâncias/extratos produzidos por animais, plantas ou microrganismos, resultaram na identificação de muitas moléculas que inibem o crescimento de células microbianas. Quando produzidas pelas plantas, essas substâncias são denominadas fitoterápicos, sendo atraentes, uma vez que são naturalmente percebidas pelos consumidores como menos tóxicas e mais seguras do que os produtos farmacêuticos comuns (THAMBURAN et al., 2006). Atualmente, há um número crescente de fitoterápicos sendo identificados como eficazes contra a maioria dos

fungos e bactérias de importância médica, incluindo extratos isolados de alho (*Allium sativum* L., *Tulbaghia alliace* ou *Tulbaghia violacea*), coco (*Cocos nucifera*) ou óleo de coco virgem, hortelã (*Mentha piperita* L.) ou sálvia (*Salvia officinalis* L.) (THAMBURAN et al., 2006; OGBOLU et al., 2007).

2.4.2 Redesenhando antifúngicos antigos

O "redesenhamento" de antibióticos comuns também é uma abordagem que tem sido explorada para obter moléculas com potencial efeito antimicrobiano. Os exemplos mais pragmáticos são as novas formulações de anfotericina B, que incluem formulações lipídicas, mostrando maior especificidade antifúngica e menor toxicidade contra o hospedeiro (PIANALTO; ALSPAUGH, 2016). De forma semelhante, também foram obtidas moléculas da classe dos azóis, mostrando maior potência antifúngica contra todas as espécies de *Candida*, em comparação com a eficácia exibida pelo fluconazol (FAKHIM, 2017). Esses azóis modificados, denominados ATTA-1 e ATTA-2, compartilham características estruturais gerais com os álcoois triazolícos; no entanto, seu modo de ação parece diferir do fluconazol, que é uma característica importante para sensibilizar cepas resistentes (FAKHIM, 2017).

2.4.3 Novos compostos obtidos por síntese química

A síntese de compostos inteiramente novos obtidos por síntese química, envolvendo ou não elementos metálicos, também foi amplamente explorada para obter compostos com potencial antimicrobiano. Muitos desses novos produtos químicos têm prata em sua estrutura, o que é interessante, pois a prata é usada desde os tempos da Grécia antiga como antibiótico. Exemplos de compostos contendo Ag sintetizados incluem aqueles que contenham canforinas, tetrazóis, albendazóis ou fenantrolinas como ligantes. Complexos com outros elementos metálicos como cobre, cobalto, níquel ou ferro, ou mesmo com metais que normalmente não são utilizados como bioagentes, como estanho, cromo, cádmio ou chumbo (MENEZES et al., 2008; EL-SONBATI et al., 2016; EL-GHAMRY; FATHALLA; GABER, 2017; FATHIMA; PAULPANDIYAN; NAGARAJAN, 2019), também foram sintetizados e demonstrados como exibindo moderada atividade antifúngica.

2.4.4 Nanopartículas

Considerando o interesse recente no uso de materiais em nanoescala como agentes antimicrobianos, devido à sua alta área de superfície em relação ao volume, que lhes confere propriedades físicas e químicas únicas (PANACEK et al., 2006), vários estudos têm focado no desenvolvimento e exploração de nanopartículas de prata (AgNPs) como agentes antimicrobianos (PANACEK et al., 2009; KIM et al., 2009; MONTEIRO et al., 2011). Nesses estudos, as nanopartículas de prata são sintetizadas usando agentes redutores orgânicos ou inorgânicos (por exemplo, nitrato de prata ou citrato) (PANACEK et al., 2009; MONTEIRO et al., 2011) que promovem a formação de prata metálica (Ag⁰), seguida de aglomeração em estruturas oligoméricas que eventualmente resultam na formação de partículas coloidais de prata (IRAVANI et al., 2014). O mecanismo exato pelo qual os AgNPs exercem toxicidade contra os microrganismos permanece sem elucidação, embora tenham sido obtidas evidências sugerindo que eles podem perturbar o envelope celular, causando uma interrupção do potencial da membrana plasmática e conseqüente dano e extravasamento dos constituintes celulares (KIM et al., 2009).

2.4.5 Probióticos e peptídeos antimicrobianos

Há muito tempo, sabe-se que o uso de probióticos pode ser benéfico para o tratamento da candidíase, especialmente para candidíase vaginal. Nesse sentido, alguns produtos estão atualmente disponíveis no mercado, principalmente com base no uso de lactobacilos, considerando o histórico bem conhecido dessas espécies como probióticos (MATSUBARA et al., 2016). Os probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, proporcionam um benefício à saúde do hospedeiro” (HILL et al., 2014). No trato vaginal, a microbiota é predominantemente dominada por lactobacilos, sendo *Lactobacillus gasseri*, *L. jensenii* e *L. crispatus* mais abundantes (HICKEY et al., 2012; MARTIN, 2012).

Uma diminuição da abundância nessas espécies microbianas parece correlacionar-se com o aumento da atividade de patógenos, incluindo *C. albicans* e *C. glabrata* (HU et al., 2013; SIROLI et al., 2017). Esses resultados apoiam o uso prolongado de probióticos no tratamento da candidíase vaginal. Os mecanismos pelos quais essas espécies de lactobacilos inibem o crescimento de patógenos, e de *Candida* em particular, ainda precisam ser elucidados, bem como os genes que mediam essa interação.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A candidíase em suas diversas formas ainda é, muitas vezes, subestimada mundialmente apesar de apresentar altas taxas de morbidade e mortalidade, assim como altos custos associados. O desenvolvimento de resistência antifúngica inata ou adquirida por diversas espécies de *Candida* torna ainda mais difícil o manejo de quadros de candidíase, especialmente as invasivas, sobretudo considerando a alta toxicidade e preço como obstáculos para se chegar a uma terapia segura e eficaz. Assim, é fundamental o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e de pesquisas que visem o esclarecimento dos aspectos imunológicos, formação de biofilmes e a patogênese das infecções fúngicas.

4. REFERÊNCIAS

ALESSANDRINI, A.; STARACE, M.; BIANCA, F.B.; PIRACCINI, M. An Open Study to Evaluate Effectiveness and Tolerability of a Nail Oil Composed of Vitamin E and Essential Oils in Mild to Moderate Distal Subungual Onychomycosis. **Skin Appendage Disorders**, v. 6, n. 1, p. 14-18, 2020.

AL-LAAEIBY, A.; ALI, S.; AL-SAADON, A. H. *Candida* species: the silent enemy. **African Journal of Clinical and Experimental Microbiology**, v. 20, n.4, p. 260-267, 2019.

AL-KURJIYA, U. A.; GHEORGHE, I.; POPA, M.; PIRCALABIORU, G. G.; MIHAESCU, G.; MARUTESCU, L. Characterization of non-albicans *Candida* species involved in human infections. **Romanian Biotechnological Letters**, 2018.

ALMEIDA, F.; RODRIGUES, M.L.; COELHO, C. The still underestimated problem of fungal diseases worldwide. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p.e214, 2019.

ANDERSON, M.R.; KLINK, K.; COHRSEN, A. Evaluation of vaginal complaints. **JAMA**, v.291, n.11, p.1368-1379, 2004.

ASADZADEH, M.; et al. Epidemiology and molecular basis of resistance to fluconazole among clinical *Candida parapsilosis* isolates in Kuwait. **Microbial Drug Resistance**, v. 23, n. 8, p. 966-972, 2017.

BERG, A.O.; et al. Establishing the cause of genitourinary symptoms in women in a family practice. Comparison of clinical examination and comprehensive microbiology. **JAMA**, v.251, n. 5, p. 620-625, 1984.

BONGOMIN, F.; et al. Global and multi-national prevalence of fungal diseases -estimate precision. **Journal of fungi**, v.3, n.4, p.e57, 2017.

BRASIL. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **COMUNICADO DE RISCO Nº 01/2017. Relatos de surtos de *Candida auris* em serviços de saúde da América Latina. 2017.** Brasília, DF.

CAMPOY, S.; ADRIO, J. L. Antifungals. **Biochemical pharmacology**, v. 133, p.86-96, 2017.

CANESHI, C. A.; et al. In vitro antifungal activity of organic compounds derived from amino alcohols against onychomycosis. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 48, n. 3, p. 476-482, 2017.

CASTRO, M. C. A. **Ocorrência de espécies do complexo *Candida parapsilosis* em amostras biológicas de pacientes e profissionais de saúde de hospitais do Natal/RN.** (Dissertação) Mestrado em Biologia Parasitária. Centro de Biociências – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil, 2017.

CHANG, P.; UCELO, Z. M. Q.; CHAVÉZ, H. M. P. G. Onychomycosis and Immunodepression. Onychomycosis and immunodepression. **Current Fungal Infection Reports**, v. 11, n. 4, p. 252-257, 2017.

DABROWSKA, M.; SIENKIEWICZ, M.; KWIATKOWSKI, P.; DABROWSK, M. Diagnosis and treatment of mucosa *Candida* spp. infections - a review article. **Pobrane czasopisma Annales C**, v. 73, n. 1, p. 61-68, 2018.

DADAR, M. et al. *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control – An update. **Microbial Pathogenesis**, v.117, p.128–138, 2018.

DE ARAÚJO LIMA, A.L.; et al. Atividade antifúngica do geraniol contra *Candida* não-albicans de importância clínica em pediatria. **Revista Uningá**, v.55, n.3, p.161–169, 2018.

DEORUKHKAR, S. C.; SAINI, S. Candidiasis: Past, presente and future. **International Journal of Tropical Diseases**, v.2, p.12-24, 2015.

DURAND, M.L. Bacterial and fungal endophthalmitis. **Clinical Microbiology Reviews**, v.30, n. 3, p. 597-613, 2017.

EL-GHAMRY, H.A.; FATHALLA, S.K.; GABER, M. Synthesis, structural characterization and molecular modelling of bidentate azo dye metal complexes: DNA interaction to antimicrobial and anticancer activities. **Applied Organometallic Chemistry**, v.32, n.1, p.1-25, 2017.

EL-SONBATI, A.Z.; DIAB, M.A.; EL-BINDARY, A.A.; ABOU-DOBARA, M.I.; SEYAM, H.A. Molecular docking, DNA binding, thermal studies and antimicrobial activities of Schiff base complexes. **Journal of Molecular Liquids**, v.218, n.1, p. 434-456, 2016.

FAKHIM, H.; et al. *In Vitro* Activities of Novel Azole Compounds ATTAF-1 and ATTAF-2 against Fluconazole-Susceptible and-Resistant Isolates of *Candida* Species. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 61, n. 1, p. e01106-16, 2017.

FATHIMA, S.S.A.; PAULPANDIYAN, R.; NAGARAJAN, E.R. Expatriating biological excellence of aminoantipyrene derived novel metal complexes: Combined DNA interaction, antimicrobial, free radical scavenging studies and molecular docking simulations. **Journal of Molecular Structure**, v. 1178, n. 1, p. 179-191, 2019.

FERREIRA, E. O.; MENDES, I. N. V. F.; MONTEIRO, S. G.; CROSARAC, K. T. B.; SIQUEIRA, W. L.; PEDROSO, C. M.; et al. Virulence properties and sensitivity profile of *Candida parapsilosis* complex species and *Kodamaea ohmeri* isolates from onychomycosis of HIV/AIDS patients. **Microbial Pathogenesis**, v. 132, p. 282-292, 2019.

FISHER, M.C.; et al. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. **Science**, v.360, n.6390, p.739–742, 2018.

FLORES, C. F.; BECK, R. C. R.; SILVA, C. B. Essential oils for treatment for onychomycosis: a mini-review. **Mycopathologia**, v.181, n.1-2, p.9-15, 2016.

FOXMAN, B.; MURAGLIA, R.; DIETZ, J.P.; SOBEL, J.D.; WAGNER, J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: Results from an internet panel survey. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v.17, p.340-345, 2013.

GAMALETSOU, M.N.; WALSH, T.J.; SIPSAS, N.V. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancies: Emergence of Resistant Pathogens and New Antifungal Therapies. **Turkish Journal of Hematology**, v. 35, n.1, p.1-11, 2018.

GIACOBBE, D.R.; et al. Changes in the relative prevalence of candidemia due to non-*Candida albicans* species in adult in-patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **Mycoses**, v.63, n.4, p.334-342, 2020.

GIACOMAZZI, J.; et al. The burden of serious human fungal infections in Brazil. **Mycoses**, v.59, n.3, p.145–150, 2016.

GOWDA, D. V.; AFRASIM, M.; MEENAKSHI, S. I.; MANOHAR, M.; HEMALATHA, S.; SIDDARAMAIAH, H.; et al. A Paradigm Shift in the Development of Anti-*Candida* Drugs. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v.19, n.2, p.2610-2628, 2019.

HEMEDEZ, C.; et al. Pathology of neonatal non-albicans candidiasis: autopsy study and literature review. **Pediatric and Developmental Pathology**, v.22, n.2, p.98–105, 2019.

HICKEY, R.J.; ZHOU, X.; PIERSON, J.D.; RAVEL, J.; FORNEY, L.J. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. **Translational Research**, v.160, n.4, p. 267-282, 2012.

HILL, C.; et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology Hepatology**, v.11, n.1, p.506-514, 2014.

HU, H.; MERENSTEIN, D.J.; WANG, C.; HAMILTON, P.R.; BLACKMON, M.L.; CHEN, H.; et al. Impact of eating probiotic yogurt on colonization by *Candida* species of the oral and vaginal mucosa in HIV-infected and HIV-uninfected women. **Mycopathologia**, v.176, n.3-4, p.175-181, 2013.

IRAVANI, S.; KORBKANDI, H.; MIRMOHAMMADI, S.V.; ZOLFAGHARI, B. Synthesis of silver nanoparticles: Chemical, physical and biological methods. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 6, p. 385-406, 2014.

- JABRA-RIZK, M.A.; et al. *Candida albicans* Pathogenesis: Fitting Within the “Host-Microbe Damage Response Framework”. **Infection and immunity**, v.84, n.10, p.2724-2739, 2016.
- JAHAGIRDAR, V. L.; DAVANE, M. S.; ARADHYE, S. C.; NAGOBA, B. S. *Candida* species as potential nosocomial pathogens – A review. **Electronic Journal of General Medicine**, v.15, n.2, p.5, 2018.
- JEFFERY-SMITH, A.; et al. *Candida auris*: a Review of the Literature. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n.1, p.e00029, 2018.
- KAUFMAN, D. A.; COGGINS, A. S.; ZANELLI, A. S.; WEITKAMP, J. H. Congenital cutaneous candidiasis: prompt systemic treatment is associated with improved outcomes in neonates. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 10, p.1387-1395, 2017.
- KAUFMAN, D.; FAIRCHILD, K.D. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. **Clinical Microbiology Reviews**, v.17, n.3, p.638-680, 2004.
- KHAN, M. S. A.; ALSHEHREI, F.; AL-GHAMDI, S. B.; BAMAGA, M. A.; AL-THUBJANI, A. S.; ALAM, M. Z. Virulence and biofilms as promising targets in developing antipathogenic drugs against candidiasis. **Future Science O A**, v. 6, n. 2, p.e440, 2020.
- KIM, K.J.; SUNG, W.S.; SUH, B.K.; MOON, S.K.; CHOI, J.S.; KIM, J.G.; LEE, D.G. Antifungal activity and mode of action of silver nano-particles on *Candida albicans*. **Biometals**, v. 22, n. 2, p. 235-242, 2009.
- KORNITZER, Daniel. Regulation of *Candida albicans* hyphal morphogenesis by endogenous signals. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 1, p. 21, 2019.
- LAMOTH, Frederic *et al.* Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. suppl 1, p. 4–13, 2018.
- LIPNER, S. R.; SCHER, R. K. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 4, p. 835-851, 2019.
- MALLYA, S.; MALLYA, S. *Candida* and Oral Candidosis - A Review. **Journal of Health and Allied Sciences**, v. 9, n. 2, p. 39-44, 2019.
- MARINS, T.A.; et al. Evaluation of *Candida* bloodstream infection and antifungal utilization in a tertiary care hospital. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, p.e187, 2018.
- MARTIN, D.H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. **The American Journal of The Medical Sciences**, v. 343, n. 1, p. 2-9, 2012.
- MATSUBARA, V.H.; BANDARA, H.M.; MAYER, M.P.; SAMARANAYAKE, L.P. Probiotics as Antifungals in Mucosal Candidiasis. **Clinical Infectious Disease**, v.62, n.9, p.1143-1153, 2016.
- MENEZES, D.C.; VIEIRA, F.T.; DE LIMA, G.M.; WARDELL, J.L.; CORTÉS, M.E.; FERREIRA, M.P.; et al. The *in vitro* antifungal activity of some dithiocarbamateorganotin(IV) compounds on *Candida albicans* a model for biological interaction of organotin complexes. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 22, n. 1, p. 221-226, 2008.
- MONTEIRO, D.R.; GORUP, L.F.; SILVA, S.; NEGRI, M.; DE CAMARGO, E.R.; OLIVEIRA, R.; et al. Silver colloidal nanoparticles: Antifungal effect against adhered cells and biofilms of *Candida albicans* and *Candida glabrata*. **Biofouling**, v. 27, n. 1, p. 711-719, 2011.

- MUNGUIA, R.; DANIEL, S.J. Otological antifungals and otomycosis: a review. **International journal of pediatric otorhinolaryngology**, v. 72, n. 4, p. 453-459, 2008.
- NETT, Jeniel E; ANDES, David R. Contributions of the Biofilm Matrix to *Candida* Pathogenesis. **Journal of Fungi**, v.6, n.1, p.e21, 2020.
- OGBOLU, D.O.; ONI, A.A.; DAINI, O.A.; OLOKO, A.P. *In vitro* antimicrobial properties of coconut oil on *Candida* species in Ibadan, Nigeria. **Journal of Medicinal Food**, v.10, n.2, p. 384-387, 2007.
- PANACEK, A.; et al. Antifungal activity of silver nanoparticles against *Candida* spp. **Biomaterials**, v. 30, n. 31, p. 6333-6340, 2009.
- PANACEK, A.; et al. Silver colloid nanoparticles: Synthesis, characterization, and their antibacterial activity. **Journal of Physical Chemistry**, v. 110, n. 33, p. 16248-16253, 2006.
- PAPPAS, P.G.; et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious. Disease**, v. 62, n. 4, p. 1-50, 2016.
- PAPPAS, P. G.; LIONAKIS, M. S.; ARENDRUP, M. C.; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; KULLBERG, B. J. Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v.14, n.18026, p.1-20, 2018.
- PERLIN, D. S. **Antifungals**. In: *Candida albicans: Cellular and Molecular Biology*. Springer, Cham, 2017. p. 471-489.
- PIANALTO, K.M.; ALSPAUGH, J.A. New Horizons in Antifungal Therapy. **Journal of Fungi**, v. 2, n. 4, p. 1-24, 2016.
- PIRACCINI, B. M.; ALESSANDRINI, A. Onychomycosis: a review. **Journal of Fungi**, v.1, n. 1, p. 30-43, 2015.
- RAJKUMARI, N.; MATHUR, P.; XESS, I.; MISRA, M. Distribution of different yeasts isolates among trauma patients and comparison of accuracy in identification of yeasts by automated method versus conventional methods for better use in low resource countries. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v.32, n.4, p.391-397, 2014.
- RATHOD, S. B. J.; et al. Efficacy of topical ketoconazole in management of otomycosis and its outcome-A clinical study of 100 cases. **Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare**, v. 4, n. 52, p. 3185-3189, 2017.
- ROSEN, T. Concepts in Onychomycosis Treatment and Recurrence Prevention: An Update. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 35, n. 3, p. 56-59, 2016.
- SCHALLER, M.; SIGURGEIRSSON, B; SARKANY, M. Patient-reported outcomes from two randomised studies comparing once-weekly application of amorolfine 5% nail lacquer to other methods of topical treatment in distal and lateral subungual onychomycosis. **Mycoses**, v.60, n.12, p.800-807, 2017.
- SHARMA, A. Oral candidiasis: An opportunistic infection: A review. **International Journal of Applied Dental Sciences**, v. 5, p. 23-27, 2019.
- SILVA, S.; et al. *Candida* species biofilms' antifungal resistance. **Journal of Fungi**, v.3, n.1, p. 8 , 2017.

SIROLI, L.; et al. Determination of Antibacterial and Technological Properties of Vaginal Lactobacilli for Their Potential Application in Dairy Products. **Frontiers in Microbiology**, v.8, n. 1, p.e166, 2017.

SOBEL, J.D. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. **American Gynecological Society**, v.152, n.7, p. 924-935, 1985.

SOBEL, J.D.; et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 1, p. 876-883, 2004.

SON, H.; et al. Risk factors and outcomes of patients with ocular involvement of candidemia. **PloS one**, v. 14, n. 9, 2019.

THAMBURAN, S.; KLAASEN, J.; MABUSELA, W.T.; CANNON, J.F.; FOLK, W.; JOHNSON, Q. *Tulbaghia alliacea* phytotherapy: A potential anti-infective remedy for candidiasis. **Phytotherapy Research**, v. 20, n. 10, p. 844-850, 2006.

TREVISAN, F. **Clipping ungueal na onicomicose e sua correlação com achados de cultura**. (Dissertação) Mestrado em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde-Universidade Federal do Paraná, Brasil, 2016.

VISWANATHA, B.; SUMATHA, D.; VIJAYASHREE, M. S. Otomycosis in immunocompetent and immunocompromised patients: comparative study and literature review. **Ear, Nose & Throat Journal**, v. 91, n. 3, p. 114-121, 2012.

WADHWA, R.; PARIJAT, PANDEY.; GAURAV, G.; TARU, A.; NITESH, K.; et al. Emerging Complexity and the Need for Advanced Drug Delivery in Targeting *Candida* Species. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 28, p. 2593-2609, 2019.

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR E CRIPTOCOCOSE EM PELE, MUCOSA ORAL E LÍNGUA EM UM MESMO INDIVÍDUO IMUNOCOMPETENTE: RELATO DE CASO

Isadora Abrão de Souza¹, Carolina Pellisson Carvalho², Guilherme Venâncio da
Silva Neto², Sara Veiga Gonçalves², Márcio César Reino Gaggini³, Maurício
Fernando Favaleça³

1. Residência de Infectologia do Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil;
2. Residência de Clínica Médica da Santa Casa de Fernandópolis, Fernandópolis, SP, Brasil.
3. Curso de Graduação em Medicina da Universidade Brasil, Fernandópolis, SP, Brasil;

RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar (LT) e a Criptococose podem causar lesões polimórficas em pele e mucosas e acometem preferencialmente uma gama de pacientes imunossuprimidos. O presente estudo descreve um relato de Leishmaniose Tegumentar e Criptococose em pele, mucosa oral e língua de um mesmo indivíduo imunocompetente.

Palavras-Chave: Leishmaniose, Criptococose e imunossuprimidos

ABSTRACT

Cutaneous Leishmaniasis (LT) and Cryptococcosis can cause polymorphic lesions in the skin and mucous membranes and preferentially affect a range of immunosuppressed patients. The present study describes a report of Cutaneous Leishmaniasis and Cryptococcosis in the skin, oral mucosa and tongue of the same immunocompetent individual.

Keywords: Leishmaniasis, Cryptococcosis and immunosuppressed

1. INTRODUÇÃO

A criptococose (torulose ou doença de Busse-Buschke) é uma micose sistêmica, relativamente rara, potencialmente grave e oportunista, e com significativa frequência de acometimento em pacientes imunossuprimidos (GOUVEIA et al., 2018).

A infecção tem como porta de entrada a via inalatória causada por fungos do complexo *Cryptococcus neoformans*, atualmente com duas espécies predominantes, a

Cryptococcus neoformans e *Cryptococcus gattii* (SILVA et al., 2016). Em relação ao ponto de vista clínico e epidemiológico, de acordo com o Consenso em Criptococose (2008) a doença pode se manifestar de duas formas:

- Criptococose oportunista, relacionada a condições de imunossupressão com predomínio do *Cryptococcus neoformans*;
- Criptococose primária que acomete aparentemente paciente imunocompetente tendo como causador o *Cryptococcus gattii*.

A doença tem como fatores predisponentes o uso prolongado de imunossupressores, corticoterapia, doenças como diabetes, sarcoidose, neoplasias hematológicas, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, doença de Behçet, e transplante de vísceras sólidas, entretanto, o principal fator de risco para o desenvolvimento da patologia é a imunossupressão (GENTIL et al., 2016).

As formas clínicas de aparecimento da doença estão diretamente relacionadas ao estado imunológico do paciente, havendo manifestações localizadas e disseminadas como acometimento pulmonar grave (CASADEVALL; PERFECT, 1998). Em pacientes imunocomprometidos, *Cryptococcus* pode assumir a forma disseminada e afetar locais como o sistema nervoso central e a pele, causando uma variedade de manifestações clínicas como úlceras, pápulas acneiformes, pústulas, placas vegetativas, granulomas ou nódulos subcutâneos (BEATSON et al., 2019).

O diagnóstico da criptococose é feito através de dados clínicos e epidemiológicos associados a exames laboratoriais que podem ser realizados através do líquido (LCR), urina, aspirados de lesões cutâneas, escarro e demais amostras do trato respiratório (SILVEIRA, 2018).

O tratamento da criptococose dependerá do tipo de acometimento da doença, nas formas pulmonares ou em casos leves, está recomendado o uso de itraconazol ou fluconazol por 6 a 12 meses, já nas formas disseminadas a droga de escolha é a Anfotericina B, podendo ser usado a forma desoxicolato e em casos de contraindicação ao seu uso, a forma lipídica está indicada com duração de 6 semanas de tratamento (BRASIL, 2014).

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecciosa, acomete pele e mucosas sendo causada por protozoários do gênero *Leishmania*, com sete espécies existentes no Brasil, cujas principais são *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis*, apresentando quatro formas clínicas bem reconhecidas: a leishmaniose

cutânea, a leishmaniose mucosa, a leishmaniose cutânea difusa e a leishmaniose disseminada (BASANO; CAMARGO, 2004).

A LTA é transmitida através da picada de mosquitos flebotômíneos conhecidos popularmente como mosquito-palha, e algumas espécies de roedores, marsupiais ou animais domésticos são ditos hospedeiros e possíveis reservatórios naturais da doença (BRASIL, 2014). O seu período de incubação é em torno de dois a três meses podendo chegar de duas semanas a dois anos, afetando qualquer faixa etária, mas com predomínio nos maiores de 10 anos e no sexo masculino (BRASIL, 2017).

Na maioria dos casos de LTA, os pacientes residem ou tiveram contato com áreas endêmicas, desenvolvendo um quadro clínico normalmente assintomático que pode ter decurso abortivo, assumir caráter tórpido e terminar em regressão espontânea ou haver progressão da infecção com o surgimento a posteriori das lesões (FURTADO, 1994).

A Leishmaniose cutânea tem como característica o acometimento exclusivo da pele, sendo a lesão primária geralmente única, embora múltiplas picadas do flebotômíneo ou a disseminação local possam gerar um número elevado de lesões que podem ser acompanhadas de adenopatia regional, com ou sem linfangite (MARZOCHI, 1992). Geralmente a úlcera é indolor, com formato arredondado ou ovalado, base eritematosa e de consistência firme, com bordas bem delimitadas e elevadas, fundo avermelhado e granulações grosseiras (BRASIL, 2017).

Com a evolução da doença pode haver polimorfismo das lesões encontrando formas impetigóide, liquenóide, tuberculosa ou lupóide, nodular, vegetante e ectimatóide (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

A leishmaniose mucosa (LM) está associada ao *L. braziliensis*, ocorrendo, na maioria dos casos, em um intervalo de tempo variável após a instalação da lesão cutânea inicial sendo uma condição de difícil tratamento e prognóstico reservado quanto à possibilidade de cura (VELOZO et al., 2006). O acometimento mucoso pode surgir com a lesão cutânea ainda em atividade, ou anos após sua cicatrização e sabe-se que a demora na cicatrização da lesão primária e tratamento inicial inadequado podem contribuir para que uma doença inicialmente cutânea evolua para essa forma tardia (CARVALHO et al., 1995).

Entre as formas menos comuns de LTA encontra-se a leishmaniose cutânea difusa (LCD), em que suas lesões não cicatrizam espontaneamente e são de difícil tratamento medicamentoso (GONTIJO; CARVALHO, 2003). Como diagnóstico diferencial, há a forma cutânea disseminada, caracterizada por lesões múltiplas, ulceradas, distribuídas por diversas áreas do tegumento, distantes do sítio de inoculação primária (MARZOCHI, 1992).

O diagnóstico de LTA engloba dados epidemiológicos com informações sobre os locais endêmicos para a doença, associados às características clínicas das lesões e informações laboratoriais obtidas através de exame parasitológico que é o diagnóstico de certeza através da visualização do parasito, a reação em cadeia de polimerase (PCR), a Intradermorreação de Montenegro e reações sorológicas como a Imunofluorescência Indireta (RIFI) (VASCONCELOS et al., 2018).

No tratamento das leishmanioses as drogas de primeira escolha são os Antimoniais Pentavalentes indicados para todas as formas clinicas da doença, embora as manifestações mucosas necessitem mais cuidado, podendo ter evoluções mais lentas e mais recidivas. A Anfotericina B e as pentamidinas são os medicamentos de segunda escolha em caso de ineficácia com o tratamento primário e para gestantes.

2. RELATO DE CASO

Paciente W.P, 73 anos, sexo masculino, trabalhador rural, sem comorbidades prévias, com testes sorológicos incluindo HIV, Hepatites B e C, e sífilis todos não reagentes e possuía como antecedente familiar um irmão falecido por meningite criptocócica. Veio em consulta no dia 19/04/2017 por um quadro de lesão ulcerada em orelha, mão esquerda e mucosa oral há 2 meses acompanhado de uma biópsia da lesão oral realizado por um serviço de odontologia evidenciando um infiltrado granulomatoso sugerindo Leishmaniose Tegumentar, tendo sido iniciado o tratamento com Anfotericina B lipossomal 250 mg/dia por 12 dias, seguido de remissão das lesões após 30 dias. Em 06/11/17, o paciente retorna com nova lesão ulcerada na língua associada à dor local, iniciada há 10 dias. Procedido com nova biópsia apresentando Leishmaniose Tegumentar sendo realizado retratamento com Anfotericina B Lipossomal, seguido de posterior resolução das lesões. Em 06/08/2018, houve retorno da lesão em mucosa oral e orelha esquerda, locais distintos das lesões anteriores, sendo realizada nova biópsia da úlcera oral com diagnóstico de Criptococose. Foi realizada revisão das lâminas prévias pelo patologista para exclusão de erros de análise de lâminas, na qual foi mantidos resultados nas duas primeiras como Leishmaniose e na última como Criptococose. Preconizou-se pelo tratamento com Fluconazol 450 mg/dia por 8 semanas com cicatrização das lesões e melhora do quadro clínico. Entretanto, o paciente faleceu após cinco meses do último tratamento de Acidente Vascular Encefálico, porém havia consultado 19 dias antes sem lesões de pele ou úlceras orais.

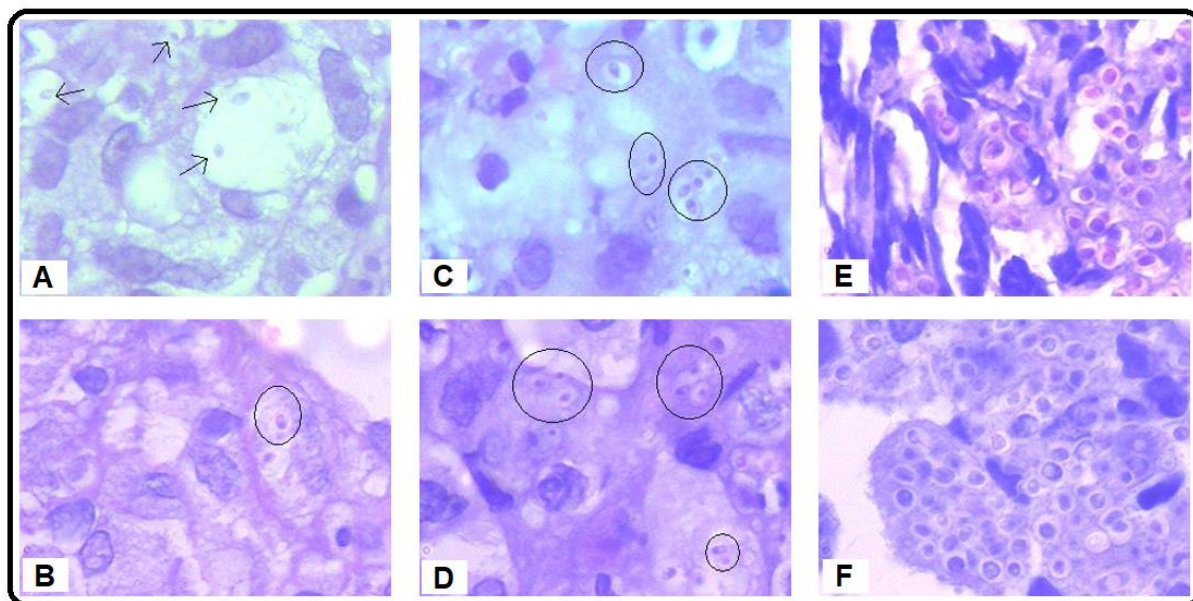


Figura 1. Biópsia em boca e língua.

A e B: Biópsia em Boca com processo inflamatório granulomatoso associado a *Leishmania* sp.; C e D: Biópsia em língua com processo inflamatório granulomatoso associado a *Leishmania* sp.; E e F: Biópsia em boca com dermatite granulomatosa por criptococose.

3. CONCLUSÃO

Tanto a Leishmaniose Tegumentar (LT) quanto a Criptococose podem causar lesões polimórficas em pele e mucosas e acometem preferencialmente uma gama de pacientes imunossuprimidos. No caso da LT, a forma cutânea apesar de apresentar lesões polimórficas é frequente as ulcerações com bordas elevadas, enduredas e fundo com tecido de granulação, sendo muitas vezes visto como um marco clínico da doença. Não obstante, a Criptococose compõe um espectro clínico que englobam desde úlceras a nódulos subcutâneos.

O fato é que ambas as doenças são importantes no diagnóstico diferencial das úlceras orais e através do exame histopatológico, considerado o diagnóstico de certeza através da visualização do parasito no material, consegue-se definir e direcionar o tratamento.

O tratamento de ambas as doenças são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através do uso de Anfotericina B lipossomal e do Fluconazol, porém em doses e tempo de terapia distinta de acordo com a patologia e suas formas de apresentação clínica.

Neste caso, destacamos o relato de caso clínico devido à dificuldade em encontrar estudos na literatura sobre ambas as patologias em pele e mucosas em um mesmo indivíduo imunocompetente. Também destacamos a importância da reavaliação

diagnóstica a cada retorno do paciente com nova lesão, realizando exame histopatológico para definir o diagnóstico e tratamento.

4. REFERÊNCIAS

BASANO, S.A.; CAMARGO, L.M.A. Leishmaniose Tegumentar Americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. **Revi Bras Epidemiol**, v.7, n.3, p.328-337, 2004.

BEATSON, B.SM.; HARWOOD, M.D.M.; REESE, M.D.V.; ROBINSON-BOSTOM, M.D.L. Primary cutaneous cryptococcosis in an elderly pigeon breeder. **JAAD Case Reports**, v.5, n.5, p. 433-435, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Guia de Bolso 8ª Edição, Brasília, DF, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar**. 1ª Edição. Brasília, 2017.

CARVALHO, E.M.; et al. Characterization of the immune response in subjects with self-healing cutaneous leishmaniasis. **Am J Trop Med Hyg**, v.53, p.273-277, 1995.

CASADEVALL, A.; PERFECT, J.R. *Cryptococcus neoformans*. ASM Press, Washington DC, 1998.

CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE 2008. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.41, n.5, p.524-544, 2008.

FURTADO, T. **Leishmaniose Tegumentar Americana**. In: MACHADO, P.J. Doenças infecciosas com manifestações dermatológicas. Editora Médica e Científica Ltda, Rio de Janeiro, p.319-328,1994

Gentil, F. A., et al. Criptococose: Relato de Caso. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v.7, n.2, p.102-109, 2016.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M.L.R. Leishmaniose Tegumentar Americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.36, p.71-80, 2003.

GOUVEIA, V. A.; et al. Características Clínicolaboratoriais da Criptococose em Pacientes Admitidos em Pronto Socorro Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Referência Terciária do Sistema Único de Saúde: Análise Retrospectiva desde 2000 a 2013. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, p.e-1932, 2018

MARZOCHI, M.C. A Leishmanioses no Brasil: as leishmanioses tegumentares. **Journal Brasileiro de Medicina**, v.63, p.82-104, 1992

SILVA, P.S.M.P.; et al. Criptococose pulmonar em paciente imunocompetente. **Relato de Casos cirurgicos**, v.4, p.1-4, 2016.

SILVEIRA, M.B. Diagnóstico laboratorial de criptococose em indivíduos imunodeprimidos. **Saúde & Ciência em Ação**, v.4, n.1, p.103-116, 2018.

VASCONCELOS, J. M.; et al. Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. **Rev Bras Anal Clin**, v.50, n.3, p.221-227, 2018.

VELOZO, D.; et al. Leishmaniose mucosa fatal em criança. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.81, n.3, p.255-259, 2006.

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO: MICROBIOTA E PERFIL DE RESISTÊNCIA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS EM CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA

Nilson Veloso Bezerra¹, Amanda Lopes Maia Rodrigues¹, Daniel Macêdo do Nascimento¹, Matheus Costa Freitas¹

1. Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Belém, Pará, Brasil.

RESUMO

As infecções do trato urinário são definidas como colonização microbiana e invasão tissular de algum sítio do trato geniturinário. Nos últimos anos, o advento da resistência bacteriana agrava esse cenário, sendo facilitado por práticas terapêuticas inadequadas dos profissionais de saúde, bem como pelo desconhecimento do perfil local de resistência. Portanto, objetivou-se avaliar a resistência antimicrobiana dos uropatógenos, em pacientes internados em Centro de Terapia Intensiva, traçando o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos e os microrganismos mais prevalentes. Esse estudo é do tipo observacional, retrospectivo e transversal. Os dados foram obtidos baseados nos livros de registros de resultados de exames do Laboratório de Microbiologia do Hospital Ophir Loyola, com amostra de 533 uroculturas realizadas no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2016, em pacientes internados no Centro de Terapia Intensiva. Observou-se uma prevalência de 30,58% uroculturas positivas. Demonstra-se predomínio discreto na positividade das culturas no sexo feminino (52,15%). Houve um predomínio de *Pseudomonas aeruginosa* (20,85%), seguida de *Escherichia coli* (18,39%) e *Klebsiella pneumoniae* (16,12%). Dentre os fungos, destaca-se *Candida albicans* (8,58%). As drogas que evidenciaram maior resistência foram ampicilina (94,87%) e eritromicina (92,3%). As drogas que demonstraram menor percentual de resistência foram ertapem (7,69%) e colistina (8,06%). Foram encontradas 82 bactérias consideradas multirresistentes, representando 64% das culturas bacterianas. Portanto, a prevalência de resistência bacteriana se mostrou elevada, evidenciando a necessidade de racionalizar o uso de antimicrobianos na prática clínica.

Palavras-chave: Resistência antimicrobiana, Infecção do trato urinário e Centro de terapia intensiva.

ABSTRACT

Urinary tract infections are defined as microbial colonization and tissue invasion of some site in the genitourinary tract. In recent years, the advent of bacterial resistance has

aggravated this scenario, being facilitated by inadequate therapeutic practices by health professionals, as well as by the lack of knowledge of the local resistance profile. Therefore, the objective was to evaluate the antimicrobial resistance of uropathogens in patients admitted to the Intensive Care Center, tracing the epidemiological profile of affected patients and the most prevalent microorganisms. This is an observational, retrospective and cross-sectional study. Data were obtained based on the bookrecords of exam results from the Microbiology Laboratory of the Hospital Ophir Loyola, with a sample of 533 urocultures performed from January 2015 to December 2016, in patients admitted to the Intensive Care Center. There was a prevalence of 30.58% positive urine cultures. There is a slight predominance of positive cultures in females (52.15%). There was a predominance of *Pseudomonas aeruginosa* (20.85%), followed by *Escherichia coli* (18.39%) and *Klebsiella pneumoniae* (16.12%). Among fungi, *Candida albicans* (8.58%) stands out. The drugs that showed the highest resistance were ampicillin (94.87%) and erythromycin (92.3%). The drugs that showed the lowest percentage of resistance were ertapem (7.69%) and colistin (8.06%). 82 bacteria were found to be multi-resistant, representing 64% of bacterial cultures. Therefore, the prevalence of bacterial resistance proved to be high, showing the need to rationalize the use of antimicrobials in clinical practice.

Keywords: Antimicrobial resistance, Urinary tract infection and Intensive care unit.

1. INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU) são definidas como colonização microbiana e invasão tissular de algum sítio do trato geniturinário, sendo capaz de ultrapassar a capacidade defensiva do hospedeiro e causar lesão (MENIN; GRAZZIOTIN, 2015). Infecção do trato urinário complicada associa-se a condições que aumentem o risco para o desenvolvimento da infecção, para o insucesso do tratamento ou quando é desenvolvida em ambiente hospitalar (HACHUL et al, 2015).

Configuram-se como uma das doenças mais frequentes nos Centros de Terapia Intensiva (CTI), acometendo 2% dos pacientes internados, e sendo responsável por 35% a 45% das infecções hospitalares (JULIO; TERZI, 2013), destacando-se por sua elevada incidência, morbidade e mortalidade. Na maioria dos casos, associa-se com cateterismo vesical, seja por introdução do germe na colocação do material contaminado ou má técnica asséptica, ou ainda pela presença prolongada de cateter como corpo estranho, facilitando a infecção (CYRINO; STUCHI, 2015).

No ambiente hospitalar, de maneira geral, as bactérias gram-negativas são responsáveis por cerca de 80% das ITU. *Escherichia coli* é apontada em diversos estudos como sendo a mais prevalente, o que demonstra a importância desse microrganismo tanto na comunidade quanto no ambiente hospitalar (SANTANA et al., 2012). Além disso,

Enterobacter spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*, também devem ser consideradas (PERNA et al., 2015).

À medida que diferentes compostos, como os saneantes e as drogas antimicrobianas, são introduzidos no ambiente, os microrganismos respondem, podendo se tornar resistentes. Algumas espécies bacterianas são consideradas naturalmente resistentes aos antimicrobianos (resistência intrínseca). Outras podem apresentar resistência adquirida, devido à exposição continuada a esses agentes e subsequente desenvolvimento de novos mecanismos de defesa (SALABI; WALSH, 2015).

A produção de β -lactamases é o mecanismo de resistência mais comum em bactérias Gram-negativas (SALABI; WALSH, 2015). Ao longo da introdução de novas subclasses de β -lactâmicos, os genes para estas enzimas foram sendo selecionados e transmitidos horizontalmente entre microrganismos patogênicos (LEE et al., 2016). Além disso, o mecanismo de produção das carbapenemases é particularmente importante, pois em alguns casos promove resistência de alta eficácia, podendo apresentar atividade hidrolítica não só aos carbapenêmicos como também a todas as subclasses de β -lactâmicos de menor espectro (penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas e monobactâmicos) (MELETIS, 2016).

Esta evolução é facilitada principalmente por práticas terapêuticas inadequadas dos profissionais de saúde, que não levam em consideração as propriedades farmacológicas dos antimicrobianos, acelerando o desenvolvimento de resistência (BRUTON et al., 2012). Por outro lado, o modelo de resistência dos patógenos, causadores de infecções urinárias, frente aos agentes antimicrobianos, está em constante mudança, e isso deve ser levado em consideração na escolha da estratégia para o tratamento (GUPTA; TRAUTNER, 2013; BLAIR et al., 2015; FLORES-MIRELES et al., 2015).

Ademais, o padrão da resistência antimicrobiana dos uropatógenos também pode variar expressivamente com o local do estudo (ERB et al., 2007). Assim, o tratamento empírico, sem o conhecimento da microbiota local, gera a maior utilização de antibióticos de amplo espectro, o que estimula o desenvolvimento de linhagens resistentes (MAGALHAES et al., 2009). Diante disso, o presente estudo objetivou avaliar a resistência antimicrobiana dos uropatógenos, em pacientes internados em Centro de Terapia Intensiva, de um hospital oncológico no Brasil (Belém – PA).

2. MATERIAIS E MÉTODO

Esse estudo é do tipo observacional, retrospectivo e transversal. Os dados foram obtidos a partir dos livros de registros de resultados de exames do Laboratório de Microbiologia do Hospital Ophir Loyola (HOL – Belém, Pará, Brasil), com amostra de 550 uroculturas realizadas no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2016, correspondentes a todos os pacientes com resultado positivo para ITU, internados no Centro de Terapia Intensiva do HOL. Dentre essas, 17 foram excluídas por representarem contaminação ou duplicata, totalizando 533 amostras.

As informações contidas nos livros de registros consistiam em sexo, data do exame, uropatógeno e perfil de resistência/sensibilidade antimicrobiana, as quais foram analisadas e compiladas em protocolo de pesquisa elaborado pelos pesquisadores. Os antibióticos foram analisados de acordo com o grupo bacteriano isolado. Para os microrganismos gram-negativos foram observados: amicacina, amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina, cefepime, cefuroxima, ceftriaxona, cefalotina, ciprofloxacina, ertapenem, gentamicina, meropenem, nitrofurantoína, norfloxacin, ácido nalidíxico e sulfametoxazol-trimetoprima. Para os microrganismos gram-positivo foram observados: ampicilina, benzilpenicilina, ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, ácido fusídico, gentamicina, moxifloxacina, norfloxacin, linezolida, oxacilina, penicilina, rifampicina, tetraciclina, teicoplanina, tigeciclina, sulfametoxazol-trimetoprima e vancomicina. Os antifúngicos cujo perfil de resistência fúngica foram analisados incluem: fluconazol, voriconazol, anfotericina B, caspofungina, micafungina e flucitosina.

Os dados coletados foram tratados, de acordo com as normas vigentes, no software Microsoft Excel 2016 e estudo estatístico realizado com o software BioStat 6.0, considerando a natureza das variáveis. Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Ophir Loyola, sob parecer 2.395.963, de 23 de novembro de 2017.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 RESULTADOS

Dentre as 533 amostras analisadas, 30,58% (163) foram positivas para o isolamento microbiano, das quais 52,15% eram de pacientes do sexo feminino. Do total de culturas, 50% (267) pertenciam à pacientes do sexo masculino. Em relação à população bacteriana

estudada nas amostras positivas, houve um predomínio de *Pseudomonas aeruginosa* (20,85%), seguida de enterobactérias, nomeadamente, *E. coli* (18,39%) e *Klebsiella pneumoniae* (16,12%), e *Acinetobacter baumannii* (5,52%). Dentre os fungos, destaca-se o predomínio de *Candida albicans* (8,58%), seguido por *Candida* não-*albicans* (5,52%) e *Candida tropicalis* (3,86%). Os demais microrganismos podem ser observados na tabela 1.

Na análise por sexo, entre os homens, ocorre predominância de *P. aeruginosa* (12,88%), seguida de igual percentual de acometimento por *K. pneumoniae* e *E. coli* (7,96%). Dentre o sexo feminino, observa-se predominância de *E. coli* (10,42%), seguida de *P. aeruginosa* (7,97%) e *K. pneumoniae* (7,96%). Em relação aos fungos, *C. albicans* predominou em ambos os sexos, mas de forma mais expressiva em mulheres (4,9% vs 3,68%).

Sobre a resistência bacteriana aos antibióticos testados, as drogas que evidenciaram maior resistência foram ampicilina (94,87%), eritromicina (92,3%), cefuroxima (92%), ceftriaxona (84,11%) e cefalotina (78,35%). As drogas que demonstraram menor percentual de resistência foram ertapenem (7,69%), colistina (8,06%) e linezolida (11,76%). É válido ressaltar que quase a totalidade dos microrganismos isolados apresentava 100% de resistência à ampicilina, excetuando-se cepas de *E. coli* não produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL negativo).

Dentre os microrganismos, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* ESBL negativo apresentaram percentuais de resistência maiores ou iguais a 50% para todos os antibióticos testados, exceto gentamicina (22% e 33,33%, respectivamente). De forma semelhante, *Burkholderia cepacia* apresentou resultados menores que 50% apenas para meropenem. *Pseudomonas aeruginosa* não apresentou sensibilidade maior que 50% para nenhum dos antibióticos testados.

De uma maneira geral, foram encontradas 82 bactérias consideradas multirresistentes, representando 64% das culturas bacterianas e 49% do total de culturas positivas. Dentre elas, 23 corresponderam a *Pseudomonas* resistentes a carbapenêmicos (67,6% de um total de 34); 9 *Acinetobacter* resistentes a carbapenêmicos (100%); 38 Enterobactérias produtoras de ESBL (sendo 19 *E. coli* e 19 *K. pneumoniae*); 4 *Enterococcus* resistentes à vancomicina, sendo 3 da espécie *E. faecium* (total de *Enterococcus* = 12); 3 *Klebsiella* produtoras de carbapenemases; 1 *Stenotrophomonas maltophilia*; 1 *E. coli* resistente à cefepime; e 3 *Burkholderia cepacia*.

Tabela 1. Distribuição dos microrganismos isolados dentre as amostras positivas.

Microrganismo	Frequência
Bactéria	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20,85% (n = 34)
<i>Escherichia coli</i>	1,22% (n = 2)
<i>Escherichia coli</i> ESBL +	11,65% (n = 19)
<i>Escherichia coli</i> ESBL -	5,52% (n = 9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,613% (n = 1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL +	11,65% (n = 19)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL -	3,68% (n = 6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5,52% (n = 9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3,68% (n = 6)
<i>Enterococcus faecium</i>	2,45% (n = 4)
<i>Candida glabrata</i>	1,84% (n = 3)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1,84% (n = 3)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,84% (n = 3)
<i>Enterococcus</i> sp.	1,22% (n = 2)
<i>Staphylococcus</i> coagulase negativo	0,613% (n = 1)
<i>Pseudomonas mendocina</i>	0,613% (n = 1)
<i>Entobacter cloacae</i>	0,613% (n = 1)
<i>Serratia marcescens</i>	0,613% (n = 1)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0,613% (n = 1)
<i>Staphylococcus hominis</i>	0,613% (n = 1)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,613% (n = 1)
<i>Morganella morganni</i>	0,613% (n = 1)
Fungo	
<i>Candida albicans</i>	8,58% (n = 14)
<i>Candida</i> não-albicans	5,52% (n = 9)
<i>Candida tropicalis</i>	3,68% (n = 6)
<i>Candida</i> sp.	3,06% (n = 5)
<i>Candida glabrata</i>	1,84% (n = 3)
<i>Candida famata</i>	0,613% (n = 1)

Fonte: protocolo de pesquisa

Tabela 2. Distribuição dos microrganismos isolados em culturas positivas de acordo com o sexo.

Microrganismo	Masculino	Feminino
Bactéria		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2,45% (n = 4)	3,07% (n = 5)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,22% (n = 2)	0,613% (n = 1)
<i>Escherichia coli</i>	0,613% (n = 1)	0,613% (n = 1)
<i>Escherichia coli</i> ESBL -	1,22% (n = 2)	4,29% (n = 7)
<i>Escherichia coli</i> ESBL +	6,13% (n = 10)	5,52% (n = 9)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	0,613% (n = 1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,22% (n = 2)	2,45% (n = 4)
<i>Enterococcus faecium</i>	0,613% (n = 1)	1,84% (n = 3)
<i>Enterococcus</i> sp.	-	1,22% (n = 2)
<i>Entobacter cloacae</i>	0,613% (n = 1)	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	0,613% (n = 1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL +	1,22% (n = 2)	2,45% (n = 4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL -	6,74% (n = 11)	4,9% (n = 8)
<i>Morganella morganni</i>	-	0,613% (n = 1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,88% (n = 21)	7,97% (n = 13)
<i>Pseudomonas mendocina</i>	-	0,613% (n = 1)
<i>Serratia marcescens</i>	0,613% (n = 1)	-
<i>Staphylococcus coagulase</i> negativo	-	0,613% (n = 1)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1,84% (n = 3)	-
<i>Staphylococcus hominis</i>	0,613% (n = 1)	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	0,613% (n = 1)
Fungo		
<i>Candida albicans</i>	3,68% (n = 6)	4,9% (n = 8)
<i>Ccandida famata</i>	0,613% (n = 1)	-
<i>Candida glabrata</i>	1,22% (n = 2)	0,613% (n = 1)
<i>Candida</i> não-albicans	2,45% (n = 4)	3,06% (n = 5)
<i>Candida</i> sp.	-	3,06% (n = 5)
<i>Candida tropicalis</i>	1,84% (n = 3)	1,84% (n = 3)

Fonte: protocolo de pesquisa

Tabela 3. Percentual de resistência dos diferentes antimicrobianos testados.

Antimicrobiano	Resistente	Intermediário
Ampicilina (n = 117)	94,87% (n = 111)	-
Eritromicina (n = 13)	92,3% (n = 12)	-
Cefuroxima (n = 25)	92% (n = 23)	-
Ceftriaxona (n = 107)	84,11% (n = 90)	-
Cefalotina (n = 97)	78,35% (n = 76)	-
Amoxicilina/ácido clavulanato (n = 97)	75,25% (n = 73)	9,2% (n = 9)
Norfloxacino (n = 103)	72,81% (n = 75)	-
Cefepime (n = 107)	70,09% (n = 75)	0,93% (n = 1)
Ertapenem (n = 39)	7,69% (n = 3)	-
Ciprofloxacino (n = 123)	68,29% (n = 84)	-
Sulfametoxazol/trimetropim (n = 43)	67,44% (n = 29)	-
Ceftazidima (n = 8)	62,5% (n = 5)	12,5% (n = 1)
Ampicilina/sulfobactam (n = 15)	53,3% (n = 8)	20% (n = 3)
Piperaciclina/tazobactam (n = 104)	47,11% (n = 49)	9,61% (n = 10)
Clindamicina (n = 13)	46,15% (n = 6)	7,69% (n = 1)
Gentamicina (n = 119)	41,17% (n = 49)	-
Imipenem (n = 8)	37,5% (n = 3)	12,5% (n = 1)
Tigeciclina (n = 60)	36,66% (n = 22)	5% (n = 3)
Meropenem (n = 107)	34,57% (n = 37)	-
Amicacina (n = 107)	31,77% (n = 34)	3,73% (n = 4)
Teicoplanina (n = 18)	27,77% (n = 5)	-
Vancomicina (n = 17)	23,52% (n = 4)	-
Linezolida (n = 17)	11,76% (n = 2)	-
Colistina (n = 62)	8,06% (n = 5)	1,61% (n = 1)

Fonte: protocolo de pesquisa

Tabela 4. Percentual de resistência aos diferentes antimicrobianos testados, de acordo com o microrganismo.

Microrganismo	Antimicrobiano				
	Ampicilina	Amoxicilina/Ácido clavulanato	Piperaciclina/Tazobactam	Cefepime	Meropenem
<i>Acinetobacter baumannii</i>	100%	100%	85.71%	88.89%	100%
<i>Burkholderia cepacia</i>	100%	100%	100%	100%	33.33%

<i>Escherichia coli</i> ESBL -	88.89%	16.67%	0%	11.11%	0%
<i>Escherichia coli</i> ESBL+	100%	44.44%	21.05%	84.21%	0%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	100%	0%	100%	0%	0%
<i>Entobacter cloacae</i>	100%	100%	0%	0%	0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL -	100%	50%	50%	50%	50%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL +	100%	89.47%	42.11%	89.47%	5.26%
<i>Morganella morganni</i>	100%	100%	100%	100%	0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100%	96.88%	67.65%	73.53%	64.71%
<i>Serratia marcescens</i>	100%	100%	0%	100%	0%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	100%	100%	0%	0%	100%
	Amicacina	Gentamicina	Ciprofloxacino	Norfloxacino	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	66.67%	22.22%	100%	100%	
<i>Burkholderia cepacia</i>	100%	100%	100%	100%	
<i>Escherichia coli</i> ESBL -	0%	33.33%	77.78%	83.33%	
<i>Escherichia coli</i> ESBL+	5.26%	21.05%	73.68%	84.21%	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0%	0%	0%	0%	
<i>Entobacter cloacae</i>	0%	0%	0%	0%	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL -	50%	33.33%	50%	66.67%	

<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL +	10.53%	57.89%	84.21%	89.47%
<i>Morganella morganii</i>	0%	100%	100%	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	55.88%	52.94%	61,76%	61,29%
<i>Serratia marcescens</i>	0%	100%	100%	100%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	100%	100%	0%	0%

Fonte: protocolo de pesquisa

Tabela 5. Caracterização dos microrganismos considerados multirresistentes.

Microrganismo	Frequência
<i>Pseudomonasaeruginosa</i> resistentes a carbapenêmicos	28,04% (n = 23)
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistentes a carbapenemicos	10,97% (n = 9)
Enterobactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido	46,34% (n = 38)
<i>Enterococcus</i> resistentes à vancomicina	4,87% (n = 4)
Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de 4ª geração e/ou carbapenêmicos	4,87% (n = 4)
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,65% (n = 3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,21% (n = 1)
Total	82

Fonte: protocolo de pesquisa

3.2 DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, as infecções hospitalares tornaram-se um assunto de crescente preocupação, especialmente nos pacientes internado em Centros de Terapia Intensiva (CTI), devido ao impacto na mortalidade e morbidade. Na presente pesquisa,

analisando 533 amostras, igualmente distribuídas entre homens e mulheres, observou-se uma prevalência de 30,58% uroculturas positivas. Quanto à influência do sexo, demonstrouse predomínio discreto e sem relevância estatística ($p = 0,553$) na positividade das culturas no sexo feminino (52,15%).

Tais resultados, de forma geral, contradizem a literatura, como demonstrado por Martínez et al. (2017), em cujo estudo mais da metade das amostras analisadas demonstravam crescimento de microrganismos (58,4%), sendo a prevalência maior entre indivíduos do sexo masculino, de forma relevante, quando analisadas culturas de, aproximadamente, a mesma quantidade de homens e mulheres (53,4% e 46,6%, respectivamente).

Observa-se, dentre os microrganismos isolados, elevada prevalência de *Pseudomonas aeruginosa*, enterobactérias (*E. coli* e *K. pneumoniae*), seguidas de *Candida albicans*. Dessa forma, observa-se considerável discrepância em comparação à metanálise realizada por Peng et al. (2018), em que a literatura evidencia maior prevalência de *C. albicans*, *E. coli* e *P. aeruginosa*, nessa ordem.

Contudo, observa-se maior prevalência de *E. coli* entre as culturas provenientes de pacientes do sexo feminino, mantendo-se a predominância de *Pseudomonas* no sexo masculino. Em outros estudos realizados no Brasil, em hospital universitário de São Paulo, em ambos os sexos, *E. coli* foi o uropatógeno mais prevalente, com porcentagens baixas de isolamento de *P. aeruginosa* (LO et al., 2013).

Em relação aos antimicrobianos, resistência maior do que 90% foi encontrada para agentes β -lactâmicos (ampicilina), macrolídeos (eritromicina) e cefalosporinas (cefuroxima). Outros estudos corroboram essa tendência de maior resistência às cefalosporinas, mas discordam quanto à ampicilina (SANTOS et al., 2016), ressaltando as variações regionais epidemiológicas.

Correlacionando os patógenos isolados com a resistência antimicrobiana, demonstram-se percentuais alarmantes para *Acinetobacter baumannii* e *P. aeruginosa*. Em estudos prévios, observa-se redução da sensibilidade destes microrganismos a diversos antibióticos, devido a diversos mecanismos de aquisição de resistência, especialmente gentamicina e imipenem, aumentando seu impacto nas taxas de mortalidade e morbidade, atingindo até 89% em populações pediátricas (AFSHARPAIMAN et al., 2012).

Além disso, destacam-se elevadas porcentagens de resistência de enterobactérias às quinolonas, assim como demonstrado por Peng et al. (2018). O surgimento da resistência, principalmente do espectro amplo entre gram-negativos, causa preocupação

devido à escassez das alternativas terapêuticas e, às vezes, à indisponibilidade de agente antimicrobiano efetivo (MARCHAIM; KAYE, 2017).

A produção de β -lactamases é o mecanismo de resistência a β -lactâmicos mais comum em bactérias Gram-negativas (SALABI et al., 2013). Ao longo da introdução de novas subclasses de β -lactâmicos, os genes para estas enzimas foram sendo selecionados e transmitidos horizontalmente entre microrganismos patogênicos (MELETIS, 2016).

Os resultados deste estudo estão de acordo com o perfil de resistência demonstrado em revisão de literatura realizada por Peng et al. (2018), em que *E. coli* produtora de betalactamases de espectro estendido foi a bactéria multirresistente mais isolada, evidenciando, ainda, elevada resistência à ampicilina. Em outras pesquisas, dentre as bactérias produtoras de ESBL, *E. coli* foi a mais prevalente (71%), seguida de *K. pneumoniae* (20.8%) e *E. cloacae* (7.5%) (GRAVEY et al., 2017). Dentre essas cepas, observa-se, ainda, baixa sensibilidade a cefalosporinas de 3ª geração e aminoglicosídeos.

Dessa forma, a introdução dos carbapenêmicos representou grande avanço no tratamento de bactérias resistentes a beta-lactâmicos. Contudo, ocorreu, mundialmente, a emergência de bacilos gram-negativos resistentes a carbapenêmicos, em consequência da aquisição de genes para carbapenemase (GLASNER et al., 2013). As carbapenemases ocorrem mais frequentemente nos gêneros *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Proteus* e *Morganella* (NORDMANN et al., 2012), dentre os quais a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) tem se tornado um mecanismo emergente (SEIBERT et al., 2014). Assim, encontra-se prevalência de enterobactérias não-suscetíveis a carbapenêmicos de até 1,6% em estudo realizado no Mediterrâneo (HAMMOUDIAB et al., 2014), corroborando o achado desse estudo de 3,65% KPC entre as bactérias multirresistentes.

Além disso, observa-se que houve uma prevalência elevada de *Pseudomonas* resistentes aos carbapenêmicos (PRCA), 67,64% dentre as cepas desse microrganismo. Segundo Lucena et al. (2014), o principal mecanismo de resistência aos carbapenêmicos por essas bactérias é a secreção de metalio-beta-lactamases, enzimas capazes de agir, virtualmente, sobre todos os beta-lactâmicos e sobre os carbapenêmicos. Esse resultado ultrapassa dados previamente demonstrados em outros países, como o estudo feito na Espanha, em que 22% das *Pseudomonas* foram consideradas PRCA, estando o risco para resistência aumentado se houver uso prévio de outros antibióticos como ampicilina, meropenem e sulfametoxazol-trimetropim (OTERO et al., 2017). Além disso, em estudo

realizado no Brasil, houve um aumento de 6% para 45% na prevalência de PRCA em apenas 4 anos (BAUMGART et al., 2010).

No que diz respeito ao *Acinetobacter*, apesar da baixa prevalência, todas as amostras urinárias que detectaram tal bactéria demonstraram resistência aos carbapenêmicos, ressaltando, semelhante à *Pseudomonas*, que o uso de meropenem e imipenem pode ser ineficaz nas infecções por esse agente. Em estudo publicado por Bianco et al. (2018), em unidade de terapia intensiva na Itália, 91,6% das culturas positivas para *Acinetobacter* foram resistentes a carbapenêmicos, semelhante ao que ocorreu no presente estudo. Além disso, outro estudo realizado em São José do rio Preto, São Paulo, demonstrou que, em pacientes internados em UTI, *Acinetobacter* multirresistente apresenta-se entre as bactérias mais prevalentes (GONGORA et al., 2013), revelando uma grande relevância epidemiológica e clínica dessas cepas e a necessidade de racionalização da antibioticoterapia de bactérias gram-negativas.

Além de apresentar resistência intrínseca a vários antimicrobianos, o gênero *Enterococcus* possui grande habilidade em adquirir resistência a múltiplos agentes comumente utilizados no tratamento de infecções como penicilinas, aminoglicosídeos, glicopeptídeos e mais recentemente a linezolide (ALMEIDA et al., 2014). Contudo, a resistência à vancomicina (ERV) é o mecanismo mais comum em diversos países. Assim, *E. faecium* tem emergido como um patógeno multirresistente de etiologia potencialmente fatal em várias partes do mundo, sendo a espécie mais prevalente no Brasil (ROSA et al., 2014). A hospitalização em unidade de terapia intensiva tem sido descrita como um importante fator de risco para aquisição de ERV (OSPINA et al., 2003).

A infecção por *Enterococcus* resistentes à vancomicina foi a menos prevalente na amostra estudada, evidenciando somente 1 caso de ITU por esse agente (2,5%). Este dado difere do que é exposto em estudos internacionais, uma vez que, em diversos países da Europa, a prevalência de infecções urinárias por *Enterococcus* resistentes à vancomicina aumentou nas últimas duas décadas (GASTMEIER et al., 2014), aumentando de 2,9% para 9,9% em 10 anos, assim como o perfil de resistência à vancomicina subiu de 2 para 11,2% (REMSCHMIDT et al., 2018).

As infecções por *Burkholderia cepacia* também demonstraram baixa prevalência na amostra estudada, porém com elevada relevância clínica. *B. cepacia* é considerada um agente oportunista em indivíduos imunossuprimidos, o que se adequa a muitas das amostras analisadas, visto que o hospital do estudo se trata de um centro de referência em oncologia, possuindo muitos dos pacientes em tratamento quimioterápico. Além disso,

trata-se de uma bactéria intrinsecamente resistente a diversas classes de antimicrobianos como aminoglicosídeos, cefalosporinas de 1° e 2° geração, beta-lactâmicos e fluoroquinolonas, tornando as alternativas terapêuticas para tais infecções extremamente limitadas (BAYLAN, 2012).

4. CONCLUSÃO

Portanto, observa-se uma prevalência de 30,58% de uroculturas positivas, com discreto predomínio em pacientes do sexo feminino. Os patógenos mais isolados foram *P. aeruginosa*, enterobactérias, nomeadamente, *E. coli* e *K. pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*. Dentre os fungos, destaca-se o predomínio de *C. albicans*, seguido por *C. não-albicans* e *C. tropicalis*. Sobre a resistência bacteriana aos antibióticos testados, as drogas que evidenciaram maior resistência foram ampicilina, eritromicina, cefuroxima, ceftriaxona e cefalotina. As drogas que demonstraram menor percentual de resistência foram ertapem, colistina e linezolida. Correlacionando os patógenos isolados com a resistência antimicrobiana, demonstram-se percentuais alarmantes para *Acinetobacter baumannii*, e *P. aeruginosa*, superior a 50% para todos os antibióticos testados. De uma maneira geral, foram encontradas 82 bactérias consideradas multirresistentes, representando 64% das culturas bacterianas e 49% do total de culturas positivas. Dentre elas, a maioria correspondeu a enterobactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido e *Pseudomonas* resistentes a carbapenêmico.

5. REFERÊNCIAS

AFSHARPAIMAN, S.; TORKAMAN, M.; SABURI, A.; FARZAAMPUR, A.; AMIRSALARI, S.; KAVEHMANESH, Z. Trends in incidence of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents in two neonatal intensive care units in thran, I.R Iran. **J Clin Neonatol**, v.1, n. 3, p. 124-30, 2012.

ALMEIDA, L.M.; ARAUJO, M.R.E.; IWASAKI, M.F.; SACRAMENTO, A.G.; ROCHA, D.; SILVA, L.P., et al. Linezolid resistance in vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates in a brazilian hospital. **Antimicrob Agents Chemother**, v.58, n. 5, p. 2993-2994, 2014.

BAUMGART, A.M.K.; MOLINARI, M.A.; SILVEIRA, A.C.O. Prevalence of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in high complexity hospital. **Braz J Infect Dis**, v. 14, n. 5, p. 433-436, 2010.

- BAYLAN, O. An opportunistic pathogen frequently isolated from immunocompromised patients: *Burkholderia cepacia* complex. **Mikrobiyol Bul**, v. 46, n. 2, p. 304-18, 2012.
- BIANCO, A.; CAPANO, M.S.; MASCARO, V.; PILEGGI, C.; PAVIA, M. Prospective surveillance of health care associated infections and patterns of antimicrobial resistance of pathogens in an Italian intensive care unit. **Antimicrob Resist Infect Control**, v.7, n.48. 2018.
- BLAIR, J.M.A.; WEBBER, M.A.; BAYLAY, A.J.; OGBOLU, D.O.; PIDDOCK, L.J.V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nat Rev Microbiol**, v.13, p.42–51, 2015.
- BRUTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.
- CYRINO, A.C.T.; STUCHI, R.A.G. Infecção do trato urinário em um hospital de uma cidade no interior de Minas Gerais. **Rev Enf-UFJF**, v. 1, n. 1, p. 39-44, 2015.
- ERB, A.; STURMER, T.; MARRE, R.; BRENNER, H. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal, and methodological variations. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 26, n. 2, p. 83-90, 2007.
- FLORES-MIRELES, A.L.; WALKER, J.N.; CAPARON, M.; HULTGREN, S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nat Rev Microbiol**, v. 13, p. 269-284, 2015.
- FOXMAN, B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infect Dis Clin North Am**. v. 28, p. 1-13. 2014.
- GLASNER, C.; ALBIGER, B.; BUIST, G.; TAMBIC ANDRASEVIC, A.; CANTON, R.; CARMELI, Y., et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries. **Euro Surveill**, v. 18, p.e28, 2013.
- GUPTA K; TRAUTNER, B. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. **BMJ**, n.346, p.e3140, 2013.
- GRAVEY, F.; LOGGIA, G.; DE LA BLANCHARDIERE, A.; CATTOIR, V. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance profiles of urinary specimens of the elderly. **Med Mal Infect**, v.47, n.4, p. 271-278, 2017.
- HAMMOUDIAB, D.; MOUBARECK, C.A.; AIRES, J.; ADAIMEABE, A.; BARAKATF, A.; FAYAD, N., et al. Countrywide spread of OXA-48 carbapenemase in Lebanon: surveillance and genetic characterization of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in 10 hospitals over a one-year period. **Int J Infect Dis**, v.29, p.139-144, 2014.
- HACHUL, M.; SIMONATO, N.S.; GARCIA FILHO, P.H.; OLIVEIRA, S.G. Infecção do trato urinário complicada. **Rev Bras Med**, v.72, n.9, p.383-87, 2015.
- JULIO, H.G.; TERZI, R.G.G. **Infecção na Unidade de Terapia Intensiva: principais fatores causadores** (Tese – Pós graduação). São Paulo (Campinas): Departamento Nacional de Pós Graduação e Atualização, 2013.
- LEE, D.; DAS, S.; DAWSON, N.L.; DOBRIJEVIC, D.; WARD, J.; ORENCO, C. Novel Computational Protocols for Functionally Classifying and Characterising Serine Beta-Lactamases. **PLoS Comput Biol**, v. 12, n. 6, 2016.

LO, S.D.; SHIEH, H.H.; RAGAZZI, S.L.B.; KOCH, V.H.K.; MARTINEZ, M.B.; GILIO, A.E. Infecção urinária comunitária: etiologia segundo idade e sexo. **J Bras Nefrol**, v. 35, n. 2, p.93-98. 2013. doi:

LUCENA, A.; DALLA COSTA, L.M.; NOGUEIRA, K.; MATOS, A.P.; GALES, A.C.; PAGANINI, M.C., et. al. Nosocomial infections with metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: molecular epidemiology, risk factors, clinical features and outcomes. **J Hosp Infect**, v. 87, n. 4, p. 234-240, 2014.

GASTMEIER, P.; SCHRODER, C.; BEHNKE, M.; MEYER, E.; GEFFERS, C. Dramatic increase in vancomycin-resistant enterococci in Germany. **J Antimicrob Chemother**, v. 69, n. 6, p. 1660-1664, 2014.

GONGORA, R.F.; OLIVEIRA, V.D.C.; RANGEL, R.M.C.; NOGUEIRA, M.C.L.; ALMEIDA, M.T.G. Trends in bacterial resistance in a tertiary university hospital over one decade. **Braz J Infect Dis**, v. 17, n. 4, p. 480-482, 2013.

MAGALHAES, V.; FARIAS, R.B.; AGRA, G.L.; ANDRADE, A.L.M. Etiologia e perfil de resistência das bactérias isoladas a partir de uroculturas oriundas de mulheres acima dos 18 anos. **Rev Bras Med**, v. 66 n. 2, p. 11-16, 2009.

MARCHAIM, D.; KAYE, K. **Infecções e resistência antimicrobiana na unidade de terapia intensiva: epidemiologia e prevenção.** Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/infections-and-antimicrobial-resistance-in-the-intensive-care-unit-epidemiology-and-prevention?source=search_result&search=infec%C3%A7%C3%B5es%20em%20icu&selectedTitle=1~150>, acessado em 30/07/18.

MARTINEZ, P.Q.; CARRERO, A.F.; LABRADOR, I.; ARAQUE, M. Estudio clínico y microbiológico de la infección urinaria asociada a catéter, en los servicios de medicina interna de un hospital universitario venezolano. **Rev Peru Med Exp Salud Publica**, v. 34, n. 1, p. 52-61, 2017.

MELETIS, G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. **Ther Adv Infect Dis**, v. 3, n. 1, p. 15-21, 2016.

MENIN, V.T.; GRAZZIOTIN, N.A. Infecções do Trato Urinário Diagnosticadas no Laboratório Universitário da URI - Campus de Erechim/RS. **Rev Bras Anal Clin**, v. 42, n.4, p. 307-10, 2010.

NORDMANN, P.; GIRLICH, D.; POIREL, L. Detection of carbapenemase producers in Enterobacteriaceae by use of a novel screening medium. **J Clin Microbiol**, v. 50, n. 8, p.2761-2726, 2012.

OTERO, A.J.; LAMAS-FERREIRO, J.L.; GONZALEZ-GONZALEZ, L.; RODRIGUEZ-CONDE, I.; FERNANDEZ-SONEIRA, M.J.; ARCA-BLANCO, A., et al. Resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en urocultivos: prevalencia y factores de riesgo. **Rev Esp Quimioter**, v.30, n.3, p.183-194, 2017.

OSPINA, S.; FRANCO, L.; ROBLEDO, J.; VELEZ, L.; PATINO LUZ, A.; OCHOA, J.E. Enterococo resistente a vancomicina en un hospital universitario: características clínicas y epidemiológicas de 100 casos, 1998-2003. **Infection**, v. 7, n.4, p. 195-202, 2003.

- PERNA, T.D.G.S.; PUIATTI, M.A.; PERNA, D.H.; PEREIRA, N.M.M.; COURI, M.G.; FERREIRA, C.M.D. Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero *Klebsiella* em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Rev Soc Bras Clin Med**, v.13, n.2, p.119-123, 2015.
- PENG, D.; LI, X.; LIU, P.; LUO, M.; CHEN, S.; SU, K., et al. Epidemiology of pathogens and antimicrobial resistance of catheter-associated urinary tract infections in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. **Am J Infect Control**, v.46, n.12, p.81-90, 2018.
- REMSCHMIDT, C.; SCHRODER, C.; BEHNKE, M.; GASTMEIER, P.; GEFFERS, C.; KRAMER, T.S. Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany – 10 years of surveillance. **Antimicrob Resist Infect Control**, v.7, p.e54, 2018.
- ROSA, R.G.; SCHWARZBOLD, A.V.; DOS SANTOS, R.P.; TURRA, E.E.; MACHADO, D.P.; GOLDANI, L.Z. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in a tertiary care hospital: epidemiology, antimicrobial susceptibility, and outcome. **BioMed Res Int**, v.2014, p.e958469, 2014.
- SALABI, E.I.; WALSH, T.R.; CHOUCANI, C. Extended spectrum β -lactamases, carbapenemases and mobile genetic elements responsible for antibiotics resistance in Gram-negative bacteria. **Crit Rev Microbiol**, v. 39, n. 2, p. 113-122, 2013.
- SANTANA, T.C.F.S.; PEREIRA, E.M.M.; MONTEIRO, S.G.; CARMO, M.S.; TURRI, R.J.G.; FIGUEIREDO, P.M.S. Prevalência e resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos de primeira escolha nas infecções do trato urinário no município de São Luís-MA. **Rev Patol Trop**, v. 41, n. 4, p. 409-418, 2012.
- SANTOS, A.K.S.; ARAUJO, J.A.; CARVALHO, M.M.; CARVALHO, L.R.B.; COELHO, L.S.; LANDIM, C.A.P. Perfil microbiológico das infecções hospitalares nas unidades de terapia intensiva. **Nurs UFPE online**, v. 10, n. 3, p. 1432-1440, 2016.
- SEIBERT, G.; HORNER, R.; MENEGHETTI, B.H.; RIGHI, R.A.; DAL FORNO, N.L.; SALLA, A. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital escola Nosocomial infections by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing enterobacteria in a teaching hospital. **Einstein**, v. 12, n. 3, p.282-286, 2014

O MANEJO DA SERTRALINA NO TRATAMENTO DA MENINGITE CRIPTOCÓCICA EM PACIENTES IMUNODEPRIMIDOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Kayan Felipe de Oliveira Andrade¹, Rayane da Silva Silveira¹, Cristiane Marcos Soares Dias Ferreira¹

1. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora- MG, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

A meningite criptocócica é uma infecção causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans*, sendo os quadros mais graves de pacientes imunocomprometidos. O tratamento ideal é composto por anfotericina B e fluconazol, atuando ambos na formação de poros nas membranas das leveduras. Porém, apresentam desvantagens associadas à toxicidade e acessibilidade. O antidepressivo sertralina pode apresentar propriedades antifúngicas, por atuar inibindo a tradução de proteínas. O objetivo foi analisar, por meio de uma revisão sistemática, o manejo da sertralina no tratamento da MC em pacientes imunodeprimidos. Para isso, foram analisados ECCR publicados nos últimos 5 anos na base de dados Medline, sendo utilizado na construção da frase de pesquisa o DECS e o MeSH. Foram estabelecidos como critério de exclusão: intervenções inadequadas. Foram encontrados 5 estudos e 4 foram selecionados para o escopo desta revisão. Os ECCR mostraram que a sertralina apresenta um efeito fungicida com um espectro estreito de concentrações inibitórias, atuando em 23 cepas de *Cryptococcus* geneticamente e fenotipicamente distintas. *In vitro*, a sertralina inibiu o crescimento de *C. neoformans* com concentrações inibitórias mínimas entre 1 e 8 mcg/mL e que, diferentemente do fluconazol, é um medicamento fungicida, acarretando a morte do fungo independente de sua proliferação celular. Em combinação com o fluconazol indicou-se possíveis interações sinérgicas entre esses e, em comparação, não houve diferenças significativas na duração da hospitalização, na esterilidade do líquido, na recorrência sintomática e na ocorrência de efeitos adversos. Conclui-se que a terapia padrão atual para a MC esta associada a desvantagens e, assim, a sertralina é promissora.

Palavras-chaves: Meningite criptocócica, Sertralina e Imunodeprimido.

ABSTRACT

A cryptococcal meningitis is an infection caused by the fungus *Cryptococcus neoformans*, being the most severe cases of immunocompromised patients. The ideal treatment consists of amphotericin B and fluconazole, acting both in the formation of pores in the yeast

membranes. However, it has advantages related to toxicity and accessibility. The antidepressant sertraline may have antifungal properties, as it inhibits the translation of proteins. The objective was analyzed, through a systematic review, or treatment of sertraline in the treatment of CM in immunocompromised patients. For this, ECCR published in the last 5 years in the Medline database were analyzed, being used in the construction of search phrases or DEC and MeSH. They were selected as excluded: inadequate selected. Five studies were found and 4 were selected for the scope of this review. The ECCR shows that a series has a fungicidal effect with a narrow spectrum of inhibitory inhibitions, acting on 23 genetically and phenotypically distinct strains of *Cryptococcus*. *In vitro*, sertraline inhibited the growth of *C. neoformans* with minimal inhibitions between 1 and 8 mcg / mL and which, unlike fluconazole, is a fungicidal drug, inhibiting the death of the fungus regardless of its cell proliferation. In combination with fluconazole it indicates possible synergistic interactions between these, and in comparison there was no significant difference in the duration of hospitalization, in the sterility of the liquid, in the symptomatic recurrence and in the occurrence of adverse effects. He concluded that the current standard therapy for CM is associated with disadvantages and, therefore, sertraline is promising.

Keywords: Cryptococcal meningitis, Sertraline e Immunodepressed.

1. INTRODUÇÃO

A criptococose é uma infecção fúngica oportunista causada por *Cryptococcus neoformans*, relacionada a solos contaminados com fezes de pombos e outras aves. Os principais sintomas dessa doença são: dor de cabeça, febre, alteração de consciência, letargia, neuropatia craniana e irritação meníngea (MAZIARS; PERFECT, 2016). A infecção é adquirida pela inalação de esporos com predileção pelo tecido pulmonar (onde os organismos fúngicos se multiplicam) e pelo sistema nervoso central (SNC) (KWON-CHUNG et al., 2000; DAVIS et al., 2016), onde acarreta a meningite criptocócica (MC) e contribui com 15% a 20% de mortalidade anual em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (PARK et al., 2009; CHASTAIN et al., 2017; HENAO-MARTÍNEZ; FRANCO-PAREDES, 2017). Em pacientes com imunossupressão grave, a MC pode muitas vezes estar associada a doenças neuropsiquiátricas, incluindo depressão, delírio, mania, ansiedade, psicose e demência. A maior parte da mortalidade ocorre precocemente durante a fase de iniciação e consolidação antifúngica (KAMBUGU et al., 2008; BOULWARE et al., 2014). Esse fato ocorre devido à patogenia dessa infecção estar mais relacionada ao estado imune do hospedeiro do que a virulência do agente, sendo, portanto, mais expressa em casos de imunossupressão avançada (BICANIC; HARRISON, 2004). Cabe destacar, segundo Meya et al. (2010) e Rajasingham et al. (2017), que a antigenemia criptocócica precedente ao desenvolvimento da MC, tem uma prevalência mundial de cerca de 6% entre

pacientes ambulatoriais adultos infectados pelo HIV com contagem de células T CD4 <100 células/ μ L, e essa prevalência é 2 vezes maior entre os hospitalizados.

Segundo Cogliati et al. (2013), a grande maioria das meningites criptocócicas relacionadas à AIDS é causada pelo *Cryptococcus neoformans*, porém o *Cryptococcus gattii* também possa causar meningite em pessoas com HIV. A cápsula de polissacarídeo que rodeia a parede celular de *C. neoformans* é considerada um factor de virulência importante que aumenta a invasividade e a patogenicidade, e pode causar interferência na atividade das drogas antifúngicas (LEVITZ et al., 2006; GRECHI et al., 2011).

Park et al. (2011) relata que a mortalidade aguda hospitalar por MC varia entre 30% e 50%, mesmo com terapia antifúngica, e que essa doença apresenta morbidade substancial, podendo os sobreviventes sofrerem de cegueira, surdez irreversíveis e comprometimentos neurocognitivos (CARLSON et al., 2014). O objetivo da terapia da MC é a rápida remoção de leveduras do líquido cefalorraquidiano (LCR), sendo essa remoção denominada de atividade fungicida precoce (AFP). A AFP consiste na taxa de depuração de leveduras por mL de LCR por dia. Bicanic et al. (2009) demonstrou que taxas mais baixas de depuração de fungos estão associadas ao aumento da mortalidade em duas e dez semanas. Em relação ao tratamento, as diretrizes atuais recomendam como primeira linha para o manejo da MC duas semanas de desoxicolato de anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg por dia) administrado por via intravenosa em combinação com flucitosina 100 mg/kg/dia (PERFECT et al., 2010). Essa terapia combinada de anfotericina e flucitosina demonstrou estar associada a um menor risco de aproximadamente 40% de mortalidade em 10 semanas e a uma maior taxa de depuração de fungos em comparação com a anfotericina em monoterapia (DAY et al., 2013). No entanto, apesar da superioridade dessa terapia combinada, esse regime é amplamente indisponível em países com maiores ônus da doença, sendo demonstrado por um fabricante estadunidense em 2014 que o custo da flucitosina é de aproximadamente US\$ 2000/dia para um adulto de 70 kg (MERRY et al., 2016). Assim, em locais com incapacidade para financiar o manejo da flucitosina, recomenda-se a combinação de anfotericina com fluconazol \geq 800 mg/dia. Entretanto, mesmo com essa substituição, essa terapia apresenta limitações: a) Anfotericina: apresenta malefícios associados principalmente a efeitos colaterais (anemia, insuficiência renal, hipocalemia, hipomagnesemia e flebite), necessidade de administração intra hospitalar e, concomitante, internação hospitalar (o que requer consumo de recursos) (BOULWARE et al., 2014); b) Fluconazol: embora apresente boa penetração no SNC, mesmo em altas doses apresenta depuração fúngica relativamente baixa, com cerca de 60-70% dos

pacientes atingindo a esterilização do líquido cefalorraquidiano após 2 semanas de terapia. Ademais, a ação efetiva do fluconazol é dependente tanto da dose quanto do inóculo (SUDAN et al., 2013). Resumidamente, estes agentes antifúngicos demonstraram toxicidade significativa, altas taxas de falhas terapêuticas e relatórios de resistência (PERFECT et al., 2010).

Por conseguinte, há um esforço para o desenvolvimento de novas terapias que apresentassem as seguintes características: a) biodisponibilidade por via oral, b) baixo custo, c) baixa toxicidade; d) atividade fungicida. Dentre outros medicamentos com essas características, destacou-se um potencial papel no tratamento de MC, a sertralina, que é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) comumente usado para o tratamento de distúrbios obsessivos compulsivos, de pânico e pós-traumáticos. Esse medicamento apresenta potente atividade fungicida *in vitro* e *in vivo* contra o *Cryptococcus* através da inibição dose-dependente da síntese protéica por meio da interação com o fator de iniciação da tradução eucariótica (Tif3) (LEWIS et al., 2013; TREVINO-RANGEL et al., 2016; ALHADAB et al., 2019).

Portanto, o objetivo do presente capítulo é analisar, por meio de uma revisão sistemática, o manejo da sertralina no tratamento da MC em pacientes imunodeprimidos.

2. MATERIAIS E MÉTODO

Foram analisados os mais relevantes estudos publicados nos últimos 5 anos, tendo como referência a base de dados Medline. Objetivando os estudos com maior relevância clínica, foram escolhidos apenas os ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR).

O presente estudo utilizou para formulação da frase de pesquisa o Descritores em Ciências da Saúde (DECS), encontrado as seguintes palavras chave: *Cryptococcal Meningitis*; *Sertraline*. As respectivas variações desses descritores foram identificadas no MeSH. Os critérios de inclusão e exclusão aplicados estão expostos no Quadro 1.

Quadro 1. Critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de Inclusão	
Delineamento	ECCR.
Pacientes	Imunodeprimidos.
Intervenção	Manejo da sertralina como protocolo de tratamento para MC;
Critérios de Exclusão	
Delineamento	Estudos com intervenções pouco claras ou mal descritas;
Principais Variáveis Analisadas	
Duração da internação; Semanas de esterilidade no LCR; Recorrência sintomática e presença de efeitos adversos; Incidência da síndrome inflamatória de reconstituição imune; Taxa média de depuração do LCR; Concentração de tecido cerebral; Concentrações inibitórias mínimas; Atividade fungicida.	

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 RESULTADOS

Foram encontrados 18 estudos envolvendo a MC e sertralina. Contudo, a partir da aplicação dos critérios previamente definidos, apenas 5 estudos foram encontrados. Após a leitura destes, apenas 4 foram selecionados para o escopo desta revisão. A figura 1 apresenta o fluxograma utilizado para seleção dos artigos que foram analisados.

Os estudos analisados envolveram 382 voluntários portadores da AIDS e da MC. Os ECCR mostraram que a sertralina apresenta um efeito fungicida com um espectro estreito de concentrações inibitórias ($\leq 10 \mu\text{g/mL}$), atuando em 23 cepas de *Cryptococcus* geneticamente e fenotipicamente distintas. Ademais, esse medicamento demonstrou ter uma depuração criptocócica mais rápida do LCR, diminuição da ocorrência da síndrome inflamatória de reconstituição imune e diminuição da recorrência da MC. *In vitro*, a sertralina inibiu o crescimento de *C. neoformans* com concentrações inibitórias mínimas entre 1 e 8 mcg/mL e que, diferentemente do fluconazol, é um medicamento fungicida, acarretando a morte do fungo independente de sua proliferação celular. Em combinação com o fluconazol, o processo de depuração das células proliferativas foi acelerado e a atividade antifúngica

deste foi aumentada, indicando possíveis interações sinérgicas entre esses. Quando comparada ao mesmo, não houve diferenças significativas na duração da hospitalização, na esterilidade do líquido, na recorrência sintomática e na ocorrência de efeitos adversos (Quadro 2).

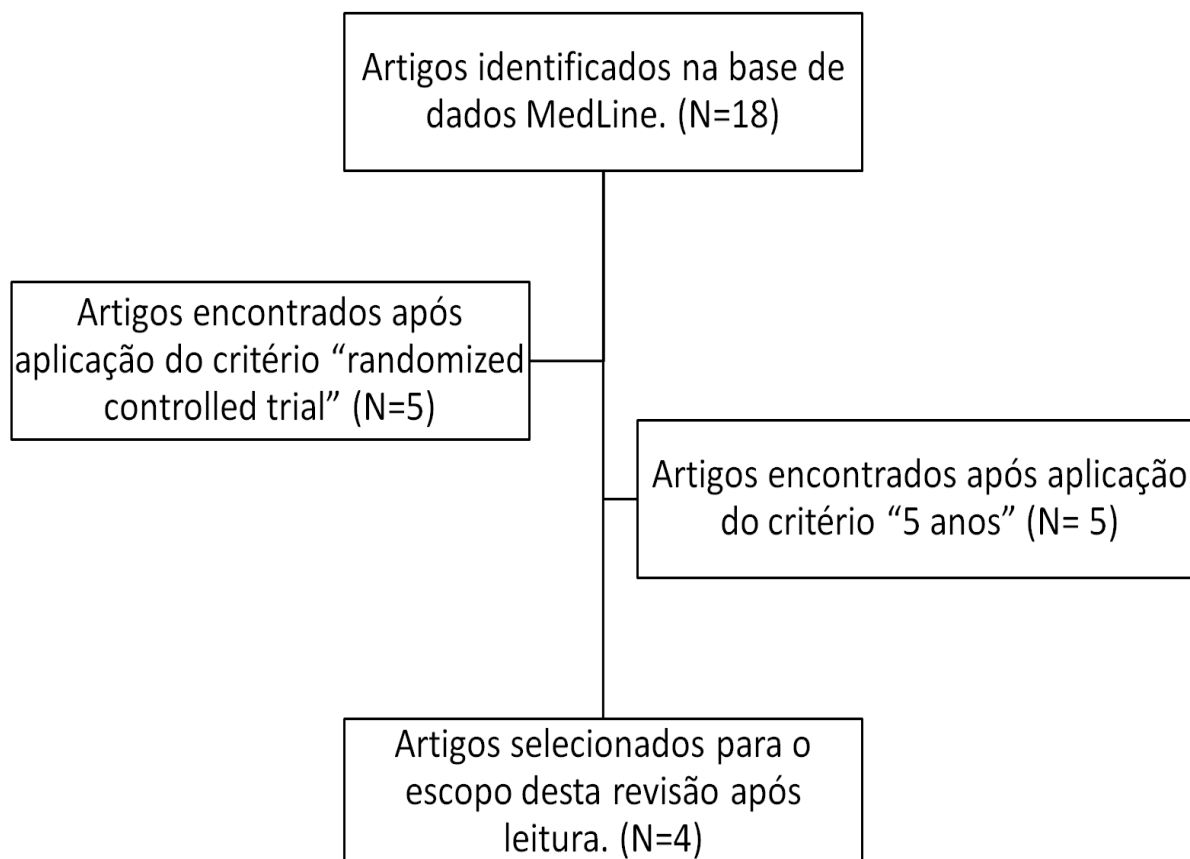


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos:

Em decorrência de suas propriedades fungicidas, perfil de segurança, falta de interações medicamentosas relevantes, provável mecanismo de ação novo, baixo custo e excelente penetração cerebral, a sertralina possui muitos dos atributos necessários para um novo antifúngico contra o *Cryptococcus*.

Quadro 2. Sumário dos estudos e seus principais resultados.

Estudo	Amostra	Intervenção	Resultados
RHEIN et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> - n= 172 (58 mulheres); - HIV +; - Diagnóstico de MC. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg/dia) por até 14 dias; - Fluconazol (800 mg/dia) por 4 semanas; - Sertralina adjuvante nas doses de 100 a 400 mg/dia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Não houve diferenças significativas na dosagem da sertralina na duração da internação, semanas de esterilidade no LCR, recorrência sintomática e efeitos adversos; - Incidência da síndrome inflamatória de reconstituição imune: 5%; - Não houve recidiva criptocócica durante 12 semanas; - Taxa média de depuração do LCR de -0,37 unidades formadoras de colônias (UFC)/mL/dia. - Sertralina atingiu o estado estacionário no plasma pelo menos no dia 7, com níveis médios de 201 ng / mL ao tomar 200mg/dia e 399 ng/mL ao tomar 400 mg/dia; - Mediana projetada da concentração de tecido cerebral no estado estacionário em 200mg/dia: 3,7 mcg/mL e em 400 mg/dia: 6,8 mcg/mL. - Concentrações inibitórias mínimas foram ≤ 2 mcg/mL e ≤ 8 mcg/mL
VILLANUEVA-LOZANO et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo A: n= 7 (6 homens) - Grupo B: n= 5 (todos homens). - HIV +; - Diagnóstico de MC. 	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo A: tratamento de indução antifúngica com anfotericina B intravenosa 1 mg / kg / dia, fluconazol oral 800 mg / dia e sertralina 200 mg / dia por 14 dias. - Grupo B: recebeu o mesmo tratamento que o grupo 1, substituindo sertralina por placebo (cápsulas com açúcar comercial). 	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo B exibiu uma atividade fungicida ligeiramente maior ($-0,2868 \pm 0,08275$ log UFC/ml/dia) do que o grupo A ($-0,2496 \pm 0,08340$ log UFC/ml/dia). No entanto, o próprio estudo afirma não poder realizar declarações definitivas sobre o papel da sertralina no manejo farmacológico da doença devido ao baixo tamanho amostral e ser um estudo limitado a um único centro.
SMITH et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> - n= 198; - HIV +; - Diagnóstico de seu primeiro episódio de MC. 	<ul style="list-style-type: none"> -Foram obtidos 198 isolados clínicos de participantes infectados pelo HIV com MC, sendo todos armazenados como estoque de glicerol e crescido em meio de levedura peptona dextrose. À partir disso foram feitos ensaio de microdiluição: -Diluições de fluconazol MIC50 8 g/ml e MIC90 de 32 g/ml. -Diluições de anfotericina B MIC50 de 0,5 g/ml e MIC90 de 1 g/ml. -Diluições de sertralina de CIM50 de 4 g/ml. 	<ul style="list-style-type: none"> - 69% das culturas podem ser classificadas como suscetíveis ao fluconazol e 99% à anfotericina B, evidenciando ser necessário uma associação com anfotericina B para redução da carga criptocócica. - O uso de sertralina, com uma CIM50 de 4 g/ml, é um medicação oral promissora, de baixo custo, disponível, inovadora e uma possível alternativa ao fluconazol.
ZHAI et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> -Isolados naturais de <i>Cryptococcus</i>. -Camundongos 	<ul style="list-style-type: none"> - Cepas de leveduras foram mantidas meio extrato- peptona-dextrose; - Ensaio de difusão em disco e microdiluição realizados utilizando 	<ul style="list-style-type: none"> - Sertralina é potencialmente fungicida contra vários <i>Cryptococcus</i> isolados in vitro, de modo que é mais eficaz que o fluconazol, pois a sertralina é capaz de matar células fúngicas independentemente de estarem

		<p>meio RPMI 1640 tamponado com MOPS (ácido morfolinopropanossulfônico);</p> <p>- Cloridrato de sertralina dissolvido em dimetilsulfóxido a uma concentração de estoque de 20 mg/ml.</p> <p>-Fluconazol dissolvido a uma concentração estoque de 2 mg/ml em água e diluído em água/meios apropriados nos estudos in vitro.</p> <p>- Modelo in vivo: camundongos atribuídos a 4 grupos de tratamento: controle, fluconazol, sertralina e droga combinação.</p> <p>-Camundongos dos grupos de combinação de sertralina e droga foram tratados com sertralina na dose de 15 mg/kg de peso corporal/dia por 7 dias antes da infecção por <i>Cryptococcus</i> e com fluconazol na dose de 15 mg/kg/dia.</p>	<p>proliferando.</p> <p>-In vivo: os dados demonstraram que a sertralina sozinha é eficaz contra a criptococose e que a combinação de sertralina com fluconazol é um tratamento mais eficaz do que qualquer droga sozinha devido à sua forte sinergia in vivo.</p>
--	--	--	--

3.2 DISCUSSÃO

Nossos resultados ratificam a premissa de que a sertralina é um potencial fármaco para o tratamento da MC em pacientes imunodeprimidos, em especial em lugares com incapacidade de assegurar o tratamento de primeira linha.

Zhai et al. (2012) constatou que o antidepressivo sertralina possui uma potente atividade fungicida contra o *Cryptococcus*, tanto em modelos animais *in vitro* quanto *in vivo*. Isto indica que a sertralina tem um aumento modesto na depuração de fungos, podendo atuar diminuindo a mortalidade na MC. Ademais, a concentração de sertralina no sangue é subterapêutica, mas a sertralina é concentrada no tecido cerebral a uma mediana de níveis 16,5 vezes mais altos que no plasma (LEWIS et al., 2013). Essa capacidade desse fármaco de acumular no SNC em relação a outros antifúngicos é um dos aspectos mais valiosos como um potencial medicamento anti criptocócico. Isso ocorre, devido ser necessários menos dias de tratamento para atingir níveis ideais de medicamento, o que é uma propriedade particularmente crítica no tratamento da criptococose, uma vez que o fungo prolifera preferencialmente no tecido cerebral (ZHAI et al., 2012).

In vitro, Nayak; Xu (2010), Zhai et al. (2012) e Smith et al. (2015) demonstraram que a sertralina inibiu o crescimento de *C. neoformans* com concentrações inibitórias mínimas entre 1-8 mcg/mL e diferentemente do fluconazol, a sertralina era fungicida, com morte independente da proliferação celular. Winek et al. (2001) constatou que as concentrações alcançadas após a administração de doses padrão de sertralina de 50 a 200 mg/dia no sangue atingem uma faixa que varia entre 55 e 250 ng/mL. Nayak; Xu (2010) e Spitzer et al. (2011) mostraram que a combinação de sertralina e fluconazol foi aditiva ou sinérgica *in vitro*, e em modelos animais levou à depuração acelerada de fungos a uma taxa maior que a sertralina isolada. Rhein et al. (2016) reitera o fato da sertralina ter um efeito sinérgico bidirecional com o fluconazol.

A sertralina, por outro lado, é um substrato e inibidor da glicoproteína P (KAPOOR et al., 2013; WEISS et al., 2003). Em teoria, a inibição da glicoproteína P aumenta a absorção intestinal de sertralina, aumenta a penetração da mesma no SNC e diminui a depuração renal do fluconazol (aumentando a exposição do SNC ao mesmo) (VERINGA et al., 2016). Além disso, o aumento da 5-HT no plasma também pode ser o controlador do efeito observado em relação à sertralina, de modo que o 5-HT tem efeitos anti-microbianos diretos e indiretos contra patógenos invasores (SPETH et al., 2014; SHAJIB et al., 2015).

Em estudos de modelo experimental (LARSEN et al., 2004; SSEBAMBULIDDE et al., 2019), foi evidenciado que os animais tratados com sertralina apresentaram algum ganho de peso e comportamento hiperativo. Porém alterações oculares e comprometimento motor não foram detectados nesses mesmos animais. Ademais, o tratamento com sertralina na dose de 15 mg/kg originou uma redução de 1 log da carga de tecido fúngico no cérebro e no baço ($P < 0,001$) (SSEBAMBULIDDE et al., 2019) com eficácia comparável à do fluconazol, conforme também relatado por Zhai et al. (2012). Os dados clínicos abundante suporta a segurança a longo prazo (HANSEN et al., 2005).

Dentro do tratamento da MC em pacientes com AIDS, a terapia antirretroviral (TARV) deve ser iniciada 4-6 semanas após o diagnóstico de MC, demonstrando declínios na mortalidade a longo prazo. O início precoce da TARV antes de 2 semanas após o diagnóstico foi associado ao aumento da mortalidade, principalmente naqueles sem inflamação do LCR (LOFGREN et al., 2018).

Nesse sentido, a sertralina mostrou propriedades antibacterianas, antiparasitárias, antivirais e antitumorais. Lofgren et al. (2018) pontua que esses fatos, associado ao baixo custo, poucos efeitos colaterais (mesmo após uso prolongado) e a ampla disponibilidade

combinado com a escassez de outros agentes terapêuticos, torna a sertralina uma terapia adjuvante útil.

4. CONCLUSÃO

A terapia padrão atual para a MC está associada a desvantagens. Por esta razão, a sertralina representa um complemento promissor para o manejo clínico da MC em pacientes imunodeprimidos, devido, basicamente, possuir baixo custo, melhor tolerância, administração por via oral e melhor depuração fúngica do LCR. Dessa forma, essa temática merece investigações mais aprofundadas em ECCR na prevenção de mortes associadas a MC, como por exemplo o estudo ASTRO-CM, que é um ensaio clínico randomizado de fase III comparando a sobrevida em 18 semanas de pacientes com sertralina adjuvante à terapia padrão para o Tratamento da MC.

5. REFERÊNCIAS

ALHADAB, A.; RHEIN, J.; TUGUME, L.; MUSUBIRE, A.; WILLIAMS, D.A.; ABASSI, M.; et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of sertraline as an antifungal in HIV-infected Ugandans with cryptococcal meningitis. **J Pharmacokinet Pharmacodyn**, v.46, n.6, p.565-576, 2019.

BICANIC T.; HARRISON T.S. Cryptococcal meningitis. **Br Med Bull**, v.72, p.99-118, 2004.

BICANIC T.; MUZOORA C.; BROUWER A.E.; MEINTJES G.; LONGLEY N.; TASEERA K.; et al. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: Analysis of a combined cohort of 262 patients. **Clin Infect Dis**, v.49, p.702-709, 2009.

BOULWARE D.R.; MEYA D.B.; MUZOORA C.; ROLFES M.A.; HUPLER HULLSIEK K.; MUSUBIRE A.; et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. **The New England journal of medicine**, v.376, n.26, p.2487-2498, 2014.

BOULWARE D.R.; MEYA D.B.; MUZOORA C.; ROLFES M.A.; HUPLER HULLSIEK K.; MUSUBIRE A.; et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. **N Engl J Med**, v.370, p.e2487, 2014.

CARLSON R.D.; ROLFES M.A.; BIRKENKAMP K.E.; NAKASUJJA N.; RAJASINGHAM R.; MEYA D.B.; et al. Predictors of neurocognitive outcomes on antiretroviral therapy after cryptococcal meningitis: A prospective cohort study. **Metab Brain Dis**, v.29, p.269-279, 2014.

CHASTAIN D.B.; HENAO-MARTÍNEZ A.F.; FRANCO-PAREDES C. Opportunistic invasive mycoses in AIDS: cryptococcosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, and talaromycosis. **Curr Infect Dis Rep**, v.19, n.10, p.e36, 2017.

COGLIATI M. Global molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: An atlas of the molecular types. **Scientifica (Cairo)**, v.2013, p.e675213, 2013.

DAVIS J.M.; HUANG M.; BOTTS M.R.; HULL C.M.; HUTTENLOCHER A. A Zebrafish Model of Cryptococcal Infection Reveals Roles for Macrophages, Endothelial Cells, and Neutrophils in the Establishment and Control of Sustained Fungemia. **Infection and immunity**, v.84, n.10, p.3047-3062, 2016.

DAY J.N.; CHAU T.T.; WOLBERS M.; MAI P.P.; DUNG N.T.; MAI N.H.; et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. **N Engl J Med**. v.368, p.1291-1302, 2013.

GRECHI J.; CARVALHO M.C.C.; ZANCAN P.; CINELLI L.P.; GOMES À.D. O, et al. Glucuronoxylomannan from *Cryptococcus neoformans* down-regulates the enzyme 6-phosphofructo-1-kinase of macrophages. **J Biol Chem**, v.286, p.14820-14829, 2011.

HANSEN R.A.; GARTLEHNER L.; LOHR K.N.; GAYNES B.N.; CAREY T.S. A eficácia e a segurança dos antidepressivos secondgeneration no tratamento de distbio depressivo major. **Ann Intern Med** 2005, v.143, n. 6, p.415-426, 2005.

KAMBUGU A.; MEYA D.B.; RHEIN J.; O'BRIEN M.; JANOFF E.N.; RONALD A.R.; et al. Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis**, v.46, n.11, p.1694-1701, 2008.

KAPOOR À.; IQBAL M.; PETROPOULOS S.; HO H.L.; GIBB W.; MATTHEWS S.G. Effects of sertraline and fluoxetine on p-glycoprotein at barrier sites: *in vivo* and *in vitro* approaches. **PLoS One**, v.8, n.2, p.e56525, 2013.

KWON-CHUNG K.J.; SORRELL T.C.; DROMER F.; FUNG E.; LEVITZ S.M.; Cryptococcosis: clinical and biological aspects. **Medical mycology**, v.38, n.1, p.205-213, 2000.

LARSEN R.A, BAUER M.; THOMAS A.M.; et al. Amphotericin B and fluconazole, a potent combination therapy for cryptococcal meningitis **Antimicrob Agents Chemother**, v.48, p.985-991, 2004.

LEVITZ S.M.; SPECHT C.A. The molecular basis for the immunogenicity of *Cryptococcus neoformans* mannoproteins. **FEMS Yeast Res**, v. 6, p.513-524, 2006.

LEWIS R.J.; ANGIER M.K.; WILLIAMSON K.S.; JOHNSON R.D. Analysis of sertraline in postmortem fluids and tissues in 11 aviation accident victims. **J Anal Toxicol**, v.37, p.208-216, 2013.

LOGGREN S.M.; ABASSI M.; RHEIN J.; BOULWARE D.R. Recent advances in AIDS-related cryptococcal meningitis treatment with an emphasis on resource limited settings. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v.15, n.4, p. 331-340, 2017.

MAZIARZ E.K.; PERFECT J.R.; Cryptococcosis. **Infect Dis Clin N Am**, v.30, p.179–206, 2016.

MERRY M.; BOULWARE D.R. Cryptococcal meningitis treatment strategies affected by the explosive cost of flucytosine in the United States: A cost-effectiveness analysis. **Clin Infect Dis**, v.62, p.1564-1568, 2016.

MEYA D.B.; MANABE Y.C.; CASTELNUOVO B.; et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cell count < or = 100 cells/microL who start HIV therapy in resource-limited settings. **Clin Infect Dis**, v.51, p.448-455, 2010.

NAYAK R.; XU J. Efeitos das combinações de cloridrato de sertralina e fluconazol em *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. **Micologia**. v.1, n. 2, p. 99-105, 2010.

PARK B.J.; WANNEMUEHLER K.A.; MARSTON B.J.; GOVENDER N.; PAPPAS P.G.; CHILLER T.M. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. **AIDS**, v.23, p.525-530, 2009.

PERFECT J.R.; DISMUKES W.E.; DROMER F.; GOLDMAN D.L.; GRAYBILL J.R.; HAMILL R.J.; et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**, v.50, p.291-322, 2010.

PERFECT J.R.; et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**, v.50, p. 292-322, 2010.

RAJASINGHAM R.; SMITH R.M.; PARK B.J.; et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. **Lancet Infect Dis**. v.17, p.873-881, 2017.

RHEIN J.; MORAWSKI B.M.; HULLSIEK K.H.; NABETA H.W.; KIGGUNDU R.; TUGUME L.; et al. Efficacy of adjunctive sertraline for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: an open-label dose-ranging study. **Lancet Infect Dis**, v.16, n.7, p.809-18, 2016.

SHAJIB M.S.; KHAN W.I. O papel da serotonina e os seus receptores na activação de respostas imunes e na inflamação. **Acta Physiol (Oxf)**, v.213, p. 561-574, 2015.

SMITH K.D.; ACHAN B.; HULLSIEK K.H.; MCDONALD T.R.; OKAGAKI L.H.; ALHADAB A.A.; et al. Increased Antifungal Drug Resistance in Clinical Isolates of *Cryptococcus neoformans* in Uganda. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 59, n.12, p.7197-7204, 2015.

SPETH, SPETH C.; RAMBACH G.; LASS-FLORL C. Platelet immunology in fungal infections. **Thromb Haemost**, v.112, n.4, p.632-639, 2014.

SPITZER M.; et al. Cross-species discovery of syncretic drug combinations that potentiate the antifungal fluconazole. **Mol Syst Biol**, v. 7, p.e4993, 2011.

SSEBAMBULIDDE K.; BANGDIWALA À.S.; KWIZERA R.; KANDOLE T.K.; TUGUME L.; KIGGUNDU R. Symptomatic Cryptococcal Antigenemia Presenting as Early Cryptococcal Meningitis With Negative Cerebral Spinal Fluid Analysis. **Clin Infect Dis**, v.68, n.12, p. 2094-2098, 2019.

SUDAN A.; LIVERMORE J.; HOWARD S.J.; AL-NAKEEB Z.; SHARP A.; GOODWIN J.; et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluconazole for cryptococcal meningoencephalitis: Implications for antifungal therapy and in vitro susceptibility breakpoints. **Antimicrob Agents Chemother**, v.57, p.2793-2800, 2013.

TREVINO-RANGEL R.J.; VILLANUEVA-LOZANO H.; HERNANDEZ-RODRIGUEZ P.; et al. Activity of Sertraline Against *Cryptococcus neoformans*: *In vitro* and in Vivo Assays. **Med Mycol**, v.54, n.3, p.280-286, 2016.

VERINGA À.; VAN DER EKST K.C.M.; DIA J.N.; THWAITES G.E.; ALFFENAAR J.W.C. sertralina para a meningite criptocócica associadas ao HIV. **Lancet Infect Dis**, v.16, p.1111, 2016.

VILLANUEVA-LOZANO H.; TREVINÕ-RANGEL R.J.; GONZÁLEZ G.M.; HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ P.À.; CAMACHO-ORTZ À.; et al. Clinical evaluation of the antifungal effect of sertraline in the treatment of cryptococcal meningitis in HIV patients: a single Mexican center experience. **Infection**, v.46, n.1, p.25-30, 2018.

WEISS J.; DORMANN S.M.G.; MARTIN-FACKLAMM, KERPEN C.J.; KETABIKIYANVASH N.; HAEFELI W.E. Inibição da P-glicoproteína por antidepressivos mais recentes. **J Pharmacol Exp Ther**, v.305, p.197-204, 2003.

WINEK C.L, WAHBA W.W.; WINECK C.L.; et al. Drug and chemical blood-level data 2001. **Forensic Sci Int**, v. 122, n.107, p.e232001, 2001.

ZHAI B.; WU C.; WANG L.; SACHS M.S.; LIN X. The antidepressant sertraline provides a promising therapeutic option for neurotropic cryptococcal infections. **Antimicrob Agents Chemother**, v.56, p. 3758-66, 2012.

A IMUNODEFICIÊNCIA POR HIV ASSOCIADA AO *Mycobacterium tuberculosis* E *Histoplasma* sp.: UM RELATO DE CASO

Larissa Laís de Andrade Silva¹, Adilton Corrêa Gentil Filho¹, Suzana Victoria
Carvalho Nunes¹, Rebeca Rosa Teles de Freitas¹, Tomi Yano Mallmann¹, Thaise
Farias Rodrigues¹, Amanda França Silva Aguiar²

1. Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, Amazonas, Brasil.

2. Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, Amazonas, Brasil.

RESUMO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) interfere na saúde de milhões de indivíduos no mundo, sendo, em 2018, 37,9 milhões de pessoas acometidas. Apesar da implementação da Terapia Antirretroviral (TARV) pelos governos globais, ainda é alta a morbimortalidade pelo vírus e sua doença, AIDS. Em decorrência da má aderência ao tratamento, muitos são os casos de doenças oportunistas nesses indivíduos, sendo as principais: tuberculose, sífilis, candidíase, histoplasmose, hepatites, dentre outras. O presente trabalho consiste em um relato de caso de paciente imunodeficiente com coinfeção por Tuberculose (TB) e Histoplasmose, associado à revisão literária a cerca do referido tema. O Amazonas é o estado de maior coeficiente de incidência de tuberculose do país, sendo a forma extrapulmonar a mais comum em pacientes aidéticos. A Histoplasmose, uma micose endêmica, tem comportamento oportunístico em pacientes imunocomprometidos, sendo a sua forma disseminada a que mais se apresenta nesse grupo de enfermos. Enquanto a tuberculose é uma doença conhecida, a Histoplasmose tende a ser negligenciada e, que, frequentemente, tem sua investigação e diagnósticos equivocados, devido a sua alta semelhança clínica com TB.

Palavras-chave: HIV, Tuberculose e Histoplasmose.

ABSTRACT

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) interferes in the health of millions of individuals worldwide, with 37.9 million people affected in 2018. Despite the implementation of antiretroviral therapy (ART) by global governments, morbidity and mortality from the virus and its disease, AIDS, is still high. Due to poor adherence to treatment, there are many cases of opportunistic diseases in these individuals, the main ones being: tuberculosis, syphilis, candidiasis, histoplasmosis, hepatitis, among others. The present work consists of a case report of an immunodeficient patient with coinfection by Tuberculosis (TB) and

Histoplasmosis, associated with a literary review about the referred topic. Amazonas is the state with the highest tuberculosis incidence rate in the country, and the extrapulmonary form is the most common in AIDS patients. Histoplasmosis, an endemic mycosis, has opportunistic behavior in immunocompromised patients, with its disseminated form being the most common in this group of patients. While tuberculosis is a known disease, Histoplasmosis tends to be neglected and, which often has its research and diagnoses wrong, due to its high clinical similarity to TB.

Keywords: HIV, Tuberculosis and Histoplasmosis.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) ou AIDS, como é conhecida em inglês, teve seu aparecimento mundial no ano de 1981 e, no Brasil, em 1982. É considerada, ainda, uma das doenças de maior comprometimento da saúde pública. (SILVA et al., 2013). Segundo dados da UNAIDS, em 2018, havia 37,9 milhões [32,7 milhões-44,0 milhões] de pessoas vivendo com HIV, sendo 24,5 milhões com acesso a terapia antirretroviral (TARV) – dados referentes até o fim de junho/2019.

Em 2018, cerca de 770 mil pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS em todo o mundo, em comparação com 1,2 milhão em 2010. Havendo uma queda da mortalidade em 33% desde 2010. No que se refere às estatísticas voltadas para o Amazonas, a Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD/AM) traz que, em 2018 tivemos 616 casos de HIV em maiores de 13 anos e 397 de AIDS. Em contrapartida, em 2019, obtiveram-se 60 casos de HIV e 567 de AIDS, ambos em maiores de 13 anos.

Apesar dos esforços governamentais em saúde, a mortalidade pelo HIV continua em prevalência, sendo a quinta causa de morte em adultos e a primeira entre mulheres e jovens. A TARV teve sua implementação no Brasil em 1996, havendo, desde então, aumento da sobrevida desses pacientes e melhora da qualidade de vida. O tratamento permite a estabilização do sistema imunológico, promovendo o aumento na contagem de células LT-CD4+, uma vez o paciente sem TARV ou com baixa adesão, há evolução para AIDS e doenças oportunistas (MARTINS, 2017).

É uma doença que comumente cursa com várias doenças oportunistas como, por exemplo, sífilis, criptosporidíase, tuberculose (TB), candidíase oral, histoplasmoze, coccidioidomicose, infecção pelo citomegalovírus, herpes simples, herpes zoster, aspergilose, hepatite B e C e vírus papilomavírus (HPV).

A histoplasmose é causada pelo *Histoplasma capsulatum*, um fungo termodimórfico. A forma do molde é distribuída em todo o mundo em solos úmidos e enriquecidos contendo excrementos de pássaros ou guano de morcego. É uma doença transmitida pelo ar que pode afetar indivíduos imunocomprometidos e imunocompetentes, com prognósticos contrastados e diferentes estratégias de cuidados e tratamento. Principalmente assintomática e espontaneamente autolimitada, a histoplasmose causa baixa morbimortalidade entre indivíduos imunocompetentes. Entre os pacientes imunocomprometidos, na presença de imunodeficiência celular adquirida ou congênita, a histoplasmose é responsável por uma importante morbimortalidade. Em todas as idades, é principalmente fatal na ausência de tratamento adequado (ADENIS, 2018).

O comprometimento do tubo digestivo por *Histoplasma* sp. não é incomum manifestando-se através da presença de lesões ulceradas em esôfago, estômago, intestino delgado e cólons. A ultrassonografia e a tomografia computadorizada do abdômen podem mostrar a presença de adenomegalias retroperitoneais e mesentéricas e hepatoesplenomegalia, por vezes com lesões focais, em ambos os órgãos, em particular, no baço. A evolução espontânea dessas formas clínicas é para o óbito na quase totalidade dos casos. A forma pulmonar aguda deve ser diferenciada de outras infecções pulmonares atípicas, tais como as pneumonias causadas por *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Legionella*, as pneumonias virais comuns, a síndrome pulmonar por hantavírus (formas graves), entre outras (FERREIRA; BORGES, 2009).

Um estudo realizado no Hospital Saint-Laurent du Maroni (Guiana Francesa) durante dois anos mostrou que 1% dos pacientes admitidos com contagens de CD4 abaixo de 200 tinham Histoplasmose disseminada e 85% dos pacientes admitidos com contagens de CD4 abaixo de 50 e febre isolada tinham Histoplasmose disseminada. A alta prevalência de coinfeções por HIV e *Histoplasma* sp. na América do Sul não é um problema trivial. A escassez de pesquisa publicada sobre esse tema reflete que esse problema está evoluindo sob o radar dos sistemas de saúde e é realmente uma doença negligenciada (NACHER et al., 2013).

De acordo com Queiroz de Leão (2013), *Histoplasma capsulatum* é um dos agentes mais encontrados nas pneumopatias fúngicas. Nos pacientes com AIDS, a histoplasmose disseminada mostra sinais e sintomas comumente vistos em outras doenças que acometem estes indivíduos, tais como tuberculose miliar, leishmaniose visceral, criptococose disseminada, paracoccidiodomicose e linfomas, com extenso envolvimento intra-abdominal (FERREIRA; BORGES, 2009).

É considerada classicamente uma micose endêmica, embora o fungo tenha um comportamento oportunístico em pacientes com depressão da imunidade celular. O quadro clínico pode variar, desde infecções assintomáticas até quadros graves disseminados, que acometem pacientes com AIDS, transplantados ou com neoplasias hematológicas. O diagnóstico baseia-se no encontro do fungo em fluidos orgânicos (escarro, sangue, líquor) ou tecidos (histopatologia), na cultura de materiais biológicos e na sorologia. A histoplasmose representa, hoje uma das micoses sistêmicas mais importantes nas Américas, com ampla distribuição em todas as regiões do Brasil (FERREIRA; BORGES, 2009).

Histoplasmose e tuberculose estão provavelmente entre as doenças definidoras de AIDS mais frequentes na região amazônica e são frequentemente apresentadas como clinicamente semelhantes. Enquanto a tuberculose é uma doença conhecida presente em algoritmos clínicos e em programas específicos de saúde pública, a histoplasmose disseminada é relativamente negligenciada na América do Sul e Central. Recentemente, mostramos que a histoplasmose disseminada, embora tenha algumas semelhanças com a tuberculose, apresentava algumas diferenças marcantes com mais sinais pulmonares e inflamação na tuberculose, enquanto a histoplasmose era mais provável de estar associada à citopenia, anormalidades das enzimas hepáticas ou sintomas da esfera abdominal (NACHER, 2014).

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa que ainda é uma causa significativa de morbimortalidade. Os avanços no entendimento da TB, bem como na tecnologia disponível para o controle desta doença, não foram suficientes para ter um impacto significativo na morbimortalidade relacionada à TB, especialmente nos países em desenvolvimento. No Brasil, apesar de os pacientes terem acesso à quimioterapia eficaz e a métodos diagnósticos e preventivos atualizados, a TB continua sendo um importante problema de saúde pública (BRASIL, 2000).

Em 1981, com o advento da AIDS, foi observado um número crescente de casos notificados de TB em indivíduos co-infectados pelo HIV, em países em desenvolvimento. Estimou-se que, no ano 2000, 11% de todos os adultos com TB também apresentavam co-infecção pelo HIV ou tinham AIDS (FRIEDEN, 2003). Segundo Muniz (2006) o vírus alterou o equilíbrio entre pessoas infectadas pelo HIV e o bacilo de Koch, assim como teve um impacto notável na epidemiologia, na história natural e na evolução clínica da TB.

Segundo o Ministério da Saúde (2012) estima-se que cerca de 14 milhões de pessoas em todo o mundo apresentam coinfeção por HIV e Tuberculose. No Brasil, em 2010, entre os casos novos de TB notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, cerca de 10% apresentavam coinfeção TB/HIV (BRASIL, 2012). Além disso, foram notificados em 2010 aproximadamente 81.000 mil casos de TB, sendo, destes, 10.000 mil casos de TB extrapulmonar (OMS, 2011).

A proporção de contatos examinados dos casos novos de TB pulmonar com confirmação laboratorial no Brasil em 2018 foi igual a 53,6%, sendo 40,8% na região Norte do país. Nesse mesmo ano, os dois estados com maior coeficiente de incidência de TB foram Amazonas (72,9 casos/100 mil hab.) e Rio de Janeiro (66,3 casos/100 mil hab.), cujas capitais também apresentaram os maiores coeficientes, sendo de 102,6 casos/100 mil hab. em Manaus e 89,9 casos/100 mil hab. no Rio de Janeiro (BRASIL, 2019).

A tuberculose se apresenta em vários órgãos do corpo humano, dentre elas o trato gastro intestinal. A TB intestinal primária que é fruto da colonização dos linfonodos mesentéricos durante a fase bacterêmica da TB pulmonar. Estes focos permanecem latentes podendo ser ativados em condições de baixa imunidade. Já a secundária é causada pela ingestão de muco contaminado. Tanto na primária como na secundária, as bactérias se alojam na mucosa e no tecido linfóide das proximidades como nas placas de Peyer e estimulam uma intensa reação inflamatória, que provoca a formação de massa de aspecto tumoral. Três formas da doença intestinal são descritas – ulcerativa, estenosante e hipertrófica (HARRIES et al., 1995).

Os principais sintomas da TB de íleo e ceco são dor abdominal (85%), perda de peso (66%) e diarreia (20%). Tais sintomas podem cursar com disabsorção intestinal, hematoquezia e ou obstrução intestinal aguda ou subaguda. Não é rara a descoberta incidental durante uma laparotomia. Alguns pacientes podem ter o diagnóstico retardado por anos, sendo que 15 a 40% podem se apresentar com abdome agudo (PRAKASH, 1978).

Em suma, nos pacientes coinfectados por HIV/TB a forma extrapulmonar da TB está frequentemente presente, isso se deve à diminuição da resposta imune celular, facilitando a disseminação da TB para outros órgãos. Isso pode ser constatado pela maior frequência da forma pulmonar em indivíduos com CD4+ > 200/mm (ZUMLA, 2000).

2. MATERIAIS E MÉTODO

As informações contidas nesse relato foram obtidas por meio de revisão do prontuário e revisão da literatura.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

3.1.1 Anamnese

Em maio de 2018, paciente D.B.R, masculino, 26 anos, casado, eletricista, natural e procedente de Manaus. Paciente procurou o serviço de saúde na Fundação de Medicina Tropical – AM pela queixa de gastralgia, diarreia e êmese. Desde agosto/2017 apresentou dores abdominais intensas em todos os quadrantes acompanhada de diarreia aquosa com coloração amarelada, odor fétido e com muco, além de êmese pós-prandial. Relatou melhora momentânea dos sintomas à flexão abdominal e ao uso de medicamentos (Dipirona + Escopolamina). Referiu perda ponderal de 20 kg desde início dos sintomas com diurese preservada. Além disso, relatou tosse com expectoração purulenta, febre vespertina, dor torácica e pleurítica, sem outras queixas.

Como comorbidades, relatava intolerância à lactose (SIC), negava hipertensão e diabetes. Diagnóstico de Retrovirose (portador de HIV) há 1 ano com TARV suspensa, Teste Rápido de sífilis reagente (23/08/2017), referia tratamento para pneumopatia há 1 mês.

3.1.2 Exame físico

Bom estado geral, lúcido e orientado em tempo e espaço, levemente hipocorado, desidratado, anictérico, acianótico, afebril ao toque. A ausculta respiratória com murmúrio vesicular fisiológico preservado sem ruídos adventícios (F.R.: 14 irpm), ausculta cardíaca com ritmo cardíaco regular em 2 tempos, sem sopros (F.C.: 76 bpm). Abdome plano com

ruídos hidroaéreos presentes, doloroso a palpação superficial no hipocôndrio, flanco e fossa ilíaca direita, sem visceromegalias e extremidades sem evidências de edema.

3.1.3 Exames subsidiários

Em exames complementares, encontrou-se na Tomografia Computadorizada de abdômen (07/04/2018) o resultado de espessamento parietal do cólon ascendente no ângulo hepático, por processo inflamatório, causando densificação do tecido gorduroso adjacente, sugerindo colite e na Ultrassonografia de abdômen total (15/05/2018) o resultado descrito como abdômen superior ecograficamente normal.

3.1.4 Conduta

A conduta inicial, após avaliação do quadro do paciente foi à internação, dieta oral branda sem lactose e uso de fármacos Sulfametoxazol com Trimetropim 2 ampolas EV e 6/6 horas. Além disso, foram pedidos os exames de parasitológico de fezes, pesquisa de larva em fezes, pesquisa de leucócitos em fezes, coprocultura, cultura (creme leucocitário), pesquisa de rotavírus (fezes), pesquisa de sangue oculto nas fezes e biopsia.

Um dia após avaliação, o paciente foi admitido à enfermaria masculina e solicitado BAAR de urina, fezes e escarro, TORCHS, cultura de creme leucocitário. CV e CD4.

Os resultados dos exames foram avaliados e BAAR na primeira amostra +; BAAR nas fezes (+++); BAAR na urina (não detectado); HBSAg (Soro Não Reagente); VDRL (Soro Não Reagente); Teste rápido para sífilis (Soro Reagente); Citomegalovírus IgG (Soro Reagente) e IgM (Soro Não Reagente); Herpes vírus IgG (Soro Reagente) e IgM (Soro Não Reagente); Toxoplasmose IgG e IgM (Soro Não Reagente); Carga viral (34316 cópias); CD4 (43 células); AntiHCV (Soro Não Reagente). Parasitológico de fezes: Helmintos e Protozoários ausentes; Presença de leveduras. Baseado nos exames foi prescrito COXIP (comprimido contendo em dose fixa combinada rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) 4 comprimidos 1x/dia e tramadol 8/8h.

Décimo dia após a avaliação inicial do paciente foi pedido também a colonoscopia com resultado: preparo parcialmente adequado, com presença de resíduos líquidos esverdeados. Em reto, cólon sigmoide, descendente, transverso e ascendente e ceco com várias lesões/ erosões planas, circunscritas, bordas elevadas, centro recoberto por fibrina e friáveis. Para complementar, resultado da biópsia: CECO – fragmentos irregulares brancacentos de dimensões reduzidas. Micro cortes evidenciam mucosa colonial com

granulomas epitelióides e ulceração. Colite Granulomatosa. BAAR e fungos negativos. SIGMOIDE – mucosa colonial desprovida de epitélio de revestimento. Lâmina própria com denso infiltrado de linfócitos, plasmócitos e granulócitos. Colite crônica ulcerada sem especificidade histológica. BAAR e fungos negativos. RETO – mucosa retal com lâmina própria hemorrágica, denso infiltrado mononuclear e tecido de granulação. Retocolite crônica pelo *Histoplasma* sp.

Como conduta, iniciou-se TARV – Tenofovir + Lamivudina 1 comprimido ao dia e Raltegravir 400mg, 1 comprimido de 12/12 horas. Logo após essas medicações, foi iniciada a Loratadina 10mg, 1x ao dia.

Após um mês de internação o paciente recebeu alta hospitalar com medicações TARV, COXIP, itraconazol e solicitação de acompanhamento ambulatorial. Logo, o paciente HIV positivo foi diagnosticado e tratado para Histoplasmose intestinal + Tuberculose pulmonar e intestinal.

O tratamento para Tuberculose começou no dia 18 de maio de 2018 até dia 15 de março de 2019 com o seguinte esquema no quadro 1:

Quadro 1. Tratamento para Tuberculose.

Fármaco	Duração
Rifampicina 150 mg	18/05/2018 ----- 15/03/2019
Isoniazida 75 mg	18/05/2018 ----- 15/03/2019
Pirazinamida 400mg	18/05/2018 ----- 16/07/2018
Etambutol 275mg	18/05/2018 ----- 16/03/2018

Além das medicações citadas acima fez o uso de TARV: Tenofovir, Lamivudina e Raltegravir 300 + 300 + 800 mg, 2x ao dia, iniciado em 06/06/2018. Entretanto, houve modificações de doses de TARV para 300 + 300 + 50 mg, 1x ao dia, após o final do tratamento de Tuberculose.

4. CONCLUSÃO

O uso da TARV tende a estabilizar o sistema imunológico do paciente e a sua não adesão, compromete o mesmo havendo queda na contagem de LTCD4, favorecendo a AIDS e infecções oportunistas (MARTINS, 2017).

Com o quadro clínico pulmonar sugestivo deste paciente, as chances de ser tuberculose são altas tendo em consideração a epidemiologia local como o Amazonas ser o estado de maior coeficiente de incidência de tuberculose do país (72,9 casos/100 mil hab.) com sua capital com o mesmo título (89,9 casos/100 mil hab.) (BRASIL, 2019).

Mesmo com quadro sugestivo, não podemos descartar outras pneumopatias oportunistas comuns em pacientes com HIV. A histoplasmose pulmonar crônica frequentemente é confundida com a tuberculose pulmonar fibrocavitária e muitas vezes o tratamento com tuberculostáticos é instituído a estes casos de forma empírica; outras micoses, como a paracoccidiodomicose, também devem ser lembradas no diagnóstico diferencial da forma pulmonar crônica (FERREIRA; BORGES, 2009).

O paciente apresentou lesões no trato gastrointestinal por dois agentes diferentes. Como citado, o *Histoplasma* sp. faz manifestações do tubo digestivo por lesões ulceradas como também adenomegalias e visceromegalia e correlacionando com a manifestação clínica do paciente que foi diagnosticado com retocolite por *Histoplasma* sp. O outro agente foi à tuberculose intestinal primária que é fruto da colonização dos linfonodos mesentéricos durante a fase bacterêmica da TB pulmonar permanecem latentes podendo ser ativados em condições de baixa imunidade, quadro clínico é formado por dor abdominal (85%), perda de peso (66%) e diarreia (20%).

A forma extrapulmonar da TB é mais comum em pacientes aidéticos. 50% dos aidéticos tuberculosos têm a forma extrapulmonar, contra 15% dos não aidéticos. Estudo realizado na República do Mali encontrou aidéticos em 74% dos pacientes tuberculosos (HARRIES et al., 1995).

5. REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria das Políticas Públicas. Departamento de Atenção Básica. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. **Plano de controle da tuberculose no Brasil no período de 2001-2005**. Brasília: Ministério da Saúde; 2000.

BRASIL. Secretaria de vigilância em saúde. Ministério da saúde. **Boletim Epidemiológico – Especial Tuberculose, 2012**. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/bolepi_v43_especial_tb_correto.pdf>, acesso em 27/08/2012.

BRASIL. Sistema de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**, Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>>, acessado em 22/19/2019.

DA SILVA, R.A.R.; DUARTE, F.H.S.; NELSON, A.R.C.; HOLANDA, J.R.R. A Epidemia da AIDS no Brasil: Análise do perfil atual. **Revista de Enfermagem**, v.7, n.10, p.6039-6038, 2013.

FERREIRA, M.S.; BORGES A.S.; Histoplasnose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.42, n.2, p.192-198, 2009.

FMT-HVD-AM. **Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado – AMAZONAS**. Disponível em: <<http://www.fmt.am.gov.br/layout2011/default.asp>>, acessado em 26/03/2020.

FRIEDEN, T.R.; STERLING, T.R.; MUNSIFF, S.S.; WATT, C.J.; DYE, C. Tuberculosis. **Lancet**, v.362, n.9387, p.887-899, 2003.

HARRIES, A.D.; MAHER, D.; MVULA, B.; NYANGULU, D. An audit of HIV testing and HIV serostatus in tuberculous patients, Blantyre, Malawi. **Tubercle and Lung Disease**, v.76, n.76, p.413-417, 1995.

MARTINS, M. F. **Prevalência das infecções oportunistas e coinfeções em indivíduos com aids em palmas-tocantins**. (Dissertação) Mestrado em Saúde Coletiva com Concentração em Epidemiologia em Serviços de Saúde com Ênfase em Vigilância em Saúde – Universidade Federal Da Bahia, Salvador, 2017.

MUNIZ J.N.; RUFFINO-NETTO A.; Villa T.C.S.; et al. Epidemiological aspects of human immunodeficiency virus/tuberculosis co-infection in Ribeirão Preto, Brazil from 1998 to 2003. **J Bras Pneumol**, v.32, n.6, p.529-534, 2006.

NACHER, M.; ADENIS, A.; MC DONALD, S.; GOMES, M.S.M., SINGH, S.; LOPES, LIMA, I.; et al. Disseminated Histoplasmosis in HIV-Infected Patients in South America: A Neglected Killer Continues on Its Rampage. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v.7, n.11, p.e2319, 2013.

NACHER, M.; ADENIS, A.; SAMBOURG, E.; HUBER, F.; ABOUD, P.; EPELBOIN, L.; et al. Histoplasmosis or Tuberculosis in HIV-Infected Patients in the Amazon: What Should Be Treated First? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v.8, n.12, p.e3290, 2014.

PRAKASH A. Ulcero-constrictive tuberculosis of the bowel. **International Surgery**, v.63, p.23-29, 1978.

QUEIROZ DE LEÃO, R.N. **Medicina tropical e infectologia na Amazônia**. 1º ed, Belém: Samaúma editorial, 2013.

UNAIDS. **Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS**. Disponível em: <<https://unids.org.br/estatisticas/>>, acessado em 26/03/2020.

World Health Organization. **Global tuberculosis control: WHO report 2011**. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44728/9789241564380_eng.pdf?sequence=1>, acesso em 24/06/2012.

ZUMLA, A.; MALON, P.; HENDERSON, J.; et al. Impact of HIV infections on tuberculosis. **Postgrad Med J**. v.76, n.895, p.259-268, 2000.

ANÁLISE DA INFECÇÃO POR HERPES ZOSTER EM PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA: INTENSIDADE DA DOR E SUA RELAÇÃO COM O ESTADO IMUNOLÓGICO

Alexandre Otilio Pinto Junior¹, Jailton Rocha Misael¹, Luciana Maria Medeiros Pacheco², Cristiane Monteiro da Cruz³, Quiteria Maria Wanderley Rocha⁴

1. Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Faculdade de Medicina, Maceió, Alagoas, Brasil;
2. Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Núcleo de Saúde do Adulto e do Idoso (NUSAI), Hospital Escola Dr Helvio Auto, Maceió, Alagoas, Brasil;
3. Centro de Ensino Superior de Alagoas (CESMAC), Maceió, Alagoas, Brasil;
4. Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Núcleo de Ciências Biológicas (NUCIB), Departamento de Morfologia, Maceió, Alagoas, Brasil.

RESUMO

Introdução: A infecção por *Herpes-zoster* (HZ) ocorre a partir da reativação do Vírus Varicela-Zoster (VVZ). Em pacientes imunocomprometidos a manifestação do HZ se torna mais frequente, como ocorre na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. O objetivo deste estudo foi analisar a incidência e a intensidade da dor causada pelo *Herpes-zoster*, correlacionando-as com o estado imunológico desses pacientes. **Materiais e Métodos:** A amostra contém 509 pacientes que estiveram internados com diagnóstico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida em um hospital referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias de Alagoas, no período de julho de 2017 a julho de 2018. Avaliou-se os prontuários desses pacientes e, naqueles que desenvolveram o HZ, aplicou-se a Escala Numérica de Dor. A análise estatística foi feita por meio de média (\pm desvio padrão), e os grupos foram comparados entre si adotando $p < 0,05$ (*t-student*) para resultados significativos; foi realizada a correlação (*Pearson*) entre o estado imunológico desses pacientes e a manifestação clínica do HZ. Os cálculos foram realizados através do *Software GraphPad Prism 7*[®]. **Resultados e Discussões:** A idade média dos participantes foi de 36 anos (± 11). Verificou-se que a incidência de HZ foi de 9 (1,8%) pacientes, com correlação inversamente proporcional à quantidade de células TCD4+ ($r = -0,76$). A intensidade média da dor foi de 5,6 ($p = 0,57$). **Conclusão:** A incidência de HZ é maior nos pacientes portadores da SIDA, uma vez que sua relação é inversa à quantidade de células TCD4+, ou seja, quanto menor a quantidade dessas células, maior a possibilidade de sua ocorrência.

Palavras-chaves: *Herpes-zoster*, Infecções por HIV e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

ABSTRACT

Introduction: *Herpes-zoster* (HZ) is a reactivation of the Varicella-Zoster Virus (VZV). In immunocompromised patients, the manifestation of HZ becomes more frequent, for example in Acquired Immunodeficiency Syndrome. The objective this study was to analyze the incidence and intensity of pain caused by herpes zoster, correlating them with the immune status of these patients. **Materials and Methods:** The sample have 509 patients admitted with Acquired Immunodeficiency Syndrome at a reference hospital in Infectious and Parasitic Diseases in Alagoas, since July 2017 to July 2018. The medical records were evaluated and, in those who developed the HZ, the Numerical Pain Intensity Scale was applied. Statistical analysis was performed using means (\pm sd), and the groups were compared adopting $p < 0.05$ (t-student) for significant results; a correlation (Pearson) was performed between the immunological status and the clinical manifestation of HZ, using the GraphPad Prism 7® software. **Results and Discussions:** The mean of age was 36 years old (± 11); The incidence of HZ was 9 (1.8%) patients. The correlation between immune status and HZ was inversely proportional ($r = - 0.76$); The mean intensity of pain was 5.6 ($p = 0.57$). **Conclusion:** The incidence of HZ is higher in AIDS patients, since its relationship is inverse to the number of TCD4 + cells, that is, the smaller the number of these cells, the greater the possibility of their occurrence

Keywords: *Herpes-zoster*, HIV infections and Acquired Immunodeficiency Syndrome.

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo *Herpes-zoster* (HZ) ocorre a partir da reativação do Vírus Varicela-Zoster (VVZ), o qual se encontra em latência nos gânglios da raiz dorsal dos nervos periféricos e cranianos. Logo, percebe-se que a infecção primária é a Varicela, já o Zoster se manifestará pela reativação desse vírus diante de um declínio na imunidade do hospedeiro, podendo acontecer em qualquer idade, porém, é mais comum nos idosos devido à perda da imunidade celular (ROZENEK et al., 2017).

Epidemiologicamente, o Zoster apresenta maior predileção por mulheres, apesar de poder ocorrer em ambos os gêneros. Estima-se que sua prevalência seja de 0,4 a 1,6% em jovens com idade em torno de 20 anos, enquanto que aos 80 essa estatística aumenta para 11% (MOTA et al., 2016; ROZENEK et al., 2017).

Em pacientes imunocomprometidos, a manifestação do HZ passa a ser mais frequente, sobretudo, nas idades que não são comuns desenvolvê-la, é o ocorre nos pacientes em uso de corticoterapia prolongada, em portadores de patologias onco-hematológicas e/ou da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (LEVIN et al., 1992; YAWN et al., 2011). Isso ocorre mediante baixa do Sistema Imunológico, o que potencializa a incidência para o

desenvolvimento de HZ, passando a ser 20 a 100 vezes maior, podendo, ainda, evoluir com complicações mais graves, como meningoencefalite, hepatites, pneumonia e neuralgia pós-herpética, sendo essa a complicação mais frequente em adultos velhos (TRANNOY et al., 2000).

Clinicamente, o HZ se caracteriza pelo surgimento de lesões eritemato-papulo-vesiculares, unilaterais, com distribuição no nervo sensorial afetado, sendo os torácicos os mais atingidos, podendo ser acompanhado de dor, prurido, parestesia e/ou sensação de queimação. Além disso, há relatos na literatura de casos de persistência do quadro algico do paciente, variando de meses (20%) até 2 anos (15%) após o exantema, ainda que o paciente tenha recebido o tratamento adequado (LEVIN et al., 1992; TRANNOY et al., 2000; YAWN et al., 2011; MOTA et al., 2016; ROZENEK et al., 2017).

Sendo assim, buscou-se neste estudo relacionar a incidência e a intensidade da dor causada pelo herpes zoster, correlacionando-as com o estado imunológico de pacientes portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, haja vista que esse conhecimento é de suma importância tanto para fins epidemiológicos, quanto para o planejamento de uma conduta adequada no manejo desses pacientes.

2. MATERIAIS E MÉTODO

2.1 PACIENTES, ASPECTOS ÉTICOS E DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de longitudinal prospectivo, observacional, de natureza quantitativa, realizado em um hospital público, terciário, referência em doenças infectocontagiosas de Alagoas. Os pacientes, que foram convidados e aceitaram ser voluntários da pesquisa, realizaram a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foram submetidos à entrevista e tiveram seus prontuários avaliados, de acordo com o protocolo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL (CAAE 68987917.0.0000.5011).

A amostra contém todos os pacientes internados com diagnóstico confirmado em prontuário da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, no período de julho de 2017 a julho de 2018, totalizando 509 pacientes. Eles foram distribuídos em dois grupos: o G1 (n=192),

formado por pacientes do gênero feminino; e o G2 (n=317), composto pelo gênero masculino.

Foram excluídos do estudo os pacientes que não estivessem internados no hospital, incluindo aqueles no pronto atendimento (PA), ou que não constasse em seus prontuários o diagnóstico confirmado da síndrome da imunodeficiência adquirida, também foram excluídos aqueles que possuíam idade inferior a 18 anos.

2.2 INSTRUMENTAÇÃO

Prontuários: por meio dos prontuários dos pacientes, foi possível identificar os que possuíam o diagnóstico de HIV/SIDA, bem como aqueles que desenvolveram o HZ durante o período de internação. Também se utilizou dessa via para coleta de informações pessoais como gênero, idade e contagem de células T CD4+. Após a identificação desses pacientes, procedeu-se com a avaliação clínica.

Escala Numérica de Dor (END): utilizada para mensurar a intensidade da dor causada pelo HZ nesses pacientes. Trata-se de uma escala que varia de 0 a 10, em que o 0 significa “ausência de dor” e 10 a “pior dor que o paciente já sentira”, dessa forma, questionou-se o quanto de dor ele sentia no momento da aplicação, quando comparada a pior da vida.

Contagem de Células T CD4+: para relacionar a infecção pelo Zoster e o estado imunológico dos pacientes, analisando os exames registrados em seus prontuários. Foram considerados imunodeprimidos aqueles pacientes que apresentaram contagem inferior a 500 células/microlitro. Os resultados foram agrupados em dois grupos, os que possuíam contagem de células T CD4+ entre 200 e 499 células/microlitro; e aqueles com valor abaixo de 200 células/microlitro.

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi feita de forma descritiva, por meio de média (\pm desvio padrão). Os grupos foram comparados entre si através do teste de *T-Student*, adotando-se $p < 0,05$ para diferenças significativas; também foi estabelecida a correlação de *Pearson* para relacionar o estado imunológico com o surgimento do HZ nesses pacientes. Os cálculos foram realizados através do programa estatístico *Software GraphPad Prism 7*[®].

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 RESULTADOS

Dos 509 pacientes avaliados, a média de idade foi de 36 anos (± 11), sendo semelhante nos dois grupos: 35 anos (± 12) para o G1, e 36 (± 10) para o G2. A prevalência de Herpes Zoster foi de 1,8% para o total da amostra, ocorrendo 4 casos dentre as pacientes do gênero feminino (2,1%); e 5 casos entre os homens (1,6%). Já na verificação do estado imunológico desses pacientes, observou-se que nos dois grupos a maioria se encontrava no intervalo entre 0 e 250 células TCD4+, sendo (72% do G1 e 80% do G2). A caracterização da amostra se encontra representada na tabela 1.

Tabela 1. Caracterização da Amostra (Valores equivalem ao número de indivíduos).

	G1 (n=192)	G2 (n=317)	Total
Idade*	35 (± 12)	36 (± 10)	36 (± 11)
Zoster	4 (2,1%)	5 (1,6%)	9 (1,8%)
CD4+			
0-250	138 (72%)	254 (80%)	392 (77%)
251-500	42 (22%)	25 (8%)	67 (13%)
>500	12 (6%)	38 (12%)	50 (10%)

(*) Valor equivalente à média simples; G1 – grupo com pacientes do gênero feminino; G2 – grupo com pacientes do gênero masculino; CD4+ – intervalo que se encontra a quantidade de células TCD4+ dos pacientes portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

Ao relacionar o aparecimento do Herpes Zoster com o estado imunológico dos pacientes (tabela 2), encontrou-se 07 pacientes (78%) que se enquadravam no intervalo de 0 a 250 células TCD4+, enquanto que apenas 02 (22%) pertenciam aos outros dois intervalos, sendo 01 paciente (11%) para cada subgrupo de 251 a 500 e acima de 500 células, respectivamente. De modo similar, pôde-se observar que entre aqueles que não desenvolveram o HZ, a maioria também pertencia ao grupo que possuía menor quantidade de células TCD4+ (76%).

Por fim, ao mensurar a dor causada pelo Herpes Zoster nesses pacientes (tabela 3), obteve-se uma intensidade média total de 5,6 ($\pm 4,4$), sendo 6,5 ($\pm 3,5$) e 5 (± 5) para o G1 e G2, respectivamente ($p = 0,57$).

Tabela 2. Relação da Infecção pelo Herpes Zoster com o Estado Imunológico do Paciente (Valores equivalem ao número de indivíduos).

		Zoster (n=9)	Não Zoster (n=500)	Total (n=509)
CD4+	0-250	7 (78%)	380 (76%)	387 (76%)
	251-500	1 (11%)	75 (15%)	76 (15%)
	>500	1 (11%)	45 (9%)	46 (9%)
r		-0,76	--	--

CD4+ – intervalo que se encontra a quantidade de células TCD4+ dos pacientes portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA); r – correlação de Pearson.

Tabela 3. Intensidade da Dor (Valores expressos em média [\pm desvio padrão]).

	G1 (n=4)	G2 (n=5)	Total (n=9)	p
END	6,5 (\pm 3,5)	5 (\pm 5)	5,6 (\pm 4,4)	0,57*

(*) Diferença significativa; G1 – grupo com pacientes do SUS; G2 – grupo com pacientes da rede privada; FIQ – Questionário de Impacto da Fibromialgia; END – Escala Numérica de Dor. *valor não significativo.

3.2 DISCUSSÃO

3.2.1 Perfil da amostra

A literatura aponta uma incidência de Herpes Zoster em torno de 0,15 a 0,4% a cada 1.000 pessoas/ano, sendo esses valores aumentados significativamente nos pacientes imunodeprimidos (MALVEIRO et al., 2015; CARRUSCA et al., 2016; MOTA et al., 2016; ROZENEK et al., 2017). Neste estudo, encontrou-se uma incidência de 1,8% do total da amostra, não sendo possível afirmar em qual gênero houve maior ocorrência, pois apesar dos estudos mais atuais apontarem maior prevalência no sexo feminino, o achado deste trabalho não foi significativo, devido a discrepância da amostra, a qual continha maior quantidade de pacientes do gênero masculino (ROZENEK et al., 2017).

Santos et al. (2016), verificaram que o Herpes Zoster foi a principal comorbidade em pacientes imunodeprimidos após receberem transplante de células-tronco hematopoiéticas, ocorrendo em 6,1% deles (SANTOS et al., 2016). No entanto, Schuchter et al. (1989), há aproximadamente 30 anos, já haviam verificado que doenças que comprometem a imunidade do hospedeiro predispõem o surgimento do HZ (SCHUCHTER et al., 1989).

Como os pacientes com SIDA também possuem o sistema imunológico comprometido, de forma similar o HZ ganha maior incidência, conforme observado neste estudo.

No que se refere à ocorrência do HIV, Gonzalez et al. (2013) verificaram maior prevalência de soropositivos no gênero masculino (58,13%), com idade média de 30 anos, estando os dois grupos predominantemente no intervalo de idade de 25 a 34 anos (GONZALEZ et al., 2013). Kikkeri et al. (2011), também encontraram que a maioria dos pacientes soropositivos que desenvolveram Herpes Zoster estava na faixa etária entre 21 e 40 anos de idade (KIKKERI et al., 2011). No presente estudo, os achados coincidiram com a literatura, haja vista que a idade média foi de 36 (± 11) anos, sendo 35 (± 12) para as mulheres e 36 (± 10) para os homens; enquanto que também houve maior incidência de internamentos resultantes da Síndrome da Imunodeficiência Humana no gênero masculino com 62% do total da amostra.

3.2.2 Relação HZ com o estado imunológico

Gonzalez et al. (2013) e Soto et al. (2004), perceberam uma maior incidência no surgimento de herpes zoster e de outras complicações nos pacientes que possuíam menor quantidade de células TCD4+, apresentando uma resposta desfavorável aos tratamentos (SOTO, 2004; GONZALEZ et al., 2013). Tal achado é compatível com o que se verificou neste estudo, uma vez que ao relacionar o aparecimento de HZ com o estado imunológico dos pacientes, através da correlação de *Pearson*, obteve-se um valor negativo ($r = - 0,76$), ou seja, existe uma relação inversa forte de que quanto menor for a quantidade de células TCD4+ desses indivíduos imunodeprimidos, maior a possibilidade da reativação do vírus da Varicela Zoster e, assim, a manifestação do HZ.

Azevedo et al. (2012), também identificaram que o herpes zoster se manifestou em 4,7% dos pacientes com uma contagem de CD4+ entre 200 e 499 células, enquanto que a prevalência dentre aqueles com contagem inferior a 200 células foi de 9,7% (AZEVEDO et al., 2012). Já Batista et al. (2017), encontraram o surgimento de diferentes comorbidades em pacientes com a razão CD4+/CD8+ menor que 1, ocorrendo o HZ em 12,1% desses casos (BATISTA et al., 2017).

3.2.3 Intensidade da dor

Em relação a intensidade da dor, evidenciou-se uma média de 5,6 ($\pm 4,4$), sendo maior no gênero feminino 6,5 ($\pm 3,5$) que no masculino 5 (± 5), contudo, não houve

significância na comparação entre os grupos para esse achado ($p = 0,57$). Por outro lado, é possível notar que a dor é uma condição bastante presente e limitante no quadro clínico desses pacientes, sendo este achado de grande valia, posto que a dor é um sintoma inicial, na maioria dos casos, e de intensidade moderada (GONZALEZ et al., 2013). Além disso, há relatos na literatura de casos de persistência do quadro algico do paciente, variando de meses (20%) até 2 anos (15%) após o exantema, ainda que o paciente tenha recebido o tratamento adequado, o que afeta diretamente a qualidade de vida desses pacientes (TRANNOY et al., 2000; ROZENEK et al., 2017).

4. CONCLUSÃO

Diante disso, pode-se concluir que a incidência de herpes zoster é maior nos pacientes portadores da SIDA, uma vez que sua relação é inversa à quantidade de células TCD4+ do indivíduo, ou seja, quanto menor a quantidade dessas células, maior a possibilidade de ocorrer o Herpes Zoster. Além disso, a dor é uma condição bastante frequente e de intensidade moderada, o que requer maior atenção no manejo do quadro algico desses pacientes.

5. REFERÊNCIAS

- AZEVEDO, M.J.; et al. Polirradiculite por Herpes Zoster uma Involgar Causa de Monoparesia. **Rev Port Ortop Traum**, v.20, n.1, p.87-92, 2012.
- BATISTA, K.Z.S.; et al. Influence of Comorbidities on CD4+/CD8+ Proportion in HIV-Positive Patients in Blumenau, State of Santa Catarina: A Retrospective Study. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 50, n. 5, p. 666-69, 2017.
- CARRUSCA, C.; et al. Herpes Zoster Como Primeira Manifestação de Infecção por Vírus Varicela-Zoster numa Criança Saudável. **Nascer e Crescer**, v. 25, n. 1, p. 38-41, 2016.
- GONZALEZ, A.H.; et al. Virus de la Inmunodeficiencia Humana-Sida Em Pacientes Diagnosticados con Herpes Zoster en Gabón, África. **Rev Cub Med Trop**, v.61, n.1, p.36-45, 2013.
- KIKKERI, N.N.; et al. A Study of HIV Seropositivity with Various Clinical Manifestation of Herpes Zoster Among Patients From Karnataka, India. **Dermatology Online J India**, v.17, n.12, p.e3, 2011.

LEVIN, M.; et al. Immune Response of Elderly Individuals to a Live Attenuated Varicella Vaccine. **J Infect Dis**, v.166, p.253-259, 1992.

MALVEIRO, D.; et al. Herpes Zoster num Lactente de Três Meses de Idade. **Nascer e Crescer**, v.25, n.4, p.179-182, 2015.

MOTA, A.M.; et al. Varicella Zoster Virus Related Deaths and Hospitalizations Before the Introduction of Universal Vaccination with the Tetraviral Vaccine. **J Pediatr**, v.92, n.4, p.361-366, 2016.

ROZENEK, M.; et al. Herpes Zoster en Adultos Mayores en un Hospital Privado de la Ciudad de Buenos Aires. **Medicina**, v.77, p.24-30, 2017.

SANTOS, B.S.; et al. Herpes Zoster After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v.38, n.4, p.298-301, 2016.

SCHUCHTER, L.M.; et al. Herpes Zoster Infection After Autologous Bone Marrow Transplantation. **Blood**, v.74, n.4, p.1424-1427, 1989.

SOTO, L.E. Mecanismos Patogénicos de la Infección por VIH. **Rev Invest Clin**, v.56, n.2, p.143-152, 2004.

TRANNOY, E.; et al. Vaccination in Immunocompetent Elderly Subjects with a Live Attenuated Oka Strain of Varicella Zoster Virus: A Randomized Controlled Dose Response Trial. **Vaccine**, v.18, p.1700-1706, 2000.

YAWN, B.; et al. Herpes Zoster Recurrences More Frequent than Previously Reported. **Mayo Clin Proc**, v. 86, p.88-93, 2011.

HANTAVIROSE NO BRASIL: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DE UMA DOENÇA EMERGENTE GRAVE

Vitor Laerte Pinto Junior¹, Stefan Vilges de Oliveira², Vitorino Modesto dos Santos³

1. Fundação Oswaldo Cruz. Brasília-DF, Brasil;

2. Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina Universidade Federal de Uberlândia-MG, Brasil;

3. Hospital das Forças Armadas e Universidade Católica de Brasília – DF, Brasil.

RESUMO

A hantavirose humana é causada por vírus pertencente ao gênero *Hantavírus* da família Bunyaviridae. Trata-se de uma zoonose emergente transmitida por meio da inalação de aerossóis originados do ressecamento de excretas de roedores silvestres infectados por hantavírus. A forma clínica predominante no Brasil é a Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus (SCPH) que se manifesta clinicamente por grave acometimento pulmonar que leva a insuficiência respiratória e choque cardiogênico, com letalidade que pode atingir 50% dos casos. A presunção de caso suspeito deve considerar aspectos clínicos e epidemiológicos e o diagnóstico laboratorial confirmatório é estabelecido por meio de testes de detecção de anticorpos e técnicas de biologia molecular. O tratamento é realizado com suporte clínico e a prevenção consiste em ações de manejo e controle de roedores silvestres no domicílio e peridomicílio.

Palavras-chave: Hantavírus, Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus e Zoonose.

ABSTRACT

Human hantavirus infection is caused by a virus belonging to the genus *Hantavirus* of the family Bunyaviridae. It is an emerging zoonosis transmitted through the inhalation of aerosols that originated from the dryness of excreta from wild rodents infected by hantavirus. The predominant clinical form in Brazil is Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome (SCPH), which is clinically manifested by severe pulmonary involvement that leads to respiratory failure and cardiogenic shock, with the lethality that can reach 50% of cases. The presumption of a suspected case must consider clinical and epidemiological aspects, and the confirmatory laboratory diagnosis is established employing antibody detection tests and molecular biology techniques. Treatment is carried out with clinical support and prevention consists of management actions (reduction of survival factors?) and control (physical elimination?) of wild rodents at home and around the home.

Keywords: Hantavirus, Cardiopulmonary Syndrome by Hantavirus and Zoonosis.

1. INTRODUÇÃO

As hantavirose são doenças sistêmicas febris transmitidas por roedores silvestres, cujo agente etiológico é o *Hantavirus*. Existem duas apresentações clínicas da enfermidade: a Febre Hemorrágica com Síndrome Renal (FHSR) e a Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus (SCPH), sendo esta última a forma que ocorre no Brasil e predominantemente nas Américas. A SCPH apresenta alta letalidade e inicia-se com um quadro bastante inespecífico, semelhante à gripe e também podendo ocorrer sintomas digestivos (JONSSON; FIGUEIREDO; VAPALAHTI, 2010; KRUGER et al., 2015; MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015). Após aproximadamente três dias surge o quadro respiratório, com tosse seca que se torna produtiva e dispneia progressiva evoluindo para insuficiência respiratória e choque cardiogênico. O diagnóstico é feito por teste sorológico utilizando-se a técnica de ELISA, que identifica anticorpos específicos IgM e IgG (MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015).

O tratamento é sintomático e inclui: suporte ventilatório, correção da acidose metabólica e, em casos de hipotensão e choque, reposição volêmica e administração de drogas vasoativas (OLIVEIRA et al., 2014).

A hantavirose é doença zoonótica transmitida ao homem por meio da inalação do agente infectante presente em excretas de roedores silvestres infectados, que atuam como reservatórios, amplamente distribuídos no Mundo (DE OLIVEIRA et al., 2015). Tem sido demonstrado recentemente que outros mamíferos, como morcegos, podem também atuar no ciclo enzoótico como reservatórios da doença sem evidência da sua participação no ciclo de transmissão aos seres humanos (SABINO-SANTOS et al., 2015). A SCPH é doença emergente no Brasil, mas já representa importante problema de saúde pública (SILVA et al., 1997).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. EPIDEMIOLOGIA/HISTÓRICO

A ocorrência de mais de 3.000 casos de um novo quadro febril agudo hemorrágico em soldados americanos que lutaram na Guerra da Coréia na década de 50 representou o primeiro relato sobre esta zoonose no mundo. Inicialmente a doença foi denominada como

Febre da Coreia, e 25 anos depois, quando foi identificado o agente etiológico, passou a ser denominada como Febre Hemorrágica com Síndrome Renal e o vírus designado como Hantaan em referência ao rio Han, já que próximo à fronteira entre as duas Coreias foi onde ocorreram os primeiros casos de infecções com este agente (HANTAVIRUS DISEASE, 1990).

Os primeiros casos da doença no Continente Americano foram diagnosticados em 1993, em um surto na região do “Four Corners” nos Estados Unidos. Muitos casos fatais ocorreram em uma população indígena, o que levantou a suspeita de uma nova doença. A investigação identificou um hantavirus transmitido por roedores silvestres como o agente etiológico (KHAN; KSIIZEK; PETERS, 1996). Desde então a doença foi detectado em todo os EUA com dez sorotipos envolvidos, cada um deles transmitido por uma determinada espécie de roedor (MILLS; CHILDS, 1998).

Atualmente, a hantavirose distribui-se globalmente incluindo a Europa, a Ásia, África e Américas. Na América do Sul, os países mais afetados são Brasil, Argentina, Chile e Paraguai (KRUGER et al., 2015).

2.2. ETIOLOGIA

O agente causador da hantavirose pertence ao gênero *Hantavirus*, é um vírus esférico e envelopado de RNA de fita simples, pertencente à família *Bunyaviridae* (HART; BENNETT, 1999). Quatro membros desse gênero causam FHSR e cerca de duas dezenas causam SCPH. Cada um deles infecta uma espécie de roedore a sua nomenclatura, em geral, deriva da região onde foi identificado pela primeira vez (GUTERRES et al., 2018).

O hantavírus é transmitido ao homem por pequenos roedores, principalmente silvestres, de diversos gêneros e espécies, que abrigam o vírus sem, no entanto, apresentarem a doença. No continente americano os principais reservatórios são os roedores silvestres da ordem *Rodentia*, família *Muridae* e subfamília *Sigmodontinae*. Já nos continentes asiático e europeu, os principais roedores envolvidos pertencem às subfamílias *Murinae* e *Arvicolinae*, particularmente aos gêneros *Apodemus* e *Clethrionomys* (SUZUKI et al., 2004; MILHOLLAND et al., 2018).

Os roedores eliminam o vírus na urina, nas fezes e na saliva e a transmissão ocorre por inalação de aerossóis contendo partículas virais, formados por ressecamento dessas secreções. Outras formas de transmissão mais raras são: mordedura, ingestão de alimentos contaminados com secreções desses animais e contato com excretas contendo

o vírus com sua posterior penetração em mucosas. Também foi evidenciada infecção por transmissão interpessoal em grupo familiar no Chile e na Argentina causado pelo serotipo Andes (FERRES et al., 2007).

O primeiro registro da ocorrência de SCPH no Brasil se deu no ano de 1993, na região de Juquitiba-SP, quando três irmãos previamente saudáveis, moradores da zona rural, apresentaram febre e acometimento respiratório. Posteriormente, a doença passou a ser detectada em diversos estados brasileiros. Dados epidemiológicos da hantavirose no Brasil mostram que o número de casos notificados vem aumentando a cada ano, assim como o número de variantes virais descobertas. Até dezembro de 2014 foram confirmados mais de 1.600 casos no país (PINTO; DE SOUSA; DE LEMOS, 2014).

Até o momento, foi possível identificar dez variantes de *Hantavirus* circulantes no Brasil. Nove destas, associadas a investigações de casos da SCPH: Castelo dos Sonhos, Rio Mamoré, Laguna Negra, Araraquara, Anajatuba, Rio Mearim, Juquitiba/Araucária e Jaborá. Estudo realizado durante surto de SCPH em 2004 propôs uma nova variante do vírus denominada Paranoá, detectada em um indivíduo que residia no Distrito Federal (MELO-SILVA et al., 2009). Seoul vírus, uma variante cosmopolita, associada à FHSR é detectada no Brasil em roedores e existe evidência sorológica humana da sua presença (IVERSSON et al., 1994; GUTERRESE et al., 2015).

A aquisição por hantavirose no Brasil está relacionada quase exclusivamente com atividade rural. Nos períodos de colheita, quando os silos das fazendas e outros locais de estocagem de alimentos encontram-se abastecidos, há atração de roedores que se alimentam dos grãos armazenados. Todavia, qualquer ambiente que favoreça a concentração dos roedores reservatórios, como casas abandonadas ou fechadas por longo período, sótãos ou porões onde se guardam alimentos e casas próximas às zonas de mata podem oferecer risco. Locais fechados e privados de iluminação natural favorecem a concentração de materiais contaminados e aumentam a possibilidade de aquisição da doença (BRASIL, 2003).

A infecção humana usualmente ocorre pela inalação de aerossóis originados do ressecamento de excretas de roedores infectados. As atividades que geram aerossóis como a limpeza, demolição remoção de grãos armazenados em silos e paióis constituem importantes fatores de risco (DE OLIVEIRA et al., 2015).

Relatos de casos revelam que a doença acomete principalmente adultos jovens do sexo masculino e com média etária de 30 anos (FONSECA; OLIVEIRA; DUARTE, 2018). A aquisição da doença também se relaciona com a atividade laboral, sendo mais

acometidos veterinários, agricultores, agrônomos e outras profissões relacionadas à atividade agropastoril (OLIVEIRA et al., 2014).

Outra tendência observada na hantavirose é sua ocorrência em áreas próximas a centros urbanos, principalmente quando há expansão imobiliária para regiões antes utilizadas para agricultura, condição que cria ambiente propício para o contato com roedores portadores do hantavírus (DOS SANTOS; DE OLIVEIRA; STEINKE, 2016). A substituição da vegetação natural por plantas de interesse comercial no ambiente pode fornecer aos roedores uma nova fonte de alimentação e abrigo, atraindo-os para as proximidades do próprio homem e, dada sua biologia, aumentando em demasia a sua densidade populacional. Essas alterações ecológicas têm grande impacto no “transbordamento” do vírus para áreas com a presença de populações humanas (DE OLIVEIRA; GURGEL-GONÇALVES, 2013; DOS SANTOS et al., 2016). Além disso, muitas construções apresentam péssimas condições de manutenção e de conservação, permitindo a entrada esporádica de roedores silvestres, que são atraídos por alimentos armazenados ou que entram acidentalmente (Figura 1) (DE OLIVEIRA; GURGEL-GONÇALVES, 2013).

Outras situações de risco para infecção por hantavírus já documentadas descrevem casos da doença associados a fenômenos de “ratadas” que se caracteriza por aumento exacerbado no número de roedores de uma determinada área, gerando uma superpopulação. Isso ocorre devido a um fenômeno ambiental, causado por maior oferta de sementes produzidas durante a floração e frutificação cíclica (a cada dez, vinte ou mais anos) de determinadas espécies de bambus nativos da Mata Atlântica, conhecidos popularmente como taquaras (DE OLIVEIRA et al., 2014). Após um período médio de quatro meses de floração da taquara, ocorre a secagem e queda dos taquarais, bem como a queda das sementes, conhecidas como “arroz da taquara”, disponibilizando no ambiente uma abundante oferta de alimentos. Ao final do ciclo das taquaras, após o término da oferta das sementes, os roedores silvestres, já em superpopulação, lançam-se em busca de outras fontes de alimentação, destruindo plantações de qualquer natureza e buscando locais onde são depositados alimentos, principalmente grãos. Há, assim, o ingresso dos roedores nos locais de armazenamento ou em domicílios, tendo como possível consequência a transmissão de hantavírus para o ser humano (DE OLIVEIRA et al., 2014).

Semelhantemente, a colheita, mecanizada ou não, de sementes de capim braquiária (*Brachiaria decumbens*) merece uma especial atenção na epidemiologia do hantavírus no Brasil. Casos de SCPH foram registrados nos estados de São Paulo, Minas Gerais e Goiás,

em pacientes com essa ocupação, caracterizando esta atividade profissional como de grande risco (DE OLIVEIRA; GURGEL-GONÇALVES, 2013). O roedor *Necromys lasiurus*, reservatório do hantavírus Araraquara, tem como seu ecossistema o cerrado (DE OLIVEIRA et al., 2013). É especialmente adaptado a viver no interior do pasto de braquiária, alimentando-se das sementes e extraindo água de suas raízes, o que permite a manutenção de população com densidades altíssimas. Além disso, muitas vezes a braquiária está associada a outras culturas como o milho ou cana-de-açúcar, ou então mantida próxima aos ambientes naturais. Nesses casos, tais associações favorecem a população de roedores silvestres (MUYLEAERT et al., 2019).



Figura 1. Locais prováveis de infecção e principais situações de risco para a infecção por hantavírus no Brasil.

A – Proximidade de domicílio com as áreas de plantio. B – Galpões com armazenamento de grãos. C – Domicílios em situações precárias. D - Galpões com armazenamento de maquinários de plantio e sementes.

Outras atividades de risco como desmatamento representam um limitado risco de exposição, tais como: ecoturismo ou esporte em ambiente em silvestre ou rural, caça e a pesca. Mesmo sendo atividades ao ar livre, favorecem o contato de pessoas a ambientes com a presença dos roedores reservatórios. Portanto, quando o paciente relata sintomas compatíveis com a doença elas devem ser alvo de investigação epidemiológica pelo profissional de saúde (DE OLIVEIRA; GURGEL-GONÇALVES, 2013).

2.3. QUADRO CLÍNICO

A FHSR ocorre na Ásia e na Europa e tem evolução benigna, enquanto SCPH apresenta elevada taxa de letalidade e ocorre nas Américas. Ambas são enfermidades sistêmicas febris que podem acometer diversos órgãos. O rim é o principal órgão envolvido na FHSR; já na SCPH são os pulmões e o coração (DE OLIVEIRA; FACCINI-MARTINÉZ, 2018).

A SCPH é a forma mais grave da hantavirose e caracteriza-se clinicamente por acometimento pulmonar que leva à insuficiência respiratória e choque cardiogênico, com letalidade que pode atingir 50% dos casos. O período de incubação varia de 3 a 60 dias, com mediana de 14 dias. Clinicamente a evolução da doença é dividida em quatro fases: prodrômica, cardiopulmonar, diurética, e de convalescença (BRASIL, 2003).

A fase prodrômica inicia-se como um quadro influenza-símile, caracterizado por sinais e sintomas inespecíficos, como, febre, calafrios, mialgia, astenia, náuseas e cefaleia. Geralmente os pacientes não apresentam coriza, tosse ou outros sintomas pulmonares. Outros sinais e sintomas menos frequentes são: vômitos, dor abdominal, dor torácica, sudorese e vertigem (Figura 2) (MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015).

Após aproximadamente três dias, inicia-se a fase cardiopulmonar, caracterizada pela crescente infiltração de líquidos e proteínas no tecido intersticial e nos alvéolos pulmonares. Surge tosse seca, que progride para produtiva, com expectoração muco-sanguinolenta. Concomitantemente, a dispneia é sintoma proeminente, de caráter progressivo, podendo evoluir para insuficiência respiratória em menos de 24 horas. A internação hospitalar é mandatória assim como a assistência ventilatória.

Fenômenos hemorrágicos podem ocorrer, mas são pouco relatados. Também se observam estertores pulmonares em decorrência do edema pulmonar, taquicardia e hipotensão arterial, que podem evoluir para o choque em geral associado à depressão miocárdica observada pela diminuição do débito cardíaco e aumento da resistência

vascular sistêmica. Esse quadro difere do choque séptico, que cursa com aumento de débito cardíaco e redução da resistência vascular (PETERS; KHAN, 2002), e se não assistido adequadamente em unidade de terapia intensiva, pode evoluir para óbito em uma mediana de 5 dias (MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015). No entanto, algumas infecções por hantavírus também podem ser assintomáticas e ou com sintomas muito brandos, o que dificulta a identificação da doença.

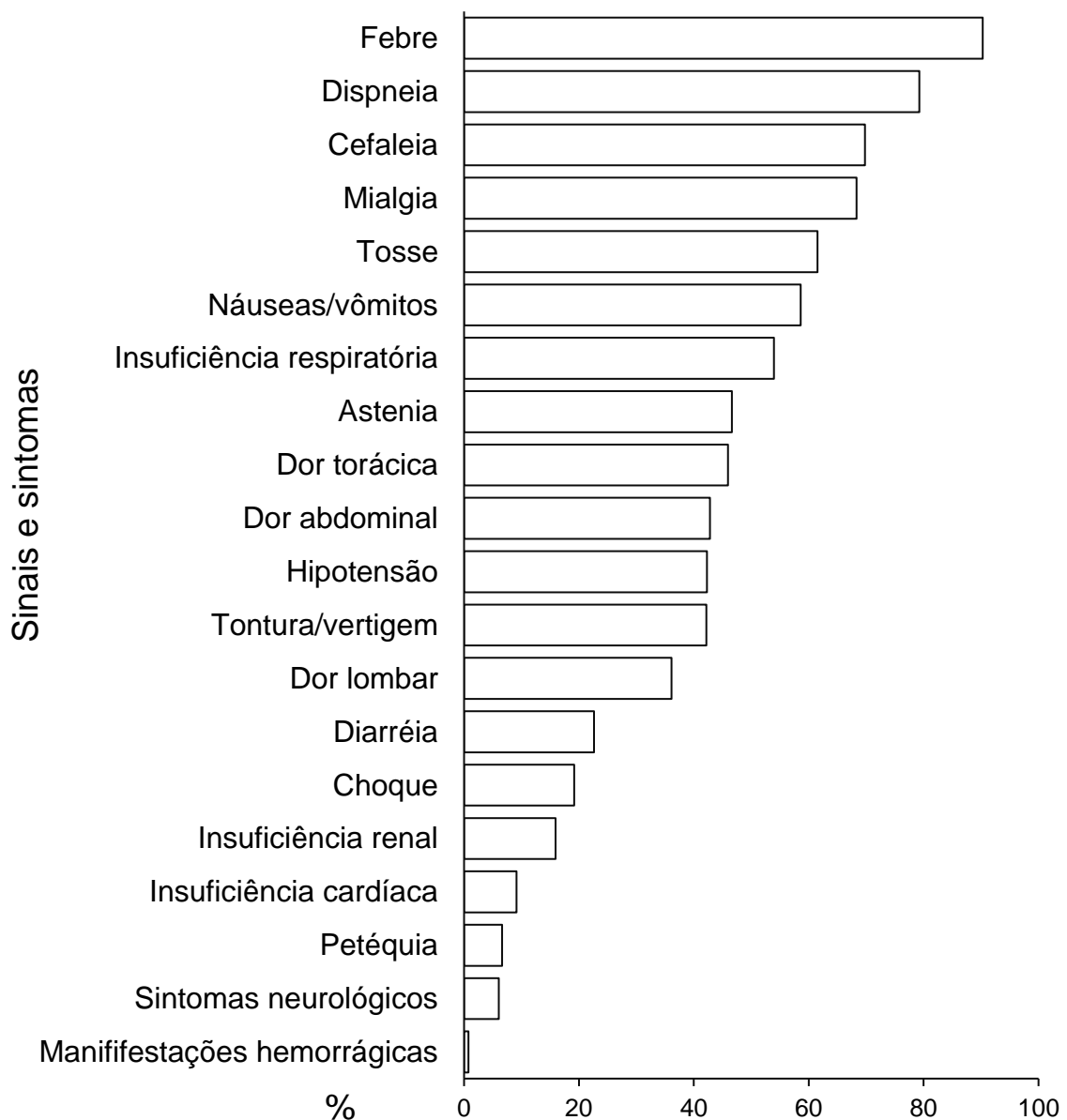


Figura 2. Principais sinais e sintomas relatados nos casos da Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus no Brasil.

Algumas séries de casos publicadas no Brasil descrevem as manifestações clínicas de hantavirose em pacientes diagnosticados em municípios do interior do estado de Minas Gerais e São Paulo, na Região Sudeste, e no Distrito Federal, na Região Centro-Oeste. A tabela 1 mostra a distribuição de frequência dos sinais e sintomas observados nesses estudos realizados entre 2000 e 2016.

Tabela 1. Distribuição da frequência dos sinais e sintomas de hantavirose na forma de relatos ou séries de casos na literatura brasileira entre os anos 2000 e 2016.

Sinais / Sintomas	Ferreira et al. (2000) % (n=3)	Figueiredo et al. (2001) % (n=8)	Silva-Vergara et al. (2002) % (n=8)	Limongi et al. (2007) % (n=23)	Campos et al. (2009) % (43)*	Dusi et al. (2016) % (n=126)
Febre	100,0 (3)	100,0(8)	100,0(8)	100,0 (23)	81,0(35)	94,2 (118)
Dispneia	66,7 (2)	100,0(8)	100,0(8)	100,0 (23)	34,0(15)	87,5 (110)
Mialgia	100,0(3)	37,5(3)	100,0(8)	78,0 (18)	18,0(8)	85,8 (108)
Tosse	100,0(3)	50,0(4)	87,5(7)	74,0 (17)	44,0(19)	72 (91)
Hipotensão	-	75,0(6)	87,5(7)	65,0 (15)	2,0 (1)	-
Cefaleia	33,3(1)	62,5(5)	62,5(5)	65,0 (15)	34,0 (15)	75 (94)
Taquicardia	33,3(1)	87,5(7)	-	65,0 (15)	-	-
Náuseas / vômitos	33,3(1)	62,5(5)	-	61,0 (14)	25,0 (11)	67 (84)
Dor torácica	-	-	-	52,0 (12)	-	-
Dor abdominal	-	-	-	48,0 (11)	-	-
Calafrios	-	-	-	26,0 (6)	-	-
Sudorese	-	-	-	22,0 (5)	-	-
Oligúria	-	-	-	22,0 (5)	-	-
Diarreia	33,3(1)	37,5(3)	-	17,0 (4)	14,0 (6)	-
Hemorragia	-	37,5(3)	-	4,0 (1)	9,0 (4)	25,8 (33)
Estertoração pulmonar	66,7(2)	75,0(6)	-	-	-	-

* Os sinais e sintomas descritos por esses autores referem-se ao período prodrômico da doença.

Na fase diurética ocorre recuperação hemodinâmica e acentuada poliúria, que pode persistir na fase seguinte, mas com menor intensidade. A fase de convalescença, em geral, pode durar por várias semanas, em especial quando os pacientes necessitam de assistência ventilatória mecânica. Esse fato pode se relacionar à miopatia associada à ventilação mecânica, deficiência nutricional e infecções nosocomiais (FERREIRA, 2003; MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015). Deve-se ressaltar que o diagnóstico tardio pode propiciar a ocorrência de sequelas importantes, como fadiga crônica e restrição da função pulmonar, que afetam a qualidade de vida.

O óbito pode ocorrer em pouco tempo após o início da falência respiratória e está relacionado à gravidade do caso, mesmo que haja auxílio ventilatório precoce. Em um estudo recente de Elkhoury e cols realizado no Brasil, os dois fatores relacionados ao óbito foram a ocorrência de insuficiência respiratória e a necessidade de suporte respiratório (DA ROSA ELKHOURY et al., 2012). Esses dados foram corroborados por estudo subsequente que avaliou preditores de evolução fatal para hantavirose em diferentes regiões do Brasil (WILLEMANN; OLIVEIRA, 2014).

Entre as alterações laboratoriais destacam-se: aumento do hematócrito (geralmente maior que 45%), leucocitose com desvio à esquerda, presença de linfócitos atípicos no sangue periférico e plaquetopenia. Pode haver aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina (má perfusão renal pela hipovolemia) e elevação das enzimas hepáticas compadreado hepatotóxico. A gasometria arterial pode revelar hipoxemia grave e acidose metabólica (FERREIRA, 2003; MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015).

2.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da hantavirose nas Américas representa um desafio, pois pode ser confundida com várias doenças endêmicas em várias regiões do continente. Na fase prodrômica, a dengue, febre amarela, malária, leptospirose, riquetsioses e a influenza são os principais diagnósticos. Na fase cardiopulmonar, quando o paciente apresenta insuficiência respiratória e choque, fazem diagnóstico diferencial: septicemias (principalmente as estafilocócicas), leptospirose, pneumonias por outros vírus e por *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella pneumophila* (SANTOS; ADAD; VERGARA; MICHELETTI, 2019). Desafio diagnóstico adicional é representado pela possibilidade de ocorrerem coinfeções com algum desses agentes, em áreas endêmicas comuns, como a leptospirose ou dengue (KO et al., 1999; LIMA et al., 2011).

2.5. DIAGNÓSTICO

O exame radiológico de tórax é de grande importância para estabelecer o diagnóstico, sendo também essencial para o acompanhamento da evolução da doença. Nos casos mais graves, logo no início do quadro de febre e o do aparecimento de dispneia, ocorre o padrão radiológico típico de uma pneumopatia com infiltração intersticial difusa bilateral. Esse padrão evolui rapidamente, refletindo na piora da função respiratória, com

confluência da infiltração e consolidação alveolar em todos os campos pulmonares. Também é relatado o desenvolvimento de derrame pleural, comumente bilateral. Durante o período de convalescência, o infiltrado regride, podendo persistir por mais tempo nas bases pulmonares. Nos casos mais leves observa-se infiltrado intersticial difuso discreto com mínima opacidade alveolar (FERREIRA, 2003).

O diagnóstico de hantavirose é estabelecido comumente por meio de sorologia pela técnica de ELISA, que identifica anticorpos específicos do tipo IgM e IgG. A detecção de anticorpos é possível logo no início da doença, junto com o aparecimento dos sinais e sintomas, permitindo o diagnóstico nessa fase. A positividade para a IgM na primeira amostra ou a quadruplicação dos títulos de IgG em amostra pareada, confirmam o diagnóstico laboratorial. Os níveis de IgG são detectáveis por toda a vida do indivíduo, sendo este o parâmetro utilizado para a realização de estudos de prevalência da doença. Reação em cadeia da polimerase–transcriptase reversa (RT-PCR) tem sido usada para o diagnóstico de hantavirose, mas uma das limitações para a detecção molecular do agente se relaciona com a variabilidade de nucleotídeos entre diferentes agentes associados com diversos reservatórios. A maioria dos protocolos com esse teste tem como alvo espécies específicas ou grupos de espécies que circulam em determinadas áreas (MATTAR; GUZMÁN; FIGUEIREDO, 2015).

2.6. ANATOMIA PATOLÓGICA

Estudos de necropsia de pacientes com diagnóstico confirmado de hantavirose revelam poucas evidências de lesões celulares, e nenhuma das alterações é patognomônica dessa doença. Os rins são os órgãos mais acometidos na FHSR, com aumento de volume, edema intersticial, congestão medular, além de compressão e necrose tubular e de alças de Henle. Dilatação capilar, edema e focos de hemorragia ocorrem em vários sítios como pele, mucosas, coração e adrenais. Em alguns casos foram constatados focos de necrose hepática e também edema pulmonar (SANTOS et al., 2019). Na SCPH as alterações mais graves se limitam aos pulmões, que apresentam edema e aumento de peso, infiltrados intersticiais mononucleares, hemorragia alveolar, membranas hialinas, atelectasias, infiltrados alveolares neutrofílicos, e derrames pleurais. Pode haver miocardite, derrame pericárdico, e imunoblastos periarteriolas no fígado, no baço e em linfonodos (MELO-SILVA et al., 2009; BRASIL; SAÚDE, 2013).

2.7. TRATAMENTO

O tratamento da SCPH na fase cardiopulmonar é essencialmente de suporte. Tendo em vista a gravidade da doença, sua rápida evolução e letalidade, e que casos de transmissão interpessoal foram registrados, os pacientes devem ser tratados em unidades de terapia intensiva sendo recomendada a adoção de medidas de precaução contra a transmissão do agente por gotículas.

O tratamento deve se basear no cuidadoso monitoramento dos parâmetros cardiorrespiratórios. A assistência ventilatória deve ser instituída precocemente. Os pacientes usualmente evoluem para a hipotensão e choque, sendo recomendada a reposição volêmica cuidadosa de forma a não agravar o edema pulmonar e a administração de drogas vasoativas. A acidose metabólica e a insuficiência renal, quando presentes, devem ser tratadas com a administração intravenosa de bicarbonato de sódio e de hemodiálise. Os diuréticos e os corticosteroides não mostraram benefícios terapêuticos e, além disso, os diuréticos podem piorar a instabilidade hemodinâmica (BROCATO; HOOPER, 2019).

Para que o tratamento seja eficaz, deve-se instituí-lo o mais rapidamente possível, o que requer o diagnóstico precoce da doença. Isso depende fundamentalmente da capacidade do médico assistente em suspeitar da doença com base em dados clínicos, laboratoriais e radiológicos, antes que o paciente evolua para insuficiência respiratória grave e choque.

Não há evidências sobre a eficácia da ribavirina no tratamento SCPH durante a fase cardiopulmonar. Experimentos em roedores tiveram resultados promissores utilizando a lactoferrina (glicoproteína ligadora de ferro) antes, ou ETAR (1-beta-d-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4] triazole) dez dias após infecção por *Hantavirus* (MURPHY et al., 2000). Alguns protocolos são avaliados para instituir a terapia profilática em contactantes e aos expostos a riscos de aquisição da hantavirose, pois o resultado do tratamento pode ser prejudicado por dificuldades no diagnóstico precoce e pela rápida evolução da doença (BROCATO; HOOPER, 2019).

2.8. VIGILÂNCIA EPIDEMIOLOGIA

A hantavirose é doença de notificação compulsória (DNC) no Brasil, sendo obrigação dos serviços de saúde a comunicação imediata de casos suspeitos. Todo caso de

hantavirose deve ser investigado após a notificação, avaliando a necessidade de adoção de medidas de controle pertinentes (BRASIL; SAÚDE, 2017).

Paralelamente às ações de investigação do caso humano, são desencadeadas atividades de vigilância ambiental, denominadas de ações de vigilância ecoepidemiológica, que implicam em atividades no local provável de infecção da SCPH, com vista a identificar as espécies de roedores prevalentes e entre estas, determinar o provável reservatório e a variante de hantavírus circulante (BRASIL; SAÚDE, 2013).

Estes estudos visam aprofundar o conhecimento a respeito do comportamento epidemiológico da hantavirose em determinada área, contribuir para o conhecimento sobre a história natural da doença e auxiliar a seleção e o direcionamento das ações de prevenção e controle (BRASIL; SAÚDE, 2013).

O diagnóstico confirmatório de um caso de hantavirose deve levar em conta o diagnóstico clínico, epidemiológico e o laboratorial, para tanto o Ministério da Saúde do Brasil adota as seguintes definições de casos (BRASIL; SAÚDE, 2017).

2.8.1 Caso suspeito

Paciente com quadro viral (febre acima de 38°C, mialgia e cefaleia) e sinais/sintomas de insuficiência respiratória aguda de etiologia não determinada, na primeira semana da doença; ou

Paciente com enfermidade aguda, apresentando quadro de insuficiência respiratória aguda, com evolução para o óbito na primeira semana da doença; ou

Paciente com quadro viral (febre acima de 38°C, mialgia e cefaleia) que tenha sido exposto a uma situação de risco*, relacionada ou não a casos confirmados laboratorialmente.

*** Fatores de risco para hantavirose**

1) Exposição a atividades de risco para infecção por hantavírus nos 60 dias que precedem o início dos sintomas: a) desmatamento, corte de árvores, corte de lenha; b) aragem, plantio ou colheita em campo; c) transporte, armazenagem e moagem de grãos; d) arrumação ou manuseio de fardos de capim, lenha ou outros semelhantes; e) limpeza de celeiros ou outras construções (estufas, tulhas, paióis e silos); f) limpeza de maquinário agrícola; g) adentramento, repouso, descanso e/ou limpeza de residências ou qualquer outro tipo de habitação ocupada ou não, independentemente do período; e h) exposição a ambiente rural e/ou silvestre em atividades profissionais

ou de lazer (caça, pesca, ecoturismo, treinamento militar, pesquisas científicas).

2) Existência de população de roedores silvestres e/ou condições ambientais favoráveis ao seu estabelecimento, em locais frequentados pelo paciente: a) contato direto e/ou presença de roedores silvestres vivos/mortos ou suas excretas/vestígios (fezes, urina e/ou cheiro da urina); b) presença de capim *Brachiaria* sp.; c) roças abandonadas, faixas de capim não ocupadas; d) mudança no perfil agrícola ou outros fenômenos naturais periódicos que alterem a disponibilidade de alimentos (grãos) para os roedores silvestres, como frutificação de árvores nativas e floração das taquaras 70; e) fatores ambientais que provoquem o deslocamento de roedores para as residências ou arredores de habitações humanas como desmatamento, queimadas, enchentes, alagamentos, entre outros; e f) alterações climáticas e fenômenos naturais periódicos com reflexos diretos na população de roedores.

Vale a pena destacar que no Brasil, embora a SCPH seja o padrão clínico predominante, há estudos que confirmam a circulação do vírus Seoul tanto em humanos quanto em roedores urbanos do gênero *Rattus*, além da descrição de casos com manifestações compatíveis com FHSR, clinicamente indistinguível e provavelmente subdiagnosticados frente a casos suspeitos de leptospirose. Assim, a infecção por esse vírus deve ser suspeita em pacientes com síndrome febril agudo, plaquetopenia e proteinúria ou insuficiência renal aguda, com exposição a roedores urbanos.

2.8.2. Caso confirmado

2.8.2.1 Segundo critério laboratorial

Caso suspeito com os seguintes resultados de exames laboratoriais:

Sorologia reagente para anticorpos séricos específicos para hantavírus da classe IgM; ou

Imuno-histoquímica de tecidos positiva (identificação de antígenos específicos contra hantavírus); ou

RT-PCR positivo para hantavírus.

2.8.2.1 Segundo critério clínico epidemiológico

Indivíduo com quadro clínico de insuficiência respiratória aguda ou insuficiência renal aguda, que tenha evoluído ao óbito, sem coleta de amostras para exames específicos, e que tenha frequentado áreas conhecidas de transmissão de hantavírus ou sido exposto à mesma situação de risco de pacientes confirmados laboratorialmente, nos últimos 60 dias.

2.8.3 Caso descartado

Todo caso suspeito que durante a investigação tenha diagnóstico confirmado laboratorialmente de outra doença ou que não preencha os critérios de confirmação anteriormente definidos.

Com treinamento técnico para a identificação e investigação de casos suspeitos, tem-se observado um crescente aumento no número de notificações desta doença ao longo dos anos (GUEDES; MILAGRES; DE OLIVEIRA, 2019). Dados oficiais do Ministério da Saúde mostram que a hantavirose já foi notificada em todas as regiões Brasileiras. Destes casos, 48,3% viviam na zona rural, 46,2% na urbana e 2,4% na periurbana. Em 3,1% dos casos, essa informação não estava disponível. Entretanto, as investigações indicam que a maior parte das pessoas (cerca de 75%) se infectou em meio rural ou silvestre. Cerca de 50% dos acometidos desenvolviam atividades ocupacionais ligadas ao ramo da agricultura ou da pecuária. Do total de pessoas acometidas pela infecção, a mediana de idade foi 33 anos (intervalo de 9 meses a 80 anos). Quanto à faixa etária, 1,6% dos casos foram registrados entre 0 e 9 anos; 15,2%, de 10 a 19 anos; 79,4%, entre 20 e 49 anos; e 3,8%, acima de 60 anos. Cerca de 80% das pessoas acometidas eram do sexo masculino. A taxa geral de letalidade foi 42%, no entanto observa-se um decréscimo ao longo dos anos. A taxa geral de letalidade por sexo foi 37,5% entre os homens e 45,9% entre as mulheres (DE OLIVEIRA; GURGEL-GONÇALVES, 2013; DE OLIVEIRA et al., 2015; GUEDES; MILAGRES; DE OLIVEIRA, 2019).

Adicionalmente a investigação epidemiológica prevê a realização de inquéritos epidemiológicos que avaliam a detecção precoce da circulação de hantavírus. Inúmeros inquéritos sorológicos têm sido realizados no Brasil e buscam a pesquisa de anticorpos específicos, do tipo IgG, para mensurar as prevalências de hantavírus em populações humanas. As prevalências têm girado em torno de 2% a 18% a depender do local de estudo

e da faixa etária investigada. Campos et al. (2003) analisando residentes do município de Jardinópolis - SP, encontrou as maiores prevalências que foram de 18% em indivíduos da faixa etária entre 30 a 40 anos de idade (CAMPOS et al., 2003). Medeiros et al., analisando as prevalências na região Amazônica Brasileira, área de influência da Rodovia Santarém-Cuiabá, verificaram prevalências em torno de 2,2% a 9,4% (MEDEIROS et al., 2010). Pereira et al., estudaram populações do Sul Catarinense e verificaram prevalências em torno de 2,3% (PEREIRA et al., 2012). Os dados mais interessantes de inquéritos realizados no Brasil são de Badra et al. (2012), que em estudo realizado em moradores do município de Cácia dos Coqueiros - SP, entre os anos de (1987 a 1990), verificou prevalências em torno de 5%, antes mesmo da confirmação dos primeiros casos nas Américas o que demonstra o número expressivo de casos de hantavirose que potencialmente não estão sendo detectados no Brasil (BADRA et al., 2012).

2.9 PREVENÇÃO

As medidas de prevenção da hantavirose incluem o controle da população de roedores (desratização do domicílio e peridomicílio) e medidas que evitem a sua aproximação ou entrada no domicílio (antiratização, como a vedação de orifícios de acesso, manejo correto do alimento, tanto na estocagem, quanto no descarte do lixo e eliminar entulhos e outras estruturas que sirvam de abrigo). Medidas de controle ambiental também devem ser observadas como afastar a área de plantio do domicílio em no mínimo 50 metros, e cuidados na estocagem de alimentos (BRASIL; SAÚDE, 2013).

A limpeza e a descontaminação de focos ou possíveis focos de transmissão devem ser executadas por pessoal treinado, sendo necessário o uso de equipamento de proteção individual específico. Inicialmente portas e janelas devem ser abertas para arejamento e o local deve ser lavado com água diluída em solução de hipoclorito a 10 %. Após a aplicação da solução, deve-se aguardar 30 min antes de se iniciar a limpeza, sempre se observando se o local está úmido (BRASIL; SAÚDE, 2013).

É recomendado que ao exercer situações de risco para infecção por hantavirose ficar atento aos sinais e sintomas iniciais da doença (febre, calafrios, mialgia, astenia, náuseas e cefaleia) e caso estes ocorram, o indivíduo deve procurar o atendimento médico com urgência e relatar a exposição de risco ao profissional de saúde.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hantavirose é uma zoonose com grande potencial de expansão no território brasileiro em decorrência do crescimento urbano não planejado e o aumento do número de pessoas que vivem em condições precárias de higiene e de saneamento. Os dados da vigilância em saúde e os modelos estatísticos demonstram a tendência de crescimento do número de casos em todo o país.

A SCPH é doença grave e que pode exigir recursos de assistência médica de alta complexidade. A rápida suspeição por parte do clínico é essencial e o diagnóstico diferencial é desafiador, considerando-se o cenário epidemiológico do país. Não há, até o momento, um antiviral eficaz contra o hantavírus; portanto, o tratamento baseia-se em medidas de suporte.

Nesse contexto, a atuação das autoridades sanitárias tem especial importância na prevenção e na investigação dos casos, além do controle ambiental. Por fim, a disponibilidade e com a fácil realização de testes diagnósticos específicos, principalmente de biologia molecular, é medida prioritária para o manejo dos casos de hantavirose de forma mais rápida e eficiente.

4. REFERÊNCIAS

BADRA, S. J.; MAIA, F. G.; FIGUEIREDO, G. G.; DOS SANTOS JUNIOR, G. S.; et al. A retrospective serologic survey of hantavirus infections in the county of Cássia dos Coqueiros, State of São Paulo, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, 45, n. 4, p. 468-470, 2012.

BRASIL. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. 1a. ed. Brasília, DF: Ed MS, 2003. 120 p.

BRASIL; SAÚDE, S. D. V. E. **Manual de vigilância, prevenção e controle das hantavíroses**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 94 p.

BRASIL; SAÚDE, S. D. V. E. **Guia de Vigilância em Saúde**. 2a. ed ed. Brasília: Ed Ministério da Saúde, 2017. 705 p p.

BROCATO, R. L.; HOOPER, J. W. Progress on the Prevention and Treatment of Hantavirus Disease. **Viruses**, 11, n. 7, p.e610, 2019.

CAMPOS, G. M.; MORO DE SOUSA, R. L.; BADRA, S. J.; PANE, C.; et al. Serological survey of hantavirus in Jardinópolis County, Brazil. **J Med Virol**, v.71, n. 3, p. 417-422, 2003.

CAMPOS, G.M.B.; et al. Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus: aspectos clínicos de uma doença emergente no sudeste brasileiro. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.42, n.3, p.282-289, 2009.

DA ROSA ELKHOURY, M.; DA SILVA MENDES, W.; WALDMAN, E. A.; DIAS, J. P.; et al. Hantavirus pulmonary syndrome: prognostic factors for death in reported cases in Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v.106, n.5, p.298-302, 2012.

DE OLIVEIRA, S. V.; ESCOBAR, L. E.; PETERSON, A. T.; GURGEL-GONÇALVES, R. Potential geographic distribution of hantavirus reservoirs in Brazil. **PLoS One**, v.8, n. 12, p.e85137, 2013.

DE OLIVEIRA, S. V.; FACCINI-MARTINÉZ, A. Hantavírose e a Síndrome Renal. *In*: DAHER, E. D. F.; BARROS, E.; et al (Ed.). **Nefrologia Tropical**. 1a. ed. São Paulo: Livraria Balieiro, 2018. p. 318.

DE OLIVEIRA, S. V.; FOLSTER, I.; ZECCER, S.; FONSECA, L. et al. Investigação de ratada associada a florescimento e frutificação de taquaras em São Francisco do Sul, Santa Catarina, Brasil, 2012. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.37, n. 4, p.e629, 2014.

DE OLIVEIRA, S. V.; FONSECA, L. X.; DE ARAÚJO VILGES, K. M.; MANIGLIA, F. V. et al. Vulnerability of Brazilian municipalities to hantavirus infections based on multi-criteria decision analysis. **Emerg Themes Epidemiol**, v.12, p. 15, 2015.

DE OLIVEIRA, S. V.; GURGEL-GONÇALVES, R. Análise preditiva da distribuição geográfica de hantavírus no Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, v.4, n. 4, 2013.

DOS SANTOS, J. P.; DE OLIVEIRA, S. V.; STEINKE, V. A. O uso e a cobertura da terra e a sua relação com a hantavírose na região integrada de desenvolvimento do distrito federal e entorno. **Raega-O Espaço Geográfico em Análise**, v. 37, p. 282-386, 2016.

DOS SANTOS, J. P.; STEINKE, V. A.; DE OLIVEIRA, S. V.; GARCÍA-ZAPATA, M. T. A. Espaço e doença: mudanças antrópicas e a hantavírose. **Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v.12, n. 22, p. 62-71, 2016.

DUSI, R. E. M.; BREDT, A.; FREITAS, D. R.; BOFILL, M. I.; et al. Ten years of a hantavirus disease emergency in the Federal District, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.49, n.1, p.34-40, Feb 2016.

FERREIRA, M. S. Hantavírose. **Rev Soc Bras Med Trop**, 36, n. 1, p. 81-96, 2003.

FERREIRA, M. S.; NISHIOKA, S. D. A.; SANTOS, T. L.; SANTOS, R. P.; et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.42, p. 41-46, 2000.

FERRES, M.; VIAL, P.; MARCO, C.; YANEZ, L.; et al. Prospective evaluation of household contacts of persons with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile. **J Infect Dis**, v.195, n.11, p.1563-1571, 2007.

FIGUEIREDO, L. T.; CAMPOS, G. M.; RODRIGUES, F. B. [Hantavirus pulmonary and cardiovascular syndrome: epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis and treatment]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.34, n.1, p.13-23, 2001.

FONSECA, L. X.; OLIVEIRA, S. V. D.; DUARTE, E. C. Magnitude e distribuição dos óbitos por hantavirose no Brasil, 2007-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. 2, e2017221, 2018.

GUEDES, L. D. S.; MILAGRES, B. S.; DE OLIVEIRA, S. V. Atualização do perfil epidemiológico da hantavirose no Brasil **Revista Contexto & Saúde**, v. 19, n. 36, p. 127-132, 2019.

GUTERRES, A.; DE OLIVEIRA, R. C.; FERNANDES, J.; MAIA, R. M.; et al. Co-circulation of Araraquara and Juquitiba Hantavirus in Brazilian Cerrado. **Microb Ecol**, v.75, n.3, p.783-789, 2018.

GUTERRES, A.; DE OLIVEIRA, R. C.; FERNANDES, J.; SCHRAGO, C. G.; et al. Detection of different South American hantaviruses. **Virus Res**, 210, p. 106-113, 2015.

HANTAVIRUS DISEASE. **Lancet**, v.336, n.8712, p.407-408, 1990.

HART, C. A.; BENNETT, M. Hantavirus infections: epidemiology and pathogenesis. **Microbes Infect**, v.1, n. 14, p. 1229-1237, 1999.

IVERSSON, L. B.; DA ROSA, A. P.; ROSA, M. D.; LOMAR, A. V. et al. Human infection by Hantavirus in southern and southeastern Brazil. **Rev Assoc Med Bras**, v.40, n.2, p.85-92, 1994.

JONSSON, C. B.; FIGUEIREDO, L. T.; VAPALAHTI, O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. **Clin Microbiol Rev**, 23, n. 2, p. 412-441, 2010.

KHAN, A. S.; KSIAZEK, T. G.; PETERS, C. J. Hantavirus pulmonary syndrome. **Lancet**, v.347, n.9003, p.739-741, 1996.

KO, A.; GALVÃO REIS, M.; RIBEIRO DOURADO, C.; JOHNSON, W. J. et al. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. **Lancet**, v.354, n.9181, p.820-825, 1999.

KRUGER, D. H.; FIGUEIREDO, L. T.; SONG, J. W.; KLEMPA, B. Hantaviruses--globally emerging pathogens. **J Clin Virol**, 64, p. 128-136, 2015.

LIMA, D. M.; SABINO-SANTOS JUNIOR, G.; OLIVEIRA, A. C.; FONTES, R. M.; et al. Hantavirus infection in suspected dengue cases from State of Ceará, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, 44, n. 6, p. 795-796, 2011.

LIMONGI, J. E.; COSTA, F. C. D.; PAULA, M. B. C. D.; PINTO, R. D. M. C.; et al. Síndrome cardiopulmonar por hantavírus no Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais, 1998-2005: aspectos clínico-epidemiológicos de 23 casos. **Rev Soc Bras Med Trop**, 40, n. 3, p. 295-299, 2007.

MATTAR, S.; GUZMÁN, C.; FIGUEIREDO, L. T. Diagnosis of hantavirus infection in humans. **Expert Rev Anti Infect Ther**, 13, n. 8, p. 939-946, 2015.

MEDEIROS, D. B.; ROSA, E. S. T. D.; MARQUES, A. A.; SIMITH, D. B. et al. Circulation of hantaviruses in the influence area of the Cuiabá-Santarém Highway. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 105, n. 5, p. 665-671, 2010.

MELO-SILVA, C. R.; MARANHÃO, A. Q.; NAGASSE-SUGAHARA, T. K.; BISORDI, I. et al. Characterization of hantaviruses circulating in Central Brazil. **Infect Genet Evol**, 9, n. 2, p. 241-247, 2009.

MILHOLLAND, M. T.; CASTRO-ARELLANO, I.; SUZÁN, G.; GARCIA-PEÑA, G. E.; et al. Global Diversity and Distribution of Hantaviruses and Their Hosts. **Ecohealth**, 15, n.1, p.163-208, 03 2018.

MILLS, J. N.; CHILDS, J. E. Ecologic studies of rodent reservoirs: their relevance for human health. **Emerg Infect Dis**, v.4, n. 4, p. 529-537, 1998.

MURPHY, M. E.; KARIWA, H.; MIZUTANI, T.; YOSHIMATSU, K.; et al. In vitro antiviral activity of lactoferrin and ribavirin upon hantavirus. **Arch Virol**, v.145, n. 8, p. 1571-1582, 2000.

MUYLAERT, R. L.; SABINO-SANTOS, G.; PRIST, P. R.; OSHIMA, J. E. F. *et al.* Spatiotemporal Dynamics of Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome Transmission Risk in Brazil. **Viruses**, v.11, n. 11, Oct 2019.

OLIVEIRA, S. V. D.; FONSECA, L. X.; PEREIRA, S. V. C.; CALDAS, E. P. Análise do perfil epidemiológico da hantavirose no Brasil no período de 2007 a 2012. **Revista de Patologia Tropical**, 43, n. 2, p. 131-142, 2014.

OLIVEIRA, S. V. D.; FONSECA, L. X.; PEREIRA, S. V. C.; CALDAS, E. P. Análise do perfil epidemiológico da hantavirose no Brasil no período de 2007 a 2012. **Revista de Patologia Tropical**, 43, n. 2, p. 131-142, 2014.

PEREIRA, G. W.; TEIXEIRA, A. M.; SOUZA, M. S.; BRAGA, A. D.; et al. Prevalence of serum antibodies to hantavirus in a rural population from the Southern State of Santa Catarina, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, 45, n. 1, p. 117-119, 2012.

PETERS, C. J.; KHAN, A. S. Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. **Clin Infect Dis**, 34, n. 9, p. 1224-1231, 2002.

PINTO, V.L.; DE SOUSA, A.I.; DE LEMOS, E.R. Regional variations and time trends of hantavirus pulmonary syndrome in Brazil. **Epidemiol Infect**, v.142, n.10, p.2166-2171, 2014.

SABINO-SANTOS, G.; MAIA, F. G.; VIEIRA, T. M.; DE LARA MUYLAERT, R. et al. Evidence of Hantavirus Infection Among Bats in Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v.93, n.2, p.404-406, 2015.

SANTOS, J. P. V. D.; ADAD, S. J.; VERGARA, M. S.; MICHELETTI, A. M. R. Clinical and anatomopathological aspects of patients with hantavirus cardiopulmonary syndrome in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.61, p. e55, 2019.

SILVA, M. V. D.; VASCONCELOS, M. J.; HIDALGO, N. T. R.; VEIGA, A. P. R.; et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome: Report of the first three cases in São Paulo, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v.39, p. 231-234, 1997.

SILVA-VERGARA, M. L.; JÚNIOR, J. C. C.; BARATA, C. H.; CURI, V. G. M.; et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome in Uberada, Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.97, n. 2, p. 783-787, 2002.

SUZUKI, A.; BISORDI, I.; LEVIS, S.; GARCIA, J.; et al. Identifying rodent hantavirus reservoirs, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v.10, n.12, p.2127-2134, 2004.

WILLEMANN, M. C.; OLIVEIRA, S. V. Risk factors associated with hantaviriosis fatality: a regional analysis from a case-control study in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.47, n.1, p.47-51, 2014.

O NOVO CORONAVÍRUS-2019: REVISÃO

Carolina Pontes Soares¹, Thais Teixeira¹, Ricardo Guimarães², Tawã do Nascimento Fontes³, José Jonatan Paiva de Melo¹, Isac de Almeida Barbosa Neto³, Juliana Lourenço Abrantes⁴, Thiago Moreno Lopes e Souza⁵, Angélica Bento de Almeida⁶, Laura Elisa Pontes Soares⁷, Deiver Jerônimo Saraiva⁷, Aline Pontes Brito³, Giovanni Bady Casseb¹, Cydia de Menezes Furtado¹, Maria Cirley Lobato de Oliveira¹

1. Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, Acre, Brasil;
2. Michigan State University (MSU), East Lansing, Michigan, USA;
3. Centro Universitário Uninorte, Rio Branco, Acre, Brasil;
4. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil;
5. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brasil;
6. Instituto de Perícia Judiciais (IPJUD), Rio de Janeiro, Brasil;
7. Secretaria de Saúde do Estado do Acre (SESACRE), Rio Branco, Acre, Brasil.

RESUMO

Uma nova crise de saúde pública ameaça o mundo com o surgimento e a disseminação do novo coronavírus 2019 (2019-nCoV) ou da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2). O vírus se originou em morcegos e foi transmitido aos seres humanos através de animais intermediários ainda desconhecidos em Wuhan, província de Hubei, China em dezembro de 2019. A doença é transmitida por inalação ou contato com gotículas infectadas e o período de incubação varia de 2 a 14 d. Os sintomas são geralmente febre, tosse, dor de garganta, dispnéia, fadiga e mialgia. A doença é branda em uma parcela da população, mas em alguns (geralmente idosos e pessoas com comorbidades), pode evoluir para pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e disfunção de múltiplos órgãos. O diagnóstico é demonstrado pelo vírus nas secreções respiratórias por testes moleculares especiais. Os achados laboratoriais comuns incluem contagens normais / baixas de glóbulos brancos com proteína C reativa (PCR) elevada. A tomografia computadorizada do tórax é geralmente anormal, mesmo naqueles sem sintomas ou doença leve. O tratamento é essencialmente de suporte; Os papéis dos agentes antivirais ainda não estão estabelecidos. A prevenção envolve o isolamento doméstico de casos suspeitos e aqueles com doenças leves, isolamento social e medidas rigorosas de controle de infecções em hospitais, que incluem precauções de contato e gotículas. O impacto global dessa nova epidemia ainda é incerto mediante ao crescente número de casos em hospitais no mundo, que incluem precauções de contato social e com gotículas de saliva. O impacto global dessa nova epidemia ainda é incerto mediante ao crescente número de casos no mundo.

Palavras-chaves: Coronavírus, COVID-19, SARS-CoV-2 e Anosmia e Disgeusia.

ABSTRACT

A new public health crisis threatens the world with the emergence and spread of the new coronavirus 2019 (2019-nCoV) or severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The virus originated in bats and was transmitted to humans through unknown intermediate animals in Wuhan, Hubei province, China in December 2019. The disease is transmitted by inhalation or contact with infected droplets and the incubation period varies from 2 to 14 d. Symptoms are usually fever, cough, sore throat, dyspnea, fatigue and myalgia. The disease is mild in a portion of the population, but in some (usually elderly and persons with comorbidities), it can progress to pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ dysfunction. The diagnosis is demonstrated by the virus in respiratory secretions by special molecular tests. Common laboratory findings include normal / low white blood cell counts with elevated C-reactive protein (CRP). CT scan of the chest is usually abnormal, even in those without symptoms or mild illness. Treatment is essentially supportive. The role of antiviral agents is not yet established. Prevention involves the domestic isolation of suspected cases and those with mild illnesses, social isolation and strict infection control measures in hospitals, which include contact precautions and droplets. The global impact of this new epidemic is still uncertain due to the growing number of cases worldwide in hospitals, which include social contact precautions and avoid contact with saliva droplets. The global impact of this new epidemic is still uncertain due to the growing number of cases in the world.

Keywords: Coronavírus, COVID-19, SARS-CoV-2 and Anosmia and Dysgeusia.

1. INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019 o governo chinês notificou um surto de um vírus que ainda não havia sido manifestado em humanos, o novo Coronavírus atualmente intitulado de nCov-2019 ou SARS-CoV-2 surgiu na China precisamente na cidade de Wuhan pela primeira vez em 2019. O vírus se originou em morcegos e foi transmitido aos seres humanos através de animais intermediários ainda desconhecidos (HUANG et al., 2020). Esses dados foram identificados quando a metagenômica viral realizada nas amostras de escarro broncoalveolar dos 3 pacientes adultos chineses diagnosticados com pneumonia grave inexplicada deu positiva para esse novo vírus (ZHU et al., 2020). Dois dos pacientes infectados com COVID-19 se recuperaram e receberam alta do hospital enquanto paciente visitante frequente do mercado atacadista de frutos do mar foi a óbito (HOLSHUE et al., 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) desde fevereiro de 2020 passou a chamar oficialmente a doença causada pelo novo coronavírus de COVID-19. COVID significa COrona VÍrus Disease ou Doença do Coronavírus, enquanto “19” se refere ao ano de 2019 quando foram relatados os primeiros casos em Wuhan, província de Hubei, China.

A COVID-19 foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020. Tal declaração é de extrema importância para fortalecer o papel dos profissionais da área da saúde e dos pesquisadores, já que devem estar cientes do importante impacto que esta doença pode ter em seus respectivos campos e comunidade médica em geral (BIONDI-ZOCCAI et al., 2020).

O novo Coronavírus trata-se de um vírus pertencente à família Coronaviridae, que tem causado uma infecção respiratória semelhante a um resfriado comum em humanos, a COVID-19. Apesar de normalmente causar sintomas leves a moderados pode levar a complicações mais sérias como pneumonia e até o óbito (PERLMAN; NETLAND, 2009).

Esse novo tipo de coronavírus designado nCov-2019 ou SARS-CoV-2 é outro patógeno humano descoberto através de um "surto de pneumonia" com causas desconhecidas onde milhares de casos foram detectados positivos ao COVID-19 e foram a óbito em janeiro de 2020 na China.

Na China atualmente decrescem os números de casos de infectados por COVID-19 na cidade de Whuan, diferentemente de outros países que crescem assustadoramente os casos positivos. Dentre os países afetados os que possuem um grande aumento são: os Estados Unidos (novo epicentro), Itália, França, Espanha e cresce a cada dia mais no Brasil (OMS, 2020). O número de infectados aumenta em um tempo curto o que eleva drasticamente o número de óbitos em todo o mundo (QUN LI et al., 2020).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INÍCIO DA EVOLUÇÃO DA COVID-19 NA CHINA

Em janeiro de 2020 para serem enquadrados nos casos suspeitos os pacientes precisavam se enquadrar dentro de uma das seguintes situações: ter viajado nos últimos 14 dias para países que apresentavam casos de COVID-19 ou ter mantido contato próximo com quem esteve recentemente em Wuhan na China. Atualmente com os números crescentes em todo o mundo qualquer pessoa que tenha viajado para fora do país ou tenha tido contato próximo com um paciente positivo para COVID-19 se enquadra no grupo de suspeitos.

Os principais sintomas foram identificados no paciente denominado de paciente índice, um empresário alemão de 33 anos de idade que teve contato com um colega chinês contaminado que viajou para Alemanha. O indivíduo chinês esteve na Alemanha entre os dias 19 e 22 de janeiro e no último dia, já no regresso à China, teria se sentido mal apresentando os sintomas (Figura 1).

O paciente alemão apresentou dor de garganta, calafrios e mialgias em 24 de janeiro de 2020. No dia seguinte, apresentou uma febre de 39,1°C (102,4°F) juntamente com uma tosse produtiva. Na noite do dia seguinte, começou a se sentir melhor e voltou ao trabalho em 27 de janeiro.

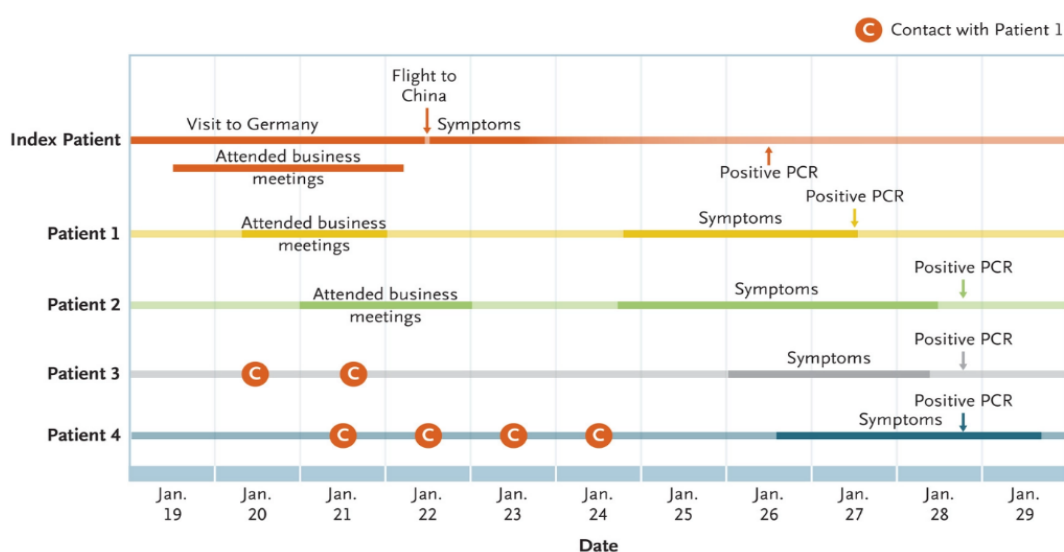


Figura 1. Linha do tempo da exposição do paciente ao 2019-nCoV (ZHU et al., 2020).

Em 28 de janeiro, três funcionários adicionais da empresa tiveram seu teste positivo para 2019-nCoV (Pacientes 2 a 4 na Figura 1). Desses pacientes, apenas o paciente 2 teve contato com o paciente índice; os outros dois pacientes tiveram contato apenas com o paciente 1. De acordo com as autoridades de saúde todos os pacientes com infecção confirmada por 2019-nCoV foram admitidos em uma unidade de doenças infecciosas de Munique para monitoramento e isolamento clínico. Até o momento, nenhum dos quatro pacientes confirmados mostra sinais de doença clínica grave.

Este caso de infecção por 2019-nCoV foi diagnosticado na Alemanha e transmitido para fora da Ásia. No entanto, é notável que a infecção parece ter sido transmitida durante o período de incubação do paciente-índice, em quem a doença foi breve e inespecífica.

Os coronavírus humanos (HCoVs) são patógenos que causam um "Resfriado comum" em pessoas saudáveis, porém no século 21 houve o aparecimento de 2 tipos de HCoVs altamente patogênicos e graves sendo denominados de Coronavírus da síndrome respiratória aguda (SARS-CoV) e Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Ambos surgiram de animais causando epidemias globais com uma alta morbidade e mortalidade. Em dezembro de 2019, mais um tipo de coronavírus foi identificado o HCoV patogênico (humano), o novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV) identificado em Wuhan-China causando mortes.

Os coronavírus podem ser divididos em 4 gêneros: alfa (α), beta(β), delta(δ) e gama(γ), dos quais sabe-se que a alfa e beta-Cov infectam seres humanos (DE WILDE, 2016).

Quatro tipos de HCoVs (HCoV 229E, NL63, OC43 e HKU1) são endêmicas globalmente e representam 10% a 30% das infecções do trato respiratório superior em adultos. Os coronavírus são ecologicamente diversos, com a maior variedade observada em morcegos, sugerindo que eles são os reservatórios de muitos desses vírus. Os mamíferos peridomésticos podem servir como hospedeiros intermediários, facilitando a recombinação e eventos de mutação com expansão da diversidade genética (PAULES et al., 2020).

2.2 FAMÍLIA DE CORONAVÍRUS

Os Coronavírus pertencem à Família Coronaviridae (Figura 2) na Ordem Nidovirales, onde podem ser classificados em quatro gêneros: *Alphacoronavirus* (α coronavirus), *Betacoronavirus* (β coronavirus), *Gammacoronavirus* (γ coronavirus) e *Deltacoronavirus* (δ coronavirus). Coronavírus de bovino (BCoV) e Coronavírus humano OC43. Os γ e δ coronavírus representativos incluem Coronavírus da bronquite infecciosa aviária (IBV) e δ coronavírus porcino (PdCV). Embora o coronavírus seja comumente associado a infecções respiratórias agudas em humanos, sua capacidade de infectar várias espécies hospedeiras e a variedade de doenças por ele causada o torna um patógeno extremamente complexo (FUNG et al., 2019). As interações frequentes de animais com humanos os tornam uma fonte comum de infecções zoonóticas. O Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) são patógenos zoonóticos que podem causar doenças respiratórias graves em humanos (LUK et al., 2019; RAMADAN et al., 2019).

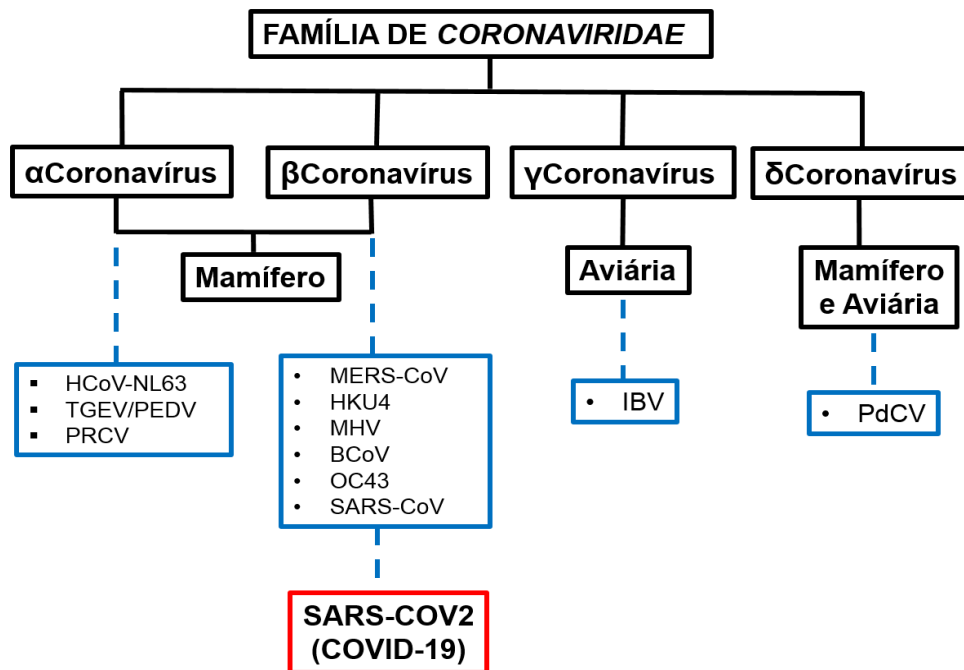


Figura 2. Os Coronavírus pertencem à Família Coronaviridae na Ordem Nidovirales, onde podem ser classificados em quatro gêneros: *Alphacoronavirus* (*αcoronavirus*), *Betacoronavirus* (*βcoronavirus*), *Gammacoronavirus* (*γcoronavirus*) e *Deltacoronavirus* (*δcoronavirus*).

O novo coronavírus que ocasiona a COVID-19 pertence à família do coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e o coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) são patógenos zoonóticos que podem causar doenças respiratórias graves em humanos (RAMADAN et al., 2019).

2.3 O CORONAVÍRUS

Os Coronavírus são vírus de RNA grandes, envelopados e de fita positiva variando de 60 nm a 140 nm de diâmetro (RICHMAN et al., 2016). Eles têm o maior genoma entre todos os vírus de RNA, geralmente variando de 27 a 32 kb. O genoma é empacotado dentro de um capsídeo helicoidal formado pela proteína nucleocapsídeo (N) e ainda envolvido por um envelope. Associadas ao envelope viral estão pelo menos três proteínas estruturais: a proteína da membrana (M) e a proteína do envelope (E) estão envolvidas na montagem do vírus, enquanto a proteína *spike* (S) medeia a entrada do vírus nas células hospedeiras (DE WILDE et al., 2016).

Alguns Coronavírus também codificam uma proteína hemaglutinina-esterase (HE) associada a um envelope. Entre essas proteínas estruturais, a proteína S forma grandes saliências na membrana do vírus, dando aos Coronavírus a aparência de ter coroas (Figura 3) e mediando a entrada do vírus nas células hospedeiras. Além de mediar a entrada do vírus é um determinante crítico do aumento do alcance do hospedeiro viral e do tropismo tecidual sendo um importante indutor das respostas imunes do hospedeiro (PAULES et al., 2020).

O Coronavírus apresenta uma fita de RNA simples caracterizado por apresentar prolongamentos e “espículas” que se projetam a partir da superfície da membrana plasmática dando um formato de coroa (Figura 1). As partículas contêm quatro proteínas estruturais principais que são as proteínas spike (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N), todas codificadas na extremidade 3' do genoma viral. A proteína *Spike* (150 kDa) que está presente na composição da membrana deste vírus medeia a entrada do Coronavírus nas células hospedeiras (FANG LI, 2016). Ao se ligar a um receptor na superfície da célula hospedeira através de sua subunidade S1 ocorre a fusão das membranas virais e hospedeiras através de sua subunidade S2. Dois domínios em S1 de diferentes coronavírus reconhecem uma variedade de receptores do hospedeiro, levando à ligação viral. A proteína *spike* existe em duas conformações estruturalmente distintas, pré-fusão e pós-fusão. Ao ser desencadeada, a transição da pré-fusão para a conformação pós-fusão da proteína spike, leva à fusão da membrana (KIRCHDOERFER et al., 2016).

A proteína spike (S) é fortemente glicosilada utilizando uma sequência de sinal N-terminal para obter acesso ao ER e mediar a ligação aos receptores hospedeiros (DELMAS AND LAUDE, 1990). É a maior estrutura e produz os picos distintos na superfície do vírus. Para a maioria dos coronavírus, a proteína S é clivada por uma protease do tipo furina da célula hospedeira em dois polipeptídeos separados S1 e S2 (MAIER et al., 2015).

A proteína nucleocapsídeo (N) se liga ao RNA *in vitro* e é fortemente fosforilada. As proteínas N se ligam ao genoma viral em uma conformação do tipo cadeia. Essa proteína provavelmente ajuda a amarrar o genoma viral ao complexo replicase-transcriptase (RTC) e subsequentemente empacota o genoma encapsulado em partículas virais. A proteína do envelope (E) é encontrada em pequenas quantidades dentro do vírus. Possui aproximadamente de 8–12 kDa, provavelmente uma proteína transmembranar e com atividade do canal iônico. A proteína facilita a montagem e liberação do vírus e tem outras funções, como a atividade do canal iônico. Não é necessário para replicação viral, mas é para patogênese (GORBALENYA et al., 2020).

A proteína de membrana (M) 25 a 30 kDa é a proteína estrutural mais abundante. Não contém sequência de sinais e existe como um dímero no vírus. Podendo ter duas conformações diferentes para permitir promover a curvatura da membrana e também se ligar ao nucleocapsídeo. A proteína hemaglutinina-esterase (HE) está presente em um subconjunto de β coronavírus. A proteína liga os ácidos siálicos às glicoproteínas de superfície. Pensa-se que as atividades proteicas aumentam a entrada de células mediadas pela proteína S e o vírus se espalha pela mucosa (CASCELLA et al., 2020).

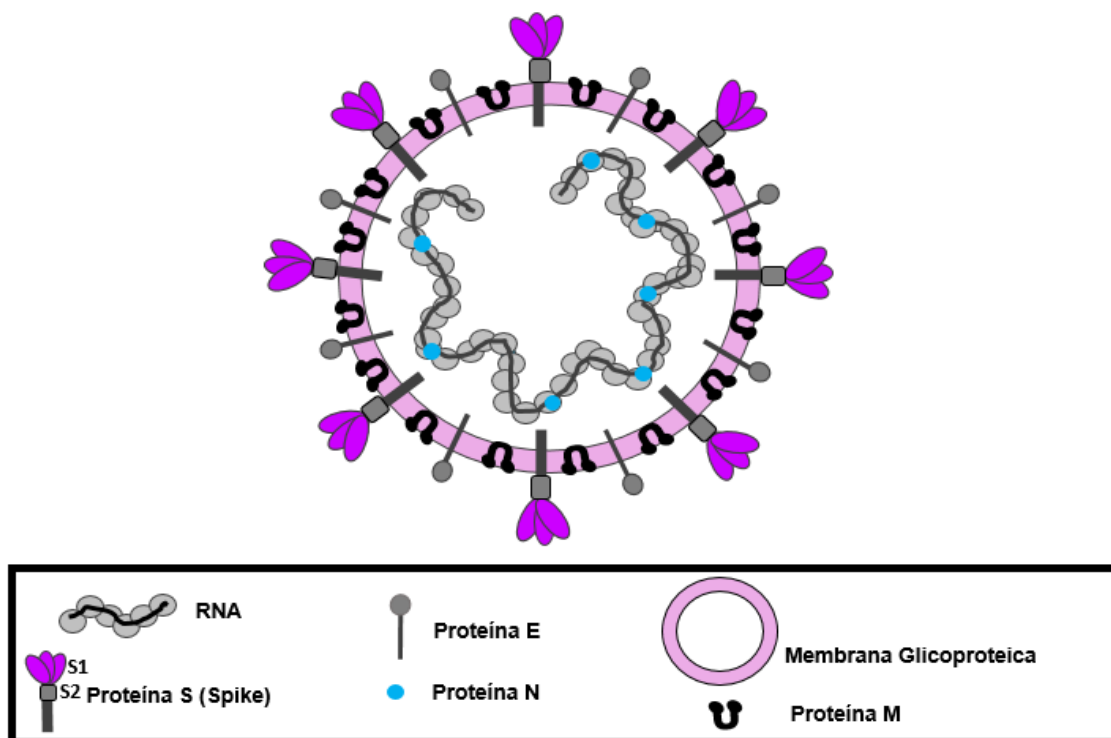


Figura 3. Os Coronavírus são vírus envelopados e de fita positiva.

A proteína S permite a ligação do vírus na célula humana. A proteína E ajuda a infectar outras células. A proteína nucleocapsídeo N permite que o vírus camufla o RNA mediante ao sistema imunológico da célula.

Curiosamente, o HE melhora a neurovirulência do vírus da hepatite murina (MHV), no entanto, é selecionado na cultura de tecidos por razões ainda desconhecidas (ZHOU, et al., 2020).

2.4 O PAPEL DAS PROTEÍNAS “S” E DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA-2 (ECA-2)

A enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2) é um homólogo da ECA-I, dado constatado através da análise da estrutura genômica que observou que ambas surgiram da

duplicação de um ancestral em comum, demonstrando ser um regulador essencial da função cardíaca (CRACKOWER et al., 2002). Possui um único domínio catalítico de ligação ao zinco, é uma carboxipeptidase preferencialmente hidrofóbica e não é afetada pelos inibidores da ECA. Angiotensina I e II, bem como vários outros peptídeos biologicamente ativos, são substratos para a ACE2, porém a bracinina não está incluída (RIORDAN, 2003).

A ACE-2 é uma enzima que possui um papel importante no Sistema Renina-Angiotensina (SRA), sendo um alvo para o tratamento da hipertensão (RIORDAN, 2003). Expressa principalmente no endotélio vascular, no epitélio tubular renal e nas células de Leydig nos testículos. A análise por PCR revelou que a ECA-2 também é expressa nos pulmões, rins e no trato gastrointestinal, já que nesses tecidos epiteliais demonstram alta afinidade do SARS-CoV (KSI AZEK et al., 2003; ZHOU et al., 2020). O substrato principal da ACE-2 é a Angiotensina II que demonstrou exibir uma função protetora no sistema cardiovascular e em outros órgãos (HAGAMAN et al., 1998).

2.5 EPIDEMIOLOGIA

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a infecção por nCov-2019 ou SARS-CoV-2 atingiu proporções pandêmicas no dia 15 de março de 2020 com 153.517 casos da doença COVID-19 confirmados em laboratório em 143 países diferentes. A maioria dos casos foi relatado na China (81.048), com uma mortalidade bruta de 4% (3.204 mortes no total), embora a taxa de mortalidade real possa não ter sido estimada corretamente. Mesmo que o surto chinês esteja diminuindo e se estabilizando, o número total de recém-infectados fora da China está aumentando significativamente para 72.469 casos confirmados, com a mortalidade global relacionada ao COVID-19 atingindo 3,5%, 2.531 mortes.

Atualmente de acordo com a OMS no relatório nº 80 publicado no dia 9 de abril de 2020 já foram registrados no mundo todo 1.436.198 casos confirmados (82.837 novos casos em relação ao dia anterior) e 85.522 mortes (6.287 novas mortes em relação ao dia anterior). A distribuição dos números de casos confirmados e de óbitos podem ser observados no quadro 1.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Infectologia o COVID-19 já se encontra entre as patologias respiratórias desde 1960 fazendo parte de uma grande família de vírus que podem causar sintomatologias mais brandas como resfriados até mesmo síndromes

respiratórias mais graves que precisam de um acompanhamento médico mais intenso (HOLSHUE et al., 2020).

O Brasil em fevereiro de 2020 apresentava alguns casos suspeitos sendo 1 paciente confirmado e nenhum óbito pela COVID-19. De acordo com o relatório da OMS nº 80 o Brasil confirmou 17.857 casos e 941 mortes até a tarde do dia 9 de abril de 2020, estão localizados em todos os estados do Brasil sendo São Paulo o epicentro da pandemia.

Quadro 1. Números de caso confirmados e de óbitos no mundo.

Região	Casos Confirmados	Nº de Óbitos Por COVID-19
Região Europeia	759.661 casos confirmados (39.442 novos em relação ao dia anterior)	61.516 mortes (3.877 novas em relação ao dia anterior)
Região das Américas	454.710 casos confirmados (37.294 novos em relação ao dia anterior)	14.775 mortes (2.178 novas em relação ao dia anterior)
Região do Pacífico Ocidental	115.852 casos confirmados (1.185 novos em relação ao dia anterior)	3.944 mortes (22 novas em relação ao dia anterior)
Região do Mediterrâneo	85.350 casos confirmados (3.357 novos em relação ao dia anterior)	4.459 mortes (145 novas em relação ao dia anterior)
Oriental Região do Sudeste Asiático	11.576 casos confirmados (869 novos em relação ao dia anterior)	468 mortes (42 novas em relação ao dia anterior)
Região Africana	8.337 casos confirmados (690 novos em relação ao dia anterior)	349 mortes (23 novas em relação ao dia anterior)

Fonte: relatório de situação da OMS nº 80* (https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200409-sitrep-80-covid-19.pdf?sfvrsn=1b685d64_2&ua=1).

2.6 PACIENTES DE RISCO X SINTOMÁTICOS X ASSINTOMÁTICOS

Todas as idades são suscetíveis a desenvolver a doença COVID-19. A infecção é transmitida através de grandes gotículas geradas durante a tosse e espirros por pacientes sintomáticos, podendo ocorrer também em pessoas assintomáticas antes do aparecimento dos sintomas (ROTHER, et al. 2020). Estudos mostraram maiores cargas virais na cavidade nasal em comparação com a orofaringe, sem diferenças na carga viral entre pacientes sintomáticos e assintomáticos (ZOU et al., 2020).

Os pacientes podem ser infecciosos enquanto os sintomas duram e até na recuperação clínica. Algumas pessoas podem ser os transmissores do SARS-COV-2 como aconteceu no Reino Unido onde um indivíduo, que participou de uma conferência em Cingapura, infectou 11 pessoas enquanto estava em um resort nos Alpes franceses e ao retornar ao Reino Unido (OMS, 2020). Essas gotículas infectadas podem se espalhar de 1 a 2 metros se depositando nas superfícies onde o vírus permanece viável por dias em condições atmosféricas favoráveis, mas são destruídos em menos de um minuto quando colocados em contato com detergentes comuns, hipoclorito de sódio ou peróxido de hidrogênio (KAMPF et al., 2020).

A infecção é adquirida por inalação dessas gotículas ou tocando superfícies contaminadas pelo vírus e depois levando em contato com o nariz, boca e olhos. Até o presente momento não foi relatada transmissão transplacentária de gestantes para seu feto, porém tudo ainda é recente para afirmar. Entretanto, em neonatos a doença por transmissão pós-natal é descrita. O período de incubação varia de 2 a 14 dias, como média o 5º dia (CHEN et al., 2020).

2.7 SINTOMAS DA COVID-19

As características clínicas da COVID-19 são variadas, desde pacientes assintomático à síndrome do desconforto respiratório agudo e disfunção de múltiplos órgãos. O sinal clínico inicial que permitiu a detecção dos casos foi pneumonia. Relatórios mais recentes também descrevem sintomas gastrointestinais e infecções assintomáticas, especialmente em crianças pequenas (CHAN et al., 2020).

Os pacientes que evoluem para uma pneumonia têm uma progressão do seu quadro clínico e este fato está associado ao aumento das citocinas inflamatórias: IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF α (CHEN et al., 2020).

A proporção de indivíduos infectados pelo Covid-19 que permanecem assintomáticos ao longo do curso da infecção ainda não foi definitivamente avaliada. Em pacientes sintomáticas os sintomas geralmente começam após menos de uma semana apresentando febre, tosse seca, congestão nasal, fadiga e outros sinais de infecções do trato respiratório superior (GUAN et al., 2020).

Mediante os sinais e sintomas apresentados, durante a evolução da COVID-19 em todos os países afetados, podemos mencionar que os pacientes com essa doença apresentam geralmente os seguintes sintomas e sinais:

- Febre (>37,8°C);
- Tosse seca;
- Dispnéia;
- Mialgia e fadiga;
- Sintomas respiratórios superiores como congestão nasal, coriza e ausência do olfato;
- Sintomas gastrointestinais como diarreias (raras) e perda do paladar (CHAN et al., 2020; HUANG et al., 2020);
- A conjuntivite também foi descrita em pacientes com COVID-19 (CHEN et al., 2020).

2.7.1 Distúrbios olfativos e gustativos

Os distúrbios olfativos e gustativos são sintomas prevalentes em pacientes europeus com COVID-19 que podem não apresentar sintomas nasais. A súbita anosmia ou ageusia (figura 4) precisam ser reconhecidas pela comunidade científica internacional como sintomas importantes da infecção por COVID-19 (LECHIEN et al., 2020).

Na Europa em um estudo que observou 417 pacientes com COVID-19 leve a moderado, sendo 263 mulheres, os sintomas gerais mais prevalentes consistiram em tosse, mialgia e perda de apetite. Dor facial e obstrução nasal foram os sintomas otorrinolaringológicos mais relacionados à doença. Cerca de 88,0% dos pacientes relataram disfunções olfativas e gustativas, sendo o primeiro um fator importante para o segundo já que existe uma associação significativa entre os dois distúrbios ($p < 0,001$). A disfunção olfativa (DO) apareceu antes dos outros sintomas em 11,8% dos casos. A taxa de recuperação olfativa precoce foi de 44,0%. As mulheres foram significativamente mais afetadas por disfunções olfativas e gustativas do que os homens (LECHIEN et al., 2020).

Tais alterações podem ser explicadas devido o olfato e o paladar serem sentidos químicos (PELLEGRIN et al., 2005). Os sistemas neurais que intermedeiam estas sensações, os sistemas gustatório e olfatório, estão entre aqueles filogeneticamente mais antigos do encéfalo e ao perceberem substâncias químicas na cavidade oral e nasal trabalham conjuntamente (ROCHA et al., 2002).

Os corpúsculos gustativos localizados nos botões gustativos no dorso da língua reconhecem os sabores básicos. A apreciação de sabores mais refinados depende do epitélio olfatório. Por isso, a perda do paladar quando a pessoa está resfriada, com congestão nasal (GARTNER; HIATT, 2014). Os botões gustativos diminuem com o processo de envelhecimento e as papilas gustativas, que atingem seu pico de desenvolvimento na puberdade, começam a atrofiar em mulheres entre 40-45 anos e nos homens aos 50 anos (D'OTTAVIANO et al., 2001).

A informação sensorial do nariz é transmitida ao cérebro através dos bulbos olfatórios. Os nervos do sistema olfatório, primeiro par de nervos cranianos (NCI), passam pelas perfurações da placa cribiforme e entram no bulbo olfatório, que são estruturas pareadas localizadas acima e atrás das cavidades nasais (conchas nasais superiores) e consiste em um nó emaranhado de dendritos das células mitrais e em cluster de fibras nervosas olfatórias. Os axônios mitrais e das células em tufo deixam o bulbo pelo trato olfatório e entram em regiões especializadas do córtex sem passar primeiro pelo tálamo (GUYTON; HALL, 2016).

Baseando-se que as infecções de vias aéreas superiores também constituem uma das principais causas de perda olfatória de uma forma geral presume-se que existe uma lesão dos nervos olfatórios quando estes deixam o topo da lâmina cribiforme em direção a concha nasal superior, sendo a perda olfatória proporcional à perda neuronal (Buck, 2002).

É imprescindível ressaltar a relação do olfato com a gustação, pois sem o olfato não sentimos de forma adequada o sabor dos alimentos, perdendo assim o apetite e o prazer com a alimentação (ROCHA et al., 2002).

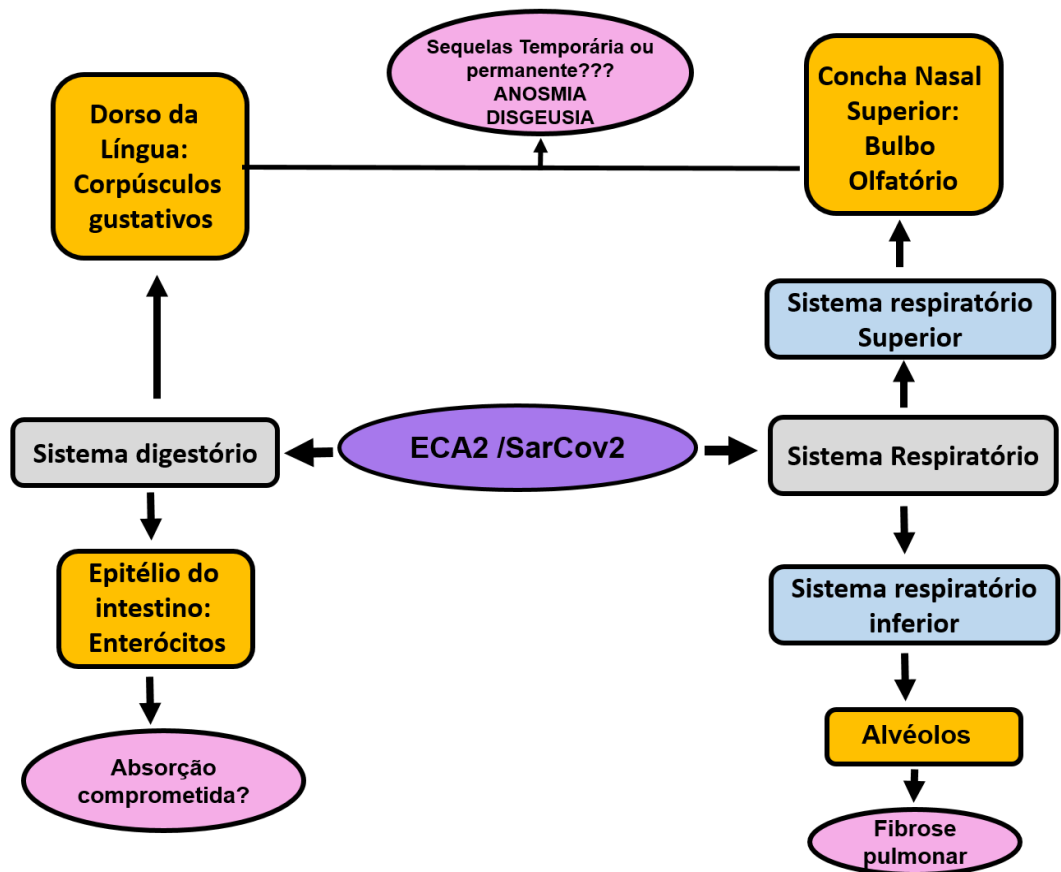


Figura 4. Mapa mental da localização da ECA2 e do vírus SARSCOV2 no sistema respiratório e digestório.

2.8 DIAGNÓSTICO CLINICO

O quadro clínico inicial da COVID-19 é caracterizado como uma síndrome gripal. O diagnóstico depende da investigação clínico-epidemiológica e do exame físico. É recomendável que em todos os casos de síndrome gripal seja questionado o histórico de deslocamento e contato (HENRY; VIKSE, 2020). Os casos suspeitos são definidos quando um paciente sintomático apresenta em seu quadro clínico febre, dor de garganta e tosse, com histórico de viagens à países com áreas de transmissão local persistente ou contato com pacientes com histórico de viagens semelhante ou com infecção confirmada por COVID-19. No entanto, os casos podem ser assintomáticos ou mesmo sem febre (ZAVASCKI; FALCI, 2020). Um caso confirmado é um caso suspeito com um teste molecular positivo. O diagnóstico específico é realizado por testes moleculares específicos em amostras respiratórias (esfregaço da garganta / esfregaço nasofaríngeo / escarro / aspirados endotraqueais e lavagem broncoalveolar). O vírus também pode ser detectado

nas fezes e, em casos graves, no sangue. O diagnóstico laboratorial para a identificação do vírus SARS-CoV-2 é realizado por meio das técnicas de RT-PCR em tempo real ou teste rápido sorológico validado (LAN et al., 2020).

2.8.1 Sinal patognomônico do COVID-19

Uma nova forma de diagnosticar a COVID-19 é com a utilização da ultrassonografia (USG). Em um estudo multicêntrico utilizando a USG em 100 pacientes soropositivos para o SARS-COV-2 que desenvolveram pneumonia, foi observado o sinal de “Raio-de-luz” que se fez constante em 48 dos 49 pacientes avaliados (VOLPICELLI et al., 2020). Esse efeito chamado “Raio de luz” tem disposição vertical em forma de bandas, movem-se rapidamente com deslizamentos da sonda, às vezes criando um efeito de liga/desliga à medida que se observa pela tela (PENG et al., 2020).

O USG de pacientes acometidos pelo SARS-COV-2 frequentemente mostra intensos achados verticais multiformes associados a linhas B que podem estar separadas e coalescentes. A linha B representa o preenchimento de um septo interlobular ou intralobular, podendo, então, em linhas gerais, ser encontradas em edemas pulmonares ou intersticiopatias. A linha pleurítica pode ter aspecto fragmentado, comumente associado à Síndrome da Angustia Respiratória Aguda (ARABI et al., 2020).

A importância do conhecimento desse sinal patognomônico se faz necessário devido à contingência da terrível pandemia que assola o planeta. O USG não é um exame invasivo e pode ser realizado muito rapidamente para identificar prováveis pacientes com COVID-19 e identificar os pacientes com complicações pulmonares que provavelmente deveriam ser encaminhados à UTI. Pode ser usado para identificar áreas de insuficiência pulmonar e monitorar o efeito das mudanças nas manobras de ventilação e recrutamento no pulmão acometido (XIE et al., 2020).

2.8.2 Perfil diagnóstico tomográfico

Com o aparecimento de casos da COVID-19, e a ocorrência da crise causada pela pandemia, métodos diagnósticos de prevenção e tratamento vem sendo estudados. Devido à característica viral de especificidade pelo sistema respiratório, métodos relacionando radiografia e tomografia computadorizada tem se tornado importante meio de pesquisa e

diagnóstico na prática médica. A Tomografia Computadorizada (TC) é mais sensível e específica (PAUL et al., 2004).

Desse modo, é determinante delimitar os achados tomográficos comuns e pacientes acometidos pela COVID-19 que inclui: Opacidades irregulares em vidro fosco associadas a margens claras acompanhadas de espessamento septal interlobular visível dentro das lesões. Aumento da densidade da lesão em consonância com a progressão do quadro, se manifestando como consolidações irregulares na maior parte dos casos (JUNQIANG et al., 2020).

É notável que na mesma imagem a presença de associação entre nódulos e padrão de vidro fosco, ou de nódulos irregulares com consolidações difusas. O sinal do “Halo invertido” pode ser um achado tomográfico durante o acompanhamento do quadro, porém, seu mecanismo patológico permanece desconhecido (LI; XIA, 2020).

Alguns casos apresentam, também, o padrão tomográfico em pavimentação, típico espessamento vascular visível. Isso ocorre devido à lesão difusa e contínua da parede alveolar induzida pelo patógeno viral, resultando em congestão vascular e inflamação septal alveolar (CHEN et al., 2020).

Essas modificações patológicas determinam o colapso e posteriormente destruição dos alvéolos causando o surgimento de exsudato e da membrana hialina pulmonar. Esse processo patológico é consistente com os sintomas clínicos do paciente portador da COVID-19, já que as manifestações clínicas mais prevalentes foram: tosse sem escarro substancial, dispnéia e febre. A febre apresentou significativamente maior em adultos do que em crianças (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020).

2.9 CONTROLE, PREVENÇÃO, TRATAMENTO

2.9.1 Medidas de prevenção e controle

Diversos estudos estão sendo realizados com o objetivo de evitar ou reduzir a disseminação do vírus, abordando estratégias de prevenção e controle da transmissão e infecção (MITJÀ; CLOTET, 2020). Nessas abordagens incluem-se as intervenções não farmacológicas, como a quarentena e o isolamento, e as intervenções específicas, como a quimioprofilaxia e a imunoproteção (CAO et al., 2020; FERGUSON et al., 2020; WELLIVER et al., 2020; VINCENT et al., 2020).

2.9.2 Quarentena e isolamento

Considerada como uma doença pandêmica, caracterizada por alta transmissibilidade entre humanos e com casos confirmados em mais de 200 países e territórios, a OMS declarou o surto uma Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional (PHEIC), solicitando as diferentes autoridades e governos mundiais ações coordenadas de enfrentamento à doença.

No Brasil o surto cresce de forma exponencial sendo adotado pelo Ministério da Saúde a quarentena e o isolamento como meios de combate a propagação do vírus. A quarentena é considerada a restrição de atividades cotidianas das pessoas com o intuito de evitar o contágio dos indivíduos não infectados, enquanto, que o isolamento é separação de pessoas infectadas (sintomáticas ou assintomáticas) ou que estejam em investigação clínica e laboratorial. O isolamento pode ser realizado em domicílio ou em hospitais, conforme critério médico, com o propósito de reduzir ou evitar a disseminação viral e, por conseguinte impactando no “achamento da curva” da epidemia (ANDERSON et al., 2020).

O “achamento da curva” é a denominação para o processo epidemiológico que consiste em mitigar os efeitos do pico epidêmico visando diminuir o risco de superlotação nos hospitais e dar mais tempo para o desenvolvimento de tratamentos e vacinas. Anderson et al. afirma que a curva epidêmica mais longa e mais achatada conforme maior a redução da transmissão, porém, caso as intervenções sejam cessadas poderá haver o risco de ressurgimento, conforme demonstrado na figura 5.

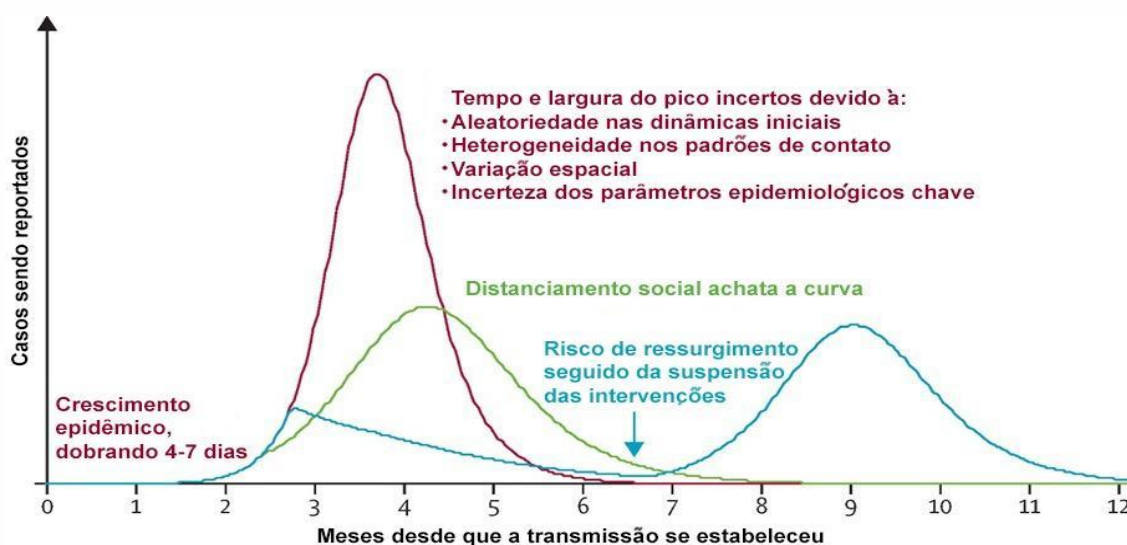


Figura 5. Simulação da curva epidêmica de transmissibilidade Covid-19 e intervenções. Modificado de Anderson et al. 2020.

2.9.3 Quimioprofilaxia e imunoproteção

Fármacos inibidores da neuraminidase, utilizados na profilaxia e tratamento da influenza reduzindo a replicação viral, vêm sendo investigados como opção de quimioprofilaxia para a infecção por coronavírus, estes estudos demonstram que Oseltamivir e Zanamavir podem diminuir os sintomas gripais em mais de 60% dos casos (WELLIVER et al., 2020).

Até o momento, não há recomendações para profilaxia da COVID-19 com o uso de antivirais, embora estudos apontem que fármacos como Lopinavir inibem a enzima protease presente no SARS-CoV e quando associado ao Ritonavir a sua ação é potencializar em portadores do HIV (CAO et al., 2020). Já outro estudo considerou os fármacos Lopinavir/Ritonavir, quando, comparados aos de tratamento padronizado, os mesmos resultados clínicos (VINCENTE et al., 2020)

O sulfato de cloroquina é comprovadamente um antimalárico eficiente, além disso atua na infecção por SARS-CoV2. A hidroxi-cloroquina possui o mesmo mecanismo de ação, no entanto, é mais segura (GAUTRET et al., 2020; YAO et al., 2020). Esses medicamentos podem suprimir os efeitos imunológicos reduzindo a severidade da doença por coronavírus. Diversos ensaios clínicos têm demonstrado que a hidroxi-cloroquina associada com azitromicina tem diminuído a carga viral no sexto dia de tratamento (SAVARINO et al., 2003; OLDFIELD; PLOSKER, 2006).

Atualmente, esforços globais e investimentos consideráveis têm sido realizados em diversas pesquisas para o desenvolvimento rápido de uma vacina capaz de promover imunoproteção (GAO et al., 2020; YEUNG, 2020).

Fintelman-Rodrigues (2020) demonstrou em um estudo in vitro que os retrovirais atazanavir e atazanavir associado ao ritonavir inibem a replicação do SARS-CoV-2, sendo possíveis medicamentos candidatos a ensaios clínicos na luta contra o COVID-19.

3. CONCLUSÃO

A pandemia do novo coronavírus SAR-Cov-2 desafia as infraestruturas econômica, médica e de saúde pública das grandes potências do mundo. Só o tempo dirá como o vírus afetará a vida da população mundial. A cada dia surge novas formas de identificar o vírus através de ensaios e tratamentos com medicamentos já existentes para tratar a COVID-19.

Mais ainda, é provável que futuros surtos de vírus e patógenos de origem zoonótica continuem. Portanto, além de conter essa pandemia, faz necessário serem feitos esforços para conceber medidas abrangentes para evitar futuros surtos de origem zoonótica.

4. REFERÊNCIAS

ANDERSON, R.M.; HEESTERBEEK, H.; KLINKENBERG, D.; HOLLINGSWORTH TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? **Lancet**, v.395, n.10228, p.931-934, 2020.

ARABI, Y.M.; MURTHY, S.; WEBB, S. COVID-19: a novel coronavirus and a novel challenge for critical care. **Intensive Care Medicine**, v.46, n.5, p.833-836, 2020.

BABADY, N.E.; ENGLAND, M.R.; JURCIC SMITH, K.L.; HE, T.; WIJETUNGE, D.S.; TANG, Y.W.; et al. Multicenter evaluation of the ePlex respiratory pathogen panel for the detection of viral and bacterial respiratory tract pathogens in nasopharyngeal swabs. **J Clin Microbiol**, v. 2, n. 56, p. e01658-17, 2018.

BECKMANN, C.; HIRSCH, H.H. Comparing Luminex NxTAG-Respiratory pathogen panel and RespiFinder-22 for multiplex detection of respiratory pathogens. **J. Med Virol**, v. 8, n. 88, p. 1319-1324, 2016.

BRASIL. Lei n. 13.979, de 06 de fevereiro de 2020. **Dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus responsável pelo surto de 2019**. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/lei/L13979.htm>, acesso em 10/04/2020.

BUCK, L.B. **Olfação e gustação: os sentidos químicos**. In: Kandel ER, Schwartz JH. **Princípios da neurociência**. 4ª ed, Manole, 2002.

CAO, B.; WANG, Y.; WEN, D.; LIU, W.; WANG, J.; FAN, G.; et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. **N Engl J Med**, v.382, p.1787-1799, 2020.

CHAN, J.F.; YAN, S.Y.; KOK, K.H.; TO, K.K.W.; CHU, H.; YANG, J.; et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 514-523, 2020.

CHAN, M.; KOO, S.H.; JIANG, B.; LIM, P.Q.; TAN, T.Y. Comparison of the Biofire FilmArray Respiratory Panel, Seegene AnyplexII RV16, and Argene for the detection of respiratory viruses. **J Clin Virol**, n. 106, p. 13-17, 2018.

CHEN, H.; GUO, J.; WANG, C.; LUO, F.; YU, X.; ZHANG, W.; LI, J.; et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. **Lancet**, v. 10226, n. 395, p. 809-815, 2020.

CHEN, N.; ZHOU, M.; DONG, X.; QU, J.; GONG, F.; HAN, Y.; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**, v. 10223, n. 395, p. 507–513, 2020.

CHEN, Y.; LIU, Q.; GUO, D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. **J Med Virol**, v. 92, n. 4, p. 418–423, 2020.

CRACKOWER, M.A.; SARAIO, R.; OUDIT, G.Y.; YAGIL, C.; KOZIERADZKI, I.; SCANGA, S.E.; et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. **Nature**, v. 6891, n.417, p. 822-828, 2002.

D'OTTAVIANO, E.J. Sistema nervoso e 3ª idade: 2ª parte. **Rev das Faculdades de Educação, Ciências e Letras e Psicologia Padre Anchieta**, v. 3, n. 5, p. 19, 2001.

DE WILDE, A.H.; SNIJDER, E.J.; KIKKERT, M.; VAN HEMERT, M.J. Host factors in coronavirus replication. **Curr Top Microbiol Immunol**, v.419, p.1-42, 2018.

DE WIT E., VAN DOREMALEN N.; FALZARANO, D.; MUNSTER, V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. **Nat Rev Microbiol**, v.8, n.14, p. 523-534, 2016.

FANG, LI. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. **Annu Rev Virol**, v.1, n.3, p.237–261, 2016.

FERGUSON, N.M.; LAYDON, D.; NEDJATI-GILANI, G.; IMAI, N.; AINSLIE, K.; BAGUELIN, M.; et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. **Imperial College COVID-19 Response Team**, v.2020, p.1-20, 2020.

FINTELMAN-RODRIGUES, N.; SACRAMENTO, C.Q.; LIMA, C.R.; SILVA, F.S.; FERREIRA, A.C., MATTOS, M.; et al. Atazanavir inhibits SARS-CoV-2 replication and pro-inflammatory cytokine production. **BioRxiv**, 2020 (in press).

FUNG, T.S.; LIU, D.X. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. **Annu Rev Microbiol**, v.73, n.8, p. 529-557, 2019.

GAO, J.; TIAN, Z.; YANG, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. **Biosci Trends**, v.14, n.1, p. 72–73, 2020.

GAUTRET, P.; LAGIER, J.C.; PAROLA, P.; HOANG, V.T.; MEDDEB, L.; MAILHE, M.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. **Int J Antimicrob Agents**, v.2020, p.e105949, 2020.

GRAHAM R.L.; BARIC, R.S. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. **J Virol**, v.7, n.84, p.3134–3146, 2010.

GUAN, W.; NI, Z.; HU, YU.; LIANG, W.; OU, C.; HE, J.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **N Engl J Med**. v.382, p.1708-1720, 2020.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Os sentidos químicos: gustação e olfação. In: Guyton AC, Hall, JE. Tratado de fisiologia médica. 13ª ed, Guanabara Koogam, 2016.**

HENRY, B.M.; VIKSE, J. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. **N Engl J Med**, v.382, p.1859-1862, 2020.

HIATT, J. L.; GARTNER, L.P. **Atlas colorido de histologia**. 6ª ed, Guanabara Koogan, 2014.

HOLSHUE, M.L.; DEBOLT, C.; LINDQUIST, S.; LOFY, K.H.; WIESMAN, J.; BRUCE, H.; et al. For the Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. **N Engl J Med**, v. 10, n. 382, p.929-936, 2020.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; ZHANG, L.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v.10223, n. 395, p. 497-506, 2020.

KAISER PERMANENTE WASHINGTON HEALTH RESEARCH INSTITUTE. **Kaiser Permanente launches first coronavirus vaccine trial**. Disponível em: <<https://www.kp washingtonresearch.org/newsandevents/recentnews/news2020/kaiser-permanente-launches-coronavirus-vaccine-study-seattle>>, acesso em 10/04/2020.

KAMPF, G.; TODT, D.; PFAENDER, S.; STEINMANN, E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. **J Hosp Infect**, v.3, n.104, p.246-251, 2020.

KIRCHDOERFER, R.N.; et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. **Nature**, v. 531 n. 7592, p. 118–21, 2016.

LAN, L.; XU, D.; YE, G.; XIA, C.; WANG, S.; LI, Y2.; XU, H. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. **JAMA**, v.323, n.15, p.1502-1503, 2020.

LECHIEN, J.R.; CHIESA-ESTOMBA, C.M.; DE SIATI, D.R.; HOROI, M.; LE BOM, S.D.; RODRIGUEZ, A.; et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v.2020, p.1-11, 2020.

LEI, J.; LI, J.; LI, X.; QI, X. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. **Radiology**, v. 295, n. 1, p.e18, 2020.

LI, Q.; GUAN, X.; WU, P.; WANG, X.; ZHOU, L.; TONG, Y.; et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. **N Engl J Med**, v.13, n. 382, p. 1199-1207, 2020.

LI, X.; ZENG, W.; LI, X.; CHEN, H.; SHI, L.; LI, X.; XIANG, H.; CAO, Y.; CHEN, H.; LIU, C.; WANG, J. CT imaging changes of corona virus disease 2019(COVID-19): a multi-center study in Southwest China. **J Transl Med**, v. 18, n. 1, p.e154, 2020.

LI, Y.; XIA, L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. **AJR Am J Roentgenol**, v. 4, p. 1–7, 2020.

MITJÀ, O.; CLOTET, B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. **Lancet Glob Health**, v. 20, p. 30114-30115, 2020.

OLDFIELD, V.; PLOSKER, G.L. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. **Drugs**, v. 63, n. 8, p. 1275-1299.

PAUL, N.S.; ROBERTS, H.; BUTANY, J.; CHUNG, T.; OURO, W.; MEHTA, S.; et al. Radiologic pattern of disease in patients with severe acute respiratory syndrome: the Toronto experience. **RadioGraphics**, v. 24, n. 2, p. 553–556, 2004.

PAULES, C.I.; MARSTON H.D. FAUCI AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. **JAMA**, 323, v.8, p.707-708, 2020.

PELLEGRINI, G.; VELEIRO, R.V.B.; GOMES, I.C.D. A percepção do gosto salgado em indivíduos com e sem obstrução nasal. **Rev CEFAC**, v. 7, n. 3, p. 311-317, 2005.

PENG, Q.; WANG, X.; ZHANG L. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. **Intensive Care Med**, v.46, p.849–850, 2020.

PERLMAN, S.; NETLAND, J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. **Nat Rev Microbiol**, v.6, n.7, p. 439–50, 2009.

RICHMAN, D.D.; WHITLEY, R.J.; HAYDEN FG. **Clinical Virology**. 4th ed, Washington: ASM Press; 2016.

ROCHA, F.M.N.; XIMENES FILHO, J.A.; ALVARENGA, E.H.L.; MELLO, J.R.J.F. Olfacção: revisão de literatura. **Arq Int Otorrinolaringol**, v. 6, n. 2, p. 123-8, 2002.

RODRIGUEZ-MORALES, A.J.; CARDONA-OSPINA, J.A.; GUTIÉRREZ-OCAMPO, E.; VILLAMIZAR-PEÑA, R.; HOLGUIN-RIVERA, Y.; ESCALERA-ANTEZANA, J.P.; et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel Med Infect Dis**, v.34, p.e101623, 2020.

ROTHER, C.; SCHUNK, M.; SOTHMANN, P.; BRETZEL, G.; FROESCHL, G.; WALLRAUCH, C.; et al. Transmission of 2019- nCoV infection from na asymptomatic contact in Germany. **N Engl J Med**, v. 10, n. 382, p. 970-971, 2020.

SAVARINO, A.; BOELAERT, J.R.; CASSONE, A.; MAJORI, G.; CAUDA, R. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? **Lancet Infect Dis**, v. 3, n. 11, p. 722-727, 2003.

VINCENT, M.J.; BERGERON, E.; BENJANNET, S.; ERICKSON, BR.; ROLLIN, P.E.; KSIAZEK, T.G.; SEIDAH, N.G.; NICHOL, S.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. **Virol J**, v. 2, n. 69, 2005.

VOLPICELLI, G.; LAMORTE, A.; VILLÉN, T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. **Intensive Care Medicine**, v.2020. p.1-4, 2020.

WELLIVER, R.; MONTO, A.S.; CAREWICZ, O.; SCHATTEMAN, E.; HASSMAN, M.; HEDRICK, J.; et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: A randomized controlled trial. **JAMA**, v. 6, n. 285, p. 748–754, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV): interim guidance, 31 January 2020**. Disponível em <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/330857>>, acesso em 16/03/2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Situation reports**. Disponível em <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>>, acessado em 22/02/2020.

XIE, J.; TONG, Z.; GUAN, X. Critical care crisis and some recommendations during the COVID- 19 epidemic in China. **Intensive Care Medicine**. 2020.

YAO, X.; YE, F.; ZHANG, M.; CUI, C.; HUANG, B.; NIU, P.; et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Clin Infect Dis**, pii: ciaa237, 2020.

YEUNG, J. **Millions of chickens are used to make vaccines each year. But that won't work for coronavirus.** Disponível em: < <https://edition.cnn.com/2020/03/27/health/chicken-egg-flu-vaccine-intl-hnk-scli/index.html>>, acessado em 10/04/2020.

ZAVASCKI, A.P.; FALCI, D.R. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. **N Engl J Med**, v.382, 2020.

ZHAN, X.; ZHANG, L.; WANG, Z.; JIN, M.; LIU, M.; TONG, Z. Reversed halo sign: presents in different pulmonary diseases. **PLoS ONE**, v.10, n.6, p.e0128153, 2015.

ZHOU, P.; YANG, X.L.; WANG, X.G.; HU, B.; ZHANG, L.; ZHANG, W.; et al. A pneumonia outbreak associated with new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 7798, n.579, p.270-273, 2020.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J.; et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**, v. 8, n. 382, p. 727–733, 2020.

ZOU, L.; RUAN, F.; HUANG, M.; LIJUN, L.; HUITAO, H.; ZHONGSI, H.; et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. **N Engl J Med**, v.12, n.382, p.1177-1179, 2020.

REVISÃO DIAGNÓSTICO CLÍNICO MOLECULAR DAS SÍNDROMES FEBRIS: DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

José Johnata Paiva de Melo¹, Andreas Stocker², Rafaela Menezes de Mello³, Maria Cirley Lobato de Oliveira¹, Carolina Pontes Soares¹

1. Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, Acre, Brasil;
2. Hospital Universitário Prof^o Edgard Santos (HUPES), Salvador, Bahia, Brasil;
3. Centro Universitário Uninorte, Rio Branco, Acre, Brasil;

RESUMO

As síndromes febris dengue, chikungunya e zika são consideradas arbovirose que podem ser transmitidas pelo mesmo vetor em regiões tropicais e subtropicais do mundo. O Dengue vírus (DENV) e Zika vírus (ZIKV) pertencem ao mesmo gênero *Flavivirus*, possuem em sua estrutura genômica um RNA envelopado, em sentido positivo e de fita simples. Adicionalmente, o Chikungunya vírus (CHIKV) é um RNA vírus envelopado, em sentido positivo e de cadeia simples, pertencente ao gênero *Alphavirus*. Diante deste desafio à saúde pública, este estudo objetivou revisar o diagnóstico clínico e molecular destas síndromes febris. O Conjunto de um diagnóstico clínico imediato e um diagnóstico molecular com resultados em um tempo razoável pode auxiliar a vigilância epidemiológica na prevenção e controle de potenciais agravos na comunidade.

Palavras-chave: Dengue vírus, Chikungunya vírus e Zika vírus.

ABSTRACT

The fever syndromes dengue, chikungunya and zika are considered arboviruses that can be transmitted by the same vector in tropical and subtropical regions of the world. The Dengue virus (DENV) and Zika virus (ZIKV) belong to the same genus *Flavivirus*, have in their genomic structure an enveloped RNA, in a positive sense and single-stranded. Additionally, the Chikungunya virus (CHIKV) is an enveloped, positive-sense, single-stranded RNA virus belonging to the *Alphavirus* genus. Faced with this public health challenge, this study aimed to review the clinical and molecular diagnosis of these fever syndromes. The set of an immediate clinical diagnosis and a molecular diagnosis with results in a reasonable time, can assist epidemiological surveillance in the prevention and control of potential diseases in the community.

Keywords: Dengue virus, Chikungunya virus and Zika virus.

1. INTRODUÇÃO

A maioria das arboviroses constitui grave problema de saúde pública em todo o mundo, principalmente, nas regiões subtropicais e tropicais por oferecem condições ecológicas favoráveis e apresentarem expressividade em morbidade e/ou mortalidade, neste sentido destacam-se, dentre as arboviroses, a dengue, chikungunya e a febre do zika (PIALOUX; GAÛZÈRE, 2007; GUZMAN et al., 2010; WHO, 2019).

O vírus da dengue (DENV) apresenta características antigênicas distintas devido a quatro sorotipos diferentes (DENV 1-4), no entanto, assim como o vírus da zika (ZIKV) pertencem ao mesmo gênero *Flavivirus* e Família *Flaviviridae*, seus materiais genéticos são constituídos por uma fita simples de RNA de senso positivo, com aproximadamente 11kb de comprimento (HOLMES et al., 1999; LINDENBACH; RICE, 2003; BLITVICH; FIRTH, 2005; CLYDE et al., 2006; LINDENBACH et al., 2007; SANTOS et al., 2008; SAMPATH; PADMANABHAN, 2009).

O vírus da chikungunya (CHIKV) é membro da Família *Togaviridae* e gênero *Alphavirus*, seu é genoma constituído por uma cadeia simples de RNA, de polaridade positiva, com tamanho aproximadamente de 12 Kb. Possui duas Fase de Leitura Aberta (ORF's), a primeira codifica quatro proteínas não estruturais, nsP1, nsP2, nsP3 e nsP4 e, a segunda codifica três proteínas estruturais C, P62 (madura em E2 e E3) e E1 que se associam como um heterodímero, formando um dímero E1/E2 ou um trímero E1/E2/E3 (HALSTEAD, 1970; ALVAREZ et al., 2005; BARTENSCLAGER; MILLER, 2008; RUPP et al., 2015; FORRESTER et al., 2018).

O CHIKV tem tropismo por fibroblastos da pele, podendo infectar também células dendríticas, macrófagos e monócitos, estas sinalizam ao sistema imune, que libera diversas citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (Interferons, Interleucinas e outras) para limitar a disseminação viral. Com o decorrer essas células adentram na corrente sanguínea, propagando-se diferentes tecidos e órgãos, dentre eles, cérebro, fígado, articulações e tecido muscular (STRAUSS; STRAUSS, 1994; WEAVER et al., 2012; WEAVER; LECUIT, 2015).

No Brasil essa tríade representa um sério problema de saúde pública devido, principalmente, as condições favoráveis para a reprodução do vetor (artrópode do gênero *Aedes*). A transmissão do vírus ocorre durante o repasto sanguíneo, a incubação no vetor dura em média 10 dias, sendo virêmico por toda a vida. O período de incubação no homem

infectado por DENV dura em média de 5 a 7 dias do início dos primeiros sintomas, enquanto que, na infecção por CHIKV em média de 3 a 7 dias, e na infecção por ZIKV em média 3 a 6 dias (GUZMAN et al., 2010; WHO, 2019).

Em geral essas arboviroses apresentam manifestações clínicas iniciais semelhantes como: febre, cefaleia, dor retro orbital, mialgia, artralgia, náuseas, vômitos, calafrios, erupção da pele, leucopenia e trombocitopenia (ANSAR; VALADI, 2015; SHANKAR et al., 2017; WHO, 2019).

Dentre as técnicas empregadas destacam-se as técnicas sorológicas e moleculares, entre as mais usadas temos os ensaios imunoenzimáticos para captura de IgM (MAC ELISA) e de IgG (G-ELISA), os testes rápidos imunocromatografos atuam detectando IgM, IgG ou capturando antígeno viral NS1, e para identificação do genoma viral a técnica mais conhecida é a Reação em Cadeia da Polimerase de Transcrição Reversa (RT-PCR), podendo ser realizada em um formato em tempo real (RT-rPCR) para detectar simultaneamente vários arbovírus, tais como DENV, CHIKV e ZIKV (LANCIOTTI et al., 1992; PEELING et al., 2010; WEAVER; LECUIT, 2015).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 VÍRUS DA DENGUE

2.1.1 Classificação

Considerado um arbovírus (ARthropod BORne VÍRUS), pois é transmitido por artrópodes, o DENGUE VÍRUS (DENV) pertence à Família Flaviviridae e gênero Flaviviruse, há 4 sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, e todos podem causar tanto a forma clássica da doença quanto formas mais graves (LINDENBACH; RICE, 2003; LINDENBACH et al., 2007; VASILAKIS; WEAVER, 2008; KYLE; HARRIS, 2008; MESSINA et al., 2014).

2.1.2 Estrutura genômica

Sua morfologia é esférica com aproximadamente 40-50 nm de diâmetro, o seu genoma possui um nucleocapsídeo icosaédrico composto por um capsídeo (C) envolto por

uma membrana lipoproteica (M) derivada da célula hospedeira, com proteínas pré-membrana (prM) e de membrana e do envelope (E) (SANTOS et al., 2008; GUZMAN et al., 2010; BLITVICH; FIRTH, 2015).

É constituído por RNA simples de fita única com sentido positivo, com aproximadamente 11 kilobases (kb) de comprimento, dependendo do sorotipo tem aproximadamente 10.700 nucleotídeos e cerca de 3.400 aminoácidos (AA) e com uma única fase aberta de leitura (ORF) onde codifica uma poliproteína e por meio de clivagem constitui 3 proteínas estruturais: a proteína C que forma o capsídeo, uma glicoproteína prM precursora da membrana da proteína M e a proteína E que formam o envelope e mais 7 proteínas não estruturais: (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B E NS5) (HENCHAL; PUTNAK, 1990; CHAMBERS et al., 1990; SANTOS et al., 2003; LINDENBACH et al., 2007) (Figura 1).

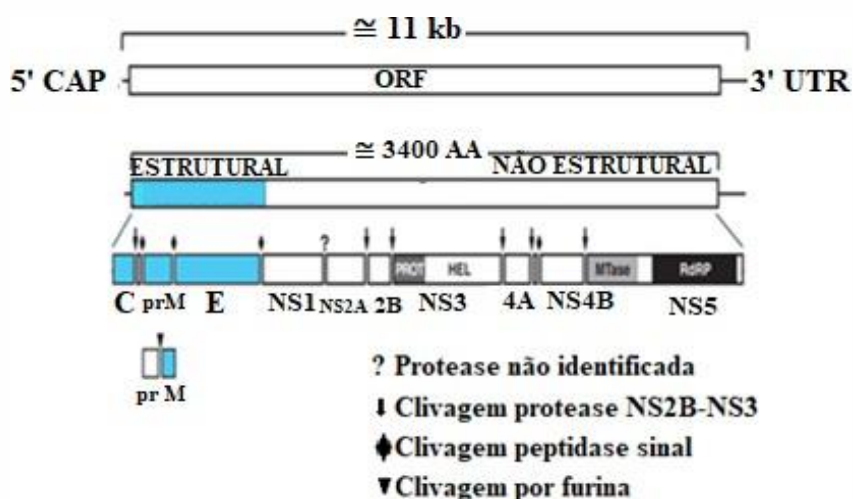


Figura 1. Desenho esquemático da estrutura genômica, processamento de poliproteína e clivagem de proteínas do DENV

Fonte: Lindenbach et al, 2007 (Adaptado)

O DENV tem tropismo positivo por células fagocíticas, dentre elas, monócitos/macrófagos, células de Langerhans e células dendríticas, no entanto, estudos têm demonstrado infecção em linfócitos B, linfócitos T, células natural Killer, endoteliais, hepatócitos e neurônios (KUHN et al., 2002; ALVAREZ et al., 2005; CLYDE et al., 2006).

Liga-se a receptores celulares do hospedeiro por endocitose ao entrarem na célula sofrem trimerização da proteína E, devido pH baixo na região pré-lissomal, em seguida ocorre fusão com a membrana celular e, por conseguinte liberando o núcleocapsídeo no

citoplasma, então, o genoma, já dissociado do capsídeo, com a única fita simples ORF de senso positivo codifica uma poliproteína que é processada pelas erino-protease viral (NS2B/NS3) responsável pela clivagem de proteínas não estruturais e replicam o RNA viral na região da membrana do retículo endoplasmático (RE) e, a sinalase e furina do hospedeiro são responsáveis pela clivagem das proteínas estruturais, as quais juntamente com o RNA participam na maturação e secreção dos virions maduros, que ocorre no complexo de Golgie, são liberados por exocitose. Ainda é desconhecido a enzima responsável pela clivagem da proteína NS1/NS2A (MARKOFF, 2003; ZHOU et al., 2006; LINDENBACH et al., 2007; SAMPATH; PADMANABHAN, 2009) (Figura 2).

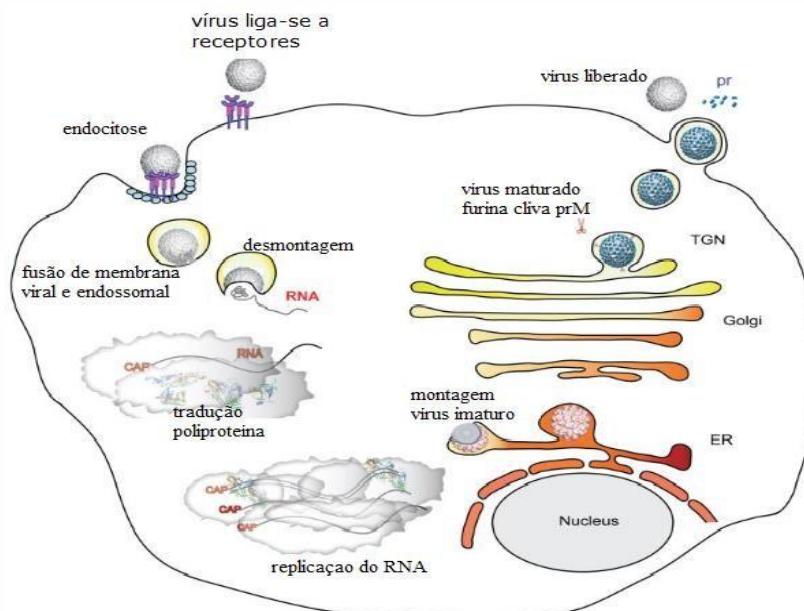


Figura 2. Ciclo de replicação do DENV.
Fonte: Sampatch e Padmanabhan (2009) Adaptado.

2.1.3 Fisiopatologia e Aspectos clínicos da doença

2.1.3.1 Vetor

Aedes aegypti é um artrópode da família Culicidae com menos de 1centimetro, encontrado em regiões tropical e subtropical. Oriundo do Egito e, posteriormente, difundido pelo mundo inteiro. No Brasil é, popularmente, conhecido como mosquito-da-dengue ou mosquito rajado, sendo o principal transmissor do DENV. Possui uma coloração castanha-

escura, com abdómen escuro, podendo haver manchas branco-prateadas e suas pernas com faixas brancas. Tem preferência diurna, principalmente, ao início e fim do dia e, as fêmeas põem seus ovos a margem superficial da água, preferencialmente limpa, os mesmos, em fase embrionária podem sobreviver a desidratação por cerca de 1 ano. O ciclo de vida desde a oviposição até a fase adulta é de aproximadamente 10 dias divididos em: ovo, 4 fases de larva, pupa e fase adulta, com vida média de 45 dias (JOSHI et al., 2006; CLEMONS et al., 2010; JANSEN; BEEBE, 2010).

2.1.3.2 Ciclo de transmissão

O DENV, dentre outros vírus, pode ser transmitido pelo díptero *Ae. albopictus*, também conhecido como mosquito tigre ou mosquito da floresta, adapta-se melhor em zona rural e à volta das cidades, alimenta-se de sangue humano e de outros animais e a infecção viral ocorre principalmente no intestino médio, no entanto, a capacidade vetorial é menos eficiente, visto que, o *Ae. aegypti* é altamente antropofílico, peridomiciliar e a infecção viral ocorre no intestino médio disseminando para outros tecidos, não havendo um efeito patogênico direto para o vetor (MCBRIDE; BIELEFELDT-OHMANN, 2000; JOSHI et al., 2006).

Tanto o macho quanto a fêmea alimentam-se de néctar, seiva e sangue, podendo contrair o vírus como sangue de um hospedeiro em fase de viremia, 4 a 12 dias, após um período de 8 a 12 dias já são infectivos por toda a sua vida. No homem, o vírus fica incubado de 2 a 15 dias, com médias de 5 a 7 dias, quando surgem os primeiros sintomas da doença (MCBRIDE; BIELEFELDT-OHMANN, 2000; JOSHI et al., 2006).

A fêmea do *Ae. aegypti* é a principal transmissora dos sorotipos do DENV e de tantos outros vírus, seguida *Ae. albopictus*, ao serem fecundadas, necessitam de sangue para continuar a maturação dos ovos, podendo ocorrer transmissão vertical. Por meio de sua probóscide realiza sucção de sangue humano e, ao mesmo tempo regurgitada secreção salivar com fatores de anticoagulação, evitando que o alimento coagule, desse modo, o vírus entra na corrente sanguínea do hospedeiro, essa transmissão é descrita como ciclo endêmico/epidêmico, já no ciclo enzoótico/selvagem envolve diferentes espécies de díptero e hospedeiro vertebrado primata não humano (WANG et al., 2000; ROTHMAN, 2004; WHITEHEAD et al., 2007).

2.1.3.3 Patogênese

Sabe-se que na infecção primária por um mesmo sorotipo do DENV, a resposta imune humoral ocorre de forma lenta e duradoura e, na infecção secundária, a titulação de anticorpos se elevam rapidamente, ambas infecções podem ser assintomáticas ou sintomáticas com a presença da forma clássica da doença: Febre do Dengue (FD) e, mesmo, a forma grave: a Febre hemorrágica do Dengue (FHD) e, mesmo, Síndrome do Choque do Dengue (SCD) (WHO, 2019).

A hipótese da infecção secundária (sequencial) sugere a existência de anticorpos heterólogos antidengue da classe IgG, adquiridos ativa ou passivamente (via placentária) e, que juntamente com a participação de linfócitos B e T atuam de forma cruzada entre sorotipos diferentes, subneutalizando epitopos, potencializando a infectividade (antibody dependent enhancement, ADE) e possibilitando a entrada viral nas células com receptores Fc , resultando em nível elevado da carga viral e, como consequência podendo levar a FHD/SCD, esse fenômeno imunológico é conhecido como “pecado antigênico original” (HALSTEAD, 1970).

Em uma infecção secundária os linfócitos T de memória entram em contato com macrófagos infectados por sorotipo heterólogo, tendo uma resposta imune cruzada, estimulando a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias e outros mediadores, como consequência aumentam a permeabilidade vascular, a trombocitopenia, a hemorragia contribuindo para a ocorrência da FHD. O FNT- α , uma citocina pró-inflamatória, é encontrado em níveis altos, influenciando na secreção de histaminas pelos basófilos, na produção de fator de ativação plaquetária (PAF) e óxido nítrico (ON) contribuindo para o aumento da permeabilidade vascular, do extravasamento de plasma, e da plaquetopenia, enquanto, que a IL-6 elevada, uma citocina anti-inflamatória, atua como um pirógeno e, influenciando, posteriormente, na destruição de plaquetas (FIGUEIREDO, 1999; MARTINA et al., 2009; SRIKIATKHACHORN, 2009; GUZMAN et al., 2009) (Figura 3).

A fase febril, conhecido como Dengue clássico, é a forma mais comum da doença, manifestando-se com súbita febre de 39 °C a 40 °C, associada a cefaleia, mialgia, artralgia e dor retroorbitária, podendo apresentar, ainda, anorexia, náuseas, vômitos e, mesmo, diarreia. Aproximadamente, no terceiro dia da doença surge exantema máculo-papular, podendo atingir face, tórax e membros, gradativamente. Essa fase tem duração de terceiro a sete dias, com período de defervescência, podendo haver hemorragias, destacando-se,

as petéquias, o epistáxi e a gengivorragia, seguido de prurido cutâneo e astenia. Aponta-se em exames laboratoriais a trombocitopenia, a linfocitose e ligeiro aumento das provas hepáticas (WHO, 2019).

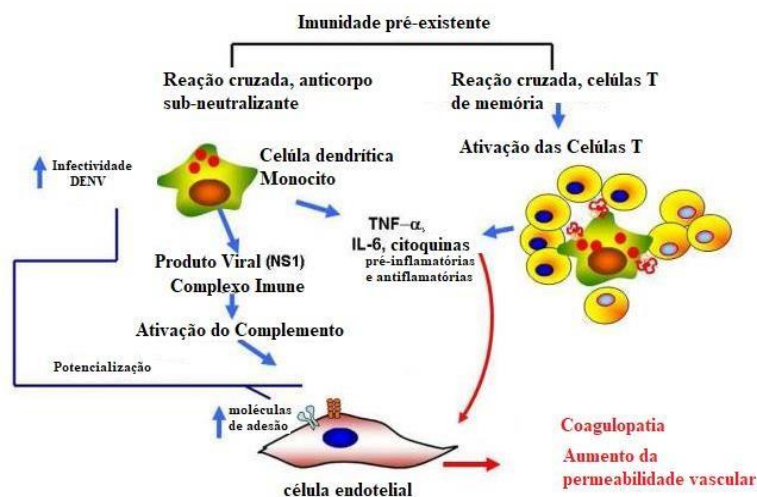


Figura 3. Imunopatogênese da Infecção secundária da Dengue.
Fonte: Srikiatkachorn (2009) Adaptado.

Na fase crítica, a FHD evolui após a defervescência podendo surgir sinais de alarme, como dor abdominal intensa e contínua á palpação, vômitos persistentes, sangramento de mucosa, hipotensão postural, poliserosite (derrame pleural/pericárdio e ascite), policitemia e letargia e/ou irritabilidade. Aos exames laboratoriais destaca-se a trombocitopenia inferior a 100,000.

Quando um volume de plasma é perdido devido a permeabilidade vascular pode se instalar, rapidamente, a SCD e, em um intervalo de 12 a 24 horas ao óbito ou a recuperação se realizado terapia antichoque adequada. Na fase recuperativa ou período de convalescência, pode ocorrer um rash cutâneo, o plasma extravasado é reabsorvido e a recuperação clinica é progressiva (WHO, 2019).

Até o momento, não há tratamento antiviral específico para a dengue, e em uma vacina disponível no mercado. A terapia é realizada com hidratação, repouso e medicamentos paliativos para a febre e dor. Diversas estratégias estão sendo realizada para se prevenir a infecção pelo DENV, desde o controle do vetor, desenvolvimento de métodos diagnóstico mais robusto e a elaboração de uma vacina eficaz (ROTHMAN, 2004; WHITEHEAD et al., 2007; WHO, 2019).

2.1.4 Contexto histórico e epidemiológico

Cerca de 265 a 420 a.C, período da dinastia Chin, uma enciclopédia chinesa de doenças, sintomas e remédios, já havia descrito uma doença conhecida como “água envenenada” associada a insetos voadores com sintomas semelhantes aos da dengue. Durante os séculos XV a XIX, principalmente, com a expansão comercial e o aumento do comércio de escravos, o vetor espalhou-se pelo mundo e, vários surtos de uma doença similar a dengue estão registrados. Em 1635 surto nas Antilhas Francesas, em 1699 surto no Panamá, em 1779 surto no Egito, Cairo e Indonésia, em 1780 surto na Filadélfia (VASILAKIS; WEAVER, 2008; GUZMAN et al., 2009).

Entre os anos de 1955 a 2007, estima-se que ocorreram mais de 50 milhões por ano, de casos de infecções por dengue, reportados em mais de 60 países. Nas Américas Central e Sul, entre as décadas de 60 e 70 houve erradicação do *Ae. aegypti*, no entanto, com passar dos anos as medidas foram descontinuadas, causando reinfestação com surtos cíclicos de a cada 3-5 anos, destacando-se a epidemia em Cuba, em 1981, com manifestação da FHD/SCD resultando em 344.203 casos notificados e 158 óbitos (GUZMAN; KOURI, 2006; WHO, 2019).

No Brasil, em 1982 foram registrados clínica e laboratorialmente os primeiros casos de dengue sorotipos DENV-1 e DENV-4 na cidade de Boa Vista, Roraima. Em 1990 surgiu o DENV-2, em 2001 o DENV-3 ambos na cidade do Rio de Janeiro. Atualmente circulam simultaneamente os quatro sorotipos de DENV, com predomínio do tipo DENV-4 (OSANAI et al., 1983; CÂMARA et al., 2007).

Em 2018, foram notificados 265.934 casos prováveis de dengue no país, destes, 174.724 (65,7%) foram confirmados, sendo, 3.616 casos de dengue com sinais de alarme, 321 casos de dengue grave e 155 óbitos. Em comparação ao mesmo período, em 2017, foram registrados 239.389 casos prováveis de dengue, 2.709 casos de dengue com sinais de alarme, 293 casos de dengue grave e 185 óbitos.

No Acre, no ano de 2016 foram notificados 7.446 casos prováveis de dengue, destes, 750 (10%) confirmados, 4.538 (61%) descartados, 1.087 (15%) foram encerrados como inconclusivos por terem excedido o tempo oportuno de encerramento (60 dias) e 1.071 (14%) estão em investigação aguardando confirmação ou descarte. Em comparação ao mesmo período, em 2015, houve uma redução de 30% das notificações, com 10.672 casos, destes, 4.495 (42%) confirmados, 5.634 (53%) descartado e 543 (5%) foram encerrados como inconclusivos. Não houve registro de FHD/SCD e óbito (SESACRE, 2016).

2.2 VÍRUS DA CHIKUNGUNYA

2.2.1 Classificação

O vírus da chikungunya (CHIKV) é do gênero *Alphavirus* da Família *Togaviridae*, estando no grupo *Alphavirus* do velho mundo, pertencente ao complexo de vírus da floresta de Semliki, com base nas características genéticas e antigênicas semelhantes, sendo considerado uma arbovirose (FORRESTER et al., 2012; PRESTI et al., 2015; RUPP et al., 2015).

2.2.2 Estrutura genômica

Mede aproximadamente 65-70 nm de diâmetro em forma esférica. Possui capsídeo icosaédrico composto por 240 monômeros de proteínas e, uma envelope lipídico revestido por 80 partículas protéicas agrupadas por heterodímeros de glicoproteínas (E1eE2). Seu é genoma constituído por uma cadeia simples de RNA de sentido positivo, com aproximadamente 12Kb, possui duas extremidades, 5' limitada com uma 7-metilguanossina e na outra ponta a 3' com poliadenilada. Existem duas ORF's, a primeira codifica proteínas não estruturais, nsP1, nsP2, nsP3 e nsP4 e, a segunda codifica proteínas estruturais C, P62 (madura em E2 e E3) e E1 que se associam como um heterodímero, formando um dímero E1/E2 ou um trímero E1/E2/E3 (CLETON et al., 2012; WEAVER et al., 2012; WEAVER; LECUIT, 2015).

A proteína nsP1 é necessária para o encapamento viral, tem ação enzimática MTase, podendo associar-se com proteínas de membrana. A nsP2 possui três domínios: N-terminal com ação helicase, GTPase e ATPase, C-terminal atividade de protease cliva proteínas não estruturais e o terceiro domínio tem ação enzimática MTase. A nsP3 necessária para a síntese de RNA e acredita-se estar associada a virulência. A nsP4 auxilia na replicação genômica e transcrição subgenômica 26s (WEAVER; LECUIT, 2015; KUMAR et al., 2015; DELANG et al., 2016).

A proteína estrutural C forma o núcleo capsídeo, a E1 realiza fusão das membranas viral e hospedeiro, E2 liga-se ao receptor da célula hospedeira responsável pela diversidade de cepas virais, a E3 participa na montagem das partículas virais e 6k é incorporada durante o brotamento viral (KUMAR et al., 2015; DELANG et al., 2016).

2.2.3 Fisiopatologia e aspectos clínicos da doença

O CHIKV possui um único sorotipo e, três genótipos conhecidos, o genótipo Ocidental ou do Oeste Africano (WAf) Oriental ou do Leste/Centro/Sul Africano (ECSA) e o genótipo Asiático e a Linhagem do Oceano Índico (IOL). Diversos estudos tem associado diversas manifestações clínicas neurológicas, doença em neonatos e mesmo óbitos a Linhagem IOL, sendo considerada bastante virulenta (SUDEEP et al., 2008; PRESTI et al., 2014).

No ciclo de replicação, a proteína E2 liga-se ao receptor da celular hospedeira e sofre endocitose. E1 libera um peptídeo hidrofóbico que se insere na membrana endossomal, estimulando a liberação do núcleocapsídeo no citoplasma que, posteriormente se desintegra liberando o genoma, ligando aos ribossomos como RNAm, dando início a tradução de proteínas, formando uma fita de RNA de sentido negativo que após transcrição torna-se RNA de senso positivo, então, as novas partículas virais são montadas e, posteriormente, uma nova partícula viral infectante é liberada por exocitose (KUMAR et al., 2015).

O CHIKV possui tropismo por fibroblastos da pele, infectando, também, células dendríticas, macrófagos e monócitos. As células infectadas sinalizam ao sistema imune, que libera diversas citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (Interferons, Interleucinas e outras) para limitar a disseminação viral. Com o decorrer essas células adentram na corrente sanguínea, propagando-se diferentes tecidos e órgãos, dentre eles, cérebro, fígado, articulações e tecido muscular (SUDEEP et al., 2008; COFFEY et al., 2013; PRESTI et al., 2014; KUMAR et al., 2015).

O CHIKV pode ser transmitido ao ser humano e outros animais pela picada de fêmeas infectadas dos mosquitos *Ae. aegypti*, habitualmente, peridomiciliar e do *Ae. albopictus*, geralmente, em zona rural e peri-urbana. Existem casos de transmissão vertical em intraparto de gestantes virêmicas e recentemente foi observado a presença de CHIKV no leite materno, podendo provocar infecção neonatal grave (atraso no desenvolvimento mental, paralisia cerebral e microcefalia) (CHOMPOOSRI et al., 2016; CAMPOS et al., 2017).

O período de incubação no homem, é em média de três a sete dias com variação de um a doze dias, com período de viremia de até dez dias com média de dois dias antes do início dos primeiros sintomas, perdurando por mais oito dias. A incubação no vetor dura em média dez dias, sendo virêmico por toda vida (KAM et al., 2009; LUM; LISA, 2015).

Cerca de 70% dos pacientes infectados pelo CHIKV, desenvolvem sintomas quando comparados as demais arboviroses. Os sintomas na fase aguda ou febril são parecidos ao da dengue, febre aguda (>39 °C), cefaleia, náusea, mialgia, artralgia ou poliartralgia acompanha ou não de edema e exantema com ou sem prurido, diferindo na intensidade da artralgia (KAM et al., 2009; LUM; LISA, 2015).

Na fase subaguda, geralmente, a febre desaparece e a artralgia pode persistir ou agravar, incluindo poliartrite distal e tenossinovite hipertrófica subaguda em falanges, punhos e tornozelos levando a Síndrome do túnel do carpo. Além disso, pode surgir lesões purpúricas, vesiculares e bolhosas (SUHRBIER et al., 2012; MIRANDA et al., 2013).

A fase grave acomete, com maior frequência, crianças, idosos com mais de 65 anos e pacientes com comorbidade associadas (história de convulsão febril, diabetes, asma, insuficiência cardíaca, alcoolismo, doenças reumatológicas, anemia falciforme, talassemia e hipertensão arterial sistêmica) (SUHRBIER et al., 2012). É caracterizada por persistência dos sintomas da fase subaguda, principalmente a dor articular (com ou sem edema), a dor musculoesquelética, a dor neuropática, a limitação de movimentos, síndrome do túnel do carpo (SUHRBIER et al., 2012; MIRANDA et al., 2013).

Em alguns casos pode ocorrer, ainda, uma forma atípica da doença, com manifestações clínicas neurológicas (meningoencefalite, encefalopatia, convulsão, síndrome de Guillain-Barré, Síndrome cerebelar, paresias, paralisias e neuropatias), oculares (neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite e uveíte), cardiovascular (miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmia e instabilidade hemodinâmica), na pele (hiperpigmentação por fotossensibilidade, dermatoses vesículo bolhosa e ulcerações aftosa-like), nos rins (nefrite e insuficiência renal aguda) e outros (discrasia sanguínea, pneumonia, insuficiência respiratória, hepatite, pancreatite, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético e insuficiência adrenal) (SUHRBIER et al., 2012; WALLING; DICKSON, 2013; LUM; LISA, 2015).

2.2.4 Contexto histórico e epidemiológico

A palavra Chikungunya é proveniente da língua banto de grupo étnico da província MaKonde (Tanzânia), refere-se posição curva do paciente devido a dor articular debilitante, durante um surto febril em 1952. Desde então, infectou pessoas na África, Ásia, Europa e as Américas (ROBINSON, 1955; WALLING; DICKSON, 2013).

O primeiro caso autóctone nas Américas foi relatado em 2013, na Ilha de Saint

Martin. No Brasil foi descrito em setembro de 2014 no estado do Amapá e, posteriormente, um genótipo diferente foi identificado no estado da Bahia (FIGUEIREDO; FIGUEIREDO, 2014; CUNHA; TRINTA, 2017).

Em 2017, foram registrados 185.593 casos prováveis de chikungunya em comparação com 87.687 casos prováveis registrados no país em 2018, uma incidência de 42,1 casos/100mil habitantes, destes, 68.962 (78,6 %) foram confirmados e 26.771 foram descartados. A região Sudeste apresentou o maior número de casos prováveis com 52.966 (60,4%) casos em relação ao total do país, seguido das regiões Centro-Oeste com 13.862 (15,8%) casos, Nordeste com 11.287 (12,9%) casos, Norte com 9.315 (10,6%) casos e Sul com 257 (0,3%) casos. Em 2018, foram confirmados laboratorialmente 39 óbitos, e existem 42 óbitos sob investigação, no mesmo período, em 2017 foram 192 óbitos e existem 37 sob investigação (BRASIL, 2019).

No estado do Acre, em 2016 entre as semanas epidemiológicas 1 a 18 (03/01/2016 a 07/05/2016) foram notificados 844 casos suspeitos de febre chikungunya, destes, 656 (78%) casos foram na cidade de Rio Branco. Em comparação, no mesmo período de 2015 nenhuma notificação foi registrada para chikungunya (SESACRE, 2016).

A partir de março de 2016 o Laboratório Central de Saúde Pública – LACEN, passou a realizar sorologia para detecção do anticorpo IgM para o diagnóstico de CHIKV. Das 407 amostras enviadas, 29 (7%) foram reagentes, 361 (89%) não reagente, 10 (2%) indeterminado e 07 (2%) não foram testadas. As amostras coletadas anteriormente a esse período foram analisadas no o Laboratório de referência da Região Norte Instituto Evandro Chagas (SESACRE, 2016).

2.2 VÍRUS DA ZIKA

2.2.1 Classificação

O vírus da zika (ZIKV) é considerado uma arbovirose emergente, pertence ao gênero *Flavivirus* e à Família *Flaviviridae*, estando relacionado com os vírus da dengue, febre amarela, vírus do Nilo Ocidental e encefalite japonesa (COOK; HOLMES, 2006; KUNO; CHANG, 2007).

2.2.2 Estrutura genômica

O ZIKV possui RNA de fita simples e senso positivo, tem aproximadamente 11kb de comprimento, contendo 10.794 nucleotídeos que codificam 3.419 aminoácidos. Dentre as 3 proteínas estruturais (C, prM e M) e as 7 proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) a mais imunogênica, do ZIKV é a glicoproteína E, que é dividida em três domínios (DI, DII e DIII), importantes no processo de neutralização e reação cruzada, sendo que todos apresentam elevada afinidade por diferentes anticorpos específicos (COOK; HOLMES, 2006; KUNO; CHANG, 2007).

2.2.3 Fisiopatologia e aspectos clínicos da doença

Embora muitos estudos descrevam a replicação flaviviral ocorrendo no citoplasma da célula hospedeira, um estudo tem sugerido que o núcleo celular poderia abrigar os antígenos do ZIKV (KUMAR et al., 2015). As informações sobre a patogênese, ainda, são pouco conhecidas, acredita-se que repliquem-se ao infectarem células dendríticas e, posteriormente, disseminando-se para os linfonodos, corrente sanguínea, órgãos etcidos (MARCHETTE et al., 1969; DIAMOND et al., 2013).

A transmissão do ZIKV ocorre por meio da picada de mosquitos do gênero *Aedes*, tendo sido o vírus isolado em espécies como, *Ae. africanus*, *Ae. aegyptie*, *Ae. hensilli* mantendo o ciclo enzoótico. No ser humano o *Ae. aegypti* e o *Ae. albopictus* tornam-se potencial vetor na transmissão (MARCHETTE et al., 1969; DIAMOND et al., 2013; LEDERMANN et al., 2014).

Diversos estudos apontam presença de ZIKV em fluidos corporais (urina, saliva, sêmem e fluidos vaginais) que podem estar envolvidos na transmissão por via sexual (MUSSO et al., 2015). Também é possível ocorrer transmissão associada a transfusão sanguínea, uma vez que o RNAv foi detectado em doadores de sangue assintomáticos durante um surto entre 2013 e 2014, na Polinésia Francesa (MUSSO et al., 2014).

Foi detectado RNAv no leite materno de duas mães infectadas pelo ZIKV, mas não houve replicação viral na cultura de células. Não existem, até o momento, estudos que descrevam transmissão pelo leite materno (BESNARD et al., 2014).

O período de incubação no homem varia entre 3 a 12 dias após a picada do mosquito, os primeiros sintomas podem iniciar entre 3 e 6 dias. Durante esta fase é possível realizar o diagnóstico específico para ZIKV pelo RT-PCR, iniciado o período de viremia

surge os anticorpos IgM, podendo ser realizado testes sorológicos (MUSO et al., 2016).

As manifestações clínicas podem variar dependendo da localidade, inicialmente os sintomas são semelhantes aos de outras arboviroses, sem maiores complicações. A febre é baixa, podendo chegar, em alguns casos, a 39°C cedendo de 1 a 2 dias após o surgimento de exantema, que persiste de 2 a 14 dias, além disso, é referido mialgia, artralgia e dor lombar discretas e conjuntivites, geralmente, sem secreção purulenta. Anorexia, náuseas, vômitos, vertigem e dor retro orbital podem surgir de forma inespecífica. Ainda há poucas informações sobre as alterações hematológicas, embora, haja relatos de casos que descrevem um aumento da desidrogenase láctica e da proteína C reativa e discreta leucopenia e trombocitopenia (LANCIOTTI et al., 2008).

Outras manifestações estão sendo observadas em associação com a infecção por ZIKV. Em 2013, na Polinésia Francesa, durante um surto de infecção por ZIKV, foi registrado um aumento na prevalência de casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Em outubro de 2015, na região nordeste do Brasil, durante um surto de ZIKV foi observado durante a gestação, defeitos congênitos, insuficiência placentária, restrição de desenvolvimento intrauterino, morte fetal, e aumento no número de casos de recém-nascidos com microcefalia (OEHLER et al., 2014). Esta é diagnosticada após o nascimento pela medida do perímetro cefálico, no sexo feminino, será $\leq 31,5$ centímetros, e no sexo masculino $\leq 31,9$ centímetros. Em caso de microcefalia grave o perímetro cefálico é menor ainda. Com relação a coinfeção, em 2014, na Nova Catalunha foram descritos dois casos coinfeção de DENV e ZIKV (DUPONT-ROUZEYROL et al., 2015).

No momento ainda não existem vacinas e nem medicamentos antivirais específicos, o tratamento é sintomático, como uso analgésicos e antipiréticos, deve-se evitar medicações que contenham salicilatos para evitar a indução hemorrágica. Os suspeitos de SGB devem ser monitorados em unidades de terapia intensiva, podem ser empregados a plasmaferese ou imunoglobulina hiperimune intravenosa, os casos de microcefalia devem ser acompanhados por profissionais preparados (ANSAR; VALADI, 2015).

2.2.4 Contexto histórico epidemiológico

O ZIKV foi isolado pela primeira vez, em 1948, em um macaco sentinela Reshus, durante pesquisa sobre a febre amarela da selva, na Floresta de Zika, Uganda. Em 1948 o vírus foi isolado em mosquitos da espécie *Aedes africanus*, na mesma floresta. Em 1956 estudos demonstraram que o *Ae. aegypti*, alimentado artificialmente, transmitia o vírus para

macacos e ratos (DICK et al., 2952).

Estudos realizados na Nigéria, durante 1968 e 1971-1975, isolaram o vírus de humanos, 40% tinham anticorpos neutralizantes. Casos foram relatados na Indonésia durante o ano 1977- 1978, e reapareceu novamente em um surto na Micronésia em 2007 com 49 infectados (MACNAMARA, 1954; BOORMAN; PORTERFIELD, 1956; MOORE et al., 1975). Em 2013 ressurgiu na Polinésia Francesa com cerca de 300 pacientes infectados (OEHLER et al., 2014).

No Brasil, durante maio de 2015, o primeiro caso foi notificado como uma doença exantemática, devido a semelhança dos sintomas com o da dengue, caracterizada como “Síndrome Dengue-Like” (COOK; HOLMES, 2006). Em 2017, foram registrados 17.593 casos prováveis de doença aguda pelo vírus Zika no país, em comparação a 2018 foram registrados 8.680 casos prováveis, destes, 3.984 (45,9%) casos foram confirmados, sendo que a região Sudeste apresentou o maior número de casos prováveis com 3.149 casos (36,3%), seguido das regiões Nordeste com 2.425 casos (27,9%), Centro-Oeste com 1.733 casos (20,0%), Norte com 1.326 casos (15,3%) e Sul com 47 casos (0,5%) (BRASIL, 2019).

No estado do Acre, os primeiros casos suspeitos de zika foram notificados em novembro de 2015, o que resultou em 42 casos suspeitos até início de janeiro de 2016, todos no município de Rio Branco. Em 2016 de janeiro a maio registrou-se 1.269 casos suspeitos distribuídos nas cidades de Acrelândia, Bujari, Capixaba, Cruzeiro do Sul, Epitaciolândia, Feijó, Manuel Urbano, Plácido de Castro, Porto Acre, Senador Guiomard, Sena Madureira, Xapuri, Rio Branco e Tarauacá. Do total entre os anos de 2015 e 2016, 14 (1%) dos casos foram confirmados pelo Instituto Evandro Chagas, 1 caso confirmado pelo laboratório LABCO NOÛS, 17 (1%) descartados e 1.279 (98%) seguem em investigação epidemiológica e ou laboratorial até o momento (SESACRE, 2016).

2.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL DAS ARBOVIROSES

2.3.1 Diagnóstico clínico diferencial

A maioria das arboviroses tem manifestações clínicas iniciais similares, para tanto, foram categorizadas em síndromes clínicas: a síndrome febril, síndrome exantemática febril, síndrome hemorrágica febril, síndrome dolorosa abdominal, síndrome do choque e a síndrome meníngea (WHO, 2019).

No entanto, com o decorrer do tempo, podem levar a sintomas específicos, em

casos de dengue pode manifestar-se como um dos primeiros sintomas a febre intensa, podendo evoluir para FHD e, mesmo, a SCD. A artralgia crônica se manifesta, geralmente, nos casos de chikungunya, podendo conduzir a incapacidade persistente. Nos casos de zika estudos tem descrito diversos acometimentos neurológicos como a SGB e as malformações congênitas. Daí um diagnóstico diferencial, rápido e preciso se torna essencial para que o paciente inicie o tratamento imediatamente (WHO, 2019).

2.3.2 Diagnóstico laboratorial específico

As arboviroses por terem sintomas iniciais inespecíficos podem ser facilmente confundidas, tornando o diagnóstico clínico diferencial bastante difícil. Com isso faz necessário o diagnóstico laboratorial, principalmente, em regiões endêmicas onde há circulação simultânea desses vírus (SHANKAR et al., 2017). Recentemente uma pesquisa realizada em Recife entre 2015 e 2016, constatou que 60% dos pacientes com sintomas característicos da dengue estavam, de fato, com chikungunya ou zika. Isso demonstra que nem sempre a clínica do paciente reflete o real agente infeccioso, daí a importância do diagnóstico laboratorial específico (MAGALHAES et al., 2017).

2.3.2.1 Diagnóstico sorológico e molecular

O diagnóstico específico das infecções por arboviroses pode ser realizado por métodos diretos e indiretos. Na fase aguda da doença os métodos diretos são mais eficientes, sendo possível identificar o genoma viral e seus componentes na amostra, tendo maior precisão e especificidade, embora, sejam menos acessíveis a sua realização devido aos altos custos para a realização. Já os métodos indiretos são úteis após o período de viremia, quando o sistema imune do indivíduo já produziu anticorpos IgM ou IgG, estes testes possuem alta sensibilidade e baixa especificidade, no entanto, são mais acessíveis devido ao baixo custo para a sua realização (LANCIOTTI et al., 1992; PEELING et al., 2010) (Figura 5).

A técnica de isolamento consiste em inocular soro de pacientes, em período de viremia, em linhagens celulares de camundongos ou de mosquitos (*Ae. albopictus*– clone C6/36), após o vírus ser isolado, é identificado por imunofluorescência, a partir de anticorpos monoclonais específicos para o vírus, a confirmação laboratorial pode variar de 7 a 12 dias (LANCIOTTI et al., 1992; PEELING et al., 2010).

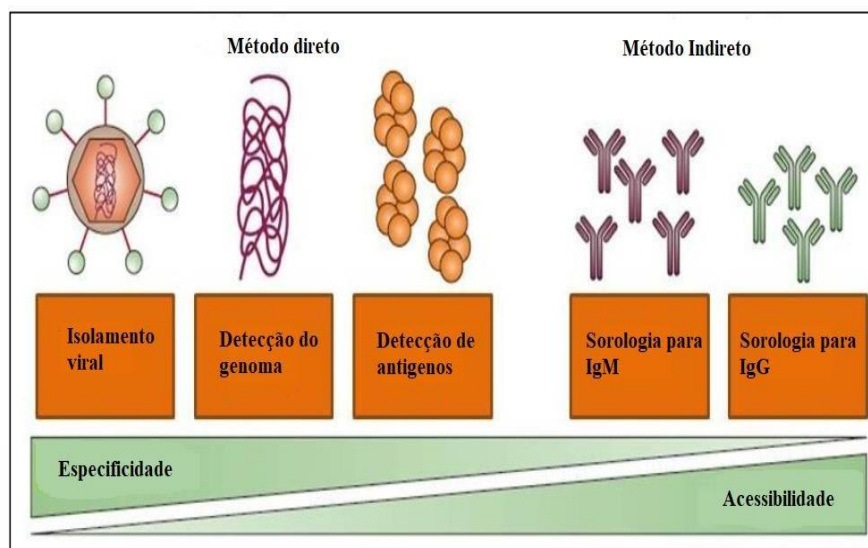


Figura 5. Métodos de diagnóstico laboratorial.

Fonte: Peelling et al. (2010) (Adaptado).

Dentre os testes sorológicos os métodos de inibição da hemaglutinação (IH), fixação do complemento (FC), teste de neutralização (TN) requerem coleta de amostras pareadas e, além disso, exibem alta reatividade cruzada (LANCIOTTI et al., 1992; PEELING et al., 2010). Já os ensaio imunoenzimáticos para captura de IgM (MACELISA) e de IgG (G-ELISA), e os testes rápidos imunocromatográficos atuam detectando IgM, IgG ou capturando antígeno viral NS1, atualmente estes tem sido os ensaios imunoenzimáticos mais utilizados devido ao baixo custo e facilidade de execução (LANCIOTTI et al., 1992; LANCIOTTI et al., 2017).

A desvantagens dos testes sorológicos é a elevada ocorrência de reações cruzadas, principalmente, pelo DENV após uma infecção secundária com outras arboviroses do mesmo gênero, inclusive de pessoas que não tiveram contato com o vírus mas foram vacinados com a febre amarela, gerando resultados falso-positivos (LANCIOTTI et al., 1992; MORELI, COSTA, 2013).

A detecção de ácidos nucleicos virais é realizada pela técnica molecular da Reação em Cadeia da Polimerase de Transcrição Reversa (RT-PCR), pode ser concebida em um formato que permite detectar simultaneamente outros arbovírus, tais como DENV, CHIKV e ZIKV, faz análises qualitativas e consistem duas etapas principais: a transcrição reversa do RNAv em DNA de fita simples (cDNA) e a conversão em DNA de fita dupla e sua amplificação (KUNO; CHANG, 2007; LANCIOTTI et al., 2017).

A RT-PCR em tempo real (rRT-PCR) é uma variação aprimorada do RT-PCR, faz

análises quantitativas do genoma viral nos fluidos orgânicos e consiste em apenas uma única etapa, incluindo uma sonda e iniciadores (primers) que se ligam as regiões dos genes de interesse. Ambas técnicas de PCR tem alta precisão e especificidade, no entanto, podem apresentar reações cruzadas, falsos-negativo devido à pouca especificidade de primers para os *Flavivirus*, alto custo dos kits comerciais, de equipamentos, pessoal especializado (KUNO; CHANG, 2007; MORELI, COSTA, 2013; LANCIOTTI et al., 2017; SINGH et al., 2018).

Os anticorpos IgM podem ser detectáveis no soro ou plasma com 3 a 5 dias do início dos primeiros sintomas, atingindo níveis máximos em 7 a 8 dias, após o sétimo dia ocorre a soroconversão período mais confiável para a detecção de anticorpos, com 1 a 2 meses vai diminuindo a titulação. Enquanto que os anticorpos do tipo IgG podem ser detectáveis em títulos muito baixos a partir de 4 dias, com pico em duas semanas perdurando por 2 a 3 anos após a infecção, o que possibilita a detecção da doença no período de convalescência (CALVET et al., 2016; MUSSO; GUBLER, 2016).

O Antígeno NS1 está presente na circulação sanguínea desde o primeiro dia de infecção até o início da soroconversão IgM para IgG (em média a soroconversão inicia-se após o sétimo dia), inclusive durante asreinfecções (SINGH et al., 2018).

O RNAv pode ser encontrado no período de viremia da doença em média de 0 a 5 dias do início dos primeiros sintomas, na urina permanece por mais de 10 dias e no sêmen por mais de dois meses (PINTO et al., 2015; CALVET et al., 2016).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As arboviroses constituem um grave problema de saúde pública nas regiões subtropicais e tropicais por oferecem condições ecológicas favoráveis e apresentarem expressividade em morbidade e/ou mortalidade. No Brasil a tríade DENV, CHIKV e ZIKV representam um sério problema de saúde pública devido em condições favoráveis para a reprodução do vetor.

O uso de técnicas de diagnóstico molecular embora tenham alto custo, são consideradas mais precisas e específicas para confirmar definitivamente o agente etiológico dessas síndromes febris, dessa forma, pode ser identificado os vírus e sorotipos circulantes

e as regiões endêmicas, auxiliando a vigilância epidemiológica na antecipação de medidas preventivas e de controle de potenciais agravos na população.

5. REFERÊNCIAS

ALVAREZ, D.E.; LELLA, E.A.L.; FUCITO, S.; GAMARNIK, A.V. Role of RNA structures present at the 3'UTR of dengue virus on translation, RNA synthesis, and viral replication. **Virology**, v.339, n.2, p.200-212, 2005.

ANSAR, V.; VALADI, N. Guillain-Barré syndrome. **Prim Care**, v.42, n.2. p.189-193, 2015.

BARTENSCLAGER, R.; MILLER, S. Molecular aspects of Dengue virus replication. **Future Microbiol**, v.3, n.2, p.155-165, 2008.

BESNARD, M.; LASTÈRE, S.; TEISSIER, A.; CAO-LORMEAU, V.M.; MUSSO, D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Euro Surveill**, v.19, n.13, p.e20751, 2014.

BLITVICH, B.J.; FIRTH, A.E. Insect-specific flaviviruses: A systematic review of their discovery, host range, mode of transmission, superinfection exclusion potential and genomic organization. **Viruses**, v.7, n.4, p.1927-1959, 2015.

BOORMAN, J.P.; PORTERFIELD, J.S. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses; transmission of Zika virus. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v.50, n.3, p.238–242, 1956.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Boletim Epidemiológico: Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica até a semana 52 de 2018**. Brasília: MS; 2019.

CALVET, G.A.; SANTOS, F.B.; SEQUEIRA, P.C. Zika virus infection: Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. **Curr Opin Infect Dis**, v.29, n.5, p.459-466, 2016.

CÂMARA, F.P.; et al. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.40, n.2, p.192-196, 2007.

CAMPOS, G.S.; et al. First detection of Chikungunya virus in breast milk. **The Pediatr Infect Dis J**, v. 36, n.10, p.1015-1017, 2017.

CHAMBERS, T.J.; HAHN, C.S.; GALLER, R.; RICE, C.M. Flavivirus Genome, Organization, Expression and Replication. **Annu Rev Microbiol**, v.44, n.1, p.649-688, 1990.

CHOMPOOSRI, J.; et al. Vertical transmission of Indian Ocean Lineage of Chikungunya virus in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes. **Parasit Vectors**, v.23, n.9, p.e227, 2016.

CLEMONS, A.; et al. *Aedes aegypti*: an emerging model for vector mosquito development. **Cold Spring Harb Protoc**, v.10, n.1, p.1-17, 2010;

CLETON, N.; KOOPMANS, M.; REIMERINK, J.; GODEKE, G.J.; REUSKEN, C. Come fly with me: review of clinically important arboviruses for global travelers. **J Clin Virol**, v.55, n.3,

p.191-203, 2012.

CLYDE, K.; KYLE, J.L.; HARRIS, E. Recent Advances in Deciphering Viral and Host Determinants of Dengue Virus Replication and Pathogenesis. **J Virol**, v.80, n.23, p.11418-11431, 2006.

COFFEY, L.L.; FORRESTER, N.; TSETSARKIN, K.; VASILAKIS, N.; WEAVER, S.C. Factors shaping the adaptive landscape for arboviruses: implications for the emergence of disease. **Future Microbiol**, v.8, n.2, p.155-176, 2013.

COOK, S.; HOLMES, E.C. A multigene analysis of the phylogenetic relationships among the flaviviruses (Family: Flaviviridae) and the evolution of vector transmission. **Arch Virol**, v.151, n.2, p.309-325, 2006.

CUNHA, R.V.; TRINTA, K.S. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v.112, n.8, p.523-531, 2017.

DELANG, L.; et al. The viral capping enzyme nsP1: a novel target for the inhibition of Chikungunya virus infection. **Sci Rep**, v.22, n.6, p.e31819, 2016.

DIAMOND, M.S.; SHRESTHA, B.; MEHLHOP, E.; SITATI, E.; ENGLE, M. Innate and adaptive immune responses determine protection against disseminated infection by West Nile encephalitis virus. **Viral Immunol**, v.16, n.3, p.259-278, 2003.

DICK, G.W.; KITCHEN, S.F.; HADDOW, A.J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v.46, n.5, p.509-520, 1952.

DUPONT-ROUZEYROL, M.; et al. Co infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. **Emerg Infect Dis**, v.21, n.2, p.381-382, 2015.

FIGUEIREDO, L.T.M. Patogenia das infecções pelos vírus do dengue. **Medicina, Ribeirão Preto**, v.32, n.1, p.15-20, 1999.

FIGUEIREDO, M.L.; FIGUEIREDO, L.T. Emerging alphaviruses in the Americas: Chikungunya and Mayaro. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.47, n.6, p.677-683, 2014.

FORRESTER, N.L.; et al. Genome-scale phylogeny of the alphavirus genus suggests a marine origin. **J Virol**, v.86, n.1, p.2729-2738, 2012.

GUZMAN, M.G.; et al. Dengue: a continuing global threat. **Nat Rev Microbiol**, v.8, n.12, p.7-16, 2010.

HALSTEAD, S.B. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypotheses and discussion. **Yale J Biol Med**. 42(5):350-62. 1970;

HENCHAL, E.A.; PUTNAK, J.R. The Dengue Viruses. **Clin Microbiol Ver**, v.3, n.1, p.376-96, 1990.

HOLMES, E.C.; WOROBEY, M.; RAMBAUT, A. Phylogenetic evidence for recombination in dengue virus. **Mol Biol Evol**, v.16, n.3, p.405-409, 1999.

JANSEN, C.C.; BEEBE, N.W. The dengue vector *Aedes aegypti*: what comes next. **Microbes Infect**, v.12, n.4, p.272-279, 2010.

JOSHI, V.; et al. Importance of socioeconomic status and tree holes in distribution of *Aedes* mosquitoes (Diptera: Culicidae) in Jodhpur, Rajasthan, India. **J Med Entomol**, v.43, n.2,

p.330-336, 2006.

KAM, Y.W.; ONG, E.K.; RÉNIA, L.; TONG, J.C.; NG, L.F. Immuno-biology of Chikungunya and implications for disease intervention. **Microbes Infect**, v.11, n.14-15, p.1186-1196, 2009.

KUHN, R.J.; et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. **Cell**, v.108, n.5, p.717-725, 2002.

KUMAR, S.; et al. Development of novel antibodies against non-structural proteins nsP1, nsP3 and nsP4 of Chikungunya virus: potential use in basic research. **Arch Virol**, v.160, n.11, p.2749-2761, 2015.

KUNO, G.; CHANG, G.J. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viroses. **Arch Virol**, v.152, n.4, p.687-696, 2007.

LANCIOTTI, R.S.; et. al. Rapid Detection and Typing of Dengue Viruses from Clinical Samples by Using Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction. **J Clin Microbiol**, v.30, n.3, p.545-551, 1992.

LANCIOTTI, R.S.; et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerg Infect Dis**, v.14, n.8, p.1232–1239, 2008.

LEDERMANN, J.P.; et al. Aedes hensilli as a potential vector of Chikungunya and Zika viruses. **PLoS Negl Trop Dis**, v.8, n.10, p.e3188, 2014.

LINDENBACH, B.D.; RICE CM. The Flavivirus: structure, replication and evolution. **Academic**, v.59, n.1, p.23-61, 2003.

LINDENBACH, B.D.; THIEL, H.J.; RICE, C.M. Flaviviridae: The Viruses and Their Replication. **Fields Virology**, v.5, n.1, p.1101-1152, 2007.

LUM, F.M.; LISA, F.P. Cellular and molecular mechanisms of Chikungunya pathogenesis. **Antiviral Res**, v.120, n.165-174, 2015.

MACNAMARA, F.N. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v.48, n.2, p.139–145, 1954.

MAGALHAES, T.; et al. Zika vírus displacement by a chikungunya outbreak in Recife, Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v.11, n.11, p.1-13, 2017.

MARCHETTE, N.J.; GARCIA, R.; RUDNICK, A. Isolation of Zika virus from Aedes aegypti mosquitoes in Malaysia. **Am J Trop Med Hyg**, v. 18, n.3, p.411-415, 1969.

MARKOFF, L. 5´- and 3´- Noncoding Regions in Flavivirus RNA. **Adv Virus Res**, v.59, n.1, p.177-228, 2003.

MARTINA, B.E.E.; KORAKA, P.; OSTERHAUS, A.D.M.E. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. **Clin Microbiol Rev**, v.22, n.4, p.e564, 2009.

MCBRIDE, W.J.; BIELEFELDT-OHMANN, H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. **Microbes infect**, v.2, n.9, p.1041-1045, 2000.

MESSINA ,J.P.; et al. Global spread of Dengue virus types: mapping the 70 year history. **Trends Microbiol**, v.22, n.3, p.138-146, 2014.

- MIRANDA, I.A.; OLIVEIRA, C.C.; POIAN, A.T. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of alphavirus-induced arthritis. **BioMed Research International**, v.2013, n.1, p.1-11, 2013.
- MOORE, D.L.; et al. Arthropod- borne viral infections of man in Nigeria, 1964–1970. **Ann Trop Med Parasitol**, v.69, n.1, p.49- 64, 1975.
- MORELI, M.L.; COSTA, V.G. A systematic review of molecular diagnostic methods for the detection of arboviruses in clinical specimens in Brazil and the importance of a differential diagnosis. **Virol Disc**, v.1, n.1, p.1-8, 2013.
- MUSSO, D.; GUBLER, D.J. Zika virus. **Clin Microbiol Rev**, v.29, n.3, p.487-524, 2016.
- MUSSO, D.; et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. **Euro Surveill**, v.19, n.19, p.e20761, 2014.
- MUSSO, D.; et al. Potential sexual transmission of Zika virus. **Emerg Infect Dis**, v.21, n.2, p.359-361, 2015.
- OEHLER, E.; et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome-case report, French Polynesia, December 2013. **Euro Surveill**, v.6, n.19, p.e20720, 2014.
- OSANAI, C.H.; et al. Dengue Outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v.25, n.1, p.53-54, 1983.
- PEELING, R.W.; et al. Evaluation of diagnostic tests: dengue. **Nat Rev Microbiol**, v.8, n.12, p.30-37, 2010.
- PIALOUX, L.; GAÜZÈRE, B.A.; JAUREGUIBERRY, S.; STROBEL, M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. **Lancet Infect Dis**, v.7,n.5, p.319-327, 2007.
- PINTO, V.L.J.; LUZ, K.; PARREIRA, R.; FERRINHO, P. Zika Virus: A Review to Clinicians. **Acta Med Port**, v.28, n.6, p.760-765, 2015.
- PRESTI, A.L.; et al. Chikungunya virus, epidemiology, clinics and phylogenesis: a review. **Asian Pac J Trop Med**, v.7, n.12, p.925-932, 2014.
- ROBINSON, M.C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53: **Clinical features**, v.49, n.1, p.28-32, 1955.
- ROTHMAN, A.L. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. **J Clin Invest**, v.113, n.7, p.946-951, 2004.
- RUPP, J.C.; SOKOLOSKI, K.J.; GEBHART, N.N.; HARDY, R.W. Alphavirus RNA synthesis and non- structural protein functions. **J Gen Virol**, v.96, n.9, p.2483-2500, 2015.
- SAMPATH, A.; PADMANABHAN, R. MOLECULAR TARGET FOR FLAVIVIRUS DRUG DISCOVERY. **Antiviral Res**, v.81, n.1, p.6-15, 2009.
- SANTOS, C.L.S.; BASTOS, M.M.A.; SALLUM, M.A.M.; ROCCO, I.M. Molecular characterization of dengue viruses type 1 and 2 isolated from a concurrent human infection. **Rev Inst Med Trop S Paulo**, v.45, n.1, p.11-16, 2003;
- SANTOS, N.S.O.; ROMANOS, M.T.V.; WIGG, M.D. **Introduction to virology human**. 2th ed. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 2008.

- SESACRE. Secretaria Estadual de Saúde (SESACRE). **Boletim da Dengue, Chikungunya e Zika vírus**. Acre: SESACRE; 2016.
- SHANKAR, A.; PATIL, A.; SKARIYACHAN, S. Recent perspectives on genome, transmission, clinical manifestation, diagnosis, therapeutic strategies, vaccine developments, and challenges of zika virus research. **Front Microbiol**, v.8, p.1-14, 2017.
- SINGH, R.K.; et al. Advances in diagnosis, surveillance, and monitoring of zika virus: An update. **Front Microbiol**, v.8, p.1–17, 2018;
- STRAUSS, J.H.; STRAUSS, E.G. The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution. **Microbiol Rev**, v.58, n.3, p.491-562, 1994.
- SUDEEP, A.B.; PARASHAR, D. Chikungunya: an overview. **J Biosci**, v.33, n.4, p.443-449, 2008.
- SUHRBIER, A.; JAFFAR-BANDJEE, M.C.; GASQUE, P. Arthritogenic Alphaviruses an overview. **Nat Rev Rheumatol**, v.8, n.7, p.420-429, 2012.
- VASILAKIS, N.; WEAVER, S.C. The History and Evolution of Human Dengue Emergence. **Adv Virus Res**, v.72, n.1, p.1-76, 2008.
- WALLING, A.D.; DICKSON, G. Guillain-Barré syndrome. **Am Fam Physician**, v.87, n.3, p.191-197, 2013.
- WANG, N.H.; et al. Evolutionary relationships of endemic/epidemic and sylvatic dengue viruses. **J Virol**, v.74, n.7, p.3227–3234, 2000.
- WEAVER, S.C.; LECUIT, M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. **N Engl J Med**, v.372, n.13, p.1231-1239, 2015.
- WEAVER, S.C.; WINEGAR, R.; MANGER, I.D.; FORRESTER, N.L. Alphaviruses: population genetics and determinants of emergence. **Antiviral Research**, v.94, n.3, p.242-257, 2012.
- WHITEHEAD, S.S.; BLANEY, J.E.; DURBIN, A.P.; MURPHY, B.R. Prospects for a dengue virus vaccine. **Nat Rev Microbiol**, v.5, n.7, p.518-528, 2007.
- WHO. World Health Organization (WHO). **Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control**: new edition. Geneva: WHO; 2009
- ZHOU, Y.; et al. Comparative analysis reveals no consistent association between the secondary structure of the 3' untranslated region of dengue viruses and disease syndrome. **J Gen Virol**, v.87, n.9, p.2595-2603, 2006.

AUMENTO DO RISCO DE AQUISIÇÃO DO HIV EM MULHERES HPV POSITIVAS: POSSÍVEIS MECANISMOS

**Alan Messala de Aguiar Britto^{1,2}, Livia Ramos Goes¹, Ana Lúcia Moraes Giannini²,
Elizabeth Stankiewicz Machado^{2,3}**

1. Instituto Nacional de Câncer, Programa de Oncovirologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil;

2. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Departamento de Genética, Laboratório de Genômica Funcional e Transdução de Sinal, Rio de Janeiro, RJ, Brasil;

3. UFRJ, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO

A infecção pelo HPV aumenta a susceptibilidade ao HIV, porém pouco se sabe sobre os mecanismos moleculares e celulares que o justifiquem. A presente revisão teve por objetivo buscar na literatura alguns mecanismos que auxiliem o melhor entendimento deste fenômeno. Assim foram descritos o papel dos Receptores de Reconhecimento de Padrão (PRRs), como são diferencialmente modulados na presença do HPV e como a ação destes receptores mantém a mucosa inflamada na tentativa de eliminar o HPV. A ativação dos PRRs resulta na produção de citocinas/quimiocinas que agem recrutando células susceptíveis ao HIV para a mucosa, inibindo a produção de fatores anti-HIV, além de aumentar a permeabilidade do epitélio a micro-organismos. Além disso, as células de Langerhans, que estão entre as primeiras a interagir e eliminar o HIV, são encontradas em menor quantidade na mucosa cervical infectada pelo HPV, o que prejudica o combate ao HIV por essas células. Apesar de alguns estudos apresentarem resultados controversos, todos os dados sugerem que a inflamação da mucosa seja a principal responsável pelo aumento da susceptibilidade ao HIV em mulheres infectadas pelo HPV.

Palavras-chave: HPV, HIV e Inflamação.

ABSTRACT

HPV infection increases HIV susceptibility, but little is known about the molecular and cellular mechanisms that explain it. The aim of this revision is to show what has been described in the literature that could help us understand this phenomenon. Thus, we describe the role of Pattern Recognition Receptors (PRRs), their modulation during HPV infection and how they keep the inflammation in the cervical mucosa in an attempt to eliminate HPV. The PRRs activation results in cytokine/chemokines production that act recruiting HIV susceptible cells to mucosa, inhibiting anti-HIV factors production and increasing epithelial permeability to microorganisms. Furthermore, Langerhans cells, one of the first cells to interact with HIV in the cervical tissue, are found in lower numbers in HPV

infected women, possibly hampering the anti-HIV action mediated by these cells. Although some studies present contradictory results, all data suggest that mucosal inflammation is the main cause of the increased HIV susceptibility in HPV infected mucosa.

Keywords: HPV, HIV and Inflammation.

1. INTRODUÇÃO

O Papilomavírus humano (HPV) é o agente causador de uma infecção sexualmente transmissível (IST) cuja prevalência global entre mulheres é estimada em 11,7%, das quais 80% são infecções assintomáticas e transientes, resolvidas espontaneamente em até dois anos (SERRANO et al., 2018). No Brasil, levantamentos regionais e nacionais detectaram a presença do HPV em mais de 50% das populações estudadas, incluindo homens e mulheres (ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO, 2017; BRITTO et al., 2018). Além da alta prevalência, a infecção pelo HPV está intimamente relacionada ao desenvolvimento de diversos tipos de câncer, como os de colo do útero (100% dos casos), de ânus (88%), da vagina (70%), de pênis (50%), entre outros (GIULIANO et al., 2015).

O câncer de colo do útero ou cervical é o quarto em mortalidade no mundo, o segundo mais prevalente em países em desenvolvimento (SERRANO et al., 2018) e o terceiro mais frequente em mulheres no Brasil (INCA, 2019). A fase pré-maligna deste tipo de câncer é bem caracterizada pela análise citológica e histológica da cérvix uterina e inclui a displasia leve, (neoplasia intraepitelial grau 1 [NIC1] ou lesão intraepitelial de baixo grau [LSIL]), displasia moderada e severa (NIC2/NIC3 ou lesão intraepitelial de alto grau [HSIL]) (WOODMAN; COLLINS; YOUNG, 2007). Pacientes imunossuprimidas, como HIV+ e transplantadas, têm maior prevalência de HPV e maior chance de desenvolver câncer cervical (DUGUÉ et al., 2013; ROENSBO et al., 2018) sendo o risco 4,1 vezes maior nas HIV+ que na população geral (LIU et al., 2018). Apesar de ser pouco compreendido, acredita-se que a reduzida habilidade destas pacientes de eliminar o HPV pode ser resultado da baixa na imunidade mediada por célula, da reativação do HPV latente por conta da imunossupressão (DENNY et al., 2012) e do rompimento das junções celulares na mucosa causada pelas proteínas do HIV (TUGIZOV et al., 2013).

Por outro lado, indivíduos infectados pelo HPV também são mais susceptíveis ao HIV. Essa maior susceptibilidade foi observada em vários estudos tanto em mulheres (AVERBACH et al., 2010; AUVERT et al., 2011; SMITH-MCCUNE et al., 2010; LIEBENBERG et al., 2019), quanto em homens (CHIN-HONG et al., 2009; AUVERT et al.,

2010; SMITH et al., 2010) e foram corroborados por estudos de meta-análise, que mostram um risco duas vezes maior de infecção por HIV em pessoas infectadas pelo HPV (HOULIHAN et al., 2012; LISSOUBA; VAN DE PERRE; AUVERT, 2013; LOOKER et al., 2018). O risco está associado às infecções por HPV de qualquer potencial oncogênico, seja ele de alto risco (hr-HPV) (AUVERT et al., 2011; LIEBENBERG et al., 2019), de baixo risco (lr-HPV) (AVERBACH et al., 2010, SMITH-MCCUNE et al., 2010) ou em indivíduos infectados com múltiplos tipos de HPV (AUVERT et al., 2011, LISSOUBA et al., 2013).

Uma reanálise dos dados coletados por Smith-McCune (2010), que estudou pacientes infectadas com os tipos de HPVs contra os quais as vacinas quadrivalente (HPV 6, 11, 16 e 18) e nonavalente (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) foram desenvolvidas, detectou um aumento de 2 e 2,5 vezes no risco de aquisição do HIV, respectivamente. Estes resultados sugerem que a vacinação contra o HPV e conseqüentemente a redução de casos de infecção pelos tipos virais aos quais as vacinas conferem proteção, poderiam ter um efeito indireto na prevenção da infecção por HIV (HOULIHAN et al., 2012). Na meta-análise de Looker et al. (2018), o risco para aquisição do HIV permaneceu alterado após a correção para fatores de risco como a presença de outras ISTs e os hábitos da vida sexual, que são potenciais fatores confundidores.

Mesmo nos casos onde o sistema imune do paciente consegue resolver a infecção pelo HPV, ou seja, no caso de infecções não persistentes, o risco para aquisição do HIV permanece aumentado (AVERBACH et al., 2010; SMITH-MCCUNE et al., 2010; LIEBENBERG et al., 2019). Apesar de se acreditar que uma explicação para isso seja o aumento das células susceptíveis ao HIV infiltradas nas lesões na mucosa com HPV (SMITH-MCCUNE et al., 2010), pouco se sabe sobre mecanismos que expliquem essa maior susceptibilidade ao HIV em indivíduos infectados com HPV. Assim, a presente revisão pretendeu buscar na literatura dados que possam elucidar este fenômeno. Será apresentado o papel dos receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) e das citocinas nas pacientes infectadas pelo HPV, bem como sugestões de como estes fatores poderiam facilitar a infecção pelo HIV.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS DA IMUNIDADE INATA

Um importante ramo da imunidade é a resposta inata, que dispõe, dentre outros mecanismos, dos PRRs. Estes receptores reconhecem estruturas conservadas dos microorganismos, denominadas Padrão Molecular Associado ao Patógeno (PAMPs) e iniciam a resposta imune contra o patógeno. Dependendo da sua semelhança estrutural, os PRRs são divididos em famílias, como os receptores *toll-like* (TLRs), *RIG-like* (RLRs), *NOD-like*, *C-type lectin* e sensores citosólicos de DNA (PANDEY; KAWAI; AKIRA, 2015). Devido à extensão e complexidade do tema, no presente trabalho serão abordados apenas os TLRs e RLRs.

Os TLRs são receptores transmembranares localizados na membrana plasmática ou em membranas endossomais. Uma vez que reconhecem um PAMP, estes receptores iniciam uma sinalização que regula a expressão de citocinas, quimiocinas e interferons (IFNs) para combater a infecção (PANDEY; KAWAI; AKIRA, 2015). Os TLRs que reconhecidamente agem na infecção pelo HPV são o TLR4, que se liga a proteína L1 do capsídeo do HPV (YANG et al., 2005) e TLR9, classicamente envolvido no reconhecimento de domínios CpG não metilados no DNA, que reconhece partes do genoma do HPV (HASAN et al., 2007). Em relação ao HIV, sabe-se que a via de TLR4 é ativada pela proteína Tat (BEN HAIJ et al., 2013) e os TLR2 e TLR4 iniciam uma resposta antiviral após interagirem com a proteína gp120 do envelope deste vírus (NAZLI et al., 2013). Os TLR7 e 8 reconhecem ssRNA (RNA de fita simples) no genoma do HIV (HEIL et al., 2004; BEIGNON et al., 2005; COHEN et al., 2015) e sua ativação resulta na inibição da replicação no início da infecção (SCHLAEPFER et al., 2006). Entretanto, a ativação destes receptores pode induzir a reativação do HIV latente presente em células monocitárias (SCHLAEPFER et al., 2006). Por fim, TLR9 também mostrou-se importante na ativação da resposta imune contra o desafio do HIV (BEIGNON et al., 2005; MEIER et al., 2007; MANDL et al., 2008).

A família dos RLRs é composta por três membros, – RIG-I, MDA5 e LGP2 – todos expressos no citoplasma de uma grande variedade de células. RIG-I reconhece pequenas estruturas de RNA dupla fita (dsRNA; 10 pares de base (bp) a ≈1000 bp), ssRNA 5' trifosfatado e alguns patógenos que apesar de terem o genoma de DNA, em razão da atividade da RNA Polimerase III, formam um intermediário de RNA capaz de ativar a

resposta antiviral (HORNUNG et al., 2006; ABLASSER et al., 2009; CHIU; MACMILLAN; CHEN, 2009; PANDEY; KAWAI; AKIRA, 2015; GEBHARDT; LAUDENBACH; PICHLMAIR, 2017). MDA5 é ativado ao interagir com moléculas de dsRNA mais longas (>500 pb) (KATO et al., 2008; GEBHARDT; LAUDENBACH; PICHLMAIR, 2017). LGP2 já foi descrito tanto como indutor quanto como inibidor da via dos RLRs (PANDEY; KAWAI; AKIRA, 2015). Foram encontrados poucos trabalhos que discorrem sobre os RLRs e o HPV. Nestes trabalhos, queratinócitos primários foram cultivados e expostos a Poli (I:C) (um agonista dos RLRs), e foram observados aumento (KALALI et al., 2008; KARIM et al., 2011) e redução (REISER et al., 2011) na expressão destes receptores. Apenas recentemente foi descrita uma relação indireta entre os RLRs e o HPV. A proteína E6 do HPV16 interage com TRIM25, assim RIG-I não é ativado e a produção de IFN tipo I é inibida (CHIANG et al., 2018). Portanto, devido a inibição da via de RIG-I promovida pela E6 do HPV, acredita-se que este receptor tenha algum papel na resposta anti-HPV. Até o momento RIG-I é o único receptor desta família que reconhece do HIV (SOLIS et al., 2011; BERG et al., 2012), além de ser alvo da protease viral na tentativa do vírus evadir o sistema imune (SOLIS et al., 2011).

Visto sua importância no combate a estes vírus, a modulação da via destes PRRs pode contribuir na susceptibilidade ao HIV, assim nosso grupo decidiu comparar a expressão destes receptores em mulheres sem HPV (HPV-) com mulheres com hr-HPV e HSIL. Observamos manutenção da expressão de TLR4 e RIG-I, aumento de TLR9 e redução de TLR3 (reconhece dsRNA), de TLR7 e de MDA5 nas mulheres HPV+ (BRITTO, 2018). Nossos dados sugerem que na cérvix de mulheres com HPV e HSIL a susceptibilidade pode estar associada à redução dos receptores de RNA e aumento da inflamação local mediada por TLR9, como será explicado a frente. O efeito da infecção pelo HPV e das lesões/câncer cervicais sobre a expressão dos TLRs é tema de vários trabalhos, contudo a variação nos desenhos experimentais (coortes, casos controle, estudo transversal, estudo com queratinócitos primários) e nos resultados encontrados torna a discussão demasiado complexa. O quadro 1 compila resultados observados em estudos que comparam mulheres sem lesão cervical com aquelas apresentando diferentes graus de lesão (persistente ou não) e/ou câncer (YU et al., 2010; DAUD et al., 2011; DECARLO et al., 2012; CANNELLA et al., 2014; ZHANG et al., 2014; AGGARWAL et al., 2015; DE MATOS et al., 2017; LI et al., 2017; HALEC et al., 2018), e trabalhos que avaliam o efeito da infecção pelo HPV ou da superexpressão das proteínas virais oncogênicas (E6 e E7) sobre células cervicais primárias ou células em cultura (HASAN et al., 2007, 2013; LI et al.,

2017). Sucintamente, na presença do HPV há relatos na literatura de aumento e manutenção da expressão de TLR2, 7 e 8, e aumento, manutenção e diminuição de TLR3, 4 e 9 (Quadro 1), mostrando que os resultados são discordantes, o que dificulta a proposição de um modelo baseado na expressão dos PRRs.

A redução na expressão dos PRRs que reconhecem o HIV mediada pelo HPV (HASAN et al., 2007; YU et al., 2010; HASAN et al., 2013; AGGARWAL et al., 2015; BRITTO, 2018), bem como o bloqueio da atividade de TRIM25, também consequência da infecção pelo HPV (CHIANG et al., 2018), pode facilitar a entrada do HIV via transcitose (mecanismo no qual o HIV atravessa a célula epitelial e chega ao estroma). Soma-se a isso, o fato de que apesar das células epiteliais cervicais não expressarem CD4, expressam CCR5 e GalCer (um receptor não canônico de ligação ao HIV), que juntos parecem contribuir para a transcitose (HERFS et al., 2011). Desta forma, alterações provocadas pela infecção pelo HPV na via dos PRRs podem agir de forma sinérgica no processo de facilitação da infecção pelo HIV.

Cannella et al. (2014) observaram que mulheres com hr-HPV expressam TLR9 em níveis menores do que as infectadas por lr-HPVs, sugerindo que lr-HPVs não são capazes de inibir a ação de TLR9 nas células infectadas. Sendo assim, é gerada uma resposta imune capaz de eliminar o vírus. No caso de infecções por hr-HPV, sugere-se que a resposta inflamatória gerada não seja suficiente para eliminar os vírus, mas seria suficiente para a produção crônica de moléculas pró-inflamatórias que favoreceriam a persistência da infecção e o desenvolvimento do tumor (SENBA; MORI, 2012; NUNES et al., 2018; BAHRAMABADI et al., 2019).

Esta inflamação pode ainda modificar a expressão de proteínas de adesão nas células epiteliais (NAZLI et al., 2010). É sabido que mudanças na composição e/ou na estrutura destas proteínas no tecido epitelial são capazes de alterar a permeabilidade do tecido (AHMAD et al., 2017). Para exemplificar esta situação, já foi mostrado que a exposição de células epiteliais à citocina pro-inflamatória TNF α modifica a expressão das claudinas, ocludinas e ZO-1 (*zonula occludens*), proteínas que formam as junções oclusivas, aumentando a permeabilidade do epitélio à translocação de vírus e bactérias (NAZLI et al., 2010; TUGIZOV et al., 2013).

Quadro 1. Levantamento das publicações que mostram o aumento, manutenção ou diminuição na expressão dos TLRs na presença do HPV.

TLR	Aumento	Manutenção ^a	Redução
TLR2	<ul style="list-style-type: none"> • DAUD et al., (2011) – quando resolvida a infecção; • DE MATOS et al., (2017); • HALEC et al., (2018) – resolve vs persiste. 	<ul style="list-style-type: none"> • HASAN et al., (2007); • DAUD et al., (2011) – em infecção persistente; • CANNELLA et al., (2014); • AGGARWAL et al., (2015). 	
TLR3	<ul style="list-style-type: none"> • HASAN et al., (2007); • DAUD et al., (2011) – quando resolvida a infecção; • DECARLO et al., (2012); • LI et al., (2017) – em CA cervical. 	<ul style="list-style-type: none"> • DAUD et al., (2011) – em infecção persistente; • CANNELLA et al., (2014); • LI et al., (2017) – em hr-HPV; 	<ul style="list-style-type: none"> • AGGARWAL et al., (2015); • BRITTO, (2018).
TLR4	<ul style="list-style-type: none"> • DE MATOS et al., (2017); • LI et al., (2017) – em CA cervical. 	<ul style="list-style-type: none"> • HASAN et al., (2007); • DAUD et al., (2011) – quando resolvida a infecção; • DAUD et al., (2011) – infecção persistente; • (DECARLO et al., 2012); • CANNELLA et al., (2014); • LI et al., 2017) – em hr-HPV; • BRITTO, (2018). 	<ul style="list-style-type: none"> • YU et al., (2010); • AGGARWAL et al., (2015).
TLR7	<ul style="list-style-type: none"> • DAUD et al., (2011) – quando resolvida a infecção; • ZHANG et al., (2014) – em CA cervical; • AGGARWAL et al., (2015) – proteína por WB; • LI et al., (2017) – CA cervical. 	<ul style="list-style-type: none"> • HASAN et al., (2007); • DAUD et al., (2011) – em infecção persistente; • DECARLO et al., (2012); • CANNELLA et al., (2014); • AGGARWAL et al., (2015); • (LI, J. et al., 2017) – em hr-HPV. 	<ul style="list-style-type: none"> • BRITTO, (2018).
TLR8	<ul style="list-style-type: none"> • HASAN et al., (2007); • DAUD et al., (2011) – quando resolvida a infecção; • ZHANG et al., (2014) – em CA cervical; • LI et al., (2017) – em CA cervical; • HALEC et al., (2018) – resolve vs persiste. 	<ul style="list-style-type: none"> • DAUD et al., (2011) – em infecção persistente; • DECARLO et al., (2012); • AGGARWAL et al., (2015); • LI et al., (2017) – em hr-HPV. 	
TLR9	<ul style="list-style-type: none"> • DAUD et al., (2011) – quando resolvida a infecção; • CANNELLA et al., (2014); • BRITTO, (2018). 	<ul style="list-style-type: none"> • DAUD et al., (2011) – em infecção persistente; • ZHANG et al., (2014) – em CA cervical; • AGGARWAL et al., (2015); • HALEC et al., (2018). 	<ul style="list-style-type: none"> • HASAN et al., (2007); • YU et al., (2010); • HASAN et al., (2013).

a) Manutenção – a expressão se mantém a mesma na condição com e sem HPV/lesão cervical; CA cervical – câncer cervical; WB – western blot, técnica utilizada para detectar/quantificar proteínas; Quando resolvida a infecção – paciente infectada com um tipo de HPV que não estava presente na consulta subsequente; Em infecção persistente – paciente infectada pelo mesmo tipo de HPV em consultas subsequentes; Resolve vs persiste – compara as mulheres que resolveram a infecção com as que persistiram.

A E-caderina, uma das proteínas das junções aderentes (CAMPBELL; MAIERS; DEMALI, 2017), também é essencial na formação da barreira epitelial (TUNGGAL et al., 2005; LI et al., 2019). Além da função de barreira, a presença da E-caderina no epitélio, juntamente com o estímulo de citocinas e quimiocinas, é um requisito para a migração das células apresentadoras epiteliais – células de Langerhans (LCs) – para este microambiente (HUBERT et al., 2005). A quimiocina CCL20 (ou MIP-3 α) produzida pelos queratinócitos induz a migração das LCs, entretanto as proteínas E6 e E7 do HPV16 inibem sua produção reduzindo em mais de 50% a migração destas células (CABERG et al., 2009). Além disso, a E7 promove alterações epigenéticas no gene da E-caderina, corroborando com a restrição da sua produção (LAURSON et al., 2010). Devido a estes mecanismos, o epitélio cervical de mulheres HPV+ e com lesões associadas ao HPV expressa menos E-caderina e tem menos LCs infiltradas do que o epitélio das mulheres sem HPV e sem lesão (HUBERT et al., 2005; CABERG et al., 2008; CABERG et al., 2009; LAURSON et al., 2010; ZACAPALA-GÓMEZ et al., 2018). As LCs estão entre as primeiras células a interagir e internalizar o HIV no epitélio através do receptor langerina, da mesma maneira que as células dendríticas (DCs) o fazem através do receptor DC-SIGN (SHEN; RICHTER; SMITH, 2011). Apesar do HIV ser capaz de infectar estas duas células, gerando partículas infecciosas, nas LCs este processo geralmente é inibido, pois a langerina direciona os vírus para os grânulos de Birbeck (cuja função é pouco conhecida) e em seguida são encaminhados para os lisossomos e degradados. Por sua vez, o DC-SIGN das DCs parece ter um papel facilitador na disseminação do HIV entre os sítios de mucosa de entrada e os tecidos linfóides (GEIJTENBEEK et al., 2002; DE WITTE et al., 2007; VAN DEN BERG et al., 2014). Conclui-se que, o epitélio infectado pelo HPV é mais permeável e conseqüentemente, mais susceptível a micro-organismos de uma forma geral (incluindo nesta lista o HIV) e que a diminuição no número de LCs neste tecido resultaria numa menor eliminação deste retrovírus tornando as pacientes com HPV mais susceptíveis ao HIV.

2.2 OS EFEITOS DAS CITOCINAS

As citocinas são polipetídeos/glicoproteínas produzidas principalmente por células do sistema imune que participam da resposta contra patógenos (FERREIRA et al., 2019). Elas são classificadas de acordo com a natureza da resposta imune e algumas executam funções específicas que dependem do tipo celular e do sítio onde estão agindo (TURNER et al., 2014).

As ISTs, de uma maneira geral, aumentam a produção de citocinas nas mulheres sintomáticas ou assintomáticas (MLISANA et al., 2012). Infecções causadas pela *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* relacionam-se com altos níveis de citocinas (pró-inflamatórias, quimiocinas, hematopoiéticas, fatores de crescimento e mediadoras adaptativas) no lavado vaginal, enquanto a infecção pelo *Herpes simplex virus type 2* (HSV-2) e pela *Trichomonas vaginalis* promovem um aumento menor e em menos citocinas. Em todos, os casos as alterações provocadas pela presença de agentes patogênicos na mucosa têm potencial para afetar a migração, a proliferação, a ativação e a diferenciação das células do sistema imune, mesmo quando não são detectadas alterações significativas na concentração plasmática das citocinas estudadas (MASSON et al., 2014).

Diferente das ISTs anteriormente citadas, o HPV é classicamente reconhecido por bloquear a produção de IFNs, citocinas inflamatórias e quimiocinas conseguindo desta forma, evadir o sistema imune (AMADOR-MOLINA et al., 2013; KRIEK et al., 2016; FERREIRA et al., 2020). Um estudo que analisou os níveis de expressão de mRNA de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF α), citocinas associadas à resposta adaptativa (IL-4, IFN- γ) e citocinas imunossupressoras (IL-10, TGF- β 1), comparando mulheres sem lesão com aquelas com lesão ou com câncer cervical, identificou aumento apenas de IL-10 nas participantes com lesão (AUDIRAC-CHALIFOUR et al., 2016). Esta citocina já foi associada à atividade pró-tumoral (NUNES et al., 2018). Outros dois estudos longitudinais analisaram os níveis proteicos de um número maior de citocinas, mas encontraram dados discordantes em relação ao estado imune da mucosa. O primeiro, realizado com 59 mulheres de comunidades negras do Canadá, não observou associação do HPV com a inflamação da mucosa (onde mucosa inflamada era aquela que tinha elevadas taxas de pelo menos três citocinas inflamatórias). Este estudo observou apenas aumento das quimiocinas MIG e IP-10 nas mulheres com lesão cervical (SHANNON et al., 2017). O outro estudo quantificou 48 citocinas e quimiocinas na mucosa de mulheres da África do Sul e detectou aumento em 35 destas nas participantes que adquiriram HPV (LIEBENBERG et al., 2019). Apesar de não ser unanimidade na literatura, já foi visto que as quimiocinas associadas ao desenvolvimento do HIV (MIP-1 α , MIP-1 β , IP-10 e IL-8) (MASSON et al., 2015), estavam aumentadas tanto nas mulheres portadoras do HPV (exceto IP-10), quanto nas que resolveram a infecção, adquiriram ou persistiram com algum tipo HPV (LIEBENBERG et al., 2019). Estes resultados sugerem que citocinas/quimiocinas influenciam na susceptibilidade ao HIV também em pacientes infectadas com HPV.

Estudos avaliando o lavado cervical de mulheres HIV- indicaram que aquelas com níveis mais altos de citocinas inflamatórias e com as taxas mais elevadas das quimiocinas MIP-1 α , MIP-1 β , IP-10 e IL-8 tinham o risco até três vezes maior de adquirir HIV (MASSON et al., 2015). Estes dados foram confirmados em 2017, quando se observou aumento médio de 1,5 na chance de adquirir HIV em mulheres cuja concentração vaginal de MIP-1 β , IP-10, IL-8 e MCP-1 estava mais elevada (MIP-1 α foi estatisticamente limítrofe) (LIEBENBERG et al., 2017). Ainda neste estudo, a alta taxa plasmática de IP-10 foi associada à proteção ao HIV, oposto ao observado na cérvix. Já as altas taxas plasmáticas das citocinas inflamatórias TNF α e IL-1 β , apresentaram-se como fatores de risco para o HIV (LIEBENBERG et al., 2017). A inflamação provocada pelas citocinas também afeta a profilaxia pré-exposição ao HIV (PrEP). Um estudo desenvolvido na África do Sul analisou a eficácia da PrEP com tenofovir gel intravaginal, comparando mulheres cujas mucosas vaginais estavam inflamadas com aquelas sem inflamação. A PrEP teve eficácia de 34-56% no segundo grupo enquanto não passou de 11% no primeiro, sugerindo que a inflamação pode tanto modificar a efetividade de estratégias de prevenção (MCKINNON et al., 2018), quanto ser um fator determinante nas infecções pelo HIV, independente da presença de drogas antivirais.

O mecanismo pelo qual as citocinas e quimiocinas (MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, IP-10 e IL-8) são capazes de aumentar a susceptibilidade ao HIV permanece desconhecido (MASSON et al., 2015; LIEBENBERG et al., 2017, 2019; SHANNON et al., 2017), da mesma forma, ainda não há um consenso sobre o papel exato das citocinas inflamatórias na mucosa vaginal durante a infecção pelo HPV. Contudo, a análise conjunta do proteoma e de citocinas na vagina de mulheres HIV- indica que as proteínas mais abundantes na mucosa com altas taxas de citocinas são aquelas que atuam na mobilidade e na ativação celular, bem como as que participam da organização e da ligação dos filamentos de actina. Por outro lado, as proteínas menos abundantes são as que agem na diferenciação epitelial e na queratinização e aquelas associadas às antiproteases (ARNOLD et al., 2016). As antiproteases são fatores solúveis que inibem proteases (proteínas que podem levar ao dano tecidual em situações de desequilíbrio), inibem processos inflamatórios e bloqueiam a infecção bacteriana e viral (MEYER; JASPERS, 2015).

Assim, sugerem-se ao menos três mecanismos, não mutuamente exclusivos, que poderiam explicar o aumento da susceptibilidade ao HIV mediado pela inflamação induzida pelas citocinas/quimiocinas: (1) migração de células do sistema imune; (2) prejuízo na barreira epitelial e (3) redução de antiproteases. Um dos papéis fundamentais das

citocinas/quimiocinas é ativar o recrutamento de células do sistema imune para tecidos inflamados, o que de fato é observado em relação ao número de linfócitos T CD4+ (susceptíveis ao HIV) na endocérvice de mulheres com taxas elevadas de citocinas em relação à mucosa sem inflamação (ARNOLD et al., 2016). O efeito do HPV sobre a migração de células do sistema imune será abordado superficialmente mais a frente. Proteínas que regulam a organização do citoesqueleto, que compõe a matriz extracelular e o envelope corneificado – estrutura do epitélio que funciona como uma barreira mecânica – também são moduladas durante a inflamação cervical. Esta inflamação pode promover o remodelamento tecidual e dano a barreira epitelial, com consequente mudança no tráfego de células do sistema imune e aumento da permeabilidade a micro-organismos (SCHÄFER; WERNER, 2011; ARNOLD et al., 2016). Além da inflamação causada pelo HPV, que pode levar às mudanças acima descritas, a redução na expressão da E-caderina (HUBERT et al., 2005; CABERG et al., 2008; CABERG et al., 2009; LAURSON et al., 2010; ZACAPALA-GÓMEZ et al., 2018) é outro fator que pode colaborar com o aumento da permeabilidade da mucosa (LI et al., 2019). Por último, as antiproteases são consideradas fatores protetores contra o HIV (BURGENER et al., 2011) e foram encontradas em menor quantidade na mucosa inflamada (ARNOLD et al., 2016), deixando-a mais vulnerável. Outras moléculas secretadas na mucosa com atividade anti-HIV (defensinas e trombospondina) também são negativamente reguladas na presença do HPV, contribuindo para a maior susceptibilidade ao HIV (HERFS et al., 2011). Desta maneira, é possível que as alterações no microambiente vaginal causadas pelas citocinas durante a infecção pelo HPV possam beneficiar o HIV através de um ou mais dos mecanismos acima citados.

2.3 OUTRAS POSSIBILIDADES

Há outros mecanismos que podem influenciar na susceptibilidade ao HIV em mulheres com HPV, mas não serão pormenorizados neste trabalho. Sucintamente, sabe-se que células T CD4+ ativadas e expressando o receptor de quimiocina CCR5 são o principal alvo do HIV (MARGOLIS; SHATTOCK, 2006). Da mesma forma, as células Th17, que recrutam neutrófilos e promovem a inflamação no local da infecção, e as Treg, que suprimem a resposta imune (LEE, 2018), também são alvos do HIV (MORENO-FERNANDEZ et al., 2009; MCKINNON et al., 2011). Além de linfócitos, as DCs e as LCs, que podem se ligar ao HIV através do receptor DC-SIGN e da langerina, respectivamente,

têm um papel importante nos estágios iniciais da infecção (DE WITTE; NABATOV; GEIJTENBEEK, 2008).

Um dos fatores que podem limitar/facilitar o sucesso da infecção pelo HIV é a quantidade de células susceptíveis presentes na mucosa (MCKINNON; KAUL, 2012). Uma mucosa vaginal inflamada possui até o dobro da quantidade de linfócitos T CD4+ quando comparadas a mucosas sem inflamação (ARNOLD et al., 2016). Algumas ISTs também aumentam a quantidade de outros tipos celulares susceptíveis ao HIV (ANZALA et al., 2000; KELLY; RANK, 1997; SHANNON, BRETT et al., 2014). Para o HPV as informações relacionadas a estas células são controversas e artigos avaliam tanto as células no epitélio quanto no tecido conjuntivo de sustentação (estroma) (ADURTHI et al., 2008; KOBAYASHI et al., 2008; TRIMBLE et al., 2010; BEDOYA et al., 2013; SHANNON et al., 2017). É possível que a quantidade elevada destas células na mucosa e/ou no estroma de mulheres com HPV aumente o risco ao HIV. Na mucosa as células estarão em contato direto com o vírus e devido ao aumento da permeabilidade do epitélio a micro-organismos e talvez à transcitose, o HIV poderia interagir com suas células alvo no estroma.

A microbiota da mucosa vaginal é outro fator que modula a susceptibilidade ao HIV. Uma coorte de jovens saudáveis da África do Sul mostrou que mulheres cujas mucosas apresentam alta diversidade bacteriana com predomínio de bactérias anaeróbicas (disbiose) tem quatro vezes mais risco de adquirir HIV (GOSMANN et al., 2017). Além disso, uma metanálise que buscou associação entre a microbiota e a infecção pelo HPV, displasia e câncer cervical mostrou que na presença de hr-HPV e displasia/câncer cervical há 2-3 vezes mais chances da microbiota ser dominada por *Lactobacillus iners* (microbiota de transição) ou por não-*Lactobacillus* (disbiose) do que ser dominada por *L. crispatus* (microbiota saudável) (NORENHAG et al., 2019). Apesar de não se saber o efeito causa/consequência destas observações, já foi descrito que a microbiota interfere na produção de citocinas (AUDIRAC-CHALIFOUR et al., 2016) e que as bactérias dominantes podem produzir metabólitos com efeito antiviral e bactericida (DELGADO-DIAZ et al., 2020). Sendo assim, a microbiota cervical também deve ser considerada como importante nos mecanismos de proteção/risco para aquisição do HIV.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos estudos têm mostrado a maior susceptibilidade ao HIV em mulheres com HPV. Na presente revisão foram descritos processos que, quando alterados, aumentam a susceptibilidade a este retrovírus. Inicialmente foi descrito o efeito da infecção pelo HPV sobre os TLRs e RLRs, e apesar das controvérsias presentes na literatura, acredita-se que alguns destes receptores estejam ativados promovendo uma inflamação crônica insuficiente para eliminar o HPV, mas suficiente para aumentar a permeabilidade do epitélio a micro-organismos. O efeito do HPV sobre a migração e a quantidade das LCs no epitélio também pode reduzir o reconhecimento e destruição do HIV por estas células, tornando assim a paciente mais susceptível. Além disso, as citocinas/quimiocinas produzidas pelas células da cérvix infectada por HPV podem reduzir a produção de fatores anti-HIV (como as antiproteases), alterar a permeabilidade da mucosa e estimular a migração de células do sistema imune susceptíveis ao HIV para o local da infecção, contribuindo para a maior susceptibilidade ao HIV. A discordância dos estudos em relação ao efeito do HPV sobre os processos abordados nesta revisão reforça a necessidade de se elucidar a relação entre estes vírus e o hospedeiro. Ao compreender os mecanismos que facilitam a infecção pelo HIV nas mulheres com HPV, estratégias de controle e prevenção (além da vacinação contra HPV) poderão ser propostas, o que contribuirá para a redução da prevalência destas ISTs e da coinfeção. Por fim, destaca-se a importância da investigação e do diagnóstico precoce de todas as ISTs em mulheres atendidas nos serviços público e privado de saúde, uma vez que estas infecções tendem a desencadear processos inflamatórios na mucosa vaginal, que parecem ser o cerne do aumento da susceptibilidade ao HIV.

4. REFERÊNCIAS

ABLASSER, A. et al. RIG-I-dependent sensing of poly (dA:dT) through the induction of an RNA polymerase III – transcribed RNA intermediate. **Nature Immunology**, v. 10, n. 10, p. 1065–1072, 2009.

ADURTHI, S. et al. Regulatory T cells in a spectrum of HPV-induced cervical lesions: cervicitis, cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. **American journal of reproductive immunology**, v. 60, n. 1, p. 55–65, 28 jul. 2008.

AGGARWAL, R. et al. Characterization of Toll-like receptor transcriptome in squamous cell

carcinoma of cervix: A case-control study. **Gynecologic oncology**, v. 138, n. 2, p. 358–62, ago. 2015.

AHMAD, R. et al. Gut permeability and mucosal inflammation: Bad, good or context dependent. **Mucosal Immunology**, v. 10, n. 2, p. 307–317, 1 mar. 2017.

AMADOR-MOLINA, A. et al. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. **Viruses**, v. 5, n. 11, p. 2624–2642, 2013.

ANZALA, A. O. et al. Acute Sexually Transmitted Infections Increase Human Immunodeficiency Virus Type 1 Plasma Viremia, Increase Plasma Type 2 Cytokines, and Decrease CD4 Cell Counts. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 182, n. 2, p. 459–466, 1 ago. 2000.

ARNOLD, K. B. et al. Increased levels of inflammatory cytokines in the female reproductive tract are associated with altered expression of proteases, mucosal barrier proteins, and an influx of HIV-susceptible target cells. **Mucosal Immunology**, v. 9, n. 1, p. 194–205, 1 jan. 2016.

ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO. **Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-Brasil): Resultados preliminares**. 1ª edição ed. Porto Alegre, RS: [s.n.], 2017.

AUDIRAC-CHALIFOUR, A. et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. **PLOS ONE**, v. 11, n. 4, p. e0153274, 26 abr. 2016.

AUVERT, B. et al. Association of Oncogenic and Nononcogenic Human Papillomavirus With HIV Incidence. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 53, n. 1, p. 111–116, 2010.

AUVERT, B. et al. High-risk human papillomavirus is associated with HIV acquisition among South African female sex workers. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 2011, 2011.

AVERBACH, S. H. et al. The association between cervical human papillomavirus infection and HIV acquisition among women in Zimbabwe. **AIDS (London, England)**, v. 24, n. 7, p. 1035–42, 24 abr. 2010.

BAHRAMABADI, R. et al. TLR4: An Important Molecule Participating in Either Anti-Human Papillomavirus Immune Responses or Development of Its Related Cancers. **Viral Immunology**, v. 32, n. 10, p. 417–423, 1 dez. 2019.

BEDOYA, A. M. et al. Location and Density of Immune Cells in Precursor Lesions and Cervical Cancer. **Cancer microenvironment : official journal of the International Cancer Microenvironment Society**, v. 6, n. 1, p. 69–77, abr. 2013.

BEIGNON, A.-S. et al. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor-viral RNA interactions. **The Journal of clinical investigation**, v. 115, n. 11, p.

3265–75, 1 nov. 2005.

BEN HAIJ, N. et al. HIV-1 Tat protein binds to TLR4-MD2 and signals to induce TNF- α and IL-10. **Retrovirology**, v. 10, n. 1, p. 123, 28 out. 2013.

BERG, R. K. et al. Genomic HIV RNA induces innate immune responses through RIG-I-dependent sensing of secondary-structured RNA. **PLoS ONE**, v. 7, n. 1, p. e29291, jan. 2012.

BRITTO, A. M. A. et al. Detection of sexually transmitted infections at a Brazilian gynecology center: high prevalence of co-infections. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, n. 6, p. 393–400, 2018.

BRITTO, A. M. A. **Mecanismos envolvidos no aumento da susceptibilidade à infecção pelo HIV em mulheres com HPV Mecanismos envolvidos no aumento da susceptibilidade à infecção pelo HIV em mulheres com HPV.** (Tese) Doutorado em Ciências Biológicas, Modalidade Genética pela UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, 2018, 149 f.

BURGENER, A. et al. Comprehensive proteomic study identifies serpin and cystatin antiproteases as novel correlates of HIV-1 resistance in the cervicovaginal mucosa of female Sex workers. **Journal of Proteome Research**, v. 10, n. 11, p. 5139–5149, 4 nov. 2011.

CABERG, J.-H. et al. Increased migration of Langerhans cells in response to HPV16 E6 and E7 oncogene silencing: role of CCL20. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 58, n. 1, p. 39–47, 26 jan. 2009.

CABERG, J.-H. D. et al. Silencing of E7 oncogene restores functional E-cadherin expression in human papillomavirus 16-transformed keratinocytes. **Carcinogenesis**, v. 29, n. 7, p. 1441–1447, 1 jul. 2008.

CAMPBELL, H. K.; MAIERS, J. L.; DEMALI, K. A. Interplay between tight junctions & adherens junctions. **Experimental Cell Research**, v. 358, n. 1, p. 39–44, 1 set. 2017.

CANNELLA, F. et al. TLR9 is expressed in human papillomavirus-positive cervical cells and is overexpressed in persistent infections. **Immunobiology**, v. Oct 23., p. pii: S0171-2985(14)00203-4, 23 out. 2014.

CHIANG, C. et al. The Human Papillomavirus E6 Oncoprotein Targets USP15 and TRIM25 To Suppress RIG-I-Mediated Innate Immune Signaling. **Journal of virology**, v. 92, n. 6, p. e01737-17, 15 mar. 2018.

CHIN-HONG, P. V et al. Anal human papillomavirus infection is associated with HIV acquisition in men who have sex with men. **AIDS (London, England)**, v. 23, n. 9, p. 1135–42, 1 jun. 2009.

CHIU, Y.-H.; MACMILLAN, J. B.; CHEN, Z. J. RNA polymerase III detects cytosolic DNA and induces type I interferons through the RIG-I pathway. **Cell**, v. 138, n. 3, p. 576–91, 7 ago. 2009.

- COHEN, K. W. et al. HIV-1 single-stranded RNA induces CXCL13 secretion in human monocytes via TLR7 activation and plasmacytoid dendritic cell-derived type I IFN. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 194, n. 6, p. 2769–75, 15 mar. 2015.
- DAUD, I. I. et al. Association between toll-like receptor expression and human papillomavirus type 16 persistence. **International Journal of Cancer**, v. 128, n. 4, p. 879–86, 15 fev. 2011.
- DE MATOS, L. G. G. et al. Association between Toll-like Receptor and Tumor Necrosis Factor Immunological Pathways in Uterine Cervical Neoplasms. **Tumori Journal**, v. 103, n. 1, p. 81–86, 15 jan. 2017.
- DE WITTE, L. et al. Langerin is a natural barrier to HIV-1 transmission by Langerhans cells. **Nature Medicine**, v. 13, n. 3, p. 367–371, 4 mar. 2007.
- DE WITTE, L.; NABATOV, A.; GEIJTENBEEK, T. B. H. Distinct roles for DC-SIGN+ dendritic cells and Langerhans cells in HIV-1 transmission. **Trends in Molecular Medicine**, v. 14, n. 1, p. 12–19, 1 jan. 2008.
- DECARLO, C. A. et al. Toll-like receptor transcriptome in the HPV-positive cervical cancer microenvironment. **Clinical & developmental immunology**, v. 2012, p. 785825, 13 out. 2012.
- DELGADO-DIAZ, D. J. et al. Distinct Immune Responses Elicited From Cervicovaginal Epithelial Cells by Lactic Acid and Short Chain Fatty Acids Associated With Optimal and Non-optimal Vaginal Microbiota. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, 10 jan. 2020.
- DENNY, L. A. et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. **Vaccine**, v. 30, p. F168–F174, 2012.
- DUGUÉ, P.-A. et al. Immunosuppression and risk of cervical cancer. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 13, n. 1, p. 29–42, 10 jan. 2013.
- FERREIRA, A. R. et al. The Interplay between Antiviral Signalling and Carcinogenesis in Human Papillomavirus Infections. **Cancers**, v. 12, n. 3, p. 646, 10 mar. 2020.
- GEBHARDT, A.; LAUDENBACH, B. T.; PICHLMAIR, A. Discrimination of Self and Non-Self Ribonucleic Acids. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 37, n. 5, p. 184–197, maio 2017.
- GEIJTENBEEK, T. B. H. et al. Identification of different binding sites in the dendritic cell-specific receptor DC-SIGN for intercellular adhesion molecule 3 and HIV-1. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 13, p. 11314–11320, 29 mar. 2002.
- GIULIANO, A. R. et al. EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 12, p. 2752–2760, 15 jun. 2015.

GOSMANN, C. et al. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. **Immunity**, v. 46, n. 1, p. 29–37, 17 jan. 2017.

HALEC, G. et al. Toll-like receptors: Important immune checkpoints in the regression of cervical intra-epithelial neoplasia 2. **International Journal of Cancer**, v. 143, n. 11, p. 2884–2891, 1 dez. 2018.

HASAN, U. A. et al. The human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein induces a transcriptional repressor complex on the Toll-like receptor 9 promoter. **The Journal of experimental medicine**, v. 210, n. 7, p. 1369–87, 1 jul. 2013.

HASAN, U. A. et al. TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 178, n. 5, p. 3186–97, 1 mar. 2007.

HEIL, F. et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. **Science (New York, N.Y.)**, v. 303, n. 5663, p. 1526–9, 5 mar. 2004.

HERFS, M. et al. Mucosal junctions: Open doors to HPV and HIV infections? **Trends in Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 114–120, 1 mar. 2011.

HORNUNG, V. et al. 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. **Science (New York, N.Y.)**, v. 314, n. 5801, p. 994–7, 10 nov. 2006.

HOULIHAN, C. F. et al. Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. **AIDS (London, England)**, v. 26, n. 17, p. 2211–22, 13 nov. 2012.

HUBERT, P. et al. E-cadherin-dependent adhesion of dendritic and Langerhans cells to keratinocytes is defective in cervical human papillomavirus-associated (pre)neoplastic lesions. **The Journal of Pathology**, v. 206, n. 3, p. 346–355, 1 jul. 2005.

INCA. **Estimativa/2020 - Incidência de Câncer no Brasil**. 1. ed. Rio de Janeiro: [s.n.], 2019.

KALALI, B. N. et al. Double-stranded RNA induces an antiviral defense status in epidermal keratinocytes through TLR3-, PKR-, and MDA5/RIG-I-mediated differential signaling. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 181, n. 4, p. 2694–704, 15 ago. 2008.

KARIM, R. et al. Human Papillomavirus Deregulates the Response of a Cellular Network Comprising of Chemotactic and Proinflammatory Genes. **PLoS One**, v. 6, n. 3, p. e17848, 2011.

KATO, H. et al. Length-dependent recognition of double-stranded ribonucleic acids by retinoic acid-inducible gene-I and melanoma differentiation-associated gene 5. **The Journal of experimental medicine**, v. 205, n. 7, p. 1601–1610, 2008.

KELLY, K. A.; RANK, R. G. Identification of homing receptors that mediate the recruitment of CD4 T cells to the genital tract following intravaginal infection with Chlamydia trachomatis.

Infection and immunity, v. 65, n. 12, p. 5198–208, dez. 1997.

KOBAYASHI, A. et al. Evolving immunosuppressive microenvironment during human cervical carcinogenesis. **Mucosal Immunology**, v. 1, n. 5, p. 412–420, 2 set. 2008.

KRIEK, J. M. et al. Female genital tract inflammation, HIV co-infection and persistent mucosal Human Papillomavirus (HPV) infections. **Virology**, v. 493, p. 247–254, 1 jun. 2016.

L. FERREIRA, V. et al. **Cytokines and Interferons: Types and Functions**. Autoantibodies and Cytokines. [S.l.]: IntechOpen, 2019. .

LAURSON, J. et al. Epigenetic repression of E-cadherin by human papillomavirus 16 E7 protein. **Carcinogenesis**, v. 31, n. 5, p. 918–26, maio 2010.

LEE, G. R. The balance of th17 versus treg cells in autoimmunity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, 3 mar. 2018.

LI, F. et al. E-cadherin is downregulated in benign prostatic hyperplasia and required for tight junction formation and permeability barrier in the prostatic epithelial cell monolayer. **The Prostate**, 18 jun. 2019.

LI, J. et al. Involvement of the Toll-Like Receptor/Nitric Oxide Signaling Pathway in the Pathogenesis of Cervical Cancer Caused by High-Risk Human Papillomavirus Infection. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–8, 24 maio 2017.

LIEBENBERG, L. J. P. et al. Genital-Systemic Chemokine Gradients and the Risk of HIV Acquisition in Women. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 74, n. 3, p. 318–325, 2017.

LIEBENBERG, L. J. P. et al. HPV infection and the genital cytokine milieu in women at high risk of HIV acquisition. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, 1 dez. 2019.

LISSOUBA, P.; VAN DE PERRE, P.; AUVERT, B. Association of genital human papillomavirus infection with HIV acquisition: A systematic review and meta-analysis. **Sexually Transmitted Infections**, v. 89, n. 5, p. 350–356, 1 ago. 2013.

LIU, G. et al. HIV-positive women have higher risk of HPV infection, precancerous lesions, and cervical cancer. **AIDS**, v. 32, n. 6, p. 795–808, 24 jan. 2018.

LOOKER, K. J. et al. Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. **Journal of the International AIDS Society**, v. 21, n. 6, 2018.

MANDL, J. N. et al. Divergent TLR7 and TLR9 signaling and type I interferon production distinguish pathogenic and nonpathogenic AIDS virus infections. **Nature Medicine**, v. 14, n. 10, p. 1077–1087, 14 out. 2008.

MARGOLIS, L.; SHATTOCK, R. Selective transmission of CCR5-utilizing HIV-1: The “gatekeeper” problem resolved? **Nature Reviews Microbiology**, v. 4, n. 4, p. 312–317, 2006.

MASSON, L. et al. Defining genital tract cytokine signatures of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis in women at high risk of HIV infection: A cross-sectional study. **Sexually Transmitted Infections**, v. 90, n. 8, p. 580–587, 1 dez. 2014.

MASSON, L. et al. Genital Inflammation and the Risk of HIV Acquisition in Women. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 2, p. 260–269, 15 jul. 2015.

MCKINNON, L. R. et al. Characterization of a human cervical CD4+ T cell subset coexpressing multiple markers of HIV susceptibility. **Journal of immunology**, v. 187, n. 11, p. 6032–42, 2011.

MCKINNON, L. R. et al. Genital inflammation undermines the effectiveness of tenofovir gel in preventing HIV acquisition in women. **Nature Medicine**, v. 24, n. 4, p. 491–496, 1 maio 2018.

MCKINNON, L. R.; KAUL, R. Quality and quantity: mucosal CD4+ T cells and HIV susceptibility. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 7, n. 2, p. 195–2002, 2012.

MEIER, A. et al. MyD88-Dependent Immune Activation Mediated by Human Immunodeficiency Virus Type 1-Encoded Toll-Like Receptor Ligands. **Journal of Virology**, v. 81, n. 15, p. 8180, 2007.

MEYER, M.; JASPERS, I. Respiratory protease/antiprotease balance determines susceptibility to viral infection and can be modified by nutritional antioxidants. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 308, n. 12, p. L1189–L1201, 15 jun. 2015.

MLISANA, K. et al. Symptomatic Vaginal Discharge Is a Poor Predictor of Sexually Transmitted Infections and Genital Tract Inflammation in High-Risk Women in South Africa. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 206, n. 1, p. 6–14, 1 jul. 2012.

MORENO-FERNANDEZ, M. E. et al. Human regulatory T cells are targets for human immunodeficiency Virus (HIV) infection, and their susceptibility differs depending on the HIV type 1 strain. **Journal of virology**, v. 83, n. 24, p. 12925–33, dez. 2009.

NAZLI, A. et al. Exposure to HIV-1 Directly Impairs Mucosal Epithelial Barrier Integrity Allowing Microbial Translocation. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 4, p. e1000852, 8 abr. 2010.

NAZLI, A. et al. HIV-1 gp120 induces TLR2- and TLR4-mediated innate immune activation in human female genital epithelium. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 191, n. 8, p. 4246–58, 15 out. 2013.

NORENHAG, J. et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, p. 1471–0528.15854, 17 jul. 2019.

NUNES, R. A. L. et al. Innate immunity and HPV: friends or foes. **Clinics**, v. 73, n. Suppl 1, p. e549s, 9 out. 2018.

PANDEY, S.; KAWAI, T.; AKIRA, S. Microbial sensing by Toll-like receptors and intracellular

nucleic acid sensors. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 7, n. 1, p. a016246, 9 out. 2015.

REISER, J. et al. High-Risk Human Papillomaviruses Repress Constitutive Kappa Interferon Transcription via E6 To Prevent Pathogen Recognition Receptor and. **Journal of Virology**, v. 85, n. 21, p. 11372–11380, 2011.

ROENSBO, M. T. et al. Cervical HPV prevalence and genotype distribution in immunosuppressed Danish women. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 97, n. 2, p. 142–150, 1 fev. 2018.

SCHÄFER, M.; WERNER, S. The cornified envelope: A first line of defense against reactive oxygen species. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 131, n. 7, p. 1409–1411, 1 jul. 2011.

SCHLAEPFER, E. et al. TLR7/8 triggering exerts opposing effects in acute versus latent HIV infection. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 176, n. 5, p. 2888–95, 1 mar. 2006.

SENBA, M.; MORI, N. Mechanisms of virus immune evasion lead to development from chronic inflammation to cancer formation associated with human papillomavirus infection. **Oncology reviews**, v. 6, n. 2, p. e17, 2 out. 2012.

SERRANO, B. et al. Epidemiology and burden of HPV-related disease. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 47, p. 14–26, 1 fev. 2018.

SHANNON, B. et al. Association of HPV infection and clearance with cervicovaginal immunology and the vaginal microbiota. **Mucosal Immunology**, v. 10, n. 5, p. 1310–1319, 1 set. 2017.

SHANNON, B. et al. Impact of asymptomatic herpes simplex virus type 2 infection on mucosal homing and immune cell subsets in the blood and female genital tract. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 192, n. 11, p. 5074–82, 1 jun. 2014.

SHEN, R.; RICHTER, H. E.; SMITH, P. D. Early HIV-1 Target Cells in Human Vaginal and Ectocervical Mucosa. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 65, n. 3, p. 261–267, mar. 2011.

SMITH-MCCUNE, K. K. et al. Type-specific cervico-vaginal human papillomavirus infection increases risk of HIV acquisition independent of other sexually transmitted infections. **PLoS one**, v. 5, n. 4, p. e10094, jan. 2010.

SMITH, J. S. et al. Increased risk of HIV acquisition among Kenyan men with human papillomavirus infection. **The Journal of infectious diseases**, v. 201, n. 11, p. 1677–85, 1 jun. 2010.

SOLIS, M. et al. RIG-I-mediated antiviral signaling is inhibited in HIV-1 infection by a protease-mediated sequestration of RIG-I. **Journal of virology**, v. 85, n. 3, p. 1224–36, 1 fev. 2011.

TRIMBLE, C. L. et al. Human Papillomavirus 16-Associated Cervical Intraepithelial Neoplasia in Humans Excludes CD8 T Cells from Dysplastic Epithelium. **The Journal of Immunology**, v. 185, n. 11, p. 7107–7114, 1 dez. 2010.

TUGIZOV, S. M. et al. HIV-associated disruption of mucosal epithelium facilitates paracellular penetration by human papillomavirus. **Virology**, v. 446, n. 1–2, p. 378–88, nov. 2013.

TUNGGAL, J. A. et al. E-cadherin is essential for in vivo epidermal barrier function by regulating tight junctions. **The EMBO Journal**, v. 24, n. 6, p. 1146–1156, 23 mar. 2005.

TURNER, M. D. et al. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research**, v. 1843, n. 11, p. 2563–2582, 1 nov. 2014.

VAN DEN BERG, L. M. et al. Caveolin-1 mediated uptake via langerin restricts HIV-1 infection in human Langerhans cells. **Retrovirology**, v. 11, n. 1, p. 123, 31 dez. 2014.

WOODMAN, C. B. J.; COLLINS, S. I.; YOUNG, L. S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. **Nature reviews. Cancer**, v. 7, n. 1, p. 11–22, jan. 2007.

YANG, R. et al. B lymphocyte activation by human papillomavirus-like particles directly induces Ig class switch recombination via TLR4-MyD88. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 174, n. 12, p. 7912–9, 15 jun. 2005.

YU, L. et al. Expression of toll-like receptor 4 is down-regulated during progression of cervical neoplasia. **Cancer immunology, immunotherapy : CII**, v. 59, n. 7, p. 1021–8, jul. 2010.

ZACAPALA-GÓMEZ, A. E. et al. Ezrin and E-cadherin expression profile in cervical cytology: A prognostic marker for tumor progression in cervical cancer. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 349, 27 mar. 2018.

ZHANG, Y. et al. The Expression of Toll-like Receptor 8 and Its Relationship with VEGF and Bcl-2 in Cervical Cancer. **International Journal of Medical Sciences**, v. 11, n. 6, p. 608–613, 2014.

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO ANTIOXIDANTE DE *Agaricus sylvaticus* SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO EM INDIVÍDUOS HIV POSITIVOS EM USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Amanda Soares de Vasconcelos¹, Evellyn Beatriz Ferreira Gomes¹, Natalya Juliana da Silva¹, Isaac da Silva Santos Junior¹, Wilberto Antônio de Araújo Neto¹, Janaína Karin Lima Campos¹, Sandro Percário²

1. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Núcleo de Ciências da Vida, Caruaru, Pernambuco, Brasil;
2. Universidade Federal do Pará (UFPA), Instituto de Ciências Biológicas, Belém, Pará, Brasil;

RESUMO

Além da alta produção de radicais livres, os indivíduos soropositivos para o HIV apresentam uma redução da capacidade antioxidante total, tanto pela baixa aptidão em absorver micronutrientes como pela própria infecção. Este quadro acentua-se pela TARV, que promove a produção de mais metabólitos oxidados vindos da interação entre radicais livres e biomoléculas da célula infectada. Desta forma, a suplementação alimentar com micronutrientes com atividade antioxidante poderia complementar o tratamento para o HIV. Assim, objetivou-se verificar o efeito da suplementação nutricional do cogumelo *Agaricus sylvaticus* sobre as alterações oxidativas e a defesa antioxidante em adultos infectados pelo HIV e que fazem uso da TARV. Vinte e quatro sujeitos foram suplementados com o *A. sylvaticus* (HIV-As) e com o placebo (HIV-P) por um período de seis meses. Fez-se análise dos marcadores do estresse oxidativo (TBARS), da capacidade antioxidante (TEAC), antes do início da suplementação e após seis meses de uso da mesma. Os valores de TBARS no grupo HIV-As diminuíram de forma significativa após os seis meses de suplementação, já no grupo HIV-P os resultados não foram significativos. Também se constatou um aumento significativo no valor do TEAC apenas no grupo HIV-As. Os resultados sugerem que o uso de uma suplementação antioxidante pode contribuir para diminuição do estresse oxidativo e aumento da capacidade antioxidante em indivíduos HIV positivos em uso da TARV.

Palavras-chave: Estresse oxidativo, Capacidade antioxidante total e Terapia antirretroviral.

ABSTRACT

In addition to the high production of free radicals, HIV-positive individuals have a reduction in the total antioxidant capacity, both due to their low ability to absorb micronutrients and the infection itself. This situation is accentuated by ART, which promotes the production of more oxidized metabolites from the interaction between free radicals and biomolecules of the

infected cell. Thus, food supplementation with micronutrients with antioxidant activity could complement treatment for HIV. Thus, the objective was to verify the effect of nutritional supplementation of the mushroom *Agaricus sylvaticus* on oxidative changes and antioxidant defense in HIV-infected adults who use ART. Twenty-four subjects were supplemented with *A. sylvaticus* (HIV-As) and placebo (HIV-P) for a six months. Oxidative stress markers (TBARS), antioxidant capacity (TEAC) were analyzed before supplementation started and after six months of supplementation. The TBARS values in the HIV-As group decreased significantly after six months of supplementation, whereas in the HIV-P group, the results were not significant. There was also a significant increase in the value of TEAC only in the HIV-As group. The results suggest that the use of an antioxidant supplement may contribute to decrease oxidative stress and increase the antioxidant capacity in HIV-positive individuals using ART.

Keywords: Oxidative stress, Antioxidant capacity and Antiretroviral therapy.

1. INTRODUÇÃO

O estresse oxidativo pode ser definido como um desequilíbrio metabólico de moléculas antioxidantes e oxidantes, tal processo é responsável pelo aumento da síntese de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs) ou redução do sistema de defesa antioxidante inato ao corpo (FERREIRA; MATSUBARA, 1997). Essas espécies, quimicamente reativas, participam de mecanismos de sinalização redox em diversos processos orgânicos como sinalização/feedback ao estresse oxidativo e resposta imune (DENG; HU; LIU, 2017).

No entanto, quando em demasia podem desencadear alterações em biomoléculas, tecidos e órgãos, favorecendo o surgimento de inúmeros problemas fisiológicos, como, mutação gênica, perda de reconhecimento celular, perda funcional de moléculas, destruição da membrana celular e peroxidação lipídica. Fazem parte dessas espécies os seguintes radicais: ânion do radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e hidroxila (OH), óxido nítrico (NO), peroxinitrito (ONOO-), dióxido de nitrogênio (NO_2) e espécies nitrosantes (N_2O_3) (HARDY et al., 2018).

Apesar da alta capacidade reativa das ERONs, nosso sistema de defesa tem a função de inibir ou reduzir o acúmulo de radicais. A defesa antioxidante é constituída por enzimas como superóxido dismutase (SOD), metionina redutase, catalase e glutathione peroxidase, e suas atividades na maioria das situações requerem a participação de cofatores enzimáticos, especialmente os de origem alimentar (BARBOSA et al., 2010).

Já no grupo não enzimático, encontramos em sua maioria substâncias de origem endógena ou dietética, que dependem de algumas variáveis para fornecer eficácia de sua

ação, tais como, absorção; concentração plasmática; biodisponibilidade; tipo, lugar e a forma em que os radicais foram gerados no processo oxidativo (BARREIROS et al., 2006; BARBOSA et al., 2010). Compostos como antocianinas e carotenóides, fazem parte deste tipo de defesa. Além disso, podemos encontrar em maior quantidade na alimentação os compostos fenólicos, como os flavonoides, caracterizados por um anel aromático com um ou mais substituintes hidroxílicos, assim como seus respectivos grupos funcionais. Essa composição permite aos compostos fenólicos eliminar e promover estabilidade aos radicais livres, agir nas reações de oxidação lipídica, quelação de metais, assim como supressão química (RONSEIN et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2011).

Assim, devido ao desencadeamento de estresse oxidativo durante o curso da infecção pelo HIV, faz-se importante o incremento da capacidade antioxidante dos indivíduos portadores deste vírus, frente aos seus processos patológicos (IVANOV et al., 2016).

A infecção pelo HIV é marcada por diversas especificidades imunológicas de alterações estruturais e funcionais, que também tem relação com o estresse oxidativo, dessa forma, para preservar a função e integridade desse sistema, a fim de que se tenha uma boa resposta imunológica e diminuição na replicação viral, grandes concentrações de antioxidantes são necessárias (VASSIMON, 2011; VAR 2016).

Alguns estudos apontam que o próprio HIV seria responsável indiretamente pela inibição da síntese de alguns antioxidantes sendo intensificada pelo efeito oxidante de citocinas inflamatórias. Certamente com esse desequilíbrio, há uma disfunção estrutural e funcional de organelas e enzimas, conseqüentemente do funcionamento da célula de defesa, o que agilizará ainda mais a progressão para a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (MASIÁ, 2016; VAR, 2016).

Além disso, as anormalidades imunológicas ligadas ao HIV também estão relacionadas a aminoácidos. A exemplo, tem-se o triptofano e as anormalidades no seu metabolismo que são capazes de aumentar a via oxidativa que gera radicais livres. Uma das enzimas que mais chamam atenção nesse processo é a indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), na infecção por HIV o aumento do mRNA dela está ligado ao aumento da carga viral (IVANOV et al., 2016).

Paralelamente a isso, observa-se o desenvolvimento de efeitos adversos relacionados ao uso prolongado e a uma adequada aderência ao tratamento com antirretrovirais, que podem variar desde uma deficiência na absorção de micro-nutrientes até alterações metabólicas como dislipidemia, resistência insulínica, hiperglicemia, redistribuição da

gordura corporal (TANWANI; MOKSHAGUNDAM, 2003; ALDROVANDI et al., 2009; INNES; LEVIN; COTTON, 2009; WERNER et al., 2010; LEÃO, 2012), além de fatores de risco para doença cardiovascular (MILLER et al., 2008; BARBARO, 2010). A TARV pode induzir a inflamação do tecido adiposo, estresse oxidativo e infiltração dos macrófagos, bem como alterações da função dos adipócitos e toxicidade mitocondrial (LOONAM; MULLEN, 2012).

Assim, pensando na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos infectados pelo HIV, diversos estudos sugerem que uma suplementação alimentar com micronutrientes que apresentam atividade antioxidante poderia ser um complemento ao tratamento antirretroviral (NAKAMURA; MASUTANI; YODOI, 2002; AMBRUS; AMBRUS JÚNIOR, 2004; YOUNG, 2006; FAWZI et al., 2007; SUTTAJIT, 2007; IRLAM et al., 2010).

Neste contexto, os cogumelos têm ganhado destaque na alimentação cotidiana, especialmente, para os indivíduos que buscam uma alimentação mais equilibrada e antioxidante. Dentre as várias espécies, algumas são classificadas como nutrocêuticas, ou seja, possuem potencial terapêutico e/ou profilático para doenças como câncer colorretal, malária e aterosclerose (ORSINE; NOVAES; ASQUIERI, 2012; FIGUEIRA et al., 2014).

Dentre as espécies com este potencial encontram-se os fungos *Agaricus sylvaticus*, pertencentes à Família Agaricaceae, que possuem propriedades nutricionais, anti-mutagênicas, antitumorais, antivirais, antitrombóticas, hipocolesterolêmicas, hipolipidêmicas e atividades antioxidantes relacionadas à presença de ésteres, ácido oleico e linoleico, proteínas, enzimas, vitaminas e polissacarídeos (FORTES; NOVAES, 2011; ORSINE et al., 2014).

No Brasil, o consumo de cogumelos ainda é baixo. Todavia, as propriedades encontradas em espécies como o *A. sylvaticus* estão mudando esse padrão de consumo, além de fomentar a realização de ensaios clínicos randomizados (FORTES; NOVAES, 2011; ORSINE; NOVAES; ASQUIERI, 2012; ORSINE et al., 2014). Em teste da capacidade antioxidante *in vitro* de duas formas comerciais industrializadas do *A. sylvaticus* foi observada, para ambas, uma inibição de 100% da produção de radicais livres *in vitro* com valores extremamente baixos de massa de cogumelo, da ordem de menos de 1 mg (PERCÁRIO et al., 2009).

Assim, o estudo da suplementação com *A. sylvaticus* associada à TARV em indivíduos portadores do HIV pode trazer evidências para que se estabeleçam novas estratégias de tratamento que tragam para esta população uma significativa melhoria na qualidade de vida, com diminuição do estresse oxidativo e consequente melhoria dos

distúrbios metabólicos e da condição clínica indivíduos.

Este trabalho objetiva verificar em adultos infectados pelo HIV e que fazem uso da terapia antirretroviral, o efeito sobre as alterações oxidativas e a defesa antioxidante da suplementação nutricional do cogumelo *A. sylvaticus*.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 CASUÍSTICA

Participaram deste estudo experimental e prospectivo, 45 sujeitos de ambos os sexos, com sorologia positiva para o HIV e em uso da terapia antirretroviral com idade entre 21 e 50 anos, usuários do Centro de Atenção à Saúde em Doenças Infecciosas Adquiridas (Casa DIA) do município de Belém – PA. Os sujeitos foram divididos em dois grupos de acordo com protocolo de randomização.

O grupo HIV-As (N=24) que recebeu suplementação nutricional de cogumelo *A. sylvaticus*, simultaneamente ao tratamento com TARV; e o grupo HIV-P (N=21) que recebeu o placebo do cogumelo *A. sylvaticus* ao mesmo tempo em que fizeram uso da terapia antirretroviral. Todos os participantes firmaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), em conformidade aos preceitos de ética em pesquisa com seres humanos e dentro do estabelecido na legislação brasileira (BRASIL, 1996).

Foram excluídos deste estudo os portadores do HIV que não faziam uso da TARV e que possuíam o diagnóstico de câncer, diabetes, hipertensão e hepatite C. Usuários de suplementação antioxidante, portadores de problemas psiquiátricos, usuários de drogas ilícitas, etilistas crônicos e tabagistas, mulheres climatéricas, também não fizeram parte deste estudo.

2.2 FORMA E POSOLOGIA DO SUPLEMENTO

Foram administradas as formas em comprimido do cogumelo *A. sylvaticus*, produzido comercialmente pela empresa Cogumelo do Sol Agaricus do Brasil LTDA, com fórmula padronizada e registrada como alimento pelo Ministério da Saúde (registro no 6.1021.0002.001-7). Cada comprimido apresenta 350 mg de *A. sylvaticus* seco,

desidratado e moído e cada indivíduo do grupo HIV ingeriu 1,4g/dia de cogumelo. A empresa produziu o placebo com os mesmos excipientes.

2.3 OBTENÇÃO E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS

As amostras de sangue foram coletadas ao início e ao final do estudo (6 meses), após jejum de 12h, em tubo seco sem anticoagulante para obtenção do soro (8 mL) por centrifugação a 2500 rpm por 15 minutos, e armazenadas em tubo de eppendorf de 1,5 mL e congelados em freezer a -20°C no Laboratório de Pesquisa em Estresse Oxidativo da Universidade Federal do Pará (LAPEO/UFGPA).

2.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL DO ESTRESSE OXIDATIVO E DA DEFESA ANTIOXIDANTE

2.4.1 Dosagem de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)

Foi realizada segundo o método proposto por Khon e Liversedge (1944), modificado por Percário et al. (1994). A dosagem de TBARS mede malondialdeído presente na amostra, bem como outros produtos secundários da peroxidação lipídica e consiste na formação do complexo ácido tiobarbitúrico-malondialdeído-ácido tiobarbitúrico, num ambiente de pH 2,5 a 90 °C, o complexo tem cor rósea e absorção máxima em 535 nm.

2.4.2 Dosagem da capacidade antioxidante equivalente ao Trolox (TEAC)

O potencial antioxidante das amostras foi determinado segundo a sua equivalência a um análogo sintético hidrossolúvel da vitamina E, o Trolox (ácido 6 - hidroxí - 2, 5, 7, 8 - tetrameticromono - 2-carboxílico; Aldrich Chemical; Co 23881-3), pelo método proposto por Miller et al. (1993), modificado por Re et al. (1999), em condições adaptadas de tempo de mensuração, de temperatura e de proporções relativas dos reagentes.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para cada parâmetro foi realizada uma análise de possíveis valores discrepantes (outliers), não sendo considerados nos cálculos estatísticos. A seguir realizou-se o teste de

Kolmogorov Smirnov para verificar a normalidade. A Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas foi feita pelo do Teste de Levene, utilizando o pacote estatístico Sigma Stat versão 3.5 para Windows. Também foi aplicado o teste de Tukey para os casos em que as diferenças entre os grupos foram estatisticamente significantes.

Para verificar a existência de diferenças entre as médias das variações percentuais de cada grupo (HIV-As x HIV-P) foi utilizado o Teste t de Student, para variâncias equivalentes e o teste de Kruskal-Wallis para variâncias diferentes, através do software BioEstat 5.0 (AYRES et al, 2007).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O valor médio de concentração de TBARS antes da suplementação não apresentou diferença estatística significante entre os grupos HIV-As e HIV-P, porém, após seis meses de suplementação, o valor médio do grupo HIV-As mostrou uma redução altamente significante ($p < 0,001$) na concentração de espécies reativas. Foi observada uma redução no grupo HIV-P, porém esta não foi significante (Figura 1). Também houve uma diferença altamente significante ($p = 0,006$) na comparação das médias das variações entre os dois grupos estudados (Tabela 1). Já a comparação entre as médias dos valores de TBARS não mostrou diferença significante entre os dois grupos após os seis meses de tratamento.

Desde a década de 1990, tem sido relatado que os indivíduos infectados pelo HIV apresentam uma queda da capacidade antioxidante, talvez, relacionada à diminuição acentuada nos níveis de GSH e uma deficiência de micronutrientes, esta última causada por uma má nutrição decorrente da falta de apetite, a baixa absorção intestinal, metabolismo alterado e infecções intestinais (DELMAS-BEAUWIEUX et al., 1996; VAN DER VEN et al., 1998; MAKINDE et al., 2017).

Antes da suplementação, os valores médios de TEAC entre os grupos HIV-As e HIV-P não apresentaram diferença estatisticamente significante, entretanto, foi possível observar que após seis meses houve um aumento significante na capacidade antioxidante ($p = 0,001$) apenas para o grupo suplementado com o *A. sylvaticus* (Figura 2).

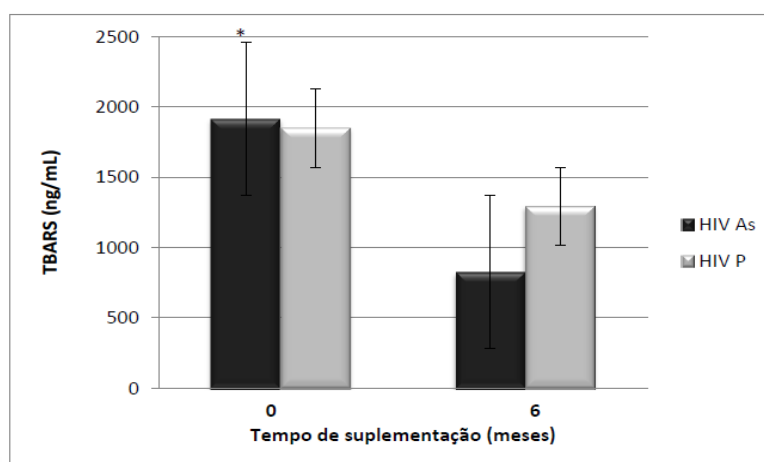


Figura 1. Espécies reativa ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) em adultos infectados pelo HIV suplementados com *Agaricus sylvaticus* (HIV-As) ou suplementados com placebo (HIV-P) durante seis meses.
* $p < 0,001$ x final.

Tabela 1. Concentrações médias de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) em adultos infectados pelo HIV suplementados com *Agaricus sylvaticus* ou suplementados com placebo antes e após seis meses.

Grupo	N	TBARS (ng/mL)		Variação (%)	p valor*
		Inicial	Final		
HIV As	24	1913±794	826±530	-51±32	<0,001
HIV P	21	1848±1004 ^{NS}	1293±815 ^{NS}	-23±34 [€]	0,086

Resultados expressos em média ± desvio-padrão. HIV-As: Grupo infectado suplementado com *Agaricus sylvaticus*; HIV-P: Grupo infectado suplementado com placebo; N: Número da amostra.
*Teste de Tukey (inicial x final). € $p = 0,006$ (HIV-As x HIV-P). NS= Não significante x HIV-As.

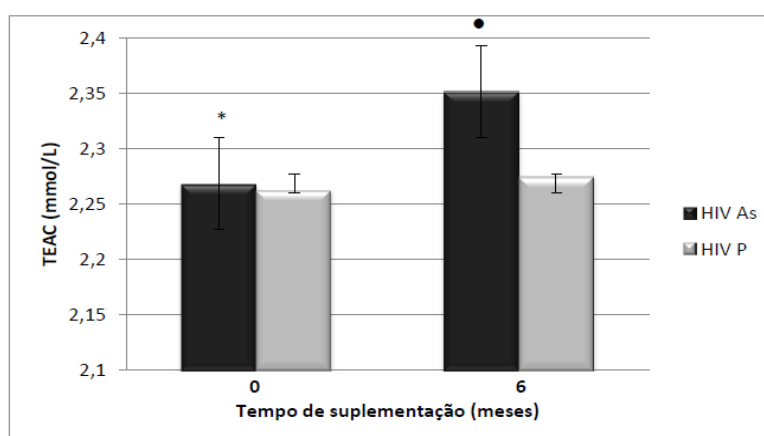


Figura 2. Capacidade antioxidante equivalente ao Trolox (TEAC) em adultos infectados pelo HIV que receberam suplementação com *Agaricus sylvaticus* (HIV-As) ou suplementados com placebo (HIV-P).
* $p = 0,001$ x final; ● $p = 0,005$ x final.

Quando comparados os dois grupos após o período do tratamento, observa-se que os valores de TEAC do grupo HIV-As foram significativamente maiores do que os do grupo HIV-P ($p = 0,005$) e a comparação das médias das variações entre os dois grupos estudados, apresentou uma diferença altamente significativa, $p= 0,005$ (Tabela 2).

Os resultados observados corroboram diversos autores (ALLARD et al., 1998; BATTERHAM et al., 2001; JARUGA et al., 2002, DJOHAN et al. 2009; FIGUEIRA et al, 2014) que indicam que a suplementação antioxidante pode diminuir o estresse oxidativo, que nos pacientes infectados pelo HIV é caracterizado por aumento de ERONs e diminuição da capacidade antioxidante.

Tabela 2. Capacidade antioxidante equivalente ao Trolox (TEAC) de adultos infectados pelo HIV que receberam suplementação com *Agaricus sylvaticus* ou com placebo antes e após seis meses.

Grupo	TEAC (mmol/L)					
	N	Inicial	N	Final	Variação (%)	p valor*
HIV As	22	2,27±0,06	21	2,35±0,07	6±11	0,001
HIV P	19	2,26±0,07 ^{NS}	21	2,27±0,09*	0,6±5 [€]	0,946

Resultados expressos em média ± desvio-padrão HIV-As: Grupo infectado suplementado com *Agaricus sylvaticus*; HIV-P: Grupo infectado suplementado com placebo; N: Número da amostra. *Teste de Tukey (inicial x final). ● $p= 0,005$ x final. € $p=0,005$ (HIV-As x HIV-P). NS= Não significativa x inicial.

A suplementação antioxidante, com vitamina A, C, E, selênio, realmente melhora a atividade de substâncias importantes no mecanismo da defesa antioxidante, como a glutatona e a glutatona peroxidase na infecção pelo HIV (BATTERHAM et al., 2001; SUDFELD et al., 2019), além disso, a intervenção nutricional com antioxidantes sintéticos e minerais conclui podem melhorar o estado nutricional e manter a função do sistema imune, através de uma redução no estresse oxidativo induzido pelas ERON (SUTTAJIT, 2007, ELZOHARY et al., 2019).

Nos indivíduos infectados pelo HIV a redução da capacidade antioxidante total pode ser explicada pela redução da atividade de enzimas antioxidantes. Em estágios tardios da infecção, a atividade da GPx encontra-se baixa, isto pode corresponder a um agravamento da doença com o aparecimento de infecções oportunistas e com o aumento da produção de ERON (DELMAS-BEAUUVIEUX et al., 1996; CHOI et al., 2000).

A redução da capacidade antioxidante também pode ser explicada pela diminuição de moléculas como zinco, selênio, magnésio, vitamina E e carotenóides, as quais fazem parte do sistema antioxidante não enzimático exógeno, caracterizando uma deficiência de micronutrientes marcadamente elevada nestes pacientes (AMBRUS; AMBRUS JÚNIOR, 2004; BAUM, 2010, ELZOHARY et al, 2019). No entanto, é importante destacar que as concentrações destas moléculas não foram avaliadas no presente estudo.

4. CONCLUSÃO

Os resultados sugerem o envolvimento do estresse oxidativo nas alterações causadas pela infecção por HIV e pelo uso da terapia antirretroviral, sendo que o uso de uma intervenção nutricional antioxidante pode contribuir de forma satisfatória para amenizar as consequências do estresse oxidativo sobre a fisiopatogenia desta infecção.

5. REFERÊNCIAS

- ALDROVANDI, G. M. et al. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth. **AIDS**, v. 23, n. 6, p. 661, 2009.
- ALLARD, J. P. et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. **AIDS**, v. 12, n. 13, p. 1653-1659, 1998.
- AMBRUS, J. L.; AMBRUS JUNIOR, J. L. Nutrition and Infectious Diseases in Developing Countries and Problems of Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Experimental Biology And Medicine**, v. 229, n. 6, p.464-472, 2004.
- AYRES, M. et al. **Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**. Belém, Pará, Brasil: BioEstat (5.0), 2007.
- BARBARO, G. Heart and HAART: two sides of the coin for HIV-associated cardiology issues. **World journal of cardiology**, v. 2, n. 3, p. 53, 2010.
- BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre gerações de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.
- BATTERHAM, M. et al. A preliminary open label dose comparison using an antioxidant regimen to determine the effect on viral load and oxidative stress in men with HIV/AIDS. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 55, n.2, p. 107-114, 2001.

BAUM, M. K. et al. Randomized, controlled clinical trial of zinc supplementation to prevent immunological failure in HIV- infected adults. **Clinical Infectious Diseases**, v.50, n. 12, p.1653-1660, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Regulamentação de Pesquisas envolvendo Seres Humanos. Resolução nº196/96. Brasília - DF, 1996.

CHOI, J. et al. Molecular Mechanism of Decreased Glutathione Content in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Tat-transgenic Mice. **Journal of Biological Chemistry**, v.275, n. 5, p.3693–3698, 2000.

DANCEY, C. P., REIDY, J. **Estatística sem matemática para a psicologia**. Porto Alegre: Artmed. 2006.

DELMAS-BEAUWIEUX, M. C. et al. The enzymatic antioxidant system in blood and glutathione status in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients: effects of supplementation with selenium or b-carotene. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.64, n. 1, p.101-107, 1996.

DENG, Z.; HU, J.; LIU, S. Reactive Oxygen, Nitrogen, and Sulfur Species (RONSS)-Responsive Polymersomes for Triggered Drug Release. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 38, n. 11, p.1-11, 2017.

DJOHAN, Y. et al. Interest of antioxidants in the care of the patients infected by the HIV: the experience of long term administration of *Alternanthera pungens* herb tea. **Annales de biologie clinique**, v. 67, n.5, p. 563-568, 2009.

FAWZI, W. W. et al. A randomized trial of multivitamin supplements and HIV disease progression and mortality. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 1, p. 23-32, 2004.

FAWZI, W. W. et al. Multivitamin supplementation improves hematologic status in HIV-infected women and their children in Tanzania. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.85, p. 1335–1343, 2007.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 1, p.61-68, mar. 1997.

FIGUEIRA, M. S. et al. Nutritional Supplementation with the Mushroom *Agaricus sylvaticus* Reduces Oxidative Stress in Children with HIV. **Canadian Journal Of Infectious Diseases And Medical Microbiology**, v. 25, n. 5, p.257-264, 2014.

FORTES, R. C.; NOVAES, M. R. C. G. The effects of *Agaricus sylvaticus* fungi dietary supplementation on the metabolism and blood pressure of patients with colorectal cancer during post surgical phase. **Nutrición Hospitalaria**, v. 26, n. 1, p. 176-186, 2011.

HARDY, M. et al. Detection and Characterization of Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Biological Systems by Monitoring Species-Specific Products. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 28, n. 15, p.1416-1432, 2018.

INNES, S.; LEVIN, L.; COTTON, M. Lipodystrophy syndrome in HIV-infected children on HAART. **Southern African journal of HIV medicine**, v. 10, n. 4, p.76–80, 2009.

IRLAM, J. H. et al. Micronutrient supplementation in children and adults with HIV infection. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 12, p.CD003650, 2010.

- IVANOV, A. V. et al. Oxidative stress during HIV infection: mechanisms and consequences. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, p.e8910396, 2016.
- JARUGA, P. et al. Supplementation with Antioxidant Vitamins Prevents Oxidative Modification of DNA in Lymphocytes of HIV-Infected Patients. **Radical Free Biology and Medicine**, v. 32, n.5, p. 414–420, 2002.
- ELZOHARY, L. et al. Mg-supplementation attenuated lipogenic and oxidative/nitrosative gene expression caused by Combination Antiretroviral Therapy (cART) in HIV-1-transgenic rats. **PLoS One**. v.14, n.1, 2019.
- LEÃO, L. S. C. S.; GOMES, M. C. R. **Manual de Nutrição Clínica: Para atendimento Ambulatorial do Adulto**. 12 ed. Petrópolis, RJ: Vozes, 2012.
- LOONAM, C. R.; MULLEN, A. Nutrition and the HIV-associated lipodystrophy syndrome. **Nutrition Research Reviews**, v. 25, n. 2, p. 267-287, 2012.
- MAKINDE, O. et al. Effect of vitamin A and vitamin C supplementation on oxidative stress in HIV and HIV-TB co-infection at Lagos University Teaching Hospital (LUTH) Nigeria. **African Health Sciences**, v. 17, n. 2, p.308-314, 2017.
- MASIÁ, M. et al. Oxidative Stress Predicts All-Cause Mortality in HIV-Infected Patients. **PLoS One**, v. 11, n. 4, p.1-12, 2016.
- MILLER, N. J. et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. **Clinical science**, v. 84, n. 4, p.407-412, 1993.
- MILLER, T. L. et al. Risk factors for cardiovascular disease in human immunodeficiency virus-1 infected children. **The Journal of pediatrics**, v. 153, n. 4, p. 491, 2008.
- NAKAMURA, H.; MASUTANI, H.; YODOI, J. Redox imbalance and its control in HIV infection. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 4, n. 3, p. 455-464, 2002.
- OLIVEIRA, D. S. et al. Vitamina C, carotenoides, fenólicos totais e atividade antioxidante de goiaba, manga e mamão procedentes da Ceasa do Estado de Minas Gerais. **Acta Scientiarum Health Science**, v. 33, n. 1, p.89-98, 2011.
- ORSINE, J. V. C.; NOVAES, M. R. C. G.; ASQUIERI, E. R. Nutritional value of *Agaricus sylvaticus*: mushroom grown in Brazil. **Nutrición Hospitalaria**, v. 27, n. 2, p. 449-455, 2012.
- ORSINE, J. V. C. et al. Determination of Chemical Antioxidants and Phenolic Compounds in the Brazilian Mushroom *Agaricus sylvaticus*. **West Indian Medical Journal**, v. 63, n. 2, p.142-146, 2014.
- PERCÁRIO, S.; VITAL, A. C. C.; JABLONKA, F. Dosagem do Malondialdeído. **NewsLab**, v.2, n. 6, p.46-50, 1994.
- PERCÁRIO, S. et al. Antioxidant Activity of Edible Blushing Wood Mushroom, *Agaricus sylvaticus* Schaeff. (Agaricomycetidae) In Vitro. **International Journal of Medicinal Mushrooms**, v. 11, n. 2, p. 133-140, 2009.
- RE, R. et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free radical biology and medicine**, v. 26, n. 9-10, p. 1231-1237, 1999.

- RONSEIN, G. E. et al. Oxidação de proteínas por oxigênio singlete: mecanismos de dano, estratégias para detecção e implicações biológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p.563-568, 2006.
- SUDFELD, C. R. et al. Effectiveness of a multivitamin supplementation program among HIV-infected adults in Tanzania. **AIDS**, v. 33, n. 1, p.93-100, jan. 2019.
- SUTTAJIT, M. Advances in nutrition support for quality of life in HIV/AIDS. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 16, n. 1, p. 318-322, 2007.
- TANWANI, L. K.; MOKSHAGUNDAM, S. L. Lipodystrophy, insulin resistance, diabetes mellitus, dyslipidemia, and cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infection. **Southern medical journal**, v. 96, n. 2, p. 180-189, 2003.
- VAN DER VEN, A. J. et al. GSH homeostasis is disturbed in CD4-positive lymphocytes of HIV-seropositives individuals. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 28, p. 187-193, 1998.
- VAR, S. R. et al. Mitochondrial injury and cognitive function in HIV infection and Rmethamphetamine use. **AIDS**, v. 30, n. 6, p. 839-848, 2016.
- VASSIMON, H. S.; JORDÃO JÚNIOR. A. A. **Estresse oxidativo e oxidação de substrato em homens portadores do HIV com síndrome da lipodistrofia**. (Tese) Doutorado Ciências da Saúde - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.
- WERNER, M. L. F. et al. Lipodystrophy syndrome and cardiovascular risk factors in children and adolescents infected with HIV/AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 1, p.27-32, 11 fev. 2010.
- YOUNG, T. Effects of micronutrient supplementation on morbidity and mortality among HIV-infected individuals-a summary of the evidence. **South African Medical Journal**, v. 96, n. 10, p. 1062-1064, 2006.

HISTOPLASMOSE DISSEMINADA EM GLÂNDULA SUPRARRENAL EM UM PACIENTE HÍGIDO E IMUNOCOMPETENTE: RELATO DE CASO

Maurício Fernando Favaleça¹, Isadora Abrão de Souza², Luiz Fernando Avezum do Prado³, Raíssa Marjory Zonta Moreti³, Gabriel Alvarez Quinta Reis³, Rafael Moreti da Costa³, Márcio César Reino Gaggini³

1. Curso de Graduação em Medicina da Universidade Brasil, Fernandópolis, SP, Brasil;
2. Residência de Infectologia do Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil;
3. Residência de Clínica Médica da Santa Casa de Fernandópolis, Fernandópolis, SP, Brasil.

RESUMO

A Histoplasmose é uma infecção micótica causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. O presente estudo descreve um relato de Histoplasmose disseminada em glândula suprarrenal em um paciente hígido e imunocompetente.

Palavras-Chave: Histoplasmose, *Histoplasma* e imunossuprimidos.

ABSTRACT

Histoplasmosis is a mycotic infection caused by the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum*. The present study describes a report of Histoplasmosis disseminated in the adrenal gland in a healthy and immunocompetent patient.

Keywords: Histoplasmosis, *Histoplasma* and immunosuppressed.

1. INTRODUÇÃO

A Histoplasmose é uma infecção micótica causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum* (YANG et al., 2013).

No Brasil, antes da década de 1990, a histoplasmose era raramente diagnosticada, constituindo uma curiosidade observada apenas em doentes com linfoma ou outras neoplasias e, esporadicamente, em transplantados renais (PIRES, 2020). Nos anos de 1980 a 1990, com o advento da AIDS, centenas de casos de histoplasmose, em particular

na forma disseminada, foram observados entre os portadores desta síndrome (FERREIRA; BORGES, 2009). Epidemias de histoplasmose aguda têm ocorrido em áreas endêmicas e não endêmicas após a exposição a ambientes contaminados com o fungo, particularmente cavernas onde habitam morcegos, galinheiros, telhados de casas abandonadas etc. Estes surtos já foram observados no Brasil nos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Mato Grosso e Minas Gerais (CHEDID et al., 2004). A real prevalência da doença no Brasil é subestimada devido à carência de métodos diagnósticos mais eficazes, associada a não notificação dos casos constatados da doença aos órgãos de saúde (KAUFFMAN, 2007).

As áreas em que o índice de histoplasmose é endêmico estão localizadas entre as regiões centro-oeste e sudeste devido ao fato dessas regiões apresentarem condições favoráveis para o crescimento fúngico associadas ao clima equilibrado com umidade constante (VINCENTINI et al., 2012). Tradicionalmente, *H. capsulatum* tem sido descrito como causador de doença disseminada em indivíduos imunocomprometidos e enfermidade respiratória em indivíduos hígidos que possuem como atividade profissional, ou *hobby*, o hábito de visitar cavernas, grutas e matas fechadas (VINCENTINI et al., 2012).

O indivíduo adquire a infecção através da inalação dos esporos fungicos presentes na natureza (FERNÁNDEZ; MARTÍNEZ, 2011) Grande parte dos esporos inalados chega intactos aos alvéolos pulmonares, iniciando uma resposta inflamatória do hospedeiro, composta de células mononucleares e macrófagos, que são inaptos para destruir o microrganismo (VINCENTINI et al., 2012). O *Histoplasma capsulatum* multiplica-se no interior das células do sistema macrofágico-linfóide e a partir dos pulmões ganham os linfonodos para-hilares e mediastinais e depois a circulação sistêmica, produzindo focos inflamatórios em outros órgãos como baço, medula óssea, glândula suprarrenal e outros tecidos (FERREIRA; BORGES, 2009). Após a segunda ou terceira semana do início da infecção, desenvolve-se uma resposta celular do tipo Th1, que irá produzir intérferon-gama e outras citocinas, ativando os macrófagos, os quais adquirem a capacidade de quebrar as leveduras intracelulares do *Histoplasma capsulatum* (NOSANCHUK et al., 2012). Essa resposta promove a formação de granulomas epitelióides, com células gigantes e necrose caseosa que em seguida fibrosam e calcificam (YANG et al., 2013; NOSANCHUK et al., 2012). Anticorpos específicos também são produzidos no soro dos pacientes levando à cura da infecção primária e, nesse estado, as pessoas se tornam muito resistentes às novas reinfecções. Fungos viáveis podem permanecer nas áreas cicatrizadas por vários anos (LOCKHART et al., 2009).

A imunodepressão parece ser um fator preponderante em desencadear a reativação de uma infecção prévia, sendo o *Histoplasma capsulatum* considerado um dos patógenos oportunistas mais importantes do homem (AIDE, 2002). Pacientes com linfomas, transplantados renais, cardíacos e hepáticos, pacientes em uso de altas doses de corticosteróides e, particularmente, doentes com AIDS podem desenvolver quadros graves de histoplasmose disseminada, resultantes da recrudescência de infecções latentes e, menos frequentemente, de reexposições ao microrganismo em áreas hiperendêmicas (FERREIRA et al, 2009).

A forma clínica, portanto, apresentada pelos indivíduos que se infectam, está na dependência da resposta imune, embora o tamanho do inóculo inalado também tenha sua importância (OIKAWA et al., 2010).

Formas disseminadas da micose mostram uma resposta imune do tipo Th2, que produzem citocinas do tipo IL4, IL5 e IL10 que são inibidoras da resposta protetora Th1. Nesse caso, os granulomas são mal formados (ou não se formam) há grande proliferação de macrófagos, nos tecidos, a prova cutânea da histoplasmina é negativa, os títulos de anticorpos são elevados e o curso da doença é agudo e grave (FERREIRA; BORGES, 2009).

1.1 INFECÇÃO PULMONAR AGUDA

A grande parte das infecções causadas pelo *Histoplasma capsulatum* é assintomática ou subclínica; os casos sintomáticos manifestam-se comumente como infecções autolimitadas do trato respiratório, tendo como principais sintomas febre, calafrios, cefaléia, mialgias, hiporexia, tosse, dispnéia e dor torácica, sendo que 10% tendem a desenvolver artralgias associadas a quadros de eritema nodoso (AIDE, 2002).

A cicatrização de um infiltrado localizado pode levar ao desenvolvimento de um nódulo residual, que aumenta progressivamente à medida que material fibrótico vai se depositando ao seu redor; esta lesão é denominada histoplasmoma e sua descoberta ocasional em uma radiografia de tórax pode levar ao diagnóstico errôneo de neoplasia pulmonar, particularmente quando não há calcificações no interior da lesão. Reinfecções podem provocar o desenvolvimento de novo quadro clínico, embora mais leve, e de curta duração (FERREIRA; BORGES, 2009).

1.2 INFECÇÕES DISSEMINADAS

A infecção primária pelo *Histoplasma capsulatum*, independente da presença de sintomatologia, pode evoluir com disseminação do fungo para todo o organismo, principalmente para órgãos ricos em macrófagos, como fígado, baço, linfonodos e medula óssea, glândulas adrenais (WHEAT, 2001a). Para reforçar, várias condições que cursam com depressão imunitária celular podem condicionar à disseminação do agente e antes da epidemia de AIDS, pacientes com neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas), transplantados renais, portadores de doenças do colágeno ou sarcoidose recebendo corticosteróides e portadores de imunodeficiências celulares primárias eram os que mais comumente desenvolviam formas sistêmicas da micose (FERREIRA; BORGES, 2009).

Em doentes com AIDS, a histoplasmose é grave, potencialmente fatal, ocorrendo quando o nível de linfócitos TCD4 está abaixo de 200 células/mm³. (WHEAT, 2001b). As manifestações clínicas desta forma de infecção são ocasionadas pela destruição focal granulomatosa. A doença pode ter um curso agudo, potencialmente fatal em poucas semanas se não tratada, ou uma evolução mais indolente, subaguda (UNIS et al., 2005). Os pacientes com AIDS mostram, com frequência, uma progressão rápida da enfermidade com febre elevada, anorexia intensa, mal-estar, perda de peso, linfadenopatia generalizada, lesões cutâneas e mucosas localizadas ou disseminadas e hepatoesplenomegalia (WHEAT, 1996).

O envolvimento da medula óssea é comum e manifesta-se através de pancitopenia periférica. Outras alterações laboratoriais, tais como, elevação das enzimas hepáticas (em particular da fosfatase alcalina e da gama-glutamyltranspeptidase), da desidrogenase láctica e da ferritina sérica, além de hipoalbuminemia, são comumente observadas nesses pacientes (FERREIRA; BORGES, 2009).

1.3 ACOMETIMENTO DA GLÂNDULA ADRENAL

A infecção adrenal é causada pela disseminação hematológica, tendo como sintomatologia fadiga crônica, perda de peso, anorexia e febre, dor abdominal e alterações comportamentais (WHEAT, 2001). Os sinais físicos são compatíveis com a crise addisoniana, encontrando-se hipotensão postural, perda de peso e pele escura, sendo que os achados tomográficos incluem lesão uni ou bilateral da glândula, com aumento e áreas

de necrose, hemorragia e destruição da glândula, nestes casos pode se apresentar com insuficiência adrenal (CHEDID et al., 2004).

A infecção adrenal por *H. capsulatum*, especialmente em áreas endêmicas, deve ser suspeitada como causa de uma crise addisoniana, mesmo em um hospedeiro imunocompetente, devendo ser incluída no diagnóstico diferencial de aumento adrenal unilateral (CHEDID et al., 2004; FERREIRA; BORGES, 2009)

O diagnóstico da histoplasmose é realizado em uma abordagem multifatorial incluindo evidências radiográficas, clínicas e laboratoriais (FERNÁNDEZ; MARTÍNEZ, 2011).

Na avaliação clínica, a forma assintomática e pouco sintomática é a mais frequente da doença e muitas vezes não é diagnosticada (AIDE, 2002). A forma pulmonar aguda possui a presença de sintomas como febre, tosse pouco produtiva persistente, cefaleia, astenia, dor retroesternal. Já a forma pulmonar difusa aguda tem-se aumento dos gânglios linfáticos superficiais e hepatoesplenomegalia (WHEAT, 2001a)

A forma pulmonar crônica acomete mais indivíduos portadores de espaços aéreos anormais, como exemplo portador de enfisema pulmonar e na forma disseminada, a febre está sempre presente e em geral é arrastada, tosse, dispneia e astenia são queixas frequentes (WHEAT, 2001).

No âmbito do diagnóstico laboratorial incluem o exame do tecido, isolamento do fungo na cultura, detecção de anticorpos e antígenos (WHEAT, 2001b).

A cultura do fungo, padrão ouro, pode necessitar de quatro a seis semanas para obtenção do crescimento adequado com uma sensibilidade que varia entre 15 a 85% (FERNANDEZ; MARTÍNEZ, 2011).

O maior resultado de positividade da cultura ocorre nos pacientes que possuem histoplasmose disseminada, histoplasmose pulmonar cavitária e histoplasmose pulmonar aguda após exposição para um grande inóculo do patógeno, já no líquido cefalorraquidiano, não produz crescimento do fungo (KAUFFMAN, 2007).

A demonstração do antígeno polissacarídico do fungo em líquidos orgânicos pode ser realizada por técnica ELISA ou radioimunoensaio, é muito útil nos doentes com histoplasmose aguda e na forma disseminada grave, esse exame tem como vantagem a detecção precoce, aproximadamente 48 horas (UNIS et al., 2005). A coleta é realizada através do sangue, urina, lavado broncoalveolar ou líquido (WHEAT, 2001a).

Já os testes sorológicos possuem sensibilidade superior a 90%, porém algumas limitações são incluídas nesses testes tais como: a soroconversão é tardia, cerca de 2 a 6

semanas para surgirem os anticorpos; resposta imunológica fraca nos imunocomprometidos, o anticorpo anti-histoplasma pode estar presente no sangue de outros enfermos com outras micoses sistêmicas. Somente 18% dos doentes assintomáticos apresentam soropositividade, comparados 75-86% dos sintomáticos e até 100% nos pacientes graves (WHEAT, 2001a).

O teste cutâneo com histoplasmina deve ser utilizado em inquéritos epidemiológicos, mas não para diagnóstico da doença e também não pode ser realizado antes dos testes sorológicos, pois induz ao aparecimento de precipitinas no soro (AIDE, 2002).

Na avaliação radiológica, as evidências não são específicas, os achados mais frequentes na histoplasmose pulmonar aguda é a presença de linfonomegalias hilares bilaterais e mediastinais associadas a infiltrado reticulonodular difuso, cavidades e nódulos difusos ou isolados, já na histoplasmose pulmonar crônica, o aspecto radiológico assemelha com o da tuberculose (UNIS et al., 2005).

Recomenda-se para o tratamento da histoplasmose em pacientes hospitalizados o uso de Anfotericina B na dose de 0,7-1,0 mg/kg/dia por 1-2 semanas. A maioria destes pacientes responde bem ao mesmo, podendo, após melhora clínica, ser substituída por Itraconazol (WHEAT, 2001c). Caso não seja feita a troca, a dose máxima utilizada durante todo o tratamento é de 35 mg/kg por 2-4 meses (WHEAT et al., 2000). Aos pacientes cuja internação não é necessária recomenda-se o uso de Itraconazol na dose de 200 mg uma ou duas vezes ao dia por seis a dezoito meses. A mesma dose pode ser usada em pacientes internados que obtiveram melhora rápida com Anfotericina B (WHEAT et al., 2000).

2. RELATO DE CASO

Homem, 65 anos, em consulta com queixa de emagrecimento de 10 kg nos últimos 2 meses associado a febre vespertina (39 °C), astenia, hiporexia e labilidade emocional oscilando períodos de irritação e agressividade com tristeza e choro fácil. Pelos sintomas, procurou o endocrinologista onde foi diagnosticado Diabetes Mellitus (DM) e iniciado tratamento com Metformina. Encaminhado ao serviço de infectologia para investigação da febre, foi solicitada Tomografia Computadorizada do abdômen mostrando nódulos de baixa densidade, na suprarrenal direita e esquerda de aspecto inespecífico. Por orientação do

radiologista, foi pedido uma Ressonância Nuclear Magnética mostrando adrenais tóxicas com aumento de suas dimensões a custa de formações expansivas heterogêneas com áreas hiporrealçantes de perimeio sugerindo necrose/liquefação, medindo até 3,8cm à direita e 3,3cm à esquerda. Procedeu-se com a biópsia de suprarrenal compatível com uma adrenalite crônica, necrosante de etiologia fúngica sugestivo de Histoplasmose. Iniciado tratamento com Itraconazol por 6 meses acompanhado de controle radiológico semestral. Atualmente, paciente assintomático e com DM controlada.

3. CONCLUSÃO

Em pacientes imunocompetentes, a histoplasmose costuma ser assintomática e autolimitada. O envolvimento das suprarrenais pelo Histoplasma, proveniente da disseminação hematológica, destrói o córtex glandular levando a deficiência de glicocorticoides, mineralocorticoides e androgênios, por vezes, associada à deficiência medular causando a insuficiência suprarrenal primária. Assim, a infecção pelo Histoplasma deve ser pensada como diagnóstico diferencial quando se há aumento das glândulas suprarrenais e quadro de falência adrenal.

4. REFERÊNCIAS

AIDE, M.A. **Histoplasmose**. In: Tarantino AB, editor. Doenças Pulmonares. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002. p. 426-34.

CHEDID, M.F.; CHEDID, A.D.; GEYER, G.R.; CHEDID, M.B.F.; SEVERO, L.C. Histoplasmose que se apresenta como crise addisoniana em um hospedeiro imunocompetente. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.37, n.1, p.60-62, 2004

FERNÁNDEZ, A.; MARTÍNEZ, C. Una actualización acerca de histoplasmosis. **Rev Cubana Med Trop**, v.63, p.189–205, 2011.

FERREIRA, M.S.; BORGES A.S. Histoplasmose. **Rev Soc Bras Med Trop**. v.42, n.2, p. 192-198, 2009.

KAUFFMAN, C.A. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. **Clin Microbiol Rev**, v.20, n.1, p.115-132, 2007.

LOCKHART, S.R.; DIEKEMA, D.J.; PFALLER, M.A. The epidemiology of fungal infections. **Clin Mycol**, SI, 2009.

NOSANCHUK, J.D.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R.M.; HAMILTON, A.J.; GUIMARÃES, A. J. Antibody therapy for histoplasmosis. **Front Microbiol**, v.3, pe21, 2012.

PIRES, K. B. **Histoplasmose**. Disponível em: <<https://www.ibmr.br/files/tcc/histoplasmose-karine-brucatt-da-silva-pires.pdf>>, acessado em 24/03/2020

UNIS, G.; ROESCH, E.W.; SEVERO, L.C. Acute pulmonary histoplasmosis in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. **J Bras Pneumol**, v.31, n.1, p.52-59, 2005.

VINCENTINI, A.P.; PASSOS, A.N.; SILVA, D.F.; BARRETO, L.C.; ASSIS, C.M.; FREITAS, R.S. Histoplasmose: um risco ocupacional entre pesquisadores que realizam trabalho de campo?. **Inst. Adolfo Lutz**, v.71, n.4, p.747-752, 2012.

WHEAT, L. **Histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome**. Current Topics in Medical Mycology 1996; 7: 7-18

WHEAT, L.J. **Diagnóstico Sorológico da Doença Fúngica**.In: Sarosi GA, Davies SF, editors. Doenças Fúngicas do Pulmão. Rio de Janeiro: Revinter; 2001a. p.17-23.

WHEAT, L.J. **Histoplasmose**. In: Sarosi GA, Davies SF, editors. Doenças Fúngicas do Pulmão. Rio de Janeiro: Revinter; 2001c.

WHEAT, L.J. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. *Semin Respir Infect*. 2001b;16(2):131-40.

WHEAT, J.; et al. Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis. **Clinical Infectious Diseases**, v.30, n.4, p.688–695, 2000.

YANG, B.; LU, L.; LI, D.; LIU, L.; HUANG, L.; CHEN, L. et al. Colonic involvement in disseminated histoplasmosis of an immunocompetent adult: case report and literature review. **BMC Infect Dis**, v.13, p.e143, 2013.

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO HIV/AIDS: EFEITOS ADVERSOS DA SUA INTRODUÇÃO

Carla Beatriz Bezerra Melo¹, Jord Thyego Simplicio de Lima¹, Luciana Inácia de Souza¹, Tâmara Pimentel Gomes de Lima¹, Verônica dos Santos da Costa¹, William Rafael de Farias Silva¹, Olívia Campos Pinheiro Berretta¹, Luiz Fernando Gouvêa-e-Silva²

1. Universidade do Estado do Pará (UEPA), Campus XII, Santarém, Santarém, Pará, Brasil;
2. Universidade Federal de Jataí (UFJ), Jataí, Goiás, Brasil.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi analisar os efeitos adversos ocasionados pelos antirretrovirais introduzidos no tratamento de pacientes infectados pelo HIV. O estudo caracterizou-se como descritivo, transversal e quantitativo. A amostra foi de 270 prontuários de pacientes diagnosticados com a infecção pelo HIV, nos anos de 2016 e 2017, pelo Centro de Testagem e Aconselhamento e Serviço Assistencial Especializado de Santarém-PA. Para a coleta dos dados foi utilizada uma ficha contendo informações sobre a terapia antirretroviral (TARV) e características socioeconômicas. A análise dos dados foi feita por meio dos recursos da estatística descritiva, utilizando os programas Excel e BioEstat 5.3. Encontrou-se prevalência de homens (65,6%), da faixa etária de 19-29 anos (41,5%) e procedentes do município de Santarém-PA (62,6%). O esquema tenofovir+lamivudina+efavirenze representou 51% da prescrição, seguido de tenofovir+lamivudina+dolutegravir (39%). Quanto ao tempo de início da TARV, verificou-se que 57% dos pacientes iniciou em um mês ou menos, desde o diagnóstico. Os efeitos adversos decorrentes do uso da TARV mais recorrentes foram: tontura (35,1%); insônia (11,3%); náusea (10,3%); e sonolência (8,2%). Conclui-se que os pacientes diagnosticados nos anos de 2016/2017 são em sua maioria homens, adultos jovens, que iniciaram a TARV dentro de um mês, principalmente com os esquemas tenofovir+lamivudina+efavirenze e tenofovir+lamivudina+dolutegravir, e que os efeitos adversos encontrados foram a tontura, insônia, náusea e sonolência, referentes ao uso do primeiro esquema e somente um paciente com diarreia foi observado para o uso do segundo esquema.

Palavras chave: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Terapia Antirretroviral de Alta Atividade, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

ABSTRACT

The aim of this work was to analyze the adverse effects caused by antiretrovirals introduced in the treatment of HIV-infected patients. The study was characterized as descriptive,

transversal and quantitative. The sample consisted of 270 records of patients diagnosed with HIV infection, in the years 2016 and 2017, by the Testing and Counseling Center and Specialized Assistance Service of Santarem-PA. For data collection, a form containing information about antiretroviral therapy (ART) and socioeconomic characteristics was used. Data analysis was performed using descriptive statistics, using the Excel and BioEstat 5.3 programs. It found a prevalence of men (65,6%), aged 19-29 years (41,5%) and from the city of Santarem-PA (62,6%). The tenofovir+lamivudine+efavirenz regimen represented 51% of the prescription, followed by tenofovir+lamivudine+dolutegravir (39%). Regarding the time of starting ART, it was found that 57% of patients started in one month or less, since diagnosis. The most recurrent adverse effects resulting from the use of ART were: dizziness (35,1%); insomnia (11,3%); nausea (10,3%); and drowsiness (8,2%). It was concluded that the patients diagnosed in the years 2016/2017 are mostly men, young adults, who started ART within a month, mainly with the tenofovir+lamivudine+efavirenz and tenofovir+lamivudine+dolutegravir regimens, and that the adverse effects found were dizziness, insomnia, nausea and drowsiness, referring to the use of the first regimen and only one patient with diarrhea was observed for the use of the second regimen.

Keywords: Acquired Immunodeficiency Syndrome, Antiretroviral Therapy Highly Active, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

1. INTRODUÇÃO

Desde o início dos registros da epidemia de Aids (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), o Brasil apresentou 966.058 casos de Aids notificados, de 1980 até junho de 2019. Já de 1980 até dezembro de 2018, foram notificados no Brasil 338.905 óbitos tendo o HIV/Aids (vírus da imunodeficiência humana) como motivo. Por outro lado, de 2008 a 2018 notou-se uma redução de 24,1% no coeficiente de mortalidade, que passou de 5,8 para 4,4 óbitos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2019)

A infecção pelo HIV apresenta-se por um amplo espectro de características clínicas que se inicia pela fase aguda e chega até a fase avançada da doença. O tempo médio estimado entre o contágio e o aparecimento da doença é cerca de dez anos em indivíduos não tratados. O início precoce da terapia antirretroviral (TARV) é recomendado por haver benefícios evidentes relacionados tanto na redução da morbimortalidade dos pacientes infectados pelo HIV quanto na diminuição da transmissão da infecção e da incidência da tuberculose, que é considerada a principal causa infecciosa dos óbitos de soropositivos no Brasil e no mundo (BRASIL, 2018b).

Em escala global, a terapia antirretroviral tem sido o motivo principal da diminuição do índice de mortes relacionadas à Aids (48%), de um pico de 1,9 milhões em 2005 para 1 milhão em 2016. O número de crianças que vieram a óbito por doenças relacionadas à Aids também diminuiu bastante, de 210 mil em 2010 para 120 mil em 2016, principalmente pelo

fato da infecção pelo HIV em crianças ter diminuído graças ao acesso à terapia antirretroviral pediátrica. Quando se compara o declínio de mortes de pacientes infectados pelo HIV entre continentes, a América Latina apresenta o menor declínio nos últimos 10 anos (16%), se comparada, por exemplo, à América do Norte (45%) e Ásia (39%), principalmente pelo fato do aumento do uso da terapia antirretroviral ter ocorrido de forma mais gradual nessa região (UNAIDS, 2017).

Para que os profissionais de saúde possam proporcionar orientação sobre a adesão ao tratamento, bem como, sobre os benefícios da TARV em detrimento das potenciais e inevitáveis intercorrências decorrentes da mesma, esse estudo visa analisar os efeitos colaterais ocasionados pelos antirretrovirais introduzidos no tratamento de pacientes infectados pelo HIV.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 TIPO DE ESTUDO

Considerando a proposta dessa pesquisa, ela se enquadra na classificação de pesquisa quantitativa, pois analisou variáveis expressas sob a forma de dados numéricos. Descritiva por observar e registrar informações relevantes para o estudo e, quanto ao tempo, transversal, pois os dados foram coletados em apenas um momento (KÖCHE, 2009).

2.2 LOCAL E AMOSTRA

A pesquisa ocorreu no Centro de Testagem e Aconselhamento e Serviço de Assistência Especializada (CTA/SAE) de Santarém - PA. A amostra foi composta por 270 prontuários de pacientes ativos no CTA/SAE, que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão.

Destaca-se que o estudo faz parte de um estudo temático maior intitulado: “Perfil epidemiológico, clínico e laboratorial de pacientes infectados pelo HIV assistidos por um ambulatório no município de Santarém – Pará” que teve sua aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do Campus XII – Santarém da Universidade do Estado do Para, sob CAAE: 82729718.7.0000.5168.

2.2.1 Critérios de inclusão

Fizeram parte dessa pesquisa os dados dos prontuários dos pacientes diagnosticados com a infecção pelo HIV no CTA/SAE, entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017, bem como, iniciaram a TARV nesse período.

2.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos desse estudo prontuários de pacientes infectados pelo HIV cuja idade foi inferior a 18 anos e prontuários ilegíveis.

2.3 MÉTODOS DE COLETA DE DADOS

Para a coleta de dados foi elaborada uma ficha de coleta contendo informações como a data de nascimento, idade, sexo, procedência, data de diagnóstico e de início da TARV, esquemas da TARV utilizados e efeitos colaterais decorrentes da sua introdução junto ao paciente. O Quadro 1 apresenta as classes e tipos de antirretrovirais (BRASIL, 2018b).

Quadro 1. Descrição das classes, tipos e siglas dos antirretrovirais.

Classe	Tipo	Sigla
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos/Nucleotídeos	Zidovudina	AZT
	Lamivudina	3TC
	Tenofovir	TDF
	Didanosina	ddl
	Abacavir	ABC
	Estavudina	d4T
	Emtricitabina	FTC
Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos	Efavirenze	EFV
	Nevirapina	NVP
	Etravirina	ETR
	Rilpivirina	RPV
Inibidores de Protease	Lopinavir	LPV
	Atazanavir	ATV
	Fosamprenavir	FPV
	Saquinavir	SQV
	Indinavir	IDV
	Darunavir	DRV
	Ritonavir	RTV ou r
	Tipranavir	TPV
	Nelfinavir	NFV
Inibidor de Integrase	Raltegravir	RAL
	Dolutegravir	DTG
Inibidor de Correceptor (CCR5)	Maraviroc	MVQ
Inibidor de Fusão	Enfuvirtida – T20	ENF

Fonte: Brasil (2018b).

2.4 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram organizados e tabulados em planilhas para a utilização dos recursos da estatística descritiva, como a média, desvio padrão, frequência absoluta e relativa, com apoio dos programas Excel e BioEstat 5.3.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pelos dados expostos na tabela 1, percebe-se que houve uma predominância do sexo masculino (65,6%), além disso, uma maior frequência de pacientes advindos do próprio município onde foi feita a pesquisa, Santarém-PA (62,6%), seguido de Óbidos-PA (9,3%), Oriximiná-PA (6,3%), Juruti-PA (3,3%), Alenquer-PA (3,3%) e Jacareacanga-PA (3,0%). Além desses municípios, com frequências maiores observaram-se outros municípios: Monte Alegre-PA (2,6%); Prainha-PA (1,9%); Itaituba-PA(1,1%); Terra Santa-PA (1,1%); Mojuí dos Campos-PA (1,1%);Curuá-PA (1,1%); Rurópolis-PA (0,7%); Novo Progresso-PA (0,4%); Belterra-PA (0,4%); Manaus-AM (0,4%), Uruará-PA (0,4%); Trairão-PA (0,4%); Aveiro-PA (0,4%); e Maués-AM (0,4%), que somados apresentaram frequência de 12,2%.

Nota-se que a faixa etária mais frequente foi de 19 a 29 anos (41,5%), bem como, a idade média ficou em $34,8 \pm 10,69$ anos, a idade mínima em 19 anos e a máxima de 64 anos.

A tabela 2 demonstra o recorte da distribuição dos esquemas de antirretrovirais utilizados pelos pacientes no início do tratamento da infecção pelo HIV. Assim, verifica-se a predominância do esquema TDF+3TC+EFV (51%), seguido pelo TDF+3TC+DTG (39%). O restante dos esquemas (10%) foram: AZT+3TC+EFV (1,85%); AZT+3TC+LPV/r (1,85%); DTG+3TC+EFV (1,48%); TDF+3TC+ATV (1,11%); TDF+3TC+NVP (1,11%); TDF+3TC+RAL (1,11%); TDF+3TC+ATV/r (0,74%); TDF+3TC+AZT (0,37%); AZT+3TC+LPV/r (0,37%).

Notou-se que 57% dos pacientes iniciaram a TARV dentro de 1 mês ou menos, 17% iniciaram em 2 meses, 11% iniciaram em 3 meses, 7% deram início em 4 meses, 4% começaram em 5 meses e 4% iniciaram a TARV e um tempo superior a 5 meses.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes quanto ao sexo, faixa etária e procedência.

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	177	65,6
Feminino	93	34,4
Faixa Etária		
19 – 29	112	41,5
30 – 39	67	24,8
40 – 49	64	23,7
50 – 59	22	8,1
> 60	5	1,9
Procedência		
Santarém	169	62,6
Óbidos	25	9,3
Oriximiná	17	6,3
Juruti	9	3,3
Alenquer	9	3,3
Jacareacanga	8	3,0
Outros	33	12,2

Fonte: Dados da pesquisa

A figura 1 apresenta todos os efeitos colaterais observados nos prontuários dos pacientes. Dos efeitos colaterais apresentados, destaca-se a tontura (35,1%), insônia (11,3%), náusea (10,3%), sonolência (8,2%) e cefaleia (8,2%) como as mais frequentes.

A comparação da distribuição dos eventos adversos produzidos pelos esquemas TDF+3TC+EFV e TDF+3TC+DTG demonstrou que o esquema TDF+3TC+EFV ocasionou 99% (n=90) dos efeitos adversos na comparação com o esquema TDF+3TC+DTG (1%; n=1).

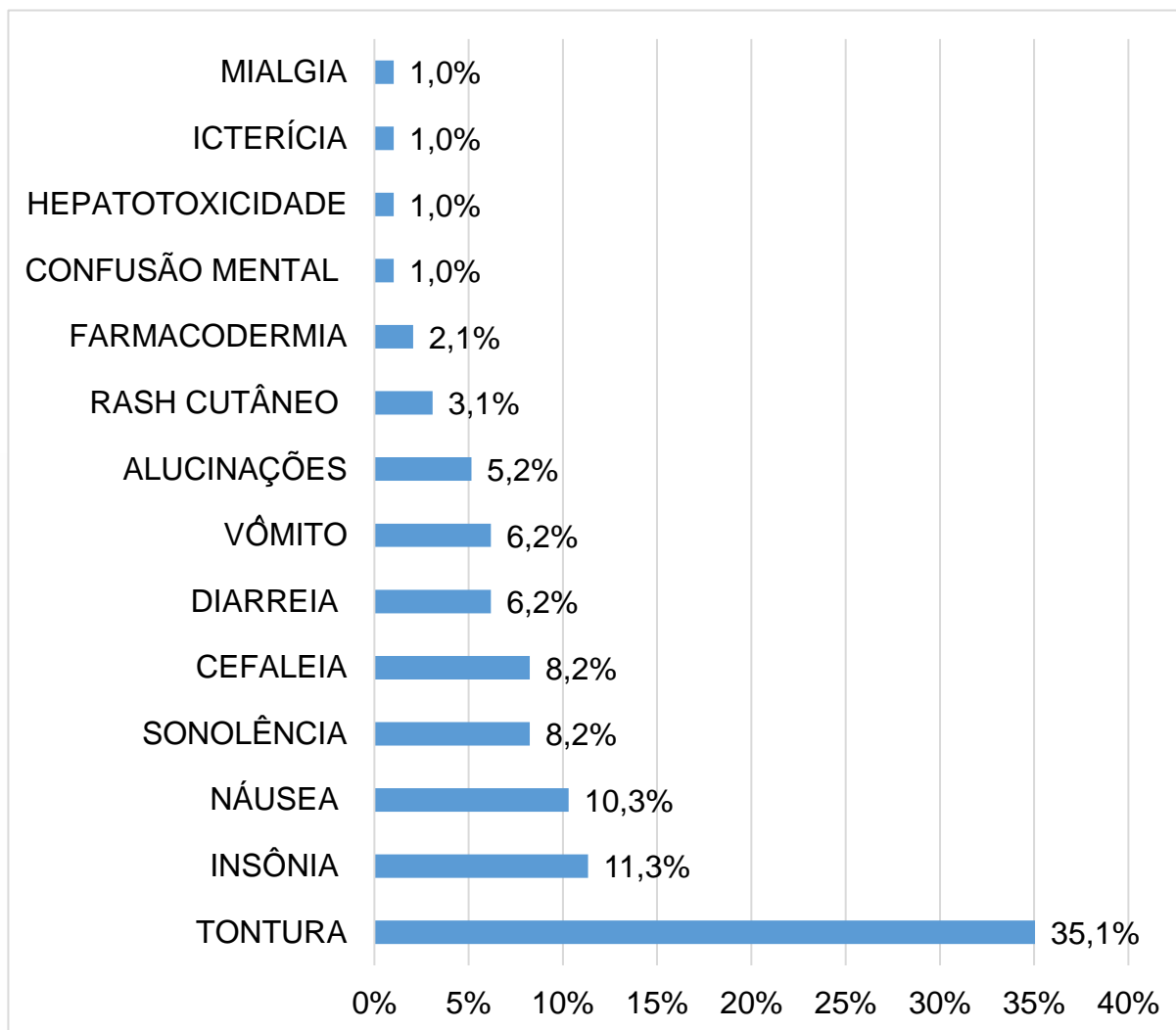


Figura 1. Distribuição dos efeitos colaterais decorrentes do uso da terapia antirretroviral.
Fonte: Dados da pesquisa.

A figura 2 apresenta a distribuição dos efeitos colaterais apresentados pelo uso dos esquemas TDF+3TC+EFV e TDF+3TC+DTG. Destaca-se que o esquema TDF+3TC+DTG produziu apenas um evento adverso, diarreia (1,1%). Por outro lado, o esquema TDF+3TC+EFV teve como eventos adversos mais frequentes a tontura (35,6%), insônia (12,2%), náusea (10%), sonolência (8,9%) e cefaleia (7,8%).

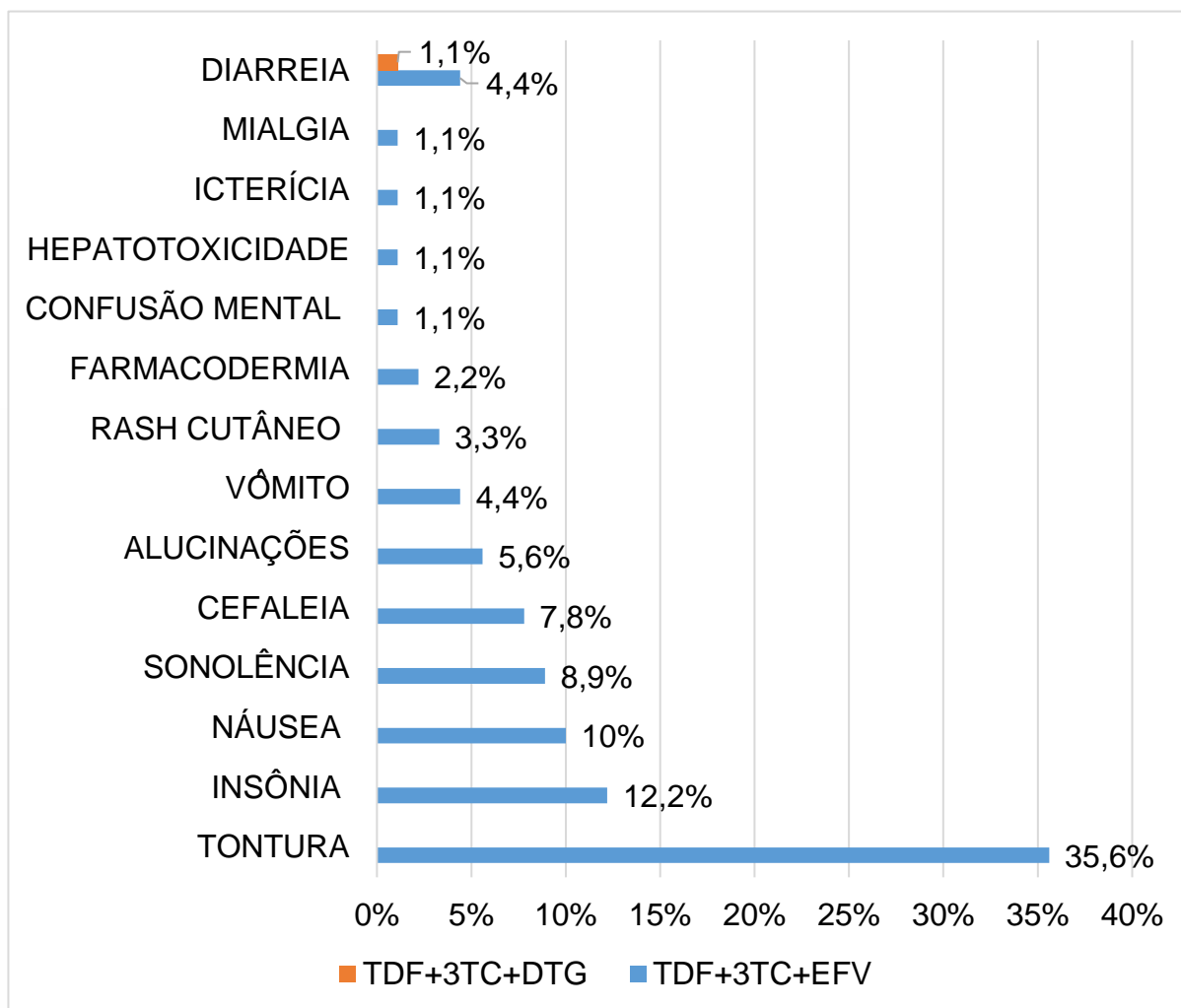


Figura 2. Comparação da distribuição dos efeitos adversos produzidos pelos esquemas da terapia antirretroviral TDF+3TC+EFV vs TDF+3TC+DTG.
Fonte: Dados da pesquisa.

A proposta desse estudo foi analisar os efeitos colaterais ocasionados pelos antirretrovirais introduzidos no tratamento de pacientes infectados pelo HIV, atendidos pelo Centro de Testagem e Aconselhamento e Serviço Ambulatorial Especializado (CTA/SAE) de Santarém – Pará.

O perfil sociodemográfico da amostra do estudo demonstrou a predominância da infecção pelo HIV no sexo masculino (65,6%), corroborando com os dados disponibilizados pelo Boletim Epidemiológico HIV/Aids de 2018, que demonstram que, no período de 2007 a junho de 2018, 68,8% dos casos de infecção pelo HIV atingia homens, bem como, no ano de 2017 a razão de sexos, desconsiderando HIV em gestantes, foi de 2,6 (M:F), ou seja, 26 homens para cada 10 mulheres (BRASIL, 2018a). Além disso, observa-se que no estudo

de Nascimento et al. (2018), realizado no Hospital Municipal de Maracanaú – CE, demonstraram que, no período de julho de 2016 a junho de 2017, a maioria dos atendimentos nesse serviço foi destinada a homens (61,6%).

Quanto à idade, observa-se que a maioria dos infectados estão na faixa etária de 19 a 29 anos (41,5%), discordando do estudo de Oliveira, Moraes e Sobra (2018), que obteve a faixa etária de 40 a 49 anos como a mais frequente, em um estudo realizado no banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), no período de 2008-2015. Pode-se comparar o presente estudo, também, ao Boletim Epidemiológico HIV/Aids, que apresentou a prevalência da infecção pelo HIV na faixa etária de 20 a 29 anos para os anos de 2016 (37%) e 2017 (38,4%) (BRASIL, 2019). Além disso, a presente pesquisa apresentou discordância do estudo de Gouvêa-e-Silva et al. (2019), realizado, também, no município de Santarém – PA com 128 pacientes infectados pelo HIV que faziam acompanhamento no CTA/SAE. A coleta foi realizada no período de janeiro a julho de 2014 e encontraram que a maioria dos pacientes estavam na faixa etária de 30-39 anos (34,37%).

O estudo encontrou que a maioria dos pacientes diagnosticados com HIV e atendidos pelo CTA/SAE de Santarém-PA são, de fato, residentes dessa cidade (62,6%). Ao contrário da presente pesquisa, um estudo realizado apenas com pacientes grávidas atendidas pelo CTA/SAE de Santarém-PA, observou que a maioria delas eram procedentes das cidades vizinhas, como Óbidos-PA e Mojuí dos Campos-PA (REGO et al., 2016).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (PCDT) de 2018, recomenda-se o início imediato da TARV para todas as pessoas infectadas pelo HIV, independentemente de seu estado clínico e/ou imunológico, pois se pondera pelos benefícios importantes à saúde, como a redução da morbimortalidade de soropositivos, a diminuição da transmissão da infecção e a redução da infecção pela tuberculose (BRASIL, 2018b).

O presente estudo demonstrou maior frequência para a utilização dos esquemas da TARV de TDF+3TC+EFV (51%) e TDF+3TC+DTG (39%). Tal distribuição da terapia pode ser justificada pela data do início do tratamento dos pacientes diagnosticados com HIV, visto que muitos desses iniciaram a TARV em 2016 (41,1%), em que a primeira linha da TARV preconizada, segundo o PCDT, era o Efavirenze, como Inibidor de Transcriptase Reversa Não-análogo de Nucleosídeo (BRASIL, 2013). Posteriormente, a Nota Informativa publicada em 2016 recomendava como primeira linha de tratamento, além da associação de TDF+3TC já previamente recomendada em 2013, o uso do Dolutegravir (Inibidor de

Integrase), a partir de 2017 (BRASIL, 2016). A prevalência do esquema da TARV apresentado no estudo pode ser explicada pela hipótese de um período de adaptação gradativo da equipe de saúde às novas regras de primeira linha de manejo terapêutico da infecção pelo HIV, bem como, da disponibilidade dos antirretrovirais no serviço, pois a maioria dos pacientes do estudo tiveram o início da TARV em 2017.

Sobre o tempo decorrente desde o diagnóstico da infecção pelo HIV até o início da terapia antirretroviral, a maioria dos pacientes iniciou o tratamento em um período de um mês ou menos, o que se pode considerar dentro das recomendações do PCDT de 2018, que preconiza o início imediato da TARV, levando em consideração a apresentação de seus riscos e benefícios e respeitando a autonomia do indivíduo (BRASIL, 2018b). O restante dos pacientes que iniciaram o tratamento após um período de tempo maior, na maior parte dos casos, não comparecia ao primeiro retorno da consulta, quando normalmente iniciaria a terapia e acabava adiando esse início. Outros postergavam o começo da TARV por motivos de coinfeção por tuberculose, já que o PCDT indica que pacientes com contagem de linfócitos TCD4 <200 cél/mm³ ou com sinais de imunodeficiência avançada iniciem o tratamento para tuberculose e comecem a TARV dentro de duas semanas do começo do tratamento para tuberculose. Nos demais pacientes, o tratamento para tuberculose deve ser iniciado também o mais rapidamente possível, e a TARV deve ser iniciada na oitava semana de tratamento para tuberculose. Não se indica o início concomitante do tratamento para ambos os agravos, a fim de reduzir ou evitar a ocorrência de eventos adversos cumulativos das medicações (BRASIL, 2013).

Verificou-se, de certa forma, uma escassez de estudos voltados exclusivamente à ocorrência dos efeitos colaterais da TARV, sendo estes geralmente direcionadas a adesão ao tratamento. O presente estudo demonstrou, em relação aos efeitos colaterais dos esquemas mais frequentes da TARV, o baixo índice desses efeitos no esquema TDF+3TC+DTG em comparação ao esquema TDF+3TC+EFV (1% vs 99%). Tal achado se deve ao fato de o medicamento Efavirenze estar atrelado a efeitos colaterais relacionados a alterações do sono (BRASIL, 2018b). Esses efeitos colaterais também foram encontrados no presente estudo, tendo destaque a tontura, insônia, sonolência e alucinações.

Por fim, ressalta-se que em alguns momentos o mau preenchimento dos prontuários evidenciou certa dificuldade para o desenvolvimento da pesquisa, de forma que as informações necessárias para a fiel descrição dos objetivos propostos no estudo estavam, às vezes, inconclusivas, principalmente na descrição dos sintomas do paciente, não deixando claro para os pesquisadores a origem de determinadas apresentações clínicas,

que poderiam ser efeito colateral da TARV, complicações do HIV ou outras causas não relacionadas ao tratamento ou ao HIV.

5. CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos e com o método empregado conclui-se que:

- ✓ O sexo masculino predominou em relação ao feminino, bem como, a faixa etária de 19 a 29 anos e a procedência do município de Santarém-PA;
- ✓ A maioria dos pacientes iniciou a terapia antirretroviral dentro do intervalo de um mês ou menos, a partir da data de diagnóstico, sendo o esquema mais prescrito o TDF+3TC+EFV, seguido do TDF+3TC+DTG;
- ✓ Em relação a presença de efeitos colaterais decorrentes com o início da TARV, verificou-se extensa recorrência de tontura entre os pacientes, bem como, esteve presente a insônia, náusea, sonolência e cefaleia. Além disso, a maioria dos efeitos colaterais estava relacionada ao uso do esquema TDF+3TC+EFV.

Além disso, ressalta-se que o estudo apresenta grande relevância, tanto para os gestores quanto para os profissionais de saúde que trabalham com pessoas vivendo com HIV/Aids, na orientação para o início e adesão à TARV, pois foi possível evidenciar os efeitos adversos mais recorrentes da introdução da TARV para esse público específico.

6. REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV-Aids / 2019**. Disponível em <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hiv-aids-2019>>, acessado em: 21/12/2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV-AIDS / 2018**, v. 49, n. 53, 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa nº 007/2017-DDAHV/SVS/MS**, 2016. Disponível em: <http://azt.aids.gov.br/documentos/siclom_operacional/Nota%20Informativa%20007%20-%20protocolo%20de%20uso%20ARV%20-%202017.pdf>, acessado em 22/05/2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos**. 2018b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>, acessado em 02/01/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos**. 2013. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_manejo_hiv_adultos.pdf>, acessado em 02/01/2020.

GOUVÊA-e-SILVA, L.F.; LIMA, D.D.; ALVES, M.R.S.; XAVIER, M.B. Risco cardiovascular em pessoas vivendo com HIV/Aids e sua associação com o nível da atividade física e o tempo de terapia antirretroviral. In: MENEGUETTI, D.U.O; SILVA, R.P.M. **Ciência da Saúde na Amazônia Ocidental**. Stricto Sensu, 2019. Disponível em: <<https://sseditora.com.br/ebooks/ciencia-da-saude-na-amazonia-ocidental/>>, acessado em: 20/12/2019.

KÖCHE, J.C. **Fundamentos de Metodologia Científica: teoria da ciência e iniciação à pesquisa**. 28ª ed, Vozes, 2009.

NASCIMENTO, E.D.; MENESES, P.K.S.; CAVALCANTE, M.G.; VASCONCELOS, L.F.; RIBEIRO, J.F.; CARVALHO, A.M.R. Perfil epidemiológico dos pacientes soropositivos em um hospital municipal de Maracanaú-CE. **Revista Expressão Católica Saúde**, v. 3, n. 2, p. 57-63, 2018.

OLIVEIRA, F.S.; MORAES, A.L.J.; SOBRA, M.A.S. Estudo epidemiológico da Aids no período 2008-2015 no estado de Sergipe. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 6, n. 1, p.17-33, 2018.

REGO, A.B.P.; SANTOS, J.G.; SANTOS, L.A.; SOUSA, M.T.; FIGUEIRA, M.C. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em gestantes de município da região amazônica. **Revista FAMA de Ciências da Saúde**., v. 1, n. 3, p. 1-6, 2016.

UNAIDS. Data 2017. Disponível em: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_data_book>, acesso em: 25/11/2018.

VÍRUS LINFOTRÓPICO DA CÉLULA T HUMANA TIPO 1 (HTLV-1) NA BAHIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

**Lorena Conceição Santos¹, Francine Pinto dos Santos², Grasiely Faccin Borges³,
Sandra Rocha Gadelha⁴ Carol Gonçalves Pinto⁵**

- 1.Universidade Federal do Sul da Bahia (UFSB), Itabuna, Bahia, Brasil;
- 2.União Metropolitana de Educação e Cultura (UNIME), Itabuna, Bahia, Brasil;
- 3.Universidade Federal do Sul da Bahia (UFSB), Programa de Pós-Graduação em Saúde, Ambiente e Biodiversidade (PPG-SAB), Itabuna, Bahia, Brasil;
- 4.Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Ilhéus, Bahia, Brasil;
- 5.Universidade Federal do Sul da Bahia (UFSB), Teixeira de Freitas, Bahia, Brasil.

RESUMO

O vírus linfotrópico da célula T humana tipo 1 (HTLV-1) é um retrovírus de prevalência elevada na Bahia. O objetivo do presente trabalho é revisar sistematicamente sobre o vírus HTLV-1 no estado da Bahia, sua soroprevalência e transmissão. A revisão sistemática da literatura foi realizada por meio da identificação de artigos sobre o vírus HTLV-1, no período de setembro de 2019 a novembro de 2019. O levantamento foi realizado com os termos: "HTLV", "BAHIA", "PREVALÊNCIA". Foram realizadas buscas na U. S. National Library of Medicine (PubMed), na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no Scientific Electronic Library Online (SciELO) e no Google Acadêmico. Observou-se que a prevalência do HTLV-1 na Bahia é predominante em mulheres. Está relacionado a diversos fatores de riscos, sendo um deles a transmissão por aleitamento materno. Cidades como Barreiras, Ilhéus-Itabuna também foram destacadas como áreas endêmicas, além de Salvador. Foram identificadas novas áreas endêmicas no estado, o que demonstra o quanto se faz necessário o desenvolvimento de políticas públicas para prevenção e tratamento.

Palavras-Chave: HTLV-1, Prevalência e Transmissão.

ABSTRACT

The human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is a retrovirus of high prevalence in Bahia. The objective of this study is to systematically review the HTLV-1 virus in the state of Bahia, its seroprevalence and transmission. A systematic review of the literature was carried out by identifying articles on HTLV-1 virus, from September 2019 to November 2019. The survey was conducted with the terms: "HTLV", "BAHIA", "PREVALENCE". Searches were conducted in the US National Library of Medicine (PubMed), Latin American Literature and the Caribbean in Health Sciences (LILACS), no Online Electronic Scientific Library (SciELO) and Google Scholar. It was observed - as the prevalence of HTLV-1 in Bahia is predominant

in women. It is related to several risk factors, one of which is transmission through breastfeeding. Cities such as Barreiras, Ilhéus-Itabuna were also highlighted as endemic areas, in addition to Salvador. New endemic areas have been identified in the state that demonstrates how much it is necessary to develop public policies for prevention and treatment.

KeyWords: HTLV-1, Prevalence and Transmission.

1. INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico da célula T humana (HTLV) foi o primeiro retrovírus humano descrito, descoberto desde a década de 80 (POIESZ et al., 1980; POIESZ et al., 1981). Até o momento foram identificados quatro tipos de vírus (HTLV-1, 2, 3, 4) (KALYANARAMAN et al., 1982; CALLATINI et al., 2005; WOLFE et al., 2005), sendo o HTLV tipo 1 o mais prevalente em todo o mundo (HINUMA et al., 1981; PEREIRA et al., 2019).

O vírus é conhecido também como agente etiológico de Leucemia/Linfoma de célula T do adulto e também mielopatia associada ao HTLV e Paraparesia Espástica Tropical (GESSAIN et al., 1985; OSAME et al., 1986), que afeta a medula espinhal podendo levar a perda da locomoção. Entretanto, outras prováveis associações com o vírus têm sido relatadas: uveíte (MOCHIZUKI et al., 1992), dermatite infecciosa (BLATTNER et al., 1990), ceratoconjuntivite seca (CASTRO-LIMA VARGENS et al., 2011), artrite (YAKOVA et al., 2005) e maior susceptibilidade a outras doenças infecciosas, como tuberculose (MARINHO et al., 2005; GRASSI et al., 2016), estrongiloidíase disseminada, dentre outras.

O HTLV pertence à Família Retroviridae e tem um genoma de RNA de fita simples com uma estrutura genética similar à dos demais retrovírus, possuindo os genes *gag*, *pol* e *env*, além de uma seqüência próxima à extremidade 3' conhecida como região X, a qual contém os genes reguladores *tax* e *rex*. O HTLV-1 e o vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 2 (HTLV-2) diferenciam-se principalmente no gene pX, sendo, no entanto, homólogos em cerca de 60%. O HTLV-1 e o HTLV-2 têm propriedades biológicas similares e tropismo para linfócitos T, porém o HTLV-1 infecta preferencialmente linfócitos T CD4+, enquanto o HTLV-2 tem tropismo para linfócitos T CD8+, com efeito hematológico diferente do HTLV-1 (MURPHY, 1996).

Desde 1993 a pesquisa do HTLV faz parte dos testes obrigatórios realizados nos hemocentros de todo Brasil. No entanto, não existe política nacional específica para o HTLV, e este ainda é desconhecido por muitos profissionais de saúde e pela população que em geral, sofre com o diagnóstico de uma infecção sexualmente transmissível, muitas

vezes desconhecida e de evolução incerta, que pode afetar a vida conjugal e o convívio familiar e social, interferir na amamentação dos filhos e até evoluir para a incapacidade física ou a morte (SOARES, 2018; GARCIA; HENNINGTON, 2019). Vale ressaltar que a infecção pelo HTLV não tem cura e continua sendo um grande desafio para a ciência, apesar de causar um enorme impacto na saúde pública. Até o momento não existe vacina ou medicamentos específicos contra o vírus, o que dificulta a sua prevenção e tratamento (PEREIRA; MESQUITA, 2015b).

Os métodos diagnósticos para o estudo da infecção por HTLV-1 incluem um teste de triagem inicial, o principal teste utilizado na triagem sorológica do HTLV é o ensaio imunoenzimático (EIA), como por exemplo, o teste de ELISA ou Aglutinação de partícula. A confirmação diagnóstica da infecção pelo HTLV pode ser realizada a partir de diferentes métodos sorológicos, dos quais, o mais utilizado é o Western blot (Wb), que é referência para confirmação positiva ou negativa para anticorpos contra HTLV-1 ou Imunofluorescência indireta (IFI), imunoensaio de linha (Innogenetics line immunoassay-INNO-LIA), também pode ser utilizado à técnica de Reação de cadeia polimerase (PCR) (EUSÉBIO-PONCE et al., 2019). Além disso, podem ser usadas técnicas de biologia molecular, para diagnóstico confirmatório e diferencial da infecção pelos HTLV-1 e HTLV-2 (BRASIL, 2014).

O HTLV-1 pode ser transmitido por relações sexuais, agulhas ou seringas contaminadas, pelo leite materno e pela transfusão de sangue e seus derivados. No mundo, estima-se que cerca de 5 a 10 milhões pessoas estão infectadas pelo HTLV-1, as quais se concentram em determinadas áreas da África, América Central e do Sul e Japão (GESSAIN; CASSAR, 2012). No entanto, aproximadamente 90% dos portadores são assintomáticos. Como não tem sintomas e muitas vezes nem sabem que têm o vírus, os indivíduos HTLV positivos mantêm uma rede de transmissão silenciosa através da via sexual, sanguínea e vertical (da mãe para os filhos) (BRASIL, 2014).

O Brasil possui o maior número absoluto mundial de indivíduos infectados pelo HTLV, com prevalências que variam de um estado para o outro, sendo a mais elevada no estado da Bahia (GALVÃO-CASTRO et al., 1997; CATALAN-SOARES et al., 2005; SODRÉ et al., 2010; GARCIA; HENNINGTON, 2019). O HTLV-1 encontra-se presente em todas as regiões baianas, tendo Salvador como o epicentro da endemia (BRASIL, 2013). O objetivo do presente trabalho é revisar sistematicamente sobre o vírus HTLV-1 no estado da Bahia, sua soroprevalência, infecção, transmissão e aspectos sociodemográficos.

2. MATERIAS E MÉTODO

A revisão sistemática da literatura foi realizada por meio da identificação de artigos sobre o vírus HTLV-1, no período de setembro de 2019 a novembro de 2019. O levantamento foi realizado com os termos: "HTLV", "BAHIA", "PREVALÊNCIA" e o operador booleano and. Foram realizadas buscas na U. S. National Library of Medicine (PubMed), na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no Scientific Electronic Library Online (SciELO) e no Google Acadêmico.

A busca incluiu publicações em português e inglês, não houve delimitação de período de tempo, com exceção do filtro "desde 2015" no Google Acadêmico. A estratégia de busca dos artigos foi conduzida de forma independente por dois pesquisadores e as divergências foram resolvidas por consenso.

O levantamento inicial dos artigos foi realizado com seleção crítica dos títulos, análise de resumos e leitura completa dos artigos previamente selecionados. Para a seleção dos estudos foram utilizados critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão).

Os critérios de inclusão dos estudos na revisão foram: artigos originais que abordavam a prevalência do vírus HTLV-1 na Bahia. Foram excluídos os estudos que abordavam outras patologias como HIV e/ou HPV com ou sem correlação com HTLV-1, os que as palavras PREVALÊNCIA e BAHIA apareciam sem associação com o HTLV, os que as palavras PREVALÊNCIA, BAHIA e HTLV apareciam apenas nas referências bibliográficas, trabalhos de conclusão de curso, teses, dissertações e artigos em duplicata nas bases de dados. Dos artigos selecionados foram coletados os seguintes dados: autores e ano de publicação, tipo e local do estudo, método de detecção/análise do HTLV-1, população e amostra do estudo, soroprevalência, fatores de risco entre os soropositivos e principais observações, e conclusões. Os dados coletados foram tabulados e apresentados por meio de um quadro.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 RESULTADOS

Foram encontrados 90 artigos no PubMed, 350 no LILACS, 39 no SciELO e 628 no Google Acadêmicos. Após a leitura dos títulos foram excluídos 1039 trabalhos que não

faziam referência ao HTLV, cujos títulos informaram tratar sobre a correlação do vírus HTLV com outros vírus como HIV e/ou HPV, os que a palavra PREVALÊNCIA e BAHIA apareciam sem associação com o HTLV, e aqueles em que as palavras PREVALÊNCIA, BAHIA e HTLV apareciam apenas nas referências bibliográficas e os trabalhos de conclusão de curso, teses e dissertações (Figura 1).

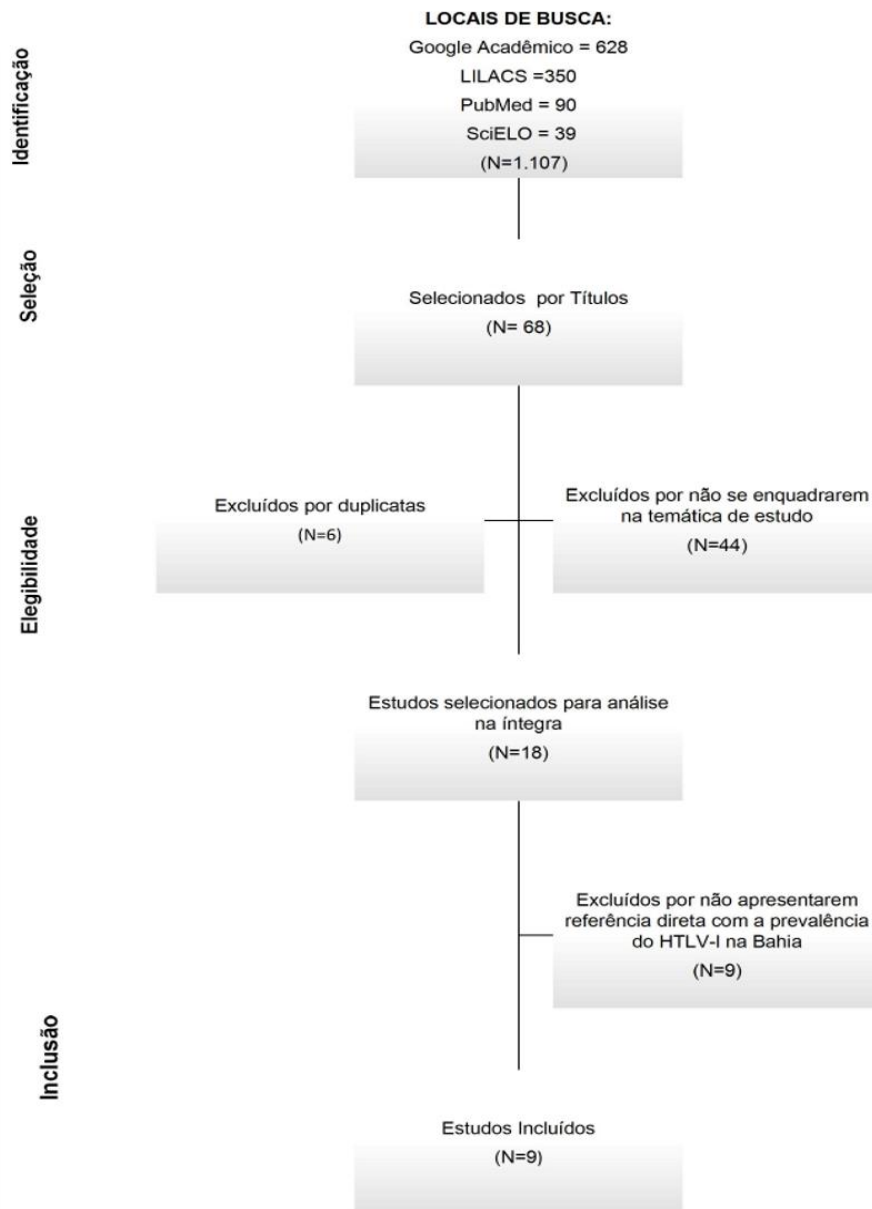


Figura 1. Fluxograma da coleta e extração de dados.

Após a exclusão de 6 duplicatas, foi realizada a leitura dos resumos, foram excluídas 44 das publicações por não se enquadrarem na temática do objeto de estudo, permanecendo apenas 18 trabalhos. Após a leitura do material na íntegra, 09 foram descartados, por não apresentarem relação direta com a prevalência do HTLV-1 na Bahia. Foram considerados para este estudo 09 publicações (Figura 1).

Após análise criteriosa dos artigos selecionados, observou-se que a maioria dos estudos são retrospectivos e foram realizados em sua maior parte na cidade de Salvador, apenas um nas cidades de Itabuna e Ilhéus, e outro em Vitória da Conquista. Estes incluíram pacientes de Unidades de Saúde da Família, Bancos de Sangue, Centros Médicos, Maternidades, Centro de Abuso de Drogas, Bairros de Salvador, além de registros em bancos de dados como: LACEN-BA- Laboratório Central de Saúde Pública da Bahia (LACEN-BA) e o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

A população total incluída nos estudos foi 239.959 participantes. Em seis estudos, as amostras foram tanto de homens como de mulheres: em três apenas mulheres, sendo dois destes apenas gestantes. Todos demonstraram que a soroprevalência da infecção é maior em mulheres, incluindo grávidas. O estado da Bahia tem a maior taxa de infecção do vírus HTLV no Brasil, onde 91,2% são predominantes para infecção por HTLV-1. As cidades que se destacavam para essa predominância eram: Barreiras (22,76 casos por 100.000 habitantes), Ilhéus-Itabuna (21,62 casos por 100.000 habitantes) e Salvador (20,57 casos por 100.000 habitantes), outras microrregiões do estado tem uma média homogênea da infecção por HTLV. Foram encontradas novas áreas endêmicas, além da cidade de Salvador.

Dos fatores de risco observados, o de maior destaque entre os soropositivos foi a relação sexual com diversos parceiros e sem uso de preservativos, seguidos de compartilhamento de seringas, especialmente no uso de drogas injetáveis, e pela transmissão vertical, principalmente a transmissão por meio do aleitamento materno.

Os estudos incluídos utilizaram como métodos de análises para o HTLV-1 os métodos ELISA, Quimioluminescência, Western Blot e PCR. O teste sorológico Elisa foi o mais utilizado para triagem e o Western blot mais utilizado como teste confirmatório de diagnóstico.

Quadro 1. Quadro dos artigos incluídos na revisão sistemática sobre HTLV-I na Bahia-Brasil (2005-2019).

Referência	Tipo de Estudo	Local	Método	Amostra	Soroprevalência
BITTENCOURT et al., 2001	Retrospectivo Transversal	Cidade de Salvador	ELISA e confirmadas por Western Blot e PCR.	6.754 mulheres grávidas	Das mulheres positivas para HTLV-1, 88,5% foram amamentadas, 4% receberam mamadeira e 7,5% não sabiam. Seis mulheres receberam transfusões de sangue e apenas 1 relatou uso de drogas intravenosas; 52 mulheres com HTLV-1 positivo puderam ser acompanhadas: 45 tiveram partos a termo, 5 tiveram partos prematuros e 2 fizeram abortos.
DOURADO et al., 1999	Descritivo, transversal	Historical District of Salvador from 1994-1996	ELISA e confirmado com Western blo	216 Usuários de Drogas (76 soropositivos)	Prevalência 35,2%; 22% mulheres e 11,3% homens.
DOURADO et al, 2003	Descritivo, Transversal	30 bairros da cidade de Salvador	ELISA e confirmado com Western blot e PCR	1385 indivíduos foram pesquisados de acordo com um procedimento simples de amostra aleatória sem substituição	A prevalência geral de HTLV-1 foi de 1,7% (23/1385) (IC 95%, 1,1% –2,5%). As taxas de infecção foram de 1,2% para homens e de 2,0% para mulheres.
MELLO et al., 2014	Descritivo, Transversal	Maternidade Santa Helena, de Ilhéus, e Hospital Manoel Novaes Santa Casa de Misericórdia, de Itabuna, entre novembro de 2008 e maio 2010	ELISA e confirmadas por Western Blot e PCR.	2766 gestantes atendidas na unidade pré-natal entre novembro de 2008 e maio de 2010	Vinte e nove gestantes (1,05%; IC 95%: 0,70-1,50).
MORAIS; CAIRES, 2017	Estudo epidemiológico retrospectivo de caráter descritivo e exploratório, com abordagem quantitativa	Sistema de Informação de Agravos da Secretaria de Saúde (SINAM) de um município do Sudoeste Baiano, no período de 1999 a 2013.	—	198 pacientes diagnosticados positivamente para o HTLV-1	Maioria: mulheres 55,6%; moradores da zona urbana, totalizando 90,9%; a etnia/raça parda 53,5% do total; O grau de escolaridade Ensino Fundamental Incompleto, com percentual de 66,7%.

MOTA et al., 2006	Caso-Controle	Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia (Hemoba)/ Salvador	Western Blot	504 doadores de sangue positivos. 154 doadores testados, dos quais 139 confirmados como positivos	Prevalência de 0,48%.
MOXOTO et al., 2007	Descritivo, Transversal	Centro Integrativo de HTLV-I e Hepatites Virais (CIHHV), situado no Centro Médico Docente Assistencial de Brotas (CMDAB) Salvador	Western Blot	504 doadores de sangue positivos. 154 doadores testados, dos quais 139 confirmados como positivos	Prevalência de 0,48%.
MOXOTO et al., 2007	Descritivo, Transversal	Centro Integrativo de HTLV-I e Hepatites Virais (CIHHV), situado no Centro Médico Docente Assistencial de Brotas (CMDAB) Salvador	ELISA, Western blot e Imunofluorescência	64 mulheres soropositivas e 66 soronegativas	<50% prevalência de 1,7% (homens: 1,2%; e mulheres: 2%), aumento com a idade; principalmente no sexo feminino; 9% em mulheres acima de 51 anos.
PEREIRA, et al., 2019	Estudo ecológico retrospectivo	Cidade de Salvador, com os dados do Laboratório Central de Saúde Pública da Bahia (LACEN-BA)	Quimioluminescência / ELISA / Western blot	233.876 indivíduos de 394 dos 417 municípios da Bahia	De 1978 amostras reativas, 1.813 (91,7%) foram positivas para HTLV-1 e 107 (5,4%) foram para HTLV-1 e HTLV-2.
SODRÉ et al., 2010	Transversal, Retrospectivo	Programa Saúde da Família/Salvador	ELISA	765 (529 mulheres e 236 homens)	1,96% (1,89% mulheres e 1,16% homens).

ELISA (do inglês Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ou Ensaio de Imunoabsorção Enzimática. PCR (Reação em Cadeia Polimerase)

3.2 DISCUSSÃO

No presente estudo evidenciou-se o perfil sociodemográfico das pessoas com HTLV-1, demonstrando a grande prevalência deste vírus na Bahia. As mulheres, inclusive as grávidas, são as mais afetadas e diagnosticadas (BITTENCOURT et al., 2001; MOXOTO et al., 2007; MELLO et al., 2014; PEREIRA et al., 2019). Esse diagnóstico pode estar

relacionado ao fato das mulheres procurarem com mais frequência os serviços de saúde e por se mostrarem mais preocupadas em se manterem saudáveis (SODRÉ et al., 2010).

As relações sexuais podem desempenhar um papel importante na infecção pelo HTLV-1 mais em mulheres do que em homens (DOURADO et al., 1999). Um ponto importante dessa predominância está relacionado a transmissão por via sexual ser mais eficiente do homem para mulher (SANTOS et al., 2017). Além de relação sexual, práticas de compartilhamento de seringas, o uso de drogas injetáveis, soropositividade para HIV-1 e sífilis aumentam o risco de HTLV-1, mais em mulheres do que em homens (DOURADO et al., 1999).

Além de ser do sexo feminino, baixo nível sócio econômico, baixa escolaridade, dois ou mais parceiros durante a vida, ter mais filhos, ter uma maior idade, o sexo desprotegido, vários parceiros, a hemotransfusão e frequente histórico de tabagismo também foram associados ao risco de a infecção por HTLV (MOTA et al., 2006). Outro estudo, com mulheres, mostrou que 83,3% declararam ser pardas, 70,8% eram analfabetas e 69% afirmaram receber menos de 1 salário mínimo por mês no Brasil (MELO et al., 2014).

A baixa escolaridade foi associada com maior soroprevalência de HTLV1 (EDLICH et al., 2000; ROUET et al., 2002; DOURADO et al., 2003). Em uma área endêmica de Salvador, a menor escolaridade (até 8 anos de estudo) foi mais comum entre as mulheres sintomáticas em relação as assintomáticas e soronegativas (MOXOTO et al., 2007).

No presente estudo foram encontradas novas áreas endêmicas, além da cidade de Salvador, foram citadas as cidades de Ilhéus, Itabuna, Vitória da Conquista e Barreiras, também foi predominante nas microrregiões de Porto Seguro e Itapetinga. Alguns estudos apontam que, entre as capitais brasileiras, Salvador é o município com maior endemicidade da infecção pelo HTLV, com soroprevalência de 1,35% entre doadores de sangue, 2% na população geral (DOURADO et al., 2003; LOPES; PROIETTI, 2008) e 0,88% em gestantes (SANTOS et al., 1995). Em municípios do interior do estado da Bahia, foi observado soroprevalência geral para HTLV-1/2 de 0,3% (BRITO et al., 1998).

Podem ser observados diferentes padrões epidemiológicos de acordo a região demográfica. Estima-se que na Bahia a cada 100.000 habitantes 14,4 são casos positivos para HTLV, sendo que 91,2% desses casos são HTLV- 1 (PEREIRA et al., 2019). A cidade de Salvador possui uma alta de taxa de infecção pelo vírus, e em 2003 já foi considerado o epicentro da infecção pelo HTLV-1 no Brasil (DOURADO et al., 2003; PEREIRA et al., 2019). Foi possível ainda observar que atualmente cidades como Barreiras e Ilhéus-

Itabuna, apresentam taxa de infecção para HTLV-1 superior que a da cidade de Salvador (PEREIRA et al., 2019).

Alguns trabalhos apontam que região de etnia africana ou afro descendente geralmente apresentam maior soroprevalência para o HTLV do que outras, o que contextualiza o fato de Salvador, onde 80% da população é negra ou mestiça, apresentar soroprevalência maior que muitas capitais brasileiras (GALVÃO-CASTRO et al., 1997; DOURADO et al., 2003; VRIELINK; REESINK, 2004).

Os fatores que fazem da Bahia um estado em evidência para soroprevalência deste vírus não são bem especificados, algumas publicações apontam que regiões onde há maior concentração de etnia africana ou afro descendentes têm a maior soroprevalência para HTLV. Além disso, relatam também que ocorreram múltiplas introduções do HTLV-1 em Salvador na era pós-colombiana (DOURADO et al., 2003; GALVÃO-CASTRO et al., 2009; SODRÉ et al., 2010). Estudos mais recentes realizados no sul da Bahia, investigaram a origem do HTLV-1 por análise filogenética, mtDNA e β - globina, e concluíram que a infecção por este vírus está espalhada em toda a Bahia e que provavelmente o ponto de origem é a cidade de Salvador, onde 80% da população é negra ou mestiça sugerindo uma introdução pós-colombiana do HTLV através do comércio de escravos (ALELUIA et al., 2015), corroborando com a hipótese anterior.

A maior parte dos estudos incluídos na presente revisão demonstra que as principais vias de infecção HTLV 1/2 foram transmissão vertical, contato sexual, transfusão de sangue e/ou hemoderivados e uso de drogas injetáveis com compartilhamento de seringas e agulhas (MOXOTO et al., 2007; DAL FABRO et al., 2008).

Com relação à possível via de transmissão do HTLV, sugeriu-se que em Salvador a via sexual predomine (DOURADO et al., 2003; MOXOTO et al., 2007; SODRÉ et al., 2010; NUNES et al., 2017).

A frequência da infecção pelo HTLV-1 em mulheres grávidas é relativamente alta em Salvador, Bahia, Brasil; entre gestantes, e que esse fator pode estar associado ao fato de todas essas mulheres terem sido amamentadas. A infecção materna provavelmente foi adquirida com mais frequência através da amamentação, mas a via sexual foi certamente o segundo meio de transmissão mais importante (BITTENCOURT et al., 2001).

Em uma pesquisa, com mulheres com HTLV-1 nas cidades de Ilhéus e Itabuna, observou-se que apenas uma recebeu transfusão de sangue e, principalmente, todas as mulheres positivas para HTLV-1 que tiveram outro filho amamentaram (MELLO et al., 2014).

A maior parte dos estudos incluídos demonstrou que o HTLV se caracteriza como vírus de fácil transmissão, assintomático e associado a graves doenças de caráter degenerativo (PEREIRA; MESQUITA, 2015a). A transmissão por sangue ou hemocomponentes só ocorre quando há transferência de linfócitos íntegros, pois o vírus não é transmitido por fluidos corporais acelulares (ABBASZADEGAN et al., 2003). Na transmissão vertical, a via mais frequente da transmissão do HTLV-1 ocorre via amamentação, e o risco de infecção têm sido correlacionados com a carga de provírus no leite materno, a concordância do tipo HLA classe I entre mãe e filho e a duração da amamentação (WIKTOR et al., 1997; HISADA et al., 2002; PROETTI et al., 2005).

Um estudo destacou também que a transmissão vertical via transplacentária e perinatal são incomuns, contudo afirma que, a maioria dos casos de transmissão de mãe para filho é produzido pela ingestão de leite materno, atribuindo a ocorrência de transmissão por células, já que não são detectados Víriões ou Viriões livres de célula no leite materno, e sim a presença de diferentes tipos de células como linfócitos, macrófagos e células epiteliais das glândulas mamárias, que pode ser suscetível a infecção por HTLV-1. Essas informações são importantes e alertam para a importância da triagem sorológica para o vírus HTLV-1 ainda na gestação, para que se evite a maior disseminação do mesmo (EUSÉBIO-PONCE et al., 2019).

Um estudo realizado em um município do sudoeste baiano, no período de 1999 a 2013, constatou que 6,4% dos casos infectados eram gestantes e enfatizou-se a importância do aconselhamento a essas mulheres quanto à amamentação, considerando ser essa a principal via de transmissão vertical, ocorrendo em cerca de 20 a 30% dos amamentados por mães infectadas, estando à efetividade da transmissão associada ao maior tempo de amamentação (MORAIS; CAIRES, 2017).

As mães infectadas podem transmitir o vírus para o feto ou para o recém-nascido pela passagem de linfócitos maternos infectados através da placenta ou pelo leite materno, respectivamente (SILVA et al., 2007). De fato, embora as taxas de prevalência em mulheres grávidas não representem a população em geral, elas são muito importantes porque o vírus pode ser transmitido às crianças durante a gravidez e, mais importante, durante o processo de amamentação (MELLO et al., 2014).

Nesse sentido, tem sido sugerido que a detecção da infecção pelo HTLV através da triagem pré-natal ou neonatal pode ser fundamental em subáreas com altas taxas de soropositividade, permitindo tomar medidas preventivas para reduzir a transmissão vertical (RIBEIRO et al., 2010). Um estudo demonstrou que a restrição da amamentação para mães

positivas para HTLV-1 reduziu drasticamente a transmissão vertical no Japão (HINO et al., 1997). Levando em consideração estes dados, recomenda-se que políticas públicas sejam reforçadas não só em relação à transmissão sexual como também em relação ao aleitamento materno.

4. CONCLUSÃO

O presente estudo identificou que a maior soroprevalência do HTLV-1 no estado da Bahia é entre as mulheres, incluindo grávidas, de baixo nível sócio econômico e pouca escolaridade. Foram identificados fatores de risco como relação sexual com vários parceiros e de forma desprotegida, seguidos da transmissão vertical, a qual ocorre principalmente pelo aleitamento materno, e do compartilhamento de agulhas, especialmente no uso de drogas injetáveis.

Foram identificadas novas áreas endêmicas no estado da Bahia, com destaque predominante do HTLV-1 nas cidades de Barreiras, seguida de Ilhéus-Itabuna e Salvador, o que demonstra o quanto se faz necessário o desenvolvimento de políticas públicas para prevenção e tratamento.

5. REFERÊNCIAS

ABBASZADEGAN, M.R.; GHOLAMIN, H.; TABATABAEE, U.M.; FARID, R.; HOUSHMAND, H. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 among blood donors from Mashhad, Iran. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, n. 6, p. 2593-2595, 2003.

ALELUIA, M.C.; MELLO, M.A.; ALCÂNTARA, L.C.; REGO, F.F.; SANTOS, L.P.; GALVÃO-CASTRO, B.; GONÇALVES, M.S.; OLIVEIRA, T.; MARIN, L.J.; SOUSA, S.M.; GADELHA, S.R. The origin of HTLV-1 in southern Bahia by phylogenetic, mtDNA and β -globin analysis. **Virology Reports**, v. 5, p. 63–74, 2015.

BITTENCOURT, A.C.; DOURADO, L.; FILHO, P.B.; SANTOS, H.; VALADÃO, E.; ALCÂNTARA, L.C.; GALVÃO-CASTRO, B. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. **Journal Acquired Immune Syndromes**, v.15, n.26, p.490-494, 2001.

BITTENCOURT, A.L.; SABINO, E.C.; COSTA, M.C.; PEDROSO, C.; MOREIRA, L. Não há evidências de transmissão vertical do HTLV-I em crianças alimentadas com mamadeira. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.44, p. 63-65, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de manejo Clínico da Infecção pelo HTLV**. Brasília, DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Guia do manejo clínico do HTLV** / Ministério da Saúde, 2014.

BRITO, A. P. ; GALVAO CASTRO, B.; STRAATMANN, A.; SANTOS TORRES, S.; TAVARES-NETO, J. Infecção pelo HTLV-I/II no estado da Bahia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, n. 1, p. 35-41, 1998.

CALATTINI, S. ; CHEVALIER, S.A.; DUPREZ, R.; BASSOT, S.; FROMENT, U.M.; MAHIEUX, R.; GESSAIN ,U.M. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. **Retrovirology**, v. 2, n. 1, p.e30, 2005.

CARNEIRO-PROIETTI, A.B.; RIBAS, J.B.; SOARES, B.C.; MARTINS, M.L.; MELO, G.E.; MARTINS-FILHO, O.A.; et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 5, p. 499-508, 2002.

CASTRO-LIMA, V.C.; GRASSI, M.F.; BOA-SORTE, N.; PINHEIRO, R.H.; OLAVARRIA, V.N.; DE ALMEIDA, R.K. , GALVÃO-CASTRO, B . Keratoconjunctivitis sicca of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infected individuals is associated with high levels of HTLV-1 proviral load. **Journal of Clinical Virology**, v.52, n. 3, p. 177-180, 2011.

CATALAN-SOARES, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.; PROIETTI, F.A.; Interdisciplinary HTLV Research Group: Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, v.21, p. 926-931, 2005.

DAL FABBRO, M. M.; CUNHA , R.V; BÓIA, M.N.; PORTELA,P.; BOTELHO, C.À.; DE FREITAS,G.M.; et al. Infecção pelo HTLV 1/2: atuação no pré-natal como estratégia de controle da doença no Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 2, p. 148-51, 2008.

DOURADO, I.; ALCÂNTARA, L.C; BARRETO , M.L.; TEIXEIRA, M.G.; CASTRO FILHO, B.G. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. **Jaiids Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 34, n. 5, p. 527-531, 2003.

DOURADO, I.; ANDRADE , T.; CARPENTER, C.L; CASTRO FILHO, B.G. Risk factors for human T cell lymphotropic virus type I among injecting drug users in northeast Brazil: possibly greater efficiency of male to female transmission. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 94, n. 1, p. 13-18, 1999.

EDLICH RF, ARNETTE JA, WILLIAMS FM. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). **Journal of Emergency Medicine**, v.18, p.109-119, 2000.

EUSEBIO-PONCE E.; ANQUITA, E.; PAULINO-RAMIREZ, R.; CANDEL, F.J. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. **Revista Espanola de Quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia**, v.32, p. 485-496, 2019.

GALVÃO-CASTRO, B.; ALCÂNTARA, L.C.; GRASSI, M.F.; MIRANDA, A.C.; QUEIROZ, A.T.; REGO, F.F.; et al. Epidemiologia e origem do HTLV-I em Salvador Estado da Bahia: a cidade com a mais elevada prevalência desta infecção no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, v.79, n.1, p.3-10, 2009.

GALVÃO-CASTRO, B.; LOURES, L.; RODRIGUES, L. G.; SERENO, A.; FERREIRA JUNIOR, O.C.; FRANCO, L.G.; et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. **Transfusion**, v. 37, p.242-243, 1997.

GARCIA, I.F.; HENNINGTON, E.A. HTLV: uma infecção estigmatizante? **Caderno de Saúde Pública**, v. 35, n. 11, p. 1-14, 2019.

GESSAIN, A.; CASSAR, O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, p.e388, 2012.

GESSAIN, A.; GAZZOLO, L.; ROBERT-GUROFF, M.; NAJBERG, G.; CALENDÁRIO, A.; PETI, M.; et al. Comparative seroepidemiology of HTLV-I and HTLV-III in the French West Indies and some African countries. **Cancer Research**, v. 45, n. 9, p. 4633-4636, 1985.

GONÇALVES D, PROIETTI F, RIBAS J, ARAÚJO M, PINHEIRO S, GUEDES A. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type I-associated diseases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, p.577-89, 2010

GRASSI, M.F.; DOS SANTOS, N.P.; LÍRIO, M.; KRITSKI, A.L.; CHAGAS ALMEIDA, M.D.; SANTANA, L.P.; et al. Tuberculosis incidence in a cohort of individuals infected with human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in Salvador, Brazil. **BMC infectious diseases**, v. 16, n. 1, p. 491, 2016.

HINO, S.; KATAMINE, S.; MIYATA, H.; TSUJI, Y.; YAMABE, T.; MIYAMOTO, T. Prevenção primária do HTLV-1 no Japão. **Leucemia**, v.11, p. 57-59, 1997.

HINUMA, Y.; NAGATA, K.; HANAOKA, M.; NAKAI, M.; MATSUMOTO T.; KINOSHITA K.I.; SHIRAKAWA S.; MIYOSHI I. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 78, p.6476-6480, 1981.

HISADA, M.; MALONEY, E.M.; SAWADA, T.; MILEY, W.J.; PALMER, P.; HANCHARD, et al. Virus markers associated with vertical transmission of human T lymphotropic virus type 1 in Jamaica. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34: p.1551-1557, 2002.

KALYANARAMAN, V.S.; SARNGADHARAN, M.G.; ROBERT-GUROFF, M.; MIYOSHI, I.; GOLDE, D.; GALLO, R.C. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. **Science**, v.218, n.4572, p.571-573, 1982.

LAGRENADE, L.; HANCHARD, B.; FLETCHER, V.; CRANSTON, B.; BLATTNER, W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. **The Lancet**, v. 336, n. 8727, p. 1345-1347, 1990.

LOPES, M.S.; PROIETTI, A.B. HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de *look-back*. **Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia**, v. 30, n. 3, p.229-340, 2008.

MAGALHÃES, T.; MOTA-MIRANDA, A.C.; ALCANTARA, L.C.; OLAVARRIA, V.; GALVÃO-CASTRO, B.; GRASSI, M.F. Análise filogenética e molecular de isolados de HTLV-1 de uma cidade de médio porte no norte do Brasil: traçando uma origem comum do vírus da cidade mais endêmica do país. **Journal of Medical Virology**, v.80, p. 2040-2045, 2008.

MARINHO, J.; GALVÃO-CASTRO, B.; RODRIGUES, L.C.; BARRETO, M.L. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case-control study. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 40, n. 5, p. 625-628, 2005.

MELLO, M.A.; CONCEIÇÃO, A.F.; SOUZA, S.M.; ALCÂNTARA, L.C.; MARIN, L.J.; RAIOL, M.R.; et al. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. **Virology Journal**, v. 11, n. 1, p. 28, 2014.

MOCHIZUKI, M.; WATANABE, T.; YAMAGUCHI, K.; YOSHIMURA, K.; NAKASHIMA, S.; SHIRAO, M.; ARAKI, S.; TAKATSUKI, K.; MORI, S.; MIYATA, M. - Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. **American Journal of Ophthalmology**, v.114, p.123-129,1992.

MORAIS, M.T.; CAIRES, S.S. Perfil Socioepidemiológico dos Portadores do Htlv em um Município do Sudoeste Baiano. **Revista de Saúde Coletiva da UEFS**, v. 7, n. 3, p.18-21, 2017.

MOTA, A.; NUNES, C.; MELO, A.; ROMEU, M.; BOASORTE, M.; DOURADO, I.; et al. A case-control study of HTLV-infection among blood donors in Salvador, Bahia, Brazil-associated risk factors and trend towards declining prevalence. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 2, p. 120-126, 2006.

MURPHY, E. L. The clinical epidemiology of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II). **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v. 13, n. 1, p. 215-219, 1996.

NUNES, D., BOA-SORTE, N., GRASSI, M.F., TAYLOR, G.P.; TEIXEIRA, M.G.; BARRETO, M.L. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. **Plos one- Public Library of Science**, v.12, n.2, p.1-10, 2017.

OLIVEIRA, P.; NÉVITON, M.; TANNUS, M.; MACHADO, C.; CARVALHO, E. Disfunção Erétil Em Pacientes Infectados Pelo Htlv-1. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 79, n. 1, p.36-40, 2010.

OSAME, M.; USUKU, K.; IZUMO, S.; IJICHI, N.; AMITANI, H.; IGATA, A.; MATSUMOTO, M.; TARA, M. HTLV-1 associated myelopathy. A new clinical entity. **Lancet**, v.3, p. 1031-1032, 1986.

PEREIRA, F.M.; ALMEIDA, M.C.; SANTOS, F.D ; CARREIRO, R.P.; REGIS-SILVA, C.G.; GALVÃO-CASTRO, B.; GRASSI, M.F. Evidence of New Endemic Clusters of Human T-cell leukemia virus (HTLV) infection in Bahia, Brazil. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 1002, 2019.

PEREIRA, W.A.; MESQUITA, E.M. Vírus linfotrópico de células t humana (htlv): doenças associadas e dificuldades no diagnóstico e tratamento. **Revista Ciências da Saúde**, v.17, n.1, p. 40-46, 2015a.

PEREIRA, W.A.; MESQUITA, E.M. Vírus Linfotrópico de células T Humana (HTLV): doenças associadas e dificuldades no diagnóstico e tratamento. **Revista de Investigação Biomédica**, v. 8, n. 1, p. 92-101, 2015b.

POIESZ, B.J.; RUSCETTI, F.W.; GADZAR, A.F.; BUNN, P.A.; MINNA, J.D. ; GALLO, R.C. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.77, p. 7415, 1980.

POIESZ, B.J.; RUSCETTI, F.W.; REITZ, M.S.; KALYANARAMAN, V.S.; GALLO, R. C. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T cell leukemia. **Nature**, v. 294, p. 268-271, 1981.

PROIETTI, F.A.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.; CATALAN-SOARES, B.C.; MURPHY, E.L. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. **Oncogene**, v.24, p.6058-6068,2005.

RIBEIRO, M.A.; PROIETTI, F.A.; MARTINS, M.L.; JANUÁRIO, J.N.; LADEIRA, R.V.; DE OLIVEIRA, M.F.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B. Distribuição geográfica do vírus linfotrópico T humano tipos 1 e 2 entre mães de recém-nascidos testados durante triagem neonatal, Minas Gerais, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 27, p. 330-337, 2010.

ROUET, F.; HERMANN-STORCK, C.; COUROBLE, G.; DELOUMEAUX, J.; MADANI, D.; STROBEL, M. A case-control study of risk factors associated with human T-cell lymphotropic virus type-I seropositivity in blood donors from Guadeloupe, French West Indies. **Vox Sanguinis**, v. 82, p. 61-66, 2002.

SANTOS, A.C; SOARES, DE JESUS, D.; RIVEMALES, M.C. (Des) conhecimento, adoecimento e limitações impostas pelo HTLV: experiências de mulheres soropositivas. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n.1, p.45-50, 2017.

SANTOS, J.I.; LOPES, M.A.; VASCONCELOS, E.D.; FERNANDEZ, J.C.; PATEL, B.N.; BARRETO, M.L.; et al. Seroprevalence of HIV, HTLV- I/II and other perinatally-transmitted pathogens in Salvador, Bahia. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 37, n. 4. p. 343-8, 1995.

SILVA, M.; FONSECA, F.L; SANT'ANNA, A.V.; OLIVEIRA, C.G.; MOREIRA, A. P. ; SCHINDLER, F., GÁSCON, T.M. Prevalência de HTLV I e II em pacientes com linfoma no ambulatório de onco-hematologia da Faculdade de Medicina do ABC. **NewsLab**, v.46, n. 82, p.130-138, 2007.

SOARES, D.J.; DOS SANTOS, A.C.; RIVEMALES, M.C. Conhecimento da enfermeira do Programa de Saúde da Família sobre o vírus linfotrópico de células T humanas. **Enfermagem Brasil**, v. 17, n. 2, p. 75-82, 2018.

SODRÉ, H.R.S.; MATOS, S.B; ROQUE, A.L.; LIMA, F.W. Soroepidemiologia da infecção por HTLV-I/II em população assistida pelo Programa Saúde da Família em Salvador, Bahia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 5, p. 369-374, 2010.

VRIELINK, H.; REESINK, H.W. HTLV-I/II Prevalence in different geographic locations. **Transfusion Medicine Reviews**, v. 18, n. 1, p. 46-57, 2004.

WIKTOR, S.Z.; PATE, E.J.; ROSENBERG, P.S.; BARNETT, M.; PALMER, P.; MEDEIROS, D.; MALONEY, E.M.; BLATTNER, W.A. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. **Journal of human virology**, v. 1, p.37-44, 1997.

WOLFE, N.D.; HENEINE, W.; CARR, J.K.; GARCIA, A.D.; SHANMUGAM, V.; TAMOUFE, U. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among Central African bushmeat hunters. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 22, p. 7994-7999, 2005.

YAKOVA, M.;LEZIN, U.; DANTIN, F.; LAGATHU, L.; OLINDO, S.; JEAN-BATISTA, L.; ARFI, S.; CÉSAIRE, R. Increased proviral load in HTLV-1-infected patients with rheumatoid arthritis or connective tissue disease. **Retrovirology**, v. 2, n. 1, p. 4, 2005.

HEPATITE E

José Valter Joaquim Silva Júnior^{1,2,3}, Thaísa Regina Rocha Lopes¹; Luan Araújo Bezerra^{1,4}; Gabriel Galindo Cunha¹, Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho^{1,5}

1. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Setor de Virologia, Recife, Pernambuco, Brasil;
2. Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil;
3. Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Setor de Virologia, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil;
4. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Recife, Pernambuco, Brasil;
5. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Recife, Pernambuco, Brasil.

RESUMO

Desde 1955-1956 até a década de 80, vários casos de hepatite infecciosa não-A e não-B, principalmente relacionados ao contato com água contaminada, foram descritos em várias regiões do mundo, como África, Ásia, antiga União Soviética e México. No entanto, foi apenas em 1983 que um novo agente viral, o vírus da hepatite E (*Hepatitis E virus*, HEV), foi descoberto e passou a ser incriminado em vários casos de hepatite com agente etiológico desconhecido. Precisamente no Brasil, evidências sorológicas para HEV datam desde 1995, embora o primeiro relato de doença aguda e transmissão autóctone tenha ocorrido em 2010. Atualmente, estima-se que ocorram cerca de 20 milhões de infecções anuais por HEV, com 3,3 milhões de casos sintomáticos, os quais podem cursar com comprometimento hepático e extra-hepático e evoluir até o óbito. Apesar do potencial de distribuição e das consequências clínicas, infecções por HEV ainda continuam sendo negligenciadas em grande parte do mundo. Nesse capítulo, nós apresentamos uma revisão de literatura sobre os principais aspectos da virologia molecular, epidemiologia, transmissão, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prevenção da hepatite E. Sobre epidemiologia e manifestações clínicas, uma maior atenção foi dada ao grupo de gestantes e indivíduos imunocomprometidos.

Palavras-chaves: Hepatite E, HEV e Brasil.

ABSTRACT

From 1955-1956 to the 1980s, several cases of non-A and non-B infectious hepatitis, mainly related to waterborne, have been described in several regions, such as Africa, Asia, Union of Soviet Socialist Republics and Mexico. However, it was only in 1983 that a new viral agent, named *Hepatitis E virus* (HEV), was discovered and then became incriminated in several cases of hepatitis that had no known etiologic agent. In Brazil, serological evidence for HEV dates back to 1995, although the first report of acute disease and autochthonous

transmission was in 2010. Currently, it is estimated that around 20 million annual HEV infections occur worldwide with 3.3 million symptomatic cases, which may develop hepatic and extrahepatic involvements and progress to death. Despite the potential for spread and clinical aspects, HEV infections are still neglected in many regions. Here, we reviewed the main points of molecular virology, epidemiology, transmission, pathology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of hepatitis E. Regarding epidemiology and clinical manifestations, greater attention was paid to pregnant women and immunocompromised patients.

Keywords: Hepatitis E, HEV and Brazil

1. INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite E (*Hepatitis E virus*, HEV) é um vírus de RNA pertencente ao Reino Riboviria e à Família *Hepeviridae* (ICTV, 2018). O HEV foi descrito pela primeira vez em 1983, no entanto surtos de hepatite não-A e não-B, relacionados à água contaminada, começaram a ser descritos em 1955, em Nova Deli, Índia (VISWANATHAN, 1957; BALAYAN et al., 1983). Atualmente, estima-se que ocorram cerca de 20 milhões de infecções anuais por HEV em todo mundo, principalmente na Ásia Central e Oriental (DONNELLY et al., 2017; OMS, 2019).

A transmissão do HEV ocorre principalmente via fecal-oral, através do consumo de água e alimentos contaminados por fezes de indivíduos infectados, e por via zoonótica, através do consumo de carne contaminada e contato com animais infectados (SANTOS et al., 2013; KAMAR et al., 2017). O HEV também pode ser transmitido por via vertical e parenteral (SIDDIQUI et al., 2005; PÉREZ-GRACIA; SUAY-GARCÍA; MATEOS-LINDEMANN, 2017). A maioria dos indivíduos infectados pelo HEV é assintomática ou com sintomas não relacionados ao dano hepático, no entanto em alguns casos a infecção pode levar a quadros clínicos graves, a exemplo da insuficiência hepática aguda (BLASCO-PERRIN et al., 2015). Alterações extra-hepáticas, principalmente neurológicas e renais, também têm sido descritas (DALTON et al., 2016; KAMAR et al., 2016). Apesar dos mecanismos de patogênese da hepatite E ainda não estarem totalmente compreendidos, sugere-se que a resposta imunológica seja responsável pelos sinais e sintomas da infecção (EMERSON; PURCELL, 2013).

O diagnóstico da infecção pelo HEV pode ser realizado por critérios clínico-epidemiológicos, pela detecção de antígenos virais (RNA viral ou proteína do capsídeo) ou pela detecção de anticorpos (BAYLIS et al., 2011; OMS, 2019). Embora a hepatite E aguda

não necessite de tratamento antiviral, em pacientes com doenças hepáticas adjacentes ou imunossupressão, o tratamento com ribavirina tem sido recomendado (ALRIC et al., 2011; GEROLAMI et al., 2011; SCOBIE; DALTON, 2013; KAMAR et al., 2017).

Medidas sanitárias, como consumo de água potável e melhora dos hábitos de higiene, auxiliam na prevenção da infecção pelo HEV (OMS, 2019). Além disso, uma vacina contra HEV, a HEV 239, já foi aprovada na China e atualmente está em teste clínico nos Estados Unidos da América e em Bangladesh (OMS, 2019; YIN; FENG, 2019). Por fim, apesar das informações já existentes, principalmente em relação ao seu potencial de disseminação e agravo clínico, é importante destacar que as infecções por HEV ainda são negligenciadas e estudos sobre a epidemiologia e aspectos moleculares do vírus são cada vez mais necessários para a saúde pública mundial.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 VÍRUS DA HEPATITE E

O HEV pertence ao Reino Riboviria, Família *Hepeviridae* e gênero *Orthohepevirus*, o qual possui quatro espécies registradas, *Orthohepevirus A*, *B*, *C* e *D* (ICTV, 2018). O *Orthohepevirus A* apresenta oito genótipos: os genótipos 1 e 2 infectam apenas humanos e os genótipos 3, 4 e 7 são zoonóticos. O genótipo 3 já foi identificado em humano, suíno, javali, veado, mangusto, coelho, cabra, cavalo, golfinho e ovelha, o 4 em humano, suíno, javali, gado, vaca, ovelha, cabra e iaque e o 7 em humano e camelo (NAN; ZHANG, 2016; PRIMADHARSINI; NAGASHIMA; OKAMOTO, 2019). Os genótipos 5, 6 e 8 do *Orthohepevirus A* e os *Orthohepevirus B-D* infectam animais não-humanos (IPRIMADHARSINI; NAGASHIMA; OKAMOTO, 2019).

Partículas infecciosas de HEV apresentam um genoma de RNA linear, fita simples, polaridade positiva, de aproximadamente 7,2Kb, com Cap (7-metilguanina) e cauda poli-A nas extremidades 5' e 3', respectivamente. As partículas não-envelopadas de HEV apresentam um capsídeo icosaédrico de 27-34nm de diâmetro, no interior do qual se encontra o RNA viral (HIMMELSBACH; BENDER; HILDT, 2018).

No genoma do HEV, a região não traduzida 5' (*untranslated region*, UTR) é seguida pela primeira matriz de leitura aberta (*open read frame 1*, ORF1), responsável pela codificação de uma poliproteína não-estrutural (~190kDa), com domínios relacionados à

replicação viral, a exemplo da atividade de RNA polimerase dependente de RNA (*RNA-dependent RNA polymerase*, RdRp). A ORF1 ocupa cerca de 2/3 da extensão do genoma do HEV e é traduzida diretamente a partir do RNA genômico viral (KOONIN et al., 1992; DEBING et al., 2016; KELLY; NETZLER; WHITE, 2016).

A ORF2 codifica a proteína do capsídeo (~72kDa). A ORF3, sobreposta à extremidade 5' da ORF2, codifica uma proteína imunorreativa, a VP13 (~13kDa). A VP13 tem sido implicada em várias funções, como egresso e patogênese viral. Também foi demonstrado que a VP13 compartilha características estruturais com viroporinas de classe I. A ORF2 e ORF3 são traduzidas a partir de um RNA subgenômico bicistrônico de 2,2Kb, gerado durante a replicação do HEV (GRAFF et al., 2006; DING et al., 2017; HIMMELSBACH; BENDER; HILDT, 2018).

Em 2016, uma ORF4, relacionada ao aumento da atividade da RdRp, foi descrita no genótipo 1 do HEV. Diferente das ORFs 1, 2 e 3, as quais são traduzidas por um mecanismo Cap-dependente, a ORF4 do HEV genótipo 1 é traduzida de maneira Cap-independente, por meio de uma sequência semelhante aos sítios internos de ligação de ribossomo (*Internal Ribosome Entry Site*, IRES) (NAIR et al., 2016).

O genoma do HEV também apresenta dois elementos de ação cis (*cis-reactive element*, CRE). O primeiro CRE, localizado entre a ORF1 e a ORF2, provavelmente participa como promotor para a síntese do RNA viral subgenômico, e o segundo CRE, encontrado entre o final da ORF2 e início da 3' UTR, é essencial para a replicação do HEV (CAO; HUANG; MENG, 2010; PARVEZ, 2015).

Além das partículas não-envelopadas de HEV, é possível também encontrarmos HEV quase-envelopado (~37nm). As partículas quase-envelopadas são envoltas por uma membrana exosomal proveniente da célula hospedeira e que encobre as proteínas do capsídeo viral, provavelmente deixando o vírus mais resistente aos anticorpos neutralizantes (TAKAHASHI et al., 2010; NAGASHIMA et al., 2017). Sugere-se que as partículas quase-envelopadas de HEV, ao terem sua membrana removida pela bile, originem as partículas não-envelopadas encontradas nas fezes de indivíduos infectados (YIN et al., 2016).

Ambas as partículas virais, não-envelopadas e quase-envelopadas, são infecciosas, mas em níveis diferentes. Devido à adsorção dos HEV quase-envelopados ser menos eficiente do que a das partículas não-envelopadas, a sua infectividade é aproximadamente dez vezes menor (YIN et al., 2016). A falta de envelope também torna o HEV não-envelopado mais resistente às condições ambientais, favorecendo a transmissão a novos

hospedeiros. Por outro lado, o HEV quase-envelopado, encontrado no soro dos indivíduos infectados, participaria da disseminação da infecção dentro do hospedeiro (YIN; LI; FENG, 2016). Possivelmente influenciadas por essas diferenças, amostras de soro, as quais contêm HEV quase-envelopados, são menos infecciosas do que amostras de fezes e urina, as quais possuem HEV não-envelopados. HEV quase-envelopados também são encontrados em sobrenadante de cultivos celulares infectados por HEV (ALLWEISS et al., 2016; YIN et al., 2016; NAGASHIMA et al., 2017).

Em relação ao ciclo de replicação do HEV, esse ainda não está totalmente compreendido, principalmente devido à falta de modelos celulares adequados. Os receptores específicos para o HEV ainda são desconhecidos, embora se saiba que alguns fatores celulares, como os proteoglicanos de heparam sulfato (*Heparan Sulfate Proteoglycans*, HSGPs), participem da adsorção e/ou entrada do vírus não-envelopado na célula hospedeira (KALIA et al., 2009). Devido à cobertura das proteínas do capsídeo pela membrana exosomal, o mecanismo de adsorção das partículas quase-envelopadas ainda permanece desconhecido (YIN et al., 2016).

Embora com diferenças na adsorção viral, sugere-se que as duas partículas de HEV entrem na célula principalmente por um mecanismo dependente de clatrina. Após a internalização, o vírus é desnudado no citoplasma celular. Sugere-se que o desnudamento do HEV também envolva mecanismos diferentes entre os HEV não-envelopados e quase-envelopados (KAPUR et al., 2012; YIN et al., 2016; RIVERA-SERRANO et al., 2019). Seguido ao desnudamento, o RNA viral é liberado no citoplasma e ocorre a tradução da poliproteína da ORF1. O domínio RdRp traduzido inicia a síntese da fita RNA negativa (3'-5'), a partir da qual dois RNA virais serão formados: um RNA positivo de 7,2Kb, que irá compor o genoma do novo vírus ou que servirá de molde para a síntese de mais RNAs negativos, e um RNA subgenômico de 2,2Kb, que será usado para a tradução da ORF2 e da ORF3. Ensaios com anticorpos monoclonais para VP13 indicaram que a proteína está presente em vírus de soro e de cultivos celulares e ausente em HEV encontrado nas fezes (TAKAHASHI et al., 2008; NAN; ZHANG, 2016; HIMMELSBACH; BENDER; HILDT, 2018).

2.2 HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

Em 1955-1956, em Nova Deli, Índia, foi reportado um surto de hepatite infecciosa não-A e não-B, transmitida pela água, que levou a mais de 29 mil casos de icterícia

(VISWANATHAN, 1957; WONG et al., 1980). Desde então, vários outros casos de hepatite não-A e não-B, transmitidos principalmente pela água, foram reportados em várias regiões da África, Ásia, antiga União Soviética e México (BRADLEY, 1990).

Em 1983, o Dr. Mikhail Balayan ingeriu, propositalmente, uma mistura de fezes coletadas de soldados com hepatite infecciosa não-A e não-B. O médico desenvolveu um quadro de hepatite aguda e ao ter suas fezes analisadas por microscopia eletrônica foram identificadas partículas virais icosaédricas, não-envelopadas, com diâmetro de 27-30nm (BALAYAN et al., 1983; YIN; FENG, 2019). Essa forma de hepatite foi denominada hepatite epidêmica ou hepatite transmitida entericamente não-A e não-B. Em 1990, após a clonagem e sequenciamento de parte do genoma do vírus, a partícula infecciosa foi renomeada para vírus da hepatite E (HEV) (REYES et al., 1990; EMERSON; PURCELL, 2013).

Atualmente, estima-se que o HEV infecte aproximadamente 20 milhões de pessoas/ano em todo globo, ocasionando cerca de 3,3 milhões de casos sintomáticos. Apenas em 2015, foram reportadas cerca de 44.000 mortes (OMS, 2019). A maioria dos casos de hepatite E tem sido descrita na Ásia Central e Oriental, apesar de diversos surtos terem sido relatados na Europa, América e Oriente Médio (DONNELLY et al., 2017).

No Brasil, a primeira evidência sorológica de HEV foi descrita em seis mineradores da região amazônica do Mato Grosso no ano de 1995 (PANG et al., 1995). Posteriormente, no ano de 1997, anticorpos para HEV também foram identificados em pacientes de uma unidade de referência para tratamento de doenças hepáticas de Salvador (BA) (PARANÁ et al., 1997). Ainda em 1997, anticorpos para HEV foram encontrados em indivíduos na Amazônia (SOUTO et al., 1997).

Com o passar dos anos, outros estados brasileiros começaram a relatar soroprevalência para HEV em diferentes populações. Em 2001, no Rio de Janeiro, foi reportada uma soroprevalência de 2,1% (3/146) de hepatite E em pacientes descritos com hepatite aguda não-A, não-B e não-C; de 4,3% (4/93) em doadores de sangue; 6,2% (4/65) em indivíduos em hemodiálise crônica; 1% (3/304) em gestantes; 2,1% (3/145) em pacientes de zona rural e 11,8% (12/102) em usuários de droga intravenosa (TRINTA et al., 2001). Quase uma década depois, em 2010, também no Rio de Janeiro, foi reportado o primeiro caso autóctone e de hepatite E aguda no Brasil (SANTOS et al., 2010).

Em Goiânia (GO), em 2016, foi descrita uma soroprevalência de 5,3% (20/379) em doadores de sangue (FREITAS et al., 2016). Em Pernambuco, em 2016, Passos-Castilho et al. relataram uma soroprevalência de 18,8% (15/80) em pacientes com esquistossomose

(PASSOS-CASTILHO et al., 2016). Em 2017, na cidade de São Paulo (SP), um estudo mostrou uma soroprevalência de 9,8% (49/500) em doadores de sangue (PASSOS-CASTILHO et al., 2017). No Rio Grande do Sul, em 2019, foi relatada uma soroprevalência de 7,1% (20/281) também em doadores de sangue (SILVA et al., 2019).

A seguir será descrito um levantamento epidemiológico dos grupos populacionais mais relacionados à infecção e doença por HEV.

2.2.1 Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA)

Alguns fatores, como idade, localização geográfica e sexo masculino, têm sido relacionados à infecção por HEV em PVHA e também na população geral. A viremia do HIV parece não estar relacionada ao risco de infecção pelo HEV, enquanto a influência dos números de linfócitos TCD4 sobre a infecção ainda é controversa (RIVERO-JUAREZ et al., 2019). Homens que fazem sexo com homens apresentaram um maior risco de infecção pelo HEV, enquanto que o acesso à água potável foi indicado como um fator de proteção para infecção (BEZERRA et al., 2019; RIVERO-JUAREZ et al., 2019).

A soroprevalência para HEV em PVHA varia consideravelmente de acordo com área geográfica: aproximadamente 5% (6/123) na Alemanha (2010), 9% (12/130) no sul e 3% (3,4/112) no norte da França (2010), aproximadamente 6% (13/194) nos Estados Unidos da América (2012), 1,1 % (1/88) na Croácia (2014), 10,4% (45/448) na Espanha (2014) e 7,3% (18/243) na Grécia (2015) (PISCHKE et al., 2010; RENOUE et al., 2010; CRUMCIANFLONE et al., 2012; DAKOVIC et al., 2014; MATEOS-LINDEMANN et al., 2014; POLITOU et al., 2015).

Em países em desenvolvimento, a presença de anticorpo contra HEV em PVHA foi descrita no ano de 2013 em Camarões e Gana, com prevalências de 14,2% (41/289) e 45,3% (182/402), respectivamente (FELDT et al., 2013). No Brasil, no ano de 2018, na cidade de São Paulo (SP), foi relatada uma soroprevalência de 10,7% (38/354) e em Pernambuco, na cidade do Recife, foi reportada uma soroprevalência de 4,1% (15/366) (FERREIRA et al., 2018; BEZERRA et al., 2019).

2.2.2 Gestantes

Um estudo realizado em Nova Deli, Índia, entre 2005-2010, mostrou uma soroprevalência para HEV em 80,36% (442/550) das gestantes, com o RNA viral detectado

em 42,3% (187/442) (KARNA et al., 2020). Em 2018, no norte da Índia, em um estudo realizado em mulheres que estavam entre 18 e 45 anos e que apresentavam sintomas de hepatite aguda, foi observada uma soroprevalência de 52,7% (38/72). Dentre as mulheres positivas para anti-HEV, seis estavam grávidas (GAUTAM et al., 2018).

No continente Africano, Dagnev et al. (2019), através de uma revisão sistemática, mostraram uma soroprevalência para HEV de 29,13% em gestantes. Nesse estudo, o Egito apresentou-se como país com a maior prevalência de anti-HEV, 84,3%, verificada em 2.428 gestantes no período de 1997-2003 (STOSZEK et al., 2006; DAGNEW et al., 2019).

No Brasil, existe uma carência de pesquisas sobre hepatite E em gestantes. Dentre os poucos estudos, Trinta et al. (2001) demonstraram uma soroprevalência de 1% (3/304) para HEV em gestantes do Rio de Janeiro, com amostras coletadas entre 1994-1998. Uma outra análise retrospectiva em amostras de gestantes coletadas entre 2002-2003, na cidade de Curitiba (PR), reportou uma soroprevalência de 19% (40/209) (HARDTKE et al., 2018).

2.2.3 Transplantados

Um estudo realizado por Sue et al. (2016) identificou que 4% (12/311) dos pacientes que foram transplantados no período de 1988-2012 em um hospital americano desenvolveram infecção pelo HEV após o transplante. Owada et al. (2020), no Japão, identificaram uma soroprevalência para HEV de 7,7% (7/99) nos receptores de coração e 4,08% (103/2.526) nos receptores de rim, entre os anos de 2015-2017. O RNA viral foi identificado em 1,01% (1/99) e 0,44% (11/2.526) dos receptores de coração e rim, respectivamente (OWADA et al., 2020).

No Brasil, estudo realizado em 96 amostras de receptores de transplante renal em São Paulo, no ano de 2013, identificou RNA do HEV em 3,1% das amostras analisadas (PASSOS et al., 2013). Na cidade de Goiânia (GO), Oliveira et al. (2018) não detectaram RNA viral em receptores de transplantes renais, no entanto foi observada uma soroprevalência de 2,5% (8/316) no ano de 2014.

2.3 TRANSMISSÃO

Atualmente, o HEV é descrito como o único vírus causador de hepatite que tem transmissão zoonótica, com várias espécies de animais envolvidas, a exemplo de suínos, javalis e veados. Nesses casos, as infecções humanas devem ocorrer pela ingestão de

carne contaminada malcozida ou por contato próximo com o animal infectado (KAMAR et al., 2017). Na Europa, por exemplo, a ingestão de salsicha feita a partir de fígado de suíno foi responsável por um surto de hepatite E (COLSON et al., 2010). No Reino Unido, foi identificado RNA de HEV em fezes de suínos, amostras de fígado e salsichas coletados em matadouros, instalações de processamento e lojas de varejo (BERTO et al., 2012). A associação entre o consumo de presunto e linguiça de suínos com infecção por HEV também foi sugerida em outros estudos (SAID et al., 2014; TULEN et al., 2019).

Além da via zoonótica, o HEV também pode ser transmitido pela via fecal-oral, por meio do consumo de água e/ou alimentos contaminados por fezes de indivíduos infectados (SANTOS et al., 2013). O HEV também pode ser transmitido de forma vertical, da mãe para o filho, durante a gestação (PÉREZ-GRACIA; SUAY-GARCÍA; MATEOS-LINDEMANN, 2017). A transmissão por via parenteral, apesar de possível, provavelmente ocorre em baixa frequência. No entanto, no Paquistão, um surto nosocomial de HEV foi associado à transmissão parenteral (SIDDIQUI et al., 2005).

Como comentado anteriormente, o *Orthohepevirus* apresenta oito genótipos, sendo os genótipos 1, 2, 3, 4 e 7 capazes de infectar humanos (NAN; ZHANG, 2016; PRIMADHARSINI; NAGASHIMA; OKAMOTO, 2019). Os genótipos 1 (na África e Ásia) e 2 (México e oeste africano), ambos de infecção apenas em humanos, estão mais relacionados à transmissão pelo consumo de água contaminada (LEE et al., 2015; CDC, 2020). Os genótipos 3 e 4, zoonóticos, são transmitidos por meio do consumo da carne de animais infectados, com sua transmissão já descrita na Europa, Japão, China, Taiwan, Nova Zelândia e continente americano (MANSUY et al., 2004; DALTON et al., 2007; WICHMANN et al., 2008; OLIVEIRA-FILHO et al., 2019; CDC, 2020). Interessantemente, no Brasil, infecções pelo genótipo 3 têm sido descritas em humanos e suínos nas regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste do país (OLIVEIRA-FILHO et al., 2019). O genótipo 7 foi identificado nos Emirados Árabes Unidos, em um receptor de transplante de fígado com hepatite E crônica, consumidor frequente de carne e leite de camelo (LEE et al., 2016).

2.4 PATOGÊNESE

O período de incubação do HEV varia de duas semanas a dois meses. Sugere-se que a replicação primária do vírus ocorra no trato intestinal, uma vez que a principal via de transmissão é a fecal-oral, e que o HEV chegue ao fígado através da veia porta hepática (EMERSON; PURCELL, 2013). RNA do HEV já foi detectado em intestino, linfonodo, cólon

e fígado de suínos, sugerindo também a possibilidade de replicação extra-hepática (WILLIAMS et al., 2001).

Apesar dos mecanismos de patogênese da hepatite E ainda não estarem totalmente compreendidos, acredita-se que os sinais e sintomas da infecção sejam resultado da resposta imune ao vírus (EMERSON; PURCELL, 2013). A secreção de citocinas inflamatórias durante a infecção por HEV, por exemplo, já foi observada *in vitro* e *in vivo* (DEVHARE et al., 2013; KUMAR et al., 2014; MAJUMDAR et al., 2015). Foi observada uma maior expressão do receptor *toll-like* 3 (TLR3) e maior concentração de IFN γ , TNF- α , IL-10 e TGF- β em células mononucleares de sangue periférico de pacientes com HEV e hepatite viral aguda em relação a pacientes com HEV e insuficiência hepática aguda (MAJUMDAR et al., 2015). Em gestantes infectadas pelo HEV, as concentrações de IFN γ , TNF- α e IL-6 foram maiores em relação a mulheres infectadas não grávidas (KUMAR et al., 2014). Em células A549 infectadas por HEV, observou-se um aumento da expressão das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8, TNF- α e RANTES, além da ativação do IRF3 e da via do NF- κ B (DEVHARE et al., 2013).

Células *natural killer* (NK) e *natural killer T* (NKT), as quais constituem a maior fração de linfócitos no fígado, desempenham um importante papel na patogênese das hepatites virais (RACANELLI; REHERMANN, 2006). Em relação à hepatite E, já foi observado que o número de células NK e NKT circulantes é significativamente menor em pacientes com hepatite E aguda em comparação aos indivíduos não infectados, apesar do maior número de células ativadas no primeiro grupo (SRIVASTAVA et al., 2008).

Ainda em relação à imunidade inata, sabe-se que a resposta mediada por IFN, principalmente IFN tipo I (IFN- α e IFN- β), é uma das principais ferramentas para o combate às infecções virais. Como resultado, muitos vírus apresentam mecanismos pelos quais inibem a via de indução e/ou sinalização do IFN. A relação entre HEV e IFN, no entanto parece não ser tão simples. Em células A549, a proteína VP13 agiu na via de sinalização do IFN, regulando negativamente os genes induzidos por IFN- α (DONG et al., 2012). Em células HEK293T, no entanto, a VP13, principalmente a dos genótipos 1 e 3, levou ao aumento da indução de IFN- β (NAN et al., 2014a). Interessantemente, também em células HEK293T, domínios da ORF1 levaram à inibição da via de indução do IFN- β (NAN et al., 2014b).

Em geral, é possível observar que a interação HEV-hospedeiro ainda não está elucidada, sendo essencial a obtenção de adequados modelos animais, inclusive para

estudos com os diferentes genótipos do vírus, para uma maior compreensão da patogênese das infecções por HEV.

2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O HEV pode ocasionar desde infecções assintomáticas até insuficiência hepática aguda, no entanto a maioria dos indivíduos cursa com a infecção assintomática ou com sintomas não relacionados ao dano hepático (BLASCO-PERRIN et al., 2015). Estima-se que a proporção de infecções assintomáticas e sintomáticas seja de 4:1, tanto em surtos, quanto em infecções esporádicas (KAMAR et al., 2012a). Os fatores que influenciam o curso da infecção pelo HEV ainda não estão completamente compreendidos, mas sabe-se que os genótipos 1 e 2 estão relacionados desde infecção assintomática à hepatite fulminante, enquanto os genótipos 3 e 4 geralmente cursam com uma infecção silenciosa (NAIK et al., 2013; GENG et al., 2014; KAMAR et al., 2017). Além disso, fatores do hospedeiro, como gravidez e doença hepática preexistente, também são apontados como importantes para o curso da infecção (KAMAR et al., 2017). A seguir serão descritas as manifestações clínicas do HEV em populações específicas.

2.5.1 Imunocompetentes

Majoritariamente, indivíduos infectados pelo HEV não apresentam sintomatologia referente à infecção, enquanto 5-30% desenvolvem o quadro de hepatite aguda, apresentando sinais e sintomas não específicos, como mialgia, artralgia, mal-estar, fraqueza, náusea e vômito (DALTON et al., 2008; HARTL; WEHMEYER; PISCHK, 2016). Alguns pacientes também apresentam icterícia, urina de cor escura, níveis elevados de bilirrubina, transaminases, fosfatase alcalina e gama glutamil transferase (DALTON et al., 2008; KAMAR et al., 2017).

Geralmente, pacientes com hepatite aguda retornam às condições normais sem necessidade de tratamento antiviral (KAMAR et al., 2017). Uma pequena parte dos pacientes, 0,5-4%, no entanto, desenvolve a insuficiência hepática aguda, que decorre da lesão grave e abrupta dos hepatócitos e que pode ocasionar a morte do indivíduo infectado (BLASCO-PERRIN et al., 2015; STRAVITZ; LEE, 2019). Caso o paciente que desenvolva a insuficiência hepática aguda seja portador de outra doença crônica do fígado, o risco de morte chega a 67% (KUMAR; SARASWAT, 2013).

Uma outra condição relacionada à infecção pelo HEV é a hepatite crônica, definida como a persistência viral por no mínimo seis meses (DONNELLY et al., 2017). Na literatura, tais casos estão concentrados em grupos específicos, como pessoas com neoplasias hematológicas, infectadas pelo HIV ou que receberam transplante (KAMAR et al., 2012a). Embora um caso de cronificação de HEV em paciente imunocompetente já tenha sido reportado (GREWAL; KAMILI; MOTAMED, 2014), acredita-se que esse indivíduo possa ter um histórico, ainda que desconhecido, de imunossupressão (CHAUHAN; WEBB; FERGUSON, 2019).

2.5.2 Imunocomprometidos

Em pessoas sob terapias imunossupressoras e em pacientes coinfetados pelo HIV, a infecção aguda do HEV geralmente é assintomática ou com sintomas semelhantes aos infectados imunocompetentes (DALTON et al., 2009; OLLIER et al., 2009; TAVITIAN et al., 2010; KAMAR et al., 2011). Nesses grupos, o HEV pode persistir, ocasionando a infecção crônica, com fibrose progressiva do fígado e cirrose (KAMAR et al., 2011). A hepatite E crônica ocorre com mais frequência em indivíduos que receberam transplante de órgão sólido. Nesses, aproximadamente 10% dos pacientes infectados desenvolveram cirrose após alguns anos (KAMAR et al., 2011; RIVEIRO-BARCIELA et al., 2014). O curso crônico está relacionado principalmente ao genótipo 3, mas também pode ocorrer na infecção pelo genótipo 4 (ZHU et al., 2010; NAIK et al., 2013; GENG et al., 2014).

2.5.3 Gestantes

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a hepatite fulminante (falha aguda do fígado) ocorre com mais frequência em mulheres grávidas (OMS, 2019). Gestantes, especialmente no terceiro trimestre de gravidez, possuem um maior risco de desenvolver sinais e sintomas com graves complicações para a mãe e o feto (DONNELLY et al., 2017). Aproximadamente 20-25% das mulheres grávidas podem vir a óbito se tiverem hepatite E no terceiro trimestre de gestação (OMS, 2019).

No início da infecção, os sintomas são semelhantes aos de mulheres não grávidas, porém em aproximadamente 70% dos casos ocorre a insuficiência hepática aguda, sendo o coma hepático a complicação mais comum, com letalidade de 100% (KHUROO; KAMIL, 2003; KASKHELI et al., 2015). A ocorrência de aborto, parto prematuro, baixo peso ao

nascer, natimorto ou morte do recém-nascido é observada em 25-56% dos casos. Por fim, é importante destacar que esses casos de doença grave e óbito por HEV estão frequentemente relacionados à infecção pelos genótipos 1 ou 2 (PÉREZ-GRACIA; SUAY-GARCÍA; MATEOS-LINDEMANN, 2017).

2.5.4 Manifestações extra-hepáticas

Manifestações extra-hepáticas de infecções agudas, crônicas ou prévias por HEV já foram reportadas (KAMAR et al., 2017). Dentre essas, o comprometimento neurológico e renal são os mais relatados na literatura (DALTON et al., 2016; KAMAR et al., 2016).

A síndrome de Guillain-Barré, amiotrofia neurológica, meningoencefalite e mielite são as manifestações neurológicas relacionadas ao HEV mais descritas na literatura (DALTON et al., 2016). A síndrome de Guillain-Barré e a amiotrofia neurológica estão relacionadas à resposta imune após a infecção, enquanto a meningoencefalite pode estar relacionada à neurotoxicidade do HEV (DALTON et al., 2016; KAMAR et al., 2016). Entre as alterações renais relacionadas à infecção por HEV, estão a glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite membranoproliferativa e nefropatia por imunoglobulina A (KAMAR et al., 2016). Embora se saiba que o genótipo 3 do HEV seja o mais relacionado ao dano renal, seus mecanismos de patogenicidade ainda não estão elucidados (KAMAR et al., 2012b).

A pancreatite aguda também já foi descrita como comprometimento extra-hepático relacionado ao HEV do genótipo 1, principalmente em indivíduos do sul da Ásia ou que viajaram para essa região (BHAGAT et al., 2008; BAZERBACHI et al., 2016). Outras alterações extra-hepáticas, como crioglobulinemia, hepatite autoimune, tireoidite e miocardite, também foram relacionadas à infecção pelo HEV (DUMOULIN; LIESE, 2012; TATON et al., 2013; PREMKUMAR et al., 2015; GUINAULT et al., 2016; VAN GERVEN et al., 2016).

2.6 DIAGNÓSTICO

Os casos de hepatite E são clinicamente indistinguíveis dos outros tipos de hepatites virais e o diagnóstico clínico muitas vezes é baseado em contextos epidemiológicos (OMS, 2019). O diagnóstico definitivo da infecção pelo HEV, por sua vez, é baseado em testes laboratoriais, os quais podem ser realizados de forma direta, com detecção do RNA viral ou

antígeno do capsídeo, ou indireta, com a identificação de anticorpos, IgM e IgG, contra o HEV (BAYLIS et al., 2011; KAMAR et al., 2017).

A detecção do RNA viral é considerada padrão ouro para identificar infecção ativa pelo HEV, podendo ser realizada em amostras de fezes, bile, sangue, soro, plasma e biópsia hepática (BAYLIS et al., 2011; KAMAR et al., 2017). No soro, o RNA viral pode ser detectado uma semana antes do início dos sintomas e persistir por até quatro semanas (SARIN; KUMAR, 2006; HUANG et al., 2010). Nas fezes, o RNA viral também pode ser detectado durante o período de incubação, podendo persistir por seis semanas (SARIN; KUMAR, 2006). A detecção do RNA viral é realizada pela técnica de transcrição reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (*Reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) (ABRAVANEL et al., 2013; OMS, 2019). A detecção do antígeno do capsídeo também pode ser realizada em amostras de soro, no mesmo período do RNA viral, através de um ensaio imunoenzimático sanduíche comercial. A especificidade desse teste é de 100% e a sensibilidade fica em torno de 91% (TREMEAUX et al., 2016).

O diagnóstico indireto é realizado através de ensaios imunoenzimáticos. Anticorpos IgM começam a ser detectáveis dias antes do início dos sintomas e pode persistir por até cinco meses após o início da doença, embora em 50% dos pacientes a IgM dure apenas três meses (DROBENIUC et al., 2010). Anticorpos IgG desenvolvem-se em aproximadamente cinco semanas pós-infecção e geralmente persistem por um período de um ano (KAMAR et al., 2012a; CHAUHAN; WEBB; FERGUSON, 2019). A presença de anticorpos IgG é indicativo de infecção prévia, no entanto, devido à ocorrência de reinfecções que resultam em soroconversões repetidas, é difícil precisar a cronicidade da infecção, principalmente em países endêmicos (KAMAR et al., 2012a).

2.7 TRATAMENTO

A hepatite E aguda frequentemente não necessita de tratamento antiviral (KAMAR et al., 2017). No entanto, em pacientes com hepatite E aguda severa, hepatite E crônica, com doenças hepáticas adjacentes ou imunossupressão, o tratamento com ribavirina, um análogo de nucleosídeo, associado ou não ao IFN peguilado, é recomendado (ALRIC et al., 2011; GEROLAMI et al., 2011; SCOBIE; DALTON, 2013). Especificamente em pacientes imunossuprimidos, a Associação Europeia para o Estudo do Fígado (*European Association for the Study of the Liver*) recomenda a redução da imunossupressão como primeira linha de tratamento e posteriormente o uso de ribavirina (EASL, 2018). Um estudo multicêntrico

realizado nos Estados Unidos da América e Europa mostrou que 32,1% dos pacientes imunossuprimidos com hepatite E crônica conseguiram eliminar o HEV após a redução da dose da terapia imunossupressora (KAMAR et al., 2011). É importante destacar que casos de resistência do HEV à ribavirina também já foram reportados (DEBING et al., 2014). Em gestantes, a terapia com ribavirina é contraindicada, sendo o tratamento apenas de suporte (SCOBIE; DALTON, 2013; RAC; SHEFFIELD, 2014).

2.8 PROFILAXIA

Em geral, existem duas formas de prevenir a infecção pelo HEV: medidas sanitárias e vacinação. A primeira pode ser feita por meio de um abastecimento de água potável e de um sistema adequado de descarte de fezes humanas, ambos prevenindo a infecção pelos genótipos 1 e 2 do HEV (OMS, 2019). Evitar o consumo de carne malcozida, especialmente aquelas provenientes de suínos, previne a infecção pelos genótipos 3 e 4 (EMERSON; ARANKALLE; PURCELL, 2005; KAMAR et al., 2017).

Apesar da existência de algumas propostas vacinais, apenas a vacina HEV239, feita com os aminoácidos 368-606 da ORF2 de uma cepa do HEV genótipo 1, está licenciada. A vacina oferece segurança frente aos genótipos 1 e 4 do HEV e em dezembro de 2011 foi aprovada para uso na China (LI et al., 2005; OMS, 2019; YIN; FENG, 2019). Atualmente, a vacina está em fase clínica 1 nos Estados Unidos da América (NCT03827395) e em fase 4 em Bangladesh (NCT02189603) (YIN; FENG, 2019).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos quase 40 anos entre a descoberta do HEV e os dias atuais, não há dúvidas dos avanços em relação ao conhecimento dos vários aspectos da hepatite E. Por outro lado, também não há dúvidas da quantidade de lacunas, tanto de ordem científica quanto governamental, que ainda precisam ser preenchidas para uma melhor compreensão e prevenção das infecções. Atualmente, a falta de adequados modelos celulares e animais para estudos moleculares e de interação vírus-hospedeiro talvez sejam os maiores entraves científicos para o avanço dos estudos sobre HEV. O negligenciamento da importância da hepatite E para a saúde pública, por sua vez, dificulta as estratégias de controle da infecção

e o conhecimento da real situação epidemiológica da doença. Nessa perspectiva, e assim como é comum a todos os ramos da ciência, nós acreditamos que apenas uma aliança entre pesquisa e gestão pública tornará possível uma expansão dos limites do conhecimento com consequente intervenção e melhoria social.

4. AGRADECIMENTOS

Nós agradecemos a Dra. Débora Regina Lopes dos Santos pela cuidadosa leitura e revisão do capítulo.

5. REFERÊNCIAS

ABRAVANEL, F.; CHAPUY-REGAUD, S.; LHOMME, S.; DUBOIS, M.; PERON, J.M.; ALRIC, L.; et al. Performance of two commercial assays for detecting hepatitis E virus RNA in acute or chronic infections. **J Clin Microbiol**, v.51, p.1913-1916, 2013.

ALLWEISS, L.; GASS, S.; GIERSCH, K.; GROTH, A.; KAH, J.; VOLZ, T.; et al. Human liver chimeric mice as a new model of chronic hepatitis E virus infection and preclinical drug evaluation. **J Hepatol**, v. 64, p. 1033-1040, 2016.

ALRIC, L.; BONNET, D.; BEYNES-RAUZY, O.; IZOPET, J.; KAMAR, N. Definitive clearance of a chronic hepatitis E virus infection with ribavirin treatment. **Am J Gastroenterol**, v. 106, p. 1562-1563, 2011.

BALAYAN, M.S.; ANDJAPARIDZE, A.G.; SAVINSKAYA, S.S.; KETILADZE, E.S.; BRAGINSKY, D.M.; SAVINOV, A.P.; et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. **Intervirol**, v. 20, p. 23-31, 1983.

BAYLIS, S.A.; MIZUSAWA, S.; OKADA, Y.; HANSCHMANN, K-MO. **Collaborative study to establish as World Health Organization international standard for hepatitis E virus RNA for nucleic acid amplification technology (NAT)-based assays**. 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/biologicals/expertcommittee/BS2011.2175HEVNAT.pdf>>, acesso em 02/03/2020.

BAZERBACHI, F.; HAFFAR, S.; GARG, S.K.; LAKE, J.R. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. **Gastroenterol Rep**, v. 4, p. 1-15, 2016.

BHAGAT, S.; WADHAWAN, M.; SUD, R.; ARORA, A. Hepatitis viruses causing pancreatitis and hepatitis: a case series and review of literature. **Pancreas**, v. 36, p. 424-427, 2008.

BLASCO-PERRIN, H.; MADDEN, R.G.; STANLEY, A.; CROSSAN, C.; HUNTER, J.G.; VINE, L.; et al. Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 42, p. 574–581, 2015.

BERTO, A.; MARTELLI, F.; GRIERSON, S.; BANKS, M. Hepatitis E virus in pork food chain, United Kingdom, 2009-2010. **Emerg Infect Dis**, v. 18, p. 1358-1360, 2012.

BEZERRA, L.A.; OLIVEIRA-FILHO, E.F.; SILVA JÚNIOR, J.V.J.; MORAIS, V.M.S.; GONÇALES, J.P.; SILVA, D.M.; et al. Risk analysis and seroprevalence of HEV in people living with HIV/AIDS in Brazil. **Acta Trop**, v. 189, p. 65-68, 2019.

BRADLEY, D.W. Enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis. **British Medical Bulletin**, v. 46, p. 442-461, 1990.

CAO, D.; HUANG, Y.W.; MENG, X.J. The nucleotides on the stem- loop RNA structure in the junction region of the hepatitis E virus genome are critical for virus replication. **J Virol**, v. 84, p. 13040-13044, 2010.

CDC. **Hepatitis E Questions and Answers for Health Professionals**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/hepatitis/hev/hevfaq.htm#ref04>>, acesso em 02/03/2020.

CHAUHAN, A.; WEBB, G.; FERGUSON, J. Clinical presentations of Hepatitis E: A clinical review with representative case histories. **Clin Res Hepatol Gastroenterol**, v.43, p.649-657, 2019.

COLSON, P.; BORENTAIN, P.; QUEYRAIUX, B.; KABA, M.; MOAL, V.; GALLIAN, P.; et al. Pig Liver Sausage as a Source of Hepatitis E Virus Transmission to Humans. **J Infect Dis**, v. 202, p. 825-834, 2010.

CRUM-CIANFLONE, N.F.; CURRY, J.; DROBENIUC, J.; WEINTROB, A.; LANDRUM, M.; GANESAN, A.; et al. Hepatitis E virus infection in HIV-infected persons. **Emerg Infect Dis**, v.18, 502-506, 2012.

DAGNEW, M.; BELACHEW, A.; TIRUNEH, M.; MOGES, F. Hepatitis E virus infection among pregnant women in Africa: systematic review and meta-analysis. **BMC Infect Dis**, v.19, p. 519, 2019.

DAKOVIC, R.; BRNIC, L.; PANDAK, D.; MIKULIC, N.; BEGOVAC, R.; VINCE, J. Hepatitis E in patients with hepatic disorders and HIV infected patients in Croatia: Is one diagnostic method enough for hepatitis E diagnosis? **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 33, p.2231-2236, 2014.

DALTON, H.R.; BENDALL, R.; IJAZ, S.; BANKS, M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. **Lancet Infect Dis**, v. 8, p. 698–709, 2008.

DALTON, H.R.; BENDALL, R.; KEANE, F.; TEDDER, R.; IJAZ, S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. **N Engl J Med**, v. 361, 1025-1027, 2009.

DALTON, H.R.; FELLOWS, H.J., GANE, E.J.; WONG, P.; GERRED, S.; SCHROEDER, B.; et al. Hepatitis E in new zealand. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 22, p. 1236-1240, 2007.

DALTON, H.R.; KAMAR, N.; VAN EIJK, J.J.; MCLEAN, B.N.; CINTAS, P.; BENDALL, R.P.; JACOBS, B.C. Hepatitis E virus and neurological injury. **Nat Rev Neurol**, v. 12, p. 77-85, 2016.

DEBING, Y.; GISA, A.; DALLMEIER, K.; PISCHKE, S.; BREMER, B.; MANNS, M.; et al. A mutation in the hepatitis E virus RNA polymerase promotes its replication and associates with ribavirin treatment failure in organ transplant recipients. **Gastroenterology**, v. 147, p. 1008-1011, 2014.

DEBING, Y.; MORADPOUR, D.; NEYTS, J.; GOUTTENOIRE, J. Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. **J Hepatol**, v. 65, p.200-212, 2016.

DEVHARE, P.B.; CHATTERJEE, S.N.; ARANKALLE, V.A.; LOLE, K.S. Analysis of antiviral response in human epithelial cells infected with hepatitis E virus. **PLoS ONE**, v.8, p.e63793, 2013.

DING, Q.; HELLER, B.; CAPUCCINO, J.M.; SONG, B.; NIMGAONKAR, I.; HREBIKOVA, G.; et al. Hepatitis E virus ORF3 is a functional ion channel required for release of infectious particles. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 114, p. 1147-1152, 2017.

DONG, C.; ZAFRULLAH, M.; MIXSON-HAYDEN, T.; DAI, X.; LIANG, J.; MENG, J.; KAMILI, S. Suppression of interferon- α signaling by hepatitis E virus. **Hepatology**, v. 55, p. 1324-1332, 2012.

DONNELLY, M.C.; SCOBIE, L.; CROSSAN, C.L.; DALTON, H.; HAYES, P.C.; SIMPSON, K.J. Review article: hepatitis E-a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 46, p. 126-141, 2017.

DROBENIUC, J.; MENG, J.; REUTER, G.; GREENE-MONTFORT, T.; KHUDYAKOVA, N.; DIMITROVA, Z.; et al. Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against the hepatitis E virus: pangenotypic evaluation of performances. **Clin Infect Dis**, v. 51, p. e24-27, 2010.

DUMOULIN, F.L.; LIESE, H. Acute hepatitis E virus infection and autoimmune thyroiditis: yet another trigger? **BMJ Case Rep**, v.2012, p. 1-2, 2012.

EMERSON, S.U.; ARANKALLE, V.A.; PURCELL, R.H. Thermal stability of hepatitis E virus. **J Infect Dis**, v. 192, p. 930-933, 2005.

EMERSON, S.U.; PURCELL, R.H. **Hepatitis E Virus**. In: Fields Virology. 6^a ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. Easl clinical practice guidelines on hepatitis e virus infection. **J Hepatol**, v. 68, p. 1256-1271, 2018.

FELDT, T.; SARFO, F. S.; ZOUFALY, A.; PHILLIPS, R. O.; BURCHARD, G.; LUNZEN, J. V.; et al. Hepatitis E virus infections in HIV-infected patients in Ghana and Cameroon. **J Clin Virol**, v. 58, p. 18-23, 2013.

FERREIRA, A. C.; GOMES-GOUVEA, M.S.; LISBOA-NETO, G.; MENDES-CORREA, M. C. J.; PICONE, C. M.; SALLES, N. A.; et al. Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil. **Arch Virol**, v. 163, p. 43-49, 2018.

FREITAS, N.R.; SANTANA, E.B.R.; SILVA, A.M.C.; SILVA, S.M.; TELES, S.A.; GARDINALI, N.R.; et al. Hepatitis E virus infection in patients with acute non-A, non-B, non-C hepatitis in Central Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 111, p. 692-696, 2016.

GAUTAM, N.; GANJU, S.; GANJU, S.A.; WALIA, S.; KUMAR, A.K. Foetomaternal outcomes of hepatitis E infection outbreak in North India. **Indian J Med Microbiol**, v. 36, n. 1, p. 121, 2018.

GENG, Y.; ZHANG, H.; HUANG, W.J.; HARRISON, T.; GENG, K.; LI, Z.; WANG, Y. Persistent hepatitis e virus genotype 4 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. **Hepat**, v. 14, p. e15618, 2014.

GEROLAMI, R.; BORENTAIN, P.; RAISSOUNI, F.; MOTTE, A.; SOLAS, C.; COLSON, P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. **J Clin Virol**, v. 52, p.60-62, 2011.

GRAFF, J.; TORIAN, U.; NGUYEN, H.; EMERSON, S.U. A Bicistronic Subgenomic mRNA Encodes both the ORF2 and ORF3 Proteins of Hepatitis E Virus. **J Virol**, v. 80, p. 5919-5926, 2006.

GREWAL P.; KAMILI, S.; MOTAMED, D. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient: a case report. **Hepatology**, v. 59, p. 347-348, 2014.

GUINAULT, D.; RIBES, D.; DELAS, A.; MILONGO, D.; ABRAVANEL, F.; PUISSANT-LUBRANO, B.; et al. Hepatitis E virus-induced cryoglobulinemic glomerulonephritis in a nonimmunocompromised person. **Am J Kidney Dis**, v. 67, p. 660-663, 2016.

HARDTKE, S.; ROCCO, R.; OGATA, J.; BRAGA, S.; BARBOSA, M.; WRANKE, A.; et al. Risk factors and seroprevalence of hepatitis E evaluated in frozen-serum samples (2002-2003) of pregnant women compared with female blood donors in a Southern region of Brazil. **J Med Virol**, v. 90, n. 12, p. 1856-1862, 2018.

HARTL, J.; WEHMEYER, M.H.; PISCHKE, S. Acute hepatitis E: two sides of the same coin. **Viruses**, v.8, p.e299, 2016.

HIMMELSBACH, K.; BENDER, D.; HILDT, E. Life cycle and morphogenesis of the hepatitis E virus. **Emerg Microbes Infect**, v. 7, p. 196, 2018.

HUANG, S.; ZHANG, X.; JIANG, H.; YAN, Q.; AI, X.; WANG, Y.; CAI, J.; et al. Profile of acuteinfectious markers in sporadic hepatitis E. **PloS One**, v. 5, p. e13560, 2010.

ICHIMARU, N.; IMAMURA, R.; KYAKUNO, M.; IDE, K.; SHIBUYA, Y.; OKABE, Y.; et al. A nationwide survey of hepatitis E virus infection and chronic hepatitis in heart and kidney transplant recipients in Japan. **Transplantation**, v. 104, n. 2, p. 437, 2020.

ICTV. **International Committee on Taxonomy of Viruses**. Virus Taxonomy: 2018b Release. 2018. Disponível em: <<https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>> acesso em 02/03/2020>.

KALIA, M.; CHANDRA, V.; RAHMAN, S.A.; SEHGAL, D.; JAMEEL, S. Heparan sulfate proteoglycans are required for cellular binding of the hepatitis E virus ORF2 capsid protein and for viral infection. **J Virol**, v. 83, p. 12714-12724, 2009.

KAMAR, N.; BENDALL, R.; LEGRAND-ABRAVANEL, F.; XIA, N.S.; IJAZ, S.; IZOPET, J.; DALTON, H.R. Hepatitis E. **Lancet**, v. 379, p. 2477-2488, 2012a.

KAMAR, N.; GARROUSTE, C.; HAAGSMA, E.B.; GARRIGUE, V.; PISCHKE, S.; CHAUVET, C.; et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. **Gastroenterology**, v. 140, p. 1481-1489, 2011.

KAMAR, N.; IZOPET, J.; PAVIO, N.; AGGARWAL, R.; LABRIQUE, A.; WEDEMEYER, H.; DALTON, H.R. Hepatitis E virus infection. **Nat Rev Dis Primers**, v. 3, p. 17086, 2017.

KAMAR, N.; MARION, O.; ABRAVANEL, F.; IZOPET, J.; DALTON, H.R. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus. **Liver Int**, v.36, p. 467-472, 2016.

KAMAR, N.; WECLAWIAK, H.; GUILBEAU-FRUGIER, C.; LEGRAND-ABRAVANEL, F.; COINTAULT, O.; RIBES, D.; et al. Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. **Transplantation**, v. 93, p. 617-623, 2012b.

KAPUR, N.; THAKRAL, D.; DURGAPAL, H.; PANDA SK. Hepatitis E virus enters liver cells through receptor-dependent clathrin-mediated endocytosis. **J Viral Hepat**, v. 19, p. 436-448, 2012.

KARNA, R.; HAZAM, R.K.; BORKAKOTI, J.; KUMAR, A.; KAR, P. A 5-year Single-Center Experience of Hepatitis E Virus Infection During Pregnancy. **J Clin Exp Hepatol**, v. 10, p.135-138, 2020.

KASKHELI, M.N.; BALOCH, S.; SHEEBA, A.; BALOCH, S. Acute hepatitis E viral infection in pregnancy and maternal morbidity. **J Coll Physicians Surg Pak**, v. 24, p. 734-737, 2015.

KELLY, A.G.; NETZLER, N.E.; WHITE, P.A. Ancient recombination events and the origins of hepatitis E virus. **BMC Evol Biol**, v. 16, p. 210, 2016.

KHUROO, M.S.; KAMIL, S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. **J Viral Hepat**, v. 10, p. 61-69, 2003.

KOONIN, E.V.; GORBALENYA, A.E.; PURDY, M.A.; ROZANOV, M.N.; REYES, G.R.; BRADLEY, D.W. Computer-assisted assignment of functional domains in the nonstructural polyprotein of hepatitis E virus: delineation of an additional group of positive-strand RNA plant and animal viruses. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 89, p. 8259-8263, 1992.

KUMAR, A.; DEVI, S.G.; KAR, P.; AGARWAL, S.; HUSAIN, S.A.; GUPTA, R.K.; et al. Association of cytokines in hepatitis E with pregnancy outcome. **Cytokine**, v. 65, p. 95-104, 2014.

KUMAR, A.; SARASWAT, V. A. Hepatitis E and acute on chronic liver failure. **J Clin Exp Hepatol**, v. 3, p. 225-230, 2013.

LEE, G.H.; TAN, B.H.; TEO, E.C.; LIM, S.G.; DAN, Y.Y.; WEE, A.; et al. Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. **Gastroenterology**, v. 150, p. 355-357, 2016.

LEE, G. Y.; POOVORAWAN, K.; INTHARASONGKROH, D.; SA-NGUANMOO, P.; VONGPUNSAWAD, S.; CHIRATHAWORN, C.; et al. Hepatitis E virus infection: Epidemiology and treatment implications. **World J Virol** 2015, v. 12, 343-355, 2015.

LI, S,W.; ZHANG, J.; LI, Y.M.; OU, S.H.; HUANG, G.Y.; HE, Z.Q.; et al. A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity on primates. **Vaccine**, v. 23, p. 2893-2901, 2005.

MAJUMDAR, M.; RATHO, R.K.; CHAWLA, Y.; SINGH, M.P. Role of TLR gene expression and cytokine profiling in the immunopathogenesis of viral hepatitis. **E J Clin Virol**, v. 73, p. 8-13, 2015.

MANSUY, J.M.; PERON, J.M.; ABRAVANEL, F.; POIRSON, H.; DUBOIS, M.; MIEDOUGE, M.; VISCHI, F.; et al. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. **J Med Virol**, v.74, p. 419-424, 2004.

MATEOS-LINDEMANN, M.L.; DIEZ-AGUILAR, M.; GALDAMEZ, A.L.; GALAN, J.C.; MORENO, A.; PEREZ-GRACIA, M.T. Patients infected with HIV are at high-risk for hepatitis E virus infection in Spain. **J Med Virol**, v. 86, p. 71-74, 2014.

NAGASHIMA, S.; TAKAHASHI, M.; KOBAYASHI, T.; TANGGIS; NISHIZAWA, T.; NISHIYAMA, T.; PRIMADHARSINI, P.P.; et al. Characterization of the Quasi-Enveloped Hepatitis E Virus Particles Released by the Cellular Exosomal Pathway. **J Virol**, v.91, p.822-817, 2017.

NAIK, A.; GUPTA, N.; GOEL, D.; IPPAGUNTA, S.K.; SHARMA, R.K.; AGGARWAL, R. Lack of evidence of hepatitis E virus infection among renal transplant recipients in a disease-endemic area. **J Viral Hepat**, v.20, p.138-140, 2013.

NAIR, V.P.; ANANG, S.; SUBRAMANI, C.; MADHVI, A.; BAKSHI, K.; SRIVASTAVA, A.; et al. Endoplasmic Reticulum Stress Induced Synthesis of a Novel Viral Factor Mediates Efficient Replication of Genotype-1 Hepatitis E Virus. **PLoS Pathog**, v.12, p.e1005521, 2016.

NAN, Y.; MA, Z.; WANG, R.; YU, Y.; KANNAN, H.; FREDERICKSEN, B.; ZHANG, Y.J. Enhancement of interferon induction by ORF3 product of hepatitis E virus. **J Virol**, v. 88, p.8696-8705, 2014a.

NAN, Y.; YU, Y.; MA, Z.; KHATTAR, S.K.; FREDERICKSEN, B.; ZHANG, Y.J. Hepatitis E virus inhibits type I interferon induction by ORF1 products. **J Virol**, v. 88, p. 11924-11932, 2014b.

NAN, Y.; ZHANG, Y.J. Molecular Biology and Infection of Hepatitis E Virus. **Front Microbiol**, v.7, p.1419, 2016.

OLIVEIRA-FILHO, E. F.; DOS SANTOS, D.R.L; DURÃES-CARVALHO, R.; SILVA, A.; LIMA, G.B.; BATISTA FILHO, A.F.B.; PENA, L.J.; et al. Evolutionary study of potentially zoonotic hepatitis E virus genotype 3 from swine in Northeast Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 114, p. e180585, 2019.

OLIVEIRA, J.M.N.S.; FREITAS, N.R.; TELES, S.A.; BOTTINO, F.O.; LEMOS, A.S.; OLIVEIRA, J.M.; et al. Prevalence of hepatitis E virus RNA and antibodies in a cohort of kidney transplant recipients in Central Brazil. **Int J Infect Dis**, v. 69, p. 41-43, 2018.

OLLIER, L.; TIEULIE, N.; SANDERSON, F.; HEUDIER, P.; GIORDANENGO, V.; FUZIBET, J.G.; NICAND, E. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. **Ann Intern Med**, v. 150, p. 430-431, 2009.

OMS. **Organização Mundial de Saúde**. 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>> acesso em 02/03/2020.

OWADA, Y.; OSHIRO, Y.; INAGAKI, Y.; HARADA, H.; FUJIYAMA, N.; KAWAGISHI, N.; et al. First report and molecular characterization of hepatitis E virus infection in renal transplant recipients in Brazil. **J Med Virol**, v. 85, n. 4, p. 615-619, 2013.

PANG, L.; ALENCAR, F.E.; CERUTTI, C. J.R.; MILHOUS, W.K.; ANDRADE, A.L.; OLIVEIRA, R.; et al. Hepatitis E infection in the Brazilian Amazon. **Am J Trop Med Hyg**, v. 52, p. 347-348, 1995.

PARANÁ, R.; COTRIM, H. P.; CORTEY-BOENNEC, M.L.; TREPO, C.; LYRA, L. Prevalence of Hepatitis E Virus IgG Antibodies in Patients from a Referral Unit of Liver Diseases in Salvador, Bahia, Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 57, p. 60-61, 1997.

PARVEZ, M.K. The intergenic-junction variant (genotype 2 isolate) of hepatitis E virus restores the CREX 'stem-loop' structural integrity, essential for viral life cycle. **Gene**, v. 559, p. 149-154, 2015.

PASSOS, A.M.; HERINGER, T.P.; MEDINA-PESTANA, J.O.; FERRAZ, M.L.; GRANATO, C.F. First report and molecular characterization of hepatitis E virus infection in renal transplant recipients in Brazil. **J Med Virol**, v. 85, n. 4, p. 615-619, 2013.

PASSOS-CASTILHO, A. M.; REINALDO, M. R.; DE SENA, A.; GRANATO, C. F.H.. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Sao Paulo, Southeastern Brazil: analysis of a group of blood donors representative of the general population. **Braz j infect dis**, v. 21, p.535-539, 2017.

PASSOS-CASTILHO, A. M.; SENNA, A., DOMINGUES, A. L. C.; LOPES-NETO, E. P.; MEDEIROS, T. B.; GRANATO, C. F. H; FERRAZ, L. M. Hepatitis E virus seroprevalence amongs chistosomiasis patients in Northeastern Brazil. **Braz j infect dis**, v. 20, p. 262-266, 2016.

PÉREZ-GRACIA, M.T.; SUAY-GARCÍA, B.; MATEOS-LINDEMANN, M.L. Hepatitis E and pregnancy: current state. **Rev Med Virol**, v. 27, p. e1929, 2017.

PISCHKE, S. HO, H.; URBANEK, F.; MEYER-OLSEN, D.; SUNEETHA, P.V.; MANNS M.P.; STOLL, M.; WEDEMEYER, H. Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. **J Viral Hepat**, v. 17, p. 598-599, 2010.

POLITOU, M.; BOTI, S.; ANDROUTSAKOS, T.; VALSAMI, S.; PITTARAS,T.; KAPSIMALI, V., Seroprevalence of hepatitis E in HIV infected patients in Greece, **J. Med. Virol**, v. 87, p. 1517-1520, 2015.

PREMKUMAR, M.; RANGEGOWDA, D.; VASHISHTHA, C.; BHATIA, V.; KHUMUCKHAM, J.S.; KUMAR, B. Acute viral hepatitis e is associated with the development of myocarditis. **Case Reports Hepatol**, v. 2015, p. 458056, 2015.

PRIMADHARSINI, P.P.; NAGASHIMA, S.; OKAMOTO, H. Genetic Variability and Evolution of Hepatitis E Virus. **Viruses**, v. 11, p. E456, 2019.

RAC, M.W.; SHEFFIELD, J.S. Prevention and Management of Viral Hepatitis in pregnancy. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 41, p. 573-592, 2014.

RACANELLI, V.; REHERMANN, B. The liver as an immunological organ. **Hepatology**, v.43, p. S54-S62, 2006.

RENOU, C.; LAFEUILLADE, A.; CADRANEL, J.F.; PAVIO, N.; PARIENTE, A.; ALLÈGRE, T.; POGGI, C.; et al. Hepatitis E virus in HIV-infected patients. **AIDS**, v. 24, p. 1493-1499, 2010.

REYES, G.R.; PURDY, M.A.; KIM, J.P.; LUK, K.C.; YOUNG, L.M.; FRY, K.E.; BRADLEY, D.W. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. **Science**, v. 247, p. 1335-1339, 1990.

RIVEIRO-BARCIELA, M.; BUTI, M.; HOMS, M.; CAMPOS-VARELA, I.; CANTARELL, C.; CRESPO, M.; et al. Cirrhosis, liver transplantation and hiv infection are risk factors associated with hepatitis e virus infection. **PLoS ONE**, v. 9, p. e103028, 2014.

RIVERA-SERRANO, E.E.; GONZÁLEZ-LÓPEZ, O.; DAS, A.; LEMON, S.M. Cellular entry and uncoating of naked and quasi-enveloped human hepatoviruses. **Elife**, v.25, p.e43983, 2019.

RIVERO-JUAREZ, A.; LOPEZ-LOPEZ, P.; FRIAS, M.; RIVERO, A. Hepatitis E Infection in HIV-Infected Patients. **Front Microbiol**, v.10, p.e1425, 2019.

SAID, B.; IJAZ, S.; CHAND, M.A.; KAFATOS, G.; TEDDER, R.; MORGAN, D. Hepatitis E virus in England and Wales: indigenous infection is associated with the consumption of processed pork products. **Epidemiol Infect**, v. 142, p. 1467-1475, 2014.

SANTOS, D. L.; FILHO, E. F. O.; PINTO, M. A. HEPATITE E NO BRASIL E NO MUNDO: REVISÃO DE LITERATURA. **Vet Zootec**, v. 20, p. 9-26, 2013.

SANTOS, D.R.L.; LEWIS-XIMENEZ, L.L.; DA SILVA, M.F.; DE SOUSA, P.S.; GASPAR, A.M.; PINTO, M.A. First report of a human autochthonous hepatitis E virus infection in Brazil. **J Clin Virol**, v. 47, p. 276-279, 2010.

SARIN, S.K.; KUMAR, M. Hepatitis E. **Hepatology: a textbook of liver disease**. 5^a ed. Saunders Elsevier, 2006.

SCOBIE, L.; DALTON, H.R. Hepatitis E: Source and route of infection, clinical manifestations and new developments. **J Viral Hepat**, v. 20, p. 1-11, 2013.

SIDDIQUI, A.R.; JOOMA, R.A.; SMEGO, R.A.; JR. Nosocomial outbreak of hepatitis E infection in Pakistan with possible parenteral transmission. **Clin Infect Dis**, v. 40, p. 908-909, 2005.

SILVA, C. M.; OLIVEIRA, J. M.; MENDONZA-SASSIA, R. A.; FIGUEIREDO, A. S.; MOTA, L. D.; NARDEC, M. M.; et al. Detection and characterization of hepatitis E virus genotype 3 in HIV-infected patients and blood donors from southern Brazil. **Int J Infect Dis**, v. 86, p.114-121, 2019.

SOUTO, F.J.; FONTES, C.J.; PARANA, R.; LYRA, L.G. Short report: further evidence for hepatitis E in the Brazilian Amazon. **Am J Trop Med Hyg**, v. 57, p. 149-150, 1997.

SRIVASTAVA, R.; AGGARWAL, R.; BHAGAT, M.R.; CHOWDHURY, A.; NAIK, S. Alterations in natural killer cells and natural killer T cells during acute viral hepatitis. **E J Viral Hepat**, v. 15, p. 910-916, 2008.

STOSZEK, S.K.; ABDEL-HAMID, M.; SALEH, D.A.; EL KAFRAWY, S.; NAROOZ, S.; HAWASH, Y.; et al. High prevalence of hepatitis E antibodies in pregnant Egyptian women. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v.100, p.95-101, 2006.

STRAVITZ, R.T.; LEE, W.M. Acute liver failure. **Lancet**, v. 394, p. 869-881, 2019.

SUE, P.K.; PISANIC, N.; HEANEY, C.D.; FORMAN, M.; VALSAMAKIS, A.; JACKSON, A.M.; et al. Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients at a North American Transplant Center. **Open Forum Infect Dis**, v.3, p. OFW006, 2016.

TAKAHASHI, M.; TANAKA, T.; TAKAHASHI, H.; HOSHINO, Y.; NAGASHIMA, S.; JIRINTAI; et al. Hepatitis E Virus (HEV) strains in serum samples can replicate efficiently in cultured cells despite the coexistence of HEV antibodies: characterization of HEV virions in blood circulation. **J Clin Microbiol**, v. 48, p. 1112-1125, 2010.

TAKAHASHI, M.; YAMADA, K.; HOSHINO, Y.; TAKAHASHI, H.; ICHIYAMA, K.; TANAKA, T.; OKAMOTO, H. Monoclonal antibodies raised against the ORF3 protein of hepatitis E virus (HEV) can capture HEV particles in culture supernatant and serum but not those in feces. **Arch Virol**, v. 153, p. 1703-1713, 2008.

TATON, B.; MOREAU, K.; LEPREUX, S.; BACHELET, T.; TRIMOULET, P.; DE LEDINGHEN, V.; et al. Hepatitis E virus infection as a new probable cause of de novo membranous nephropathy after kidney transplantation. **Transpl Infect Dis**, v. 15, p.211-215, 2013.

TAVITIAN, S.; PÉRON, J.M.; HUYNH, A.; MANSUY, J.M.; YSEBAERT, L.; HUGUET F.; et al. Hepatitis E virus excretion can be prolonged in patients with hematological malignancies. **J Clin Virol**, v. 49, p. 141-144, 2010.

TRÉMEAUX, P.; LHOMME, S.; CHAPUY-REGAUD, S.; PERON, J.M.; ALRIC, L.; KAMAR, N.; et al. Performance of an antigen assay for diagnosing acute hepatitis E virus genotype 3 infection. **J Clin Virol**, v. 79, p. 1-5, 2016.

TRINTA, K.S.; LIBERTO, M.I.M.; PAULA, V.S.; YOSHIDA, C.F.T.; GASPAR, A.M.C. Hepatitis E virus infection in selected Brazilian populations. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 1, p. 25-29, 2001.

TULEN, A.D.; VENNEMA, H.; VAN PELT, W.; FRANZ, E.; HOFHUIS, A. A case-control study into risk factors for acute hepatitis E in the Netherlands, 2015-2017. **J Infect**, v. 78, p. 373-381, 2019.

VAN GERVEN, N.M.; VAN DER EIJK, A.A.; PAS, S.D.; ZAAIJER, H.L.; DE BOER, Y.S.; WITTE, B.I.; et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in autoimmune hepatitis patients in the Netherlands. **J Gastrointestin Liver Dis**, v. 25, p. 9-13, 2016.

VISWANATHAN, R. Infectious hepatitis in Delhi (1955-1956): A critical study; epidemiology. **Ind J Med Res**, v. 45, p. 1-30, 1957.

WICHMANN, O.; SCHIMANSKI, S.; KOCH, J.; KOHLER, M.; ROTHE, C.; PLENTZ, A.; et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. **J Infect Dis**, v. 198, p. 1732-1741, 2008.

WILLIAMS, T.P.; KASORNDORKBUA, C.; HALBUR, P.G.; HAQSHENAS, G.; GUENETTE, D.K.; TOTH, T.E.; MENG, X.J. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. **J Clin Microbiol.**, v. 39, p. 3040-3046, 2001.

WONG, D.C.; PURCELL, R.H.; SREENIVASAN, M.A.; PRASAD, S.R.; PAVRI, K.M. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for non-A, non-B virus etiology. **Lancet.**, v. 2, p. 876-879, 1980.

YIN, X.; AMBARDEKAR, C.; LU, Y.; FENG, Z. Distinct Entry Mechanisms for Nonenveloped and Quasi-Enveloped Hepatitis E Viruses. **J virol**, v.90, p. 4232-4242, 2016.

YIN, X.; FENG, Z. Hepatitis E Virus Entry. **Viruses**, v. 11, p.883, 2019.

YIN, X.; LI, X.; FENG, Z. Role of Envelopment in the HEV Life Cycle. **Viruses**, v.8, p.e229, 2016.

HEPATITE C CRÔNICA: TRATAMENTO E PERSPECTIVAS

**Miguel Yasuo Tomita Nicacio¹, Alberto Pereira Firmino Filho¹, Everton Felipe do Vale Araújo¹, João Vitor Coelho Pacheco¹, Melquior Brunno Mateus de Matos¹,
Maria Cirley Lobato de Oliveira^{1,2}**

1. Universidade Federal do Acre (UFAC); Rio Branco, Acre, Brasil;

2. Universidade Federal do Acre/ Hospital das Clínicas do Acre; Rio Branco, Acre, Brasil.

RESUMO

Introdução: De acordo com a Organização Mundial da Saúde há cerca de 170 milhões de indivíduos no mundo cronicamente infectados pelo Vírus da Hepatite C (VHC), susceptíveis à evolução natural da infecção. Para a interrupção da evolução vários medicamentos foram desenvolvidos para o tratamento destes pacientes. Logo, este estudo tem como objetivo buscar na literatura, na forma de revisão bibliográfica, sobre o tratamento da Hepatite C. **Revisão de Literatura:** Tendo em vista a interrupção da evolução natural da infecção, várias medicações foram desenvolvidas, sendo os primeiros tratamentos constituídos a base do uso do interferon, que além de baixas taxas de Resposta Viroológica Sustentada (RVS), apresentava longos períodos de tratamento e muitos efeitos colaterais. As taxas de RVS mostraram-se ainda menores em pacientes do genótipo 1, sendo então desenvolvidos os inibidores de protease de primeira geração para o tratamento destes pacientes, os quais passaram a apresentar melhores taxas de resposta em relação aos tratamentos prévios. Com a introdução dos Antivirais de Ação Direta (DAAS) foi possível uma melhora significativa no tratamento do VHC, com melhores taxas de RVS, superiores a 90%, com períodos mais curtos de tratamento, possibilitando uma maior adesão, bem como qualidade de vida ao paciente. **Considerações finais:** Muitos esforços têm sido realizados para a eliminação do VHC, dentre eles estão o desenvolvimento de novas drogas, principalmente, para os pacientes resistentes aos tratamentos prévios; desenvolvimento de vacinas e tratamentos profiláticos, além de um maior esforço para o diagnóstico e tratamento precoce dos pacientes infectados.

Palavras chave: Hepatite C, Tratamento, Resposta virológica sustentada e DAAS.

ABSTRACT

Introduction: According to the World Health Organization, there are approximately 170 million individuals in the world chronically infected with the Hepatitis C Virus (HCV), susceptible to the natural evolution of the infection. For the interruption of the evolution several medication were developed for the treatment of these patients. Therefore, this study aims to collect in the literature, in the form of a bibliographic review, on the treatment of Hepatitis C. **Literature Review:** In order to interrupt the natural evolution of the infection, several

medications were developed, the first treatments being constituted basis of the use of interferon, which in addition to low rates of Sustained Virological Response (SVR), had long periods of treatment and many side effects. SVR rates had been shown to be even lower in patients of genotype 1, and first-generation protease inhibitors were then developed for the treatment of these patients, which started to show better response rates compared to previous treatments. With the introduction of Direct Action Antivirals (DAAS), a significant improvement in the treatment of HCV was possible, with better SVR rates, greater than 90%, with shorter treatment periods, enabling greater adherence, as well as quality of life to the patient. Final considerations: Many efforts have been made to eliminate HCV, among which are the development of new drugs, especially for patients resistant to previous treatments; development of vaccines and prophylactic treatments, in addition to greater efforts for the early diagnosis and treatment of infected patients.

Key words: Hepatitis C, Treatment and Sustained Virological Response

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que aproximadamente 3% da população mundial esteja cronicamente infectada pelo vírus da hepatite C – VHC – o que representa cerca de 170 milhões de indivíduos com infecção crônica e sob risco de desenvolver as complicações da doença (WHO, 2003). Ainda segundo a OMS, o Brasil é considerado um país de endemicidade intermediária para o VHC, com prevalência da infecção prévia situada entre 2,5% e 10% (WHO, 2014). Em 2010, foram notificados 10.321 casos de hepatite C no Brasil, cuja maioria concentra-se nas Regiões Sudeste (63,2%) e Sul (24,8%) (BRASIL, 2012).

Dados do Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais apresentam que os casos confirmados de VHC, entre 1999 a 2009, registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), perfazem um total de 60.908 casos; em relação ao gênero, apresentou razão de sexos (M:F) de 2:1 em 1999, evoluindo para 1,4:1 em 2010. Segundo a distribuição por faixa etária, em 2010 observou-se a maior taxa de detecção por 100.000 habitantes na faixa etária de 55 a 59 anos (15,8%), seguida pelas de 50 a 54 anos (15,3%), de 45 a 49 anos (13,9%), com um total de 7.749 casos entre pessoas com mais de 40 anos, o que representa 75,1% dos casos para esse ano (BRASIL, 2012).

O presente artigo tem como objetivo buscar na literatura, na forma de revisão bibliográfica, referências em diretrizes e publicações sobre Hepatite C, enfatizando as características clínicas epidemiológicas e os tratamentos do vírus e coletando informações pertinentes ao manejo que se faz necessário ao relacionar o tratamento da patologia com base na resposta apresentada em outros estudos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 AGENTE ETIOLÓGICO

O VHC é um RNA da Família Flaviviridae. O seu processo de replicação ocorre no citoplasma do hepatócito e não é diretamente citopático. Sua taxa de replicação pode ser bastante elevada, variando entre 10^{10} a 10^{12} vírions por dia, com meia-vida viral estimada de 2 a 3 horas (BUKH et al., 2010). É classificado em seis principais genótipos (designados de 1 a 6), diversos subtipos e cerca de 100 diferentes cepas, com base na heterogeneidade da sequência genômica (GSCHC, 1999). Os genótipos 1, 2 e 3 têm distribuição mundial: entre eles, os genótipos 1a e 1b são os mais comuns, representando 60% das infecções no mundo (CAMPIOTTO et al., 2005). No Brasil, estudos, realizado sobre a distribuição dos genótipos, mostraram que aproximadamente 65% dos portadores crônicos do VHC eram do genótipo 1 (SEEFF, 2005).

2.2 TRANSMISSÃO

A transmissão do VHC ocorre pelo contato com sangue infectado em virtude de exposição percutânea, transfusão de sangue e/ou hemoderivados (16%) e transplantes de doadores infectados. Atualmente, destacam-se como importantes formas de transmissão, o compartilhamento de equipamentos para uso de drogas (18%), confecção de tatuagem, além de objetos de uso pessoal. É transmitido de forma menos eficiente por exposição de mucosas ou contato com fluidos corporais. A transmissão vertical ocorre em cerca de 5% dos bebês nascidos de mães com carga viral elevada, contudo há um elevado percentual cujo modo de transmissão é desconhecido (43%) (VHPB, 2005).

2.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Na maioria dos portadores, a infecção aguda é assintomática e com sintomas inespecíficos e autolimitados, dificultando o diagnóstico na fase inicial. As primeiras duas décadas após a transmissão caracterizam-se por evolução insidiosa, com ausência de sinais ou sintomas, ou presença de sintomas inespecíficos (SEEFF, 2005). Após a fase aguda, ocorre a cronificação da infecção, por isto é considerada uma das causas mais

frequentes de doença crônica do fígado, sendo responsável por 70% das hepatites crônicas, 40% dos casos de cirrose e 60% dos hepatocarcinoma (ALTER, 2007). Além de ser a primeira causa de transplante hepático no mundo (JUNIOR et al., 2001).

A evolução fatal geralmente decorre de complicações da hepatopatia crônica, tais como insuficiência hepática, complicações referentes ao desenvolvimento de hipertensão portal - varizes esofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite - além de encefalopatia hepática, trombocitopenia e desenvolvimento de Carcinoma Hepatocelular (CHC) (SERFATY et al., 2002). A presença de crioglobulinemia associada ao VHC é detectada em 30 a 50% dos pacientes.

Outras manifestações extrahepáticas menos frequentes são glomerulonefrite membranoproliferativa, porfiria cutânea tardia, tireoidite autoimune, linfoma de células B, certos tipos de úlceras de córnea, fibrose pulmonar idiopática, poliarterite nodosa e anemia aplástica (LUNEL; CACOU, 1999).

2.4 DIGNÓSTICO E MONITORAMENTO

São utilizados testes de detecção anti-HCV, o qual é considerado o principal marcador, indicados como testes de triagem na suspeita de infecção para diagnóstico sorológico inicial (BRASIL, 2011) (CDC, 2001). O resultado reagente desse marcador deverá ser confirmado por testes moleculares para detecção de ácidos nucleicos do HCV (DESMET et al., 1994).

São testes de amplificação de ácido nucleico, denominados HCV-RNA, que permitem detectar o RNA viral de todos os genótipos e subtipos (NAINAN et al., 2006). O que define caso de hepatite crônica C é o Anti-HCV reagente por mais de seis meses e confirmação diagnóstica com HCV-RNA detectável (GERMER et al., 1999).

O estadiamento da fibrose hepática é de suma importância para o acompanhamento de pacientes com hepatopatia crônicas, principalmente por ser um dos critérios a ser avaliado para a indicação de tratamento. O grau de fibrose pode ser mensurado por diferentes métodos, dentre os quais destaca-se a biópsia hepática que é um procedimento invasivo que avalia os aspectos histológicos básicos das hepatites crônicas: atividade periportal, lobular e fibrose (SCHEUER, 1991).

Dos testes não invasivos de avaliação da fibrose, a elastografia hepática transitória (Fibroscan®[FS]) adquiriu especial importância na prática clínica (SEREJO, 2014). A elastografia transitória hepática avalia o endurecimento ou rigidez hepática, avaliando o

grau da fibrose hepática. É uma técnica indolor, fácil execução, não invasiva, que usa um sistema de ultrassons, utilizada para quantificar a fibrose hepática, delineado para medir a rigidez hepática (SANTOS, 2007).

APRI e FIB4, são alternativas para determinação de fibrose avançada, que utiliza de cálculos matemáticos, cujas variáveis são os resultados apresentados em exames laboratoriais, fato que contribui para o diagnóstico em países de grandes disparidades no acesso ao serviço de saúde (ALBERTI, 2005).

2.5 TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

O tratamento para portadores de hepatite C crônica tem um importante papel para evitar as complicações da doença crônica, como cirrose, câncer e a necessidade de transplante. Para isto, diversas classes de medicamentos foram desenvolvidas com o objetivo de alcançar uma Resposta Viroológica Sustentada (RVS), definida como carga viral (PCR-RNA) indetectável após 6 meses do término do tratamento.

Até o ano de 2012, no Brasil, o esquema recomendado para tratamento dos pacientes era a associação de Interferon (IFN) e Ribavirina (RBV) (SEEFF, 2005). Um dos primeiros medicamentos desenvolvidos, para o tratamento do VHC, foi o interferon, sendo inicialmente utilizado em monoterapia na década de 90. Os interferon são glicoproteínas existente em nosso organismo, responsável por auxiliar no sistema imunitário, através de uma ação imunomoduladora, antiploriferativa de moléculas complexas, e até mesmo com ação antiviral.

Os primeiros ensaios clínicos com a utilização de interferon foi em meados da década de 70, apresentando baixas respostas ao tratamento. Com a melhoria nas técnicas de recombinação genética, foi possível a produção do interferon α -2B humano recombinante. O mecanismo de ação antiviral ainda não é um consenso, contudo, acredita-se que o interferon interfira nos receptores de superfície, dificultando o processo de penetração na célula hospedeira, além de possuir uma ação na síntese proteica viral (TEIXEIRA, 2005).

Posteriormente, foi possível a modificação da composição molecular, através de uma reação de peguilação, foi possível obter uma molécula com maior meia-vida e menor toxicidade, de metabolização primariamente hepática, com redução da influência renal sobre o processo de depuração. Com a introdução do interferon peguilaado houve um ajuste da

posologia, garantindo uma administração semanal, possibilitando uma maior concentração da medicação no tratamento (TEIXEIRA, 2005).

Os primeiros estudos clínicos com o uso em monoterapia do interferon para o tratamento de hepatite C, foram conduzidos por períodos de 6 meses, apresentando baixos níveis de RVS, em torno de 10% dos pacientes tratados. (MC HUTCHINSON et al., 1998). Na tentativa de alcançar melhores resultados, o tratamento foi estendido para um período de 12 meses, alcançando valores em torno de 20% (POYNARD et al., 1998). Com o desenvolvimento das medicações, a ribavirina foi acrescentada ao esquema terapêutico, tendo em vista o mecanismo de inibir a ação viral, através da interferência no processo de replicação, com inibição da polimerase viral (MANNNS et al., 2001).

O esquema combinado de interferon com ribavirina obteve melhores taxas de RVS, alcançando valores entre 40-50% dos pacientes tratados. Durante os estudos foi possível identificar alguns fatores relacionados a uma melhor resposta, como o interferon utilizado, grau de fibrose hepático, entretanto um dos fatores mais importantes foi o genótipo do VHC. Logo o tratamento foi adequado ao genótipo, sendo indicado o tratamento por um período de 24 meses em pacientes com genótipos 2 e 3 e os pacientes do genótipo 1, que apresentavam menores taxas de RVS, o tratamento foi prolongado por um período de 48 meses (FRIED et al., 2002).

Além das baixas respostas as terapêuticas, o esquema utilizado tinha como fator limitador a via de administração do interferon, de modo semanal, associado a uma grande quantidade de efeitos colaterais a medicação, que variam de sintomas mais leves como astenia, cefaleia, artralgia até sintomas mais significativos como anemia, plaquetopenia, distúrbios psiquiátricos e exantema intenso, fatores estes, que somados dificultavam a adesão ao tratamento (GARCIA et al., 2012).

No ano de 2012, o Ministério da Saúde tornou público um guia com indicações para o uso de Inibidores de Protease de primeira geração (IP) em pacientes portadores de HCV genótipo 1, em consonância com outras sociedades europeias e americanas, contribuindo para uma melhora significativa nas taxas de RVS (BRASIL, 2015).

Dentre os estudos realizados com boceprevir, o estudo RESPOND-2, trouxe importantes resultados ao demonstrar a eficácia superior no tratamento de pacientes com genótipo 1, principalmente, nos pacientes com falha ao esquema de interferon e ribavirina. A RVS em torno dos 60% com a utilização do boceprevir, enquanto os esquemas com interferon taxas de RVS de 22% (BANCON et al., 2011). Outro importante fator associado foi a alta potência inicial na inibição da replicação viral (ZEUZEM et al., 2005). O esquema

contendo telaprevir apresentou taxas mais elevadas de RVS, alcançando valores de 80% em pacientes previamente tratados em comparação com 24% de RVS nos pacientes no grupo placebo (ZEUZEM et al., 2011).

Estudo conduzido por Nicacio et al. (2019), com um total de 68 pacientes que concluíram o tratamento com inibidores de protease, foi possível identificar a taxa de RVS de 75%, tendo uma maior resposta com o uso de telaprevir no esquema utilizado, apesar de não ter sido comprovado a superioridade estatística em relação ao boceprevir. Dentre as condições clínicas aventadas como fatores preditores de resposta, pode-se citar os valores de enzimas hepáticas, e os valores de carga viral durante o tratamento. Foi possível verificar a presença de efeitos colaterais na maioria dos pacientes, sendo os principais sintomas: astenia, dor abdominal, mialgia e prurido. Apesar de melhores resultados, os inibidores de protease apresentavam ainda baixas taxas de RVS, tratamento prolongado e com muitos efeitos colaterais, fatores que somados contribuíam para uma baixa eficácia do esquema empregado (LOBATO et al., 2018; NICACIO et al., 2019).

Tendo em vista as limitações apresentadas ao tratamento com os IP, houve o desenvolvimento dos Antivirais de Ação Direta (DAAS), os quais atuam diretamente na replicação viral, inibindo a atuação de diferentes enzimas utilizadas na replicação. A incorporação dos DAAS ao tratamento contra o VHC teve um grande impacto na conduta aos portadores da doença, tendo em vista os benefícios alcançados, a saber, melhores taxas de resposta virológica, efeitos colaterais mais brandos, diminuição da duração do tratamento, esquemas livres de interferon. Além disso, os DAAS possibilitaram uma nova oportunidade de tratamento aos pacientes recidivantes ou não respondedores aos tratamentos previamente instituídos (BRASIL, 2015).

O esquema utilizado variou de acordo com o genótipo do paciente, assim como, a presença de cirrose hepática, coinfeções e os tratamentos prévios realizados. Além disso, o período de tratamento foi modificado, sendo reduzido a um período de 3 meses ou 6 meses em pacientes com coinfeções ou tratamentos prévios (BRASIL, 2015).

O sofosbovir demonstrou uma elevada eficácia associado a efeitos colaterais brandos, sendo a droga comum a maioria dos esquemas terapêuticos, independente, do genótipo. Atuando na inibição da replicação do material genético do VHC, o sofosbovir mostrou boa eficácia no tratamento dos pacientes coinfectados com o vírus HIV, assim como em pacientes portadores de hepatocarcinoma celular em estágios iniciais. (DIETERICH et al., 2014).

O daclastavir, assim como sofosbovir, atua na inibição da replicação do RNA viral, além de inibir o processo de liberação dos vírions. O uso do daclastavir obteve melhores resultados quando em associado a outras medicações, como sofosbovir, interferon e ribavirina (BARAKAT et al., 2014). Outra importante medicação utilizada é o simeprevir, cujo mecanismo de ação consiste na inibição da atuação da protease viral, possui uma maior importância no tratamento de pacientes com reserva hepática deficiente, em pacientes com cirrose descompensada (FRIED et al., 2013; JACOBSON et al., 2014).

Os esquemas de tratamentos composto pelos DAAS possibilitaram um aumento significativo na taxa de RVS, com taxas superiores a 90%. As taxas de RVS variaram de 80% a 100%, dependendo das características dos pacientes incluídos nos estudos, sendo os piores resultados em pacientes com coinfeções, como HIV, cirróticos e tratamentos prévios, e os melhores resultados encontrados em pacientes virgens de tratamento, com doença hepática em estágios iniciais (BRASIL, 2015).

Um estudo conduzido por Lobato et al. (2019), em um estudo multicêntrico, realizado no Brasil, com um total de 3939 pacientes submetidos a tratamento com DAAS, foi verificado uma taxa de RVS global de 96%, sendo os piores resultados encontrados em pacientes cirróticos descompensando e no genótipo 2 e 3, estando os piores resultados nestes genótipos devido a um esquema terapêutico de menor eficácia. O estudo mostrou-se eficaz e seguro, com a baixa frequência de efeitos adversos durante o tratamento, presente em 4,9% dos pacientes estudados, dos quais os mais importantes foram óbito (0,3%), anemia (3,2%) e descompensação hepática (0,8%) (LOBATO et al., 2019).

Outra importante atualização foi a inclusão de tratamento dos pacientes com diagnóstico da infecção na fase aguda, com a utilização de interferon como opção terapêutica. O tratamento foi indicado a pacientes assintomáticos e aos pacientes sintomáticos sem o clareamento viral espontâneo. A resposta apresentada a terapêutica variou de taxas de 80 a 98%, sendo os melhores resultados em pacientes com o início precoce do tratamento (BRASIL, 2015).

No ano de 2015, no Brasil, foi instituído o início do tratamento com os DAAS, sendo as primeiras medicações utilizadas nos esquemas o sofosbovir, daclatasvir e simeprevir. O tratamento foi indicado para os pacientes com grau de fibrose hepática avançada, com comprometimento da função hepática ou em pacientes com presença de outras condições clínicas associadas (BRASIL, 2015). No ano de 2018 houve uma atualização no protocolo de tratamento do VHC, sendo uma das principais modificações a extensão do tratamento a todos os pacientes com diagnóstico confirmado do VHC (BRASIL, 2018).

Dentre as demais atualizações, pode-se citar, o tempo de tratamento reduzido, em determinados casos, a um período de 8 semanas. Ademais, foi incorporado ao arsenal terapêutico novas drogas, a saber, Elbasvir, Ledipasvir, Glecaprevir/pibrentasvir, velpatasvir, e todos os esquemas em adultos tornaram-se “interferon-free”, permanecendo seu uso apenas em pacientes pediátricos. As novas medicações foram incluídas com intuito de melhorar as taxas de resposta virológica alcançadas, reduzir o tempo de tratamento assim como os efeitos colaterais (BRASIL, 2018).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O VHC constitui-se como um importante problema de saúde pública no mundo, tendo em vista a quantidade de pacientes infectados, susceptíveis a evolução e complicações relacionados a infecção. Muitos esforços têm sido realizados para a eliminação do VHC, como o desenvolvimento de novas drogas, principalmente, para os pacientes não respondedores aos tratamentos prévios; desenvolvimento de vacinas e tratamentos profiláticos, além de um maior esforço para o diagnóstico e tratamento precoce dos pacientes infectados.

Dentre as novas perspectivas no combate ao vírus, novas medicações vêm sendo produzidas e estudadas com ação direta sobre o vírus ou contra os mecanismos de replicação viral, podendo-se citar a classe dos “host targeting antivirals”, inibindo o acesso do vírus às proteínas do hospedeiro. Outros estudos estão sendo realizados para o desenvolvimento de tratamentos profiláticos ou vacinas a partir de proteínas recombinantes do vírus (ZAJAÇ et al., 2019).

No Brasil, tendo vista o grande número de pacientes infectados, há uma adesão ao plano de eliminação do VHC até o ano de 2030, com a expectativa de redução de 90% dos casos de hepatite C crônica e redução em 65% das mortes relacionadas as hepatites virais, através de um maior diagnóstico dos pacientes, principalmente, nos pacientes assintomáticos, assim como o tratamento precoce destes pacientes. De acordo com o Ministério da Saúde, houve uma queda no registro de casos de 28,397 casos no ano de 2016 para 24,460 casos em 2017, e dentre os esforços realizados foram o aumento do número de tratamentos ofertados com a expansão dos critérios de inclusão para todos os

pacientes infectados, e um maior investimento em medidas para o diagnóstico precoce dos pacientes (BRASIL, 2017).

4. AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a todo o suporte logístico e financeiro da Universidade Federal do Acre, assim como a equipe do Serviço de Assistência Especializado do Acre.

5. REFERÊNCIAS

- ALBERTI, A.; et al. Review article: chronic hepatitis C – natural history and cofactors. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.22, Suppl.2, p.74-78, 2005.
- ALTER, MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v.13, p. 2436, 2007.
- BACON, BR.; GORDON, SC.; LAWITZ, E.; et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection (HCV RESPOND2 Investigators). **New England Journal of Medicine**, v. 364, p. 1207-1217, 2011.
- BARAKAT, KH.; ANWAR-MOHAMED, A.; TUSZYNSKI, JA.; ROBINS, MJ.; TYRRELL, DL.; HOUGHTON, M. A Refined Model of the HCV NS5A protein bound to daclatasvir explains drug-resistant mutations and activity against divergent genotypes. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 55, n.2, p. 362-73, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico hepatites virais**. Brasília. DF: v.3, n. 1, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano para eliminar hepatite C até 2030**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e coinfeções**. Brasília, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C**. Brasília, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C.** Brasília, 2015.

BUKH, J.; MILLER, R.H.; PURCELL, R.H. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. **Seminars in Liver Disease**, v. 15, n. 1, p. 41-63, 1995.

CAMPIOTTO, S.; PINHO, JRR.; CARRILHO, FJ.; DA SILVA, LC.; et al. Geografic distribution of hepatitis C vírus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical Biological Research**, v. 38, p. 41-49, 2005.

CDC. **Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients.** 2005. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5005a1.htm>>, acesso em 21/03/2020.

DESMET, VJ.; GERBER, M.; HOOFNAGLE, JH.; MANNS, M.; SCHEUER, PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. **Hepatology**, v.19, p.1513-1520, 1994.

DIETERICH, D.; BACON, B.; FLAMM, S.; et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network - Academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. **5th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases Boston**, 2014

FRIED, MW.; BUTI, M.; DORE, GJ.; FLISIAK, R.; et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-Naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. **Hepatology**, v. 58, p.1918-29, 2013.

FRIED, MW.; SHIFFMANML.; REDDY, KR.; et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 347, p. 975-82, 2002.

GARCIA, TJ.; LARA, PHS.; MORIMOTO, TP.; HIGASIARAGUTI, M.; PEREJÃO, AM.; AYUB, MA. Efeitos colaterais do tratamento da hepatite C no polo aplicador do ABC. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n.5, v. 543-549, 2012.

GERMER, JJ.; PAUL, NRYS.; JILL, N.; THORVILSON.; DAVID, H.; PERSING. Determination of hepatitis C virus genotype by direct sequence analysis of products generated with the Amplicor HCV test. **Jornal of Clinical Microbiology**, v. 37, p. 2625-2630, 1999.

GSCHC. Report of a WHO Consultation organized in Collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium, Antwerp, Belgium. **Journal of Viral Hepatology**, v.6, p. 35-47, 1999.

JACOBSON, IM.; DORE, GJ.; FOSTER, GR.; et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v.384, p.403-13, 2014.

JUNIOR, OC.; SANKARANKUTTY, AK.; DE OLIVEIRA, GR.; et al. Liver Transplantation: Indication and Survival. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.17, n.Suppl. 3, p. 2002-2083, 2001.

LUNEL, F.; CACOUB, P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. **Jornal of Hepatology**, v.31, n.Suppl. 1, p. 210-216, 1999.

LOBATO, CMO.; BALASSIANO, N.; HYPPOLITO, EB.; et al. Effectiveness of first-wave protease inhibitors in hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter study in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.51, n.1, p.14-20, 2018.

LOBATO, CMO.; LIANA CODES L.; SILVAC, GF. Direct antiviral therapy for treatment of hepatitis C: A real-world study from Brazil. **Annals of Hepatology**, v.18, n.6, p.849-854, 2019.

MANNS, MP.; MC HUTCHISON, JG.; GORDON, SC.; et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C - a randomized trial. **Lancet**, v. 358 p. 958-965, 2001.

MC HUTCHINSON, JG.; GORDON, SC.; SCHIFF, ER.; et al. Interferon alpha2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. **New England Journal of Medicine**, v. 339, p.1458-92, 1998.

NAINAN O V.; ALTER, MJ.; KRUSZON-MORAN, D.; GAO, FX.; XIA, G.; MCQUILLAN, G.; MARGOLIS, HS. Hepatitis C virus genotypes and viral concentrations in participants of a general population survey in the United States. **Gastroenterology**, v. 131, p. 478-484, 2006.

NICACIO, MYT.; FILHO, APF.; ARAÚJO, EFV.; MATOS, MBM.; MILHOMEM, TM.; LOBATO, CMO.; Fatores preditivos de resposta ao tratamento com inibidores de protease em um centro na Amazônia ocidental. Revista Amazônia: **Science & Health**, v. 7, p. 82 – 92, 2019.

POYNARD, T.; MARCELLIN, P.; LEE, SS.; et al. Randomised controlled trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. **International Hepatitis Interventional Therapy Group**, v. 352, p. 1426-32, 1998.

SANTOS, RM. A palpação hepática quantificada. **Jornal Português de Gastreenterologia**, v.14, n.1, p. 6-7, 2007.

SCHEUER, PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. **Jornal of Hepatology**, v. 13, p. 372-374, 1991.

SEEFF, LB. Natural history of chronic hepatitis C. **Hepatology**, v.36, n.5, p. 35-46, 2002.

SEREJO, F. Acuidade da elastografia hepática transitória (Fibroscan©) para avaliação da fibrose hepática. Fatores de erro. **Jornal Português de Gastreenterologia**, v. 21, n.3, p.91-93, 2014.

SERFATY, L.; AUMAÎTRE, H.; CHAZOUILLÈRES, O.; BONNAND, AM.; ROSMORDUC, O.; POUPON, RE.; POUPON, R. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. **Hepatology**, v. 27, n. 5, p. 1435-40, 1998.

TEIXEIRA, R. Aspectos clínicos e terapêuticos da hepatite c crônica. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.15, n.3, p.170-176, 2005.

VHPB. **Public health challenges for controlling HCV infection**. Geneva, 2005. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130012/WHO_HSE_PED_HIP_GHP_2012.1_eng.pdf;jsessionid=B5C520F68E5C4E48E1694A6F74FEC19?sequence=1>, acesso em 21/03/2020.

ZAJĄC, M.; MUSZALSKA, I.; SOBCZAK, A.; DADEJ, A.; TOMCZAK, S.; JELIŃSKA, A. Hepatitis C – New drugs and treatment prospects. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.165, p.225-249, 2019.

ZEUZEM, S.; ANDREONE, P.; POL, S.; et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. **New England Journal of Medicine**, v.364, n.25, p.2417–2428, 2011.

ZEUZEM, SC.; SARRARIN, R.; ROUZIER, A.; et al. Anti-viral activity of SCH 503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in HCV-1 patients refractory to pegylated interferon (PEG IFN-alfa). **Hepatology**, v.42, p.233, 2005.

WHO. **Hepatitis C – 2002**. Geneva, 2003. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>>, acesso em 20/03/2020.

WHO. **Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection**. Disponível em: <<https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>>, acesso em 20/03/2020.

ESTUDO FITOQUÍMICO, ENSAIO MICROBIOLÓGICO E TOXICOLÓGICO FRENTE À *Artemia salina* (LINNAEUS, 1758) DO EXTRATO ETANÓLICO DO CAULE DE *Symphonia globulifera* L.F.

Letícia Assis Vieira de Azevedo Caputo¹, Patrick de Castro Cantuária², Sheylla Susan Moreira da Silva de Almeida³

1. Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Graduação em Farmácia, Vitória, Espírito Santo, Brasil.
2. Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá, Laboratório de Taxonomia Vegetal, Macapá, Amapá, Brasil.
3. Universidade Federal do Amapá, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Laboratório de Farmacognosia e Fitoquímica, Macapá, Amapá, Brasil.

RESUMO

A pesquisa descreve os resultados do estudo fitoquímico preliminar, citotoxicidade em *Artemia salina* (Linnaeus, 1758) e testa a atividade antimicrobiana por meio da utilização de cepas de bactéria gram-positiva *Staphylococcus aureus* ATCC25923 e gram-negativas *Klebsiella pneumoniae* ATCC13883 e *Escherichia coli* ATCC25922 do extrato bruto etanólico do caule de *Symphonia globulifera* L.f.. Para realização dos estudos, a prospecção fitoquímica foi realizada pelos métodos de coloração e precipitação. O teste de citotoxicidade em *A. salina* foi realizado a partir de uma por contato do extrato com os metanúplios e posteriormente, determinada Concentração Letal Média. A análise fitoquímica preliminar foi feita para 16 classes de metabólitos secundários, onde, evidenciou a presença de açúcares redutores, fenóis e taninos, alcaloides, depsídeos e depsidonas e resina. O extrato bruto etanólico do caule de *S. globulifera* determinou a CL₅₀=0µg/mL, o que é um indicativo de que os compostos presentes no extrato, provavelmente, não estão em concentração suficiente para causar toxicidade, para a *A. salina*. No teste microbiano foi observado que o extrato bruto etanólico do caule de *S. globulifera* não apresentou efeitos inibitórios sobre o crescimento bacteriano nas concentrações testadas quando comparado com o controle.

Palavras-chave: Anani, Atividade antimicrobiana, Clusiaceae, Metabólitos secundários e Toxicidade.

ABSTRACT

The research describes the results of the preliminary phytochemical study, cytotoxicity in *Artemia salina* (Linnaeus, 1758) and tests antimicrobial activity by using strains of gram-

positive bacteria *Staphylococcus aureus* ATCC25923 and gram-negative *Klebsiella pneumoniae* ATCC13883 and *Escherichia coli* ATCC25922 of the ethanol crude extract *Symphonia globulifera* L.f. To carry out the studies, the phytochemical prospecting was carried out by the methods of staining and precipitation. The cytotoxicity test in *A. salina* was performed from one by contact of the extract with the animals and later, determined Average Lethal Concentration. The preliminary phytochemical analysis was carried out for 16 classes of secondary metabolites, where, it evidenced the presence of reducing sugars, phenols and tannins, alkaloids, depsides and depsidones and resin. The crude ethanolic extract of the stem of *S. globulifera* determined the $LC_{50} = 0\mu\text{g/mL}$, which is an indication that the compounds present in the extract are probably not in sufficient concentration to cause toxicity to *A. salina*. In the microbial test it was observed that the crude ethanolic extract of the stem of *S. globulifera* did not show inhibitory effects on the bacterial growth in the tested concentrations when compared with the control.

Keywords: Anani, Antimicrobial activity, Clusiaceae, Secondary metabolites and Toxicity.

1. INTRODUÇÃO

Desde épocas ancestrais da humanidade, as plantas medicinais são bastante utilizadas pelo homem. Deste modo, atualmente é possível tratar várias enfermidades por meio deste recurso natural (FIRMO et al., 2011).

Para a Mata Atlântica, a situação é ainda mais crítica e Scarano et al. (1997) fazem menção da importância de pesquisas serem melhor direcionadas às florestas inundáveis na Mata Atlântica, já que restam aproximadamente menos de 2% da área atlântica original desta fitofisionomia. Entretanto, poucos estudos enfocaram espécies de florestas periodicamente alagadas (MARQUES; JOLY, 2000; SOUZA et al., 2007).

Estudos detalhados a respeito da dinâmica de população de espécies tropicais são comuns (NASCIMENTO; PROCTOR, 1997; CORRÊA; BERG, 2002). Entretanto, poucos estudos enfocaram espécies de florestas periodicamente alagadas (MARQUES; JOLY, 2000; SOUZA et al., 2007).

Nas plantas, o sistema de reprodução afeta fortemente a estrutura ecológica de populações (HOSSAERT-MCKEY et al., 1996).

O emprego da tecnologia farmacêutica proporcionou a difusão dos medicamentos industrializados como recurso terapêutico predominante, mas de alto custo para o doente dentro das condições socioeconômicas vigentes, principalmente, nos países em desenvolvimento, obrigavam a procura, pelas classes mais humildes, de alternativas terapêuticas mais baratas e relativamente seguras, como, por exemplo, as ervas medicinais (OLIVEIRA et al., 2005). Dessa maneira o estudo de plantas medicinais é de extrema

importância, pois contribuem para a investigação farmacológica e desenvolvimento de medicamentos, não só quando os seus componentes são utilizados diretamente como agentes terapêuticos, mas também como matéria-prima para a síntese ou modelos de compostos farmacológicos.

Entre as espécies arbóreas tropicais adaptadas às áreas periodicamente inundadas, destaca-se a *Symphonia globulifera* L.f. (LINNAEUS-FILIUS, 1782), uma Clusiaceae Clusiaceae Lindl., (LINDLEY, 1836) conhecida por guanandi ou anani. Essa espécie possui distribuição natural através de três continentes, atingindo latitudes que vão desde 20° N (sul do México) a 20° S (Brasil-São Paulo), espalhando-se pelo oeste africano e indiano (GILL et al., 1998).

As observações populares sobre o uso e a eficácia de plantas medicinais contribuem de forma relevante para a divulgação das virtudes terapêuticas dos vegetais, prescritos com frequência, pelos efeitos medicinais que produzem, apesar de não terem seus constituintes químicos conhecidos. No entanto, usuários de plantas medicinais de todo o mundo mantêm em voga a prática do consumo de fitoterápicos, tornando válidas as informações terapêuticas que foram sendo acumuladas durante séculos (MACIEL et al., 2002).

Por outro lado, o hábito de consumir plantas nativas sem nenhuma comprovação de suas propriedades farmacológicas pode levar a sérios problemas de saúde. Muitas vezes essas plantas são, inclusive, empregadas para fins medicinais diferentes daqueles utilizados pelos silvícolas (VEIGA JUNIOR et al., 2005).

S. globulifera é encontrada em áreas úmidas ou inundáveis (SCARANO, 2012). No Brasil, está distribuída pelas matas de várzea úmida na região amazônica e em terrenos alagadiços da mata pluvial atlântica (pântanos), em geral formando densamentos quase puros. Essa espécie domina o dossel e apresenta propagação por sementes e por via vegetativa por meio de brotamentos das raízes (SCARANO et al., 1997; SCARANO, 2006). Suas flores e frutos são considerados um importante recurso alimentar para a fauna (BITTRICH; AMARAL, 1996; ALDRICH; HAMRICK, 1998; GILL et al., 1998).

A decocção da casca é utilizada para o tratamento de leishmaniose cutânea, devendo, para isso, ser esfregada na pele o pó da casca é utilizado como cicatrizante (LOPES et al., 2001). Suas flores e frutos são considerados um importante recurso alimentar para a fauna (BITTRICH; AMARAL, 1996; ALDRICH; HAMRICK, 1998; GILL et al., 1998)

A presente pesquisa descreve os resultados do estudo fitoquímico preliminar, citotoxicidade em *A. salina*, testa a atividade antimicrobiana através da utilização de cepas

de bactérias gram-positiva-*Staphylococcus aureus* ATCC25923 e das gram-negativas: *Klebsiella pneumoniae* ATCC13883 e *Escherichia coli* ATCC25922, para que esse estudo possa alcançar um excelente resultado de suas atividades farmacológicas, e com segurança expor a sociedade a real finalidade da espécie, uma vez que o uso destes gêneros na medicina popular é frequente, são necessários estudos aprofundados sobre as atividades farmacológicas de diversas espécies vegetais.

2. MATERIAIS E MÉTODO

2.1 MATERIAL VEGETAL

As cascas do caule de *S. globulifera* (anani) foram coletadas com a ajuda do guarda florestal Nerivan Silva na APA da Fazendinha (Área de Proteção Ambiental) em Macapá-AP, localizada 15 km ao sul do centro de Macapá, na divisa com Santana, às margens do Igarapé da Fortaleza e do rio Amazonas, em julho de 2011.

2.1.1 Preparo, secagem do material vegetal e obtenção do extrato bruto etanólico

O material vegetal (casca) foi seco em estufa com desumidificador à aproximadamente 45 °C por quatro dias e moído em moinho de facas. Após secagem e moagem foi obtido o pó da casca de *S. globulifera* (259,75g), todo o pó foi reservado para os estudos farmacognósticos e o foi submetido à percolação contínua com etanol, seguida de filtração e concentração em evaporador rotativo, para obtenção do extrato bruto etanólico. Após essa concentração obteve-se 5,92g de extrato bruto etanólico.

2.2. ANÁLISE FITOQUÍMICA PRELIMINAR

Essas análises visaram o conhecimento de possíveis grupos químicos presentes no extrato bruto etanólico. Por meio de reações químicas pesquisou-se a presença de Alcalóides, Antraquinonas, Azulenos, Carotenóides, Derivados de Cumarina, Depsídeos e Depsidonas, Flavonóides, Ácidos Orgânicos, Fenóis e Taninos, Polissarídeos, Proteínas e

Aminoácidos, Purinas, Resinas, Saponinas, Esteróides e Triterpenóides e Açúcares Redutores segundo metodologia descrita por Matos *apud* Gonçalves (2011).

2.3. TOXICIDADE EM *A. salina*

Foram utilizadas no bioensaio as larvas de *A. salina* Leach, crustáceo da classe Anostraca, (BrineShrimp Test), na forma de metanúplio, para a determinação da Concentração Letal Média (CL50) como parâmetro de avaliação da atividade biológica (LOPES et al., 2002). Os cistos de *A. salina* foram provenientes do Laboratório da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA – AP), sendo armazenados sob resfriamento a 5 °C até a execução do experimento.

O bioensaio com *A. salina* (BrineShrimp Test) foi realizado de acordo com a metodologia de McLaughlin (1998). É um método experimental alternativo, simples e barato, para a determinação da atividade biológica de compostos ou extratos naturais, toxinas e contaminantes do meio ambiente (LOPES et al., 2002). Cerca de vinte e cinco miligramas de cistos de *A. salina* foram incubados em um recipiente que possui dois compartimentos e uma parede vazada no centro, contendo água do mar artificial à temperatura de 20 a 30 °C. Ocorrendo incidência de luz de uma lâmpada de 40 watt, apenas em um dos compartimentos para onde migrarão os metanúplios, obtidos com a eclosão dos cistos, após 24 horas de incubação (MEYER et al., 1982; MCLAUGHLIN; ROGERS, 1998). Os ensaios foram realizados em triplicata, buscando-se a determinação da relação dose-resposta. Houve um grupo controle, apenas com a solução marinha artificial, e os grupos teste, água do mar artificial com o extrato bruto nas concentrações de 1000, 750, 500, 300, 100, 30, 10, 3 e 1 µg/mL. Em cada tubo foram colocadas dez larvas de *A. salina*, incluindo o controle, sendo completado até o volume final de 1mL com solução marinha artificial. Após a incubação por 24 horas, foram contabilizados os números de mortos e vivos e calculada a concentração letal média (CL50), determinada pelo método estatístico de Probits (MCLAUGHLIN; ROGERS, 1998; PARRA et al., 2001).

2.4. ANÁLISE ANTIMICROBIANA

Para a realização do teste microbiológico, foi utilizado o método de difusão em disco segundo o método de Kirby-Bauer modificado, foram utilizadas as concentrações de 25µg/mL, 50µg/mL e 100µg/mL do extrato bruto etanólico de *S. globulifera* para as

seguintes bactérias: *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883), *Escherichia coli* (ATCC25922) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923). O extrato foi diluído em metanol nas concentrações de 25, 50 e 100 mg/mL, logo depois o mesmo foi impregnado em discos de papel filtro estéreis. Após a evaporação do metanol os discos de papel filtro foram colocados em placas de petri contendo as bactérias, utilizaram-se antibióticos padrão para fazer o controle. As placas foram mantidas em estufa bacteriológica a 37 °C, por 24 horas, passado esse tempo foram feitas a medição do halo de inibição de crescimento bacteriano e assim determinou-se se houve ou não uma possível atividade antimicrobiana.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A padronização farmacognóstica da utilização da espécie *S. globulifera*, iniciou pelo *screening* fitoquímico, onde objetivou comparar a atividade biológica de cada metabólito com resultado presente na espécie, na Tabela 1 encontram-se os resultados da análise fitoquímica.

Tabela 1. Resultados do estudo fitoquímico do extrato etanólico do caule de *S. globulifera* L. f.

Metabólitos	Resultados
Alcalóides	+
Antraquinonas	0
Azulenos	0
Carotenóides	0
Derivados de Cumarina	0
Depsídeos e Depsidonas	+
Flavonóides	-
Ácidos Orgânicos	-
Fenóis e Taninos	+
Polissarídeos	-
Proteínas e Aminoácidos	0
Purinas	0
Resinas	+
Saponinas	-
Esteróides e Triterpenóides	-
Açúcares Redutores	+

Parâmetros: não realizado (0), presente (+) e ausente (-);

Os taninos são polifenóis que formam compostos estáveis com proteínas. Pela classificação química, são divididos em taninos hidrolisáveis (taninos elágicos e taninos gálicos), taninos condensados (proantocianidinas) e pseudotaninos. Possuem atividades bastante exploradas em fitocosméticos, tais como adstringentes, hemostáticos, protetores e reepitelizantes, antissépticos e antioxidantes (SOUZA, 2011).

De acordo com as atividades farmacológicas as aplicações de drogas com taninos estão relacionadas, principalmente, com suas propriedades adstringentes. Por via interna exercem efeito antidiarreico e antisséptico; por via externa impermeabilizam as camadas mais expostas da pele e mucosas, protegendo assim as camadas subjacentes (BRUNETON, 1991). Em processos de cura de feridas, queimaduras e inflamações, os taninos auxiliam formando uma camada protetora (complexo tanino-proteína e/ou polissacarídeo) sobre tecidos epiteliais lesionados, podendo, logo abaixo dessa camada, o processo curativo ocorrer naturalmente (MELLO, 2001). Os fenóis envolvem uma gama de substâncias, possuindo atividades antimicrobiana, antitumoral e antiviral, (SANTOS et al., 2010). Compostos desta classe possuem reconhecida atividade antioxidante, resultado de um conjunto de propriedades inerentes à sua estrutura química, além de atividades anti-inflamatórias, antivirais, antitumorais, hormonais, antiespasmódicas e antimicrobianas, entre outras (SIMÕES et al., 2003). Os compostos fenólicos são considerados antioxidantes, pois promovem a remoção ou inativação dos radicais livres formados durante a iniciação ou propagação da reação, através da doação de átomos de hidrogênio a estas moléculas, interrompendo a reação em cadeia.

Os depsídeos e depsidonas são reconhecidos por apresentarem propriedades antioxidantes, antivirais e antitumorais.

Os alcaloides são bases orgânicas nitrogenadas, mas sua estrutura molecular costuma ser bastante diversificada e, por isso, sua classificação é complexa. De todos os grupos de princípios ativos, os alcaloides são os que possuem a maior atividade biológica. Recebem esse nome por apresentarem pH alcalino em solução (ALVES; SILVA, 2002). São empregados por apresentarem atividades antitumorais, diuréticos e antivirais.

As resinas não apresentam um grupo quimicamente definido, sendo um complexo de substâncias heterogêneas, em parte dissolvidas em óleos essenciais. A base das resinas é caracterizada pelas substâncias resinosas, que são compostos com 25 ou mais átomos de carbono e seus derivados aldeídos e cetonas, formando uma mistura que pode ter 30 ou mais componentes diferentes (SOUZA, 2011). São utilizados como purgante e emplastro para rasgadura (HENRIQUES et al., 2010).

O teste de citotoxicidade de em *A. salina* foi realizado em triplicata e os resultados expressos como CL50, calculados por regressão linear. O resultado obtido não apresentou toxicidade nas concentrações testadas.

O poder curativo das plantas através da experiência popular, hoje, gradualmente comprovadas pela experimentação científica têm levado profissionais de saúde a recomendar o uso de vegetais como recurso terapêutico, mas aplicando-se os conhecimentos e cuidados adequados, já que existem plantas, tidas como medicinais, que são tóxicas e podem promover efeitos colaterais imprevisíveis. Sendo assim, que a realização desse teste é de grande relevância, pois ele determina o grau de toxicidade de uma espécie vegetal.

No teste microbiano, foi observado que o extrato bruto etanólico do caule de *S. globulifera* não apresentou efeitos inibitórios sobre o crescimento bacteriano nas concentrações testadas, quando comparadas com o controle, visto que trata-se de teste antimicrobiano preliminar com utilização de extrato bruto (Tabela 2).

Tabela 2. Resultado microbiológico do extrato etanólico do caule de *Symphonia globulifera*

Concentrações (EBE)	Zonas inibitórias / microrganismo		
	Kp	Ec	As
25mg/mL	0	0	0
50mg/mL	0	0	0
100mg/mL	0	0	0

Kp - *Klebsiella pneumoniae*; Ec - *Escherichia coli*; Sa - *Staphylococcus aureus*

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As atividades biológicas dos metabólitos secundários detectados nesta pesquisa estão de acordo com as atividades biológicas alegadas pela população, para esta espécie medicinal, sendo que há necessidade de isolamento de seus constituintes para que se possa sugerir qual substância seja o princípio ativo responsável pela atividade biológica.

5. REFERÊNCIAS

ALDRICH, P. R.; HAMRICK, J. L. Reproductive dominance of pasture trees in a fragmented tropical forest mosaic. **Science**, v. 281, p. 103-105, 1998.

- ALVES, D.L.; SILVA, C.R. **Fitohormônios: abordagem natural da terapia hormonal**. São Paulo: Atheneu, 2003.
- BITTRICH, V.; AMARAL, M. C. E. Pollination biology of *Symphonia globulifera*. **Plant Systematics and Evolution**, v. 200, p. 101-110, 1996.
- BRUNETON, J. **Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia**, Ed. Acribia, SA: Espanha, 1991.
- CORRÊA, B.S.; VAN DEN BERG, E. Estudo da dinâmica da população de *Xylopia brasiliensis* Sprengel em relação a parâmetros populacionais e da comunidade em uma Floresta de Galeria em Itutinga - MG. **Cerne**, v. 8, n. 1, p. 1-12, 2002.
- FIRMO, W. C. A. et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. **Cadernos de Pesquisa**, v. 18, n. Especial, p. 90-95, 2011.
- GILL, G. E.; FOWLER, R. T.; MORI, S. A. Pollination biology of *Symphonia globulifera* (Clusiaceae) in central French Guiana. **Biotropica**, v. 30, p. 139-144, 1998.
- GONÇALVES, D. M. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana in vitro do extrato de *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 2, p. 197-202, 2011
- HENRIQUES, A. T.; LIMBERGER, R. P.; KERBER, V. A.; MORENO, P. R. H. **Alcalóides: generalidades e aspectos básicos**. In: SIMÕES, C. M. O; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (eds.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 6ª. Ed. Editora Universidade/UFRGS, Porto Alegre, 2010.
- HOSSAERT-MCKEY, M.; VALERO, M.; MAGDA, D.; JARRY, M.; CUGUEN, J. E.; VERNET, P. The evolving genetic history of a population of *Lathyrus sylvestris*: evidence from temporal and genetic structure. **Evolution**, v. 50, p. 1808-1821, 1996.
- LINDLEY, J. Clusiaceae Lindl. *Natural System of Botany: or, a Systematic View of the Organisation, Natural Affinities, and Geographical Distribution, of the Whole Vegetable Kingdom; Together with the Uses of the Most Important Species in Medicine, the Arts, and Rural and Domestic Economy*. **London**, ed. 2, 1836.
- LINNAEUS-FILIUS, C. **Supplementum Plantarum Systematis Vegetabilium Editionis Decimae Tertiae, Generum Plantarum Editiones Sextae, et Specierum Plantarum Editionis Secundae**. Editum a Carolo a Linné. *Brunsvigae*. 1782
- LOPEZ, A.; et al. Antiviral and antimicrobial activities of Colombian medicinal plants. **J Ethnopharmacol**, v.77, p.189-196, 2001.
- LOPES, W.B. et al. Desenvolvimento de um método alternativo ao uso de animais de laboratório para avaliação da toxicidade de extratos vegetais. **Revista Eletrônica Horizonte Científico**, v.1, p.1-11, 2002.
- MACIEL, M. A. M. Plantas Mediciniais: A Necessidade De Estudos Multidisciplinares. **Química Nova**, v.25, n.3, p.429-438, 2002.
- MARQUES, M. C. M.; JOLY, C. A. Estrutura e dinâmica de uma população de *Calophyllum brasiliense* Camb. em floresta higrófila do sudeste do Brasil. **Revista Brasileira de Botânica**, v.23, p.107-112, 2000.

- MCLAUGHLIN J. L. The use of biological assays to evaluate botanicals. **Drug Information Journal**, v. 32, p. 513-524, 1998.
- MELLO, J. P. C.; SANTOS, S. C. **Em Farmacognosia: da planta ao medicamento**; SIMÕES, C. M. O.; et al. orgs.; Ed. UFSC: Porto Alegre; 3ª ed., 2001.
- MEYER, B. N. et al. Brine Shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Medicinal**, v. 45, p. 31-34, 1982.
- NASCIMENTO, M. T.; PROCTOR, J. Population dynamics of five tree species in a monodominant *Peltogyne* forest and two other forest types on Maracá Island, Roraima, Brazil. **Forest Ecology and Management**, v. 94, p. 115-128, 1997.
- OLIVEIRA, R. B. Avaliação das Atividades Anti-Inflamatória e Analgésica de Extrato de *Synadenium umbellatum*. **Rev Eletron de Farmácia Suplem**, v.2, p.137-139, 2005.
- PARRA, A. L. et al. Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the stimulate of medium lethal dose (LD₅₀ value) in mice, to determine oral acute toxicity of plants extracts. **Phytomedicin**, v.8, p.395-400, 2001.
- SANTOS, S. C.; MELLO, J. C. P. Taninos. In: SIMÕES, C. M. O.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2. ed. Florianópolis: Ed. da UFSC; Porto Alegre: Ed. da UFRGS.
- SCARANO, F. R.; RIBEIRO, K. T.; MORAES, L. F. D.; LIMA, H. C. Plant establishment on flooded and unflooded patches of a freshwater swamp forest in southeastern Brazil. **Journal of Tropical Ecology**, v.14, p.793-803, 1997.
- SCARANO, F. R. Plant community structure and function in a swamp forest within the Atlantic rain forest complex: a synthesis. **Rodriguesia**, v. 57, p. 491-502, 2006.
- SCARANO F. R. Structure, function and floristic relationships of plant communities in stressful habitats marginal to the Brazilian Atlantic. **Annals of Botany**, v. 90, p. 517-524, 2012.
- SOUZA, G. H. B.; MELLO, J. C. P; LOPES, N. P. **Farmacognosia: Coletânea Científica**. Ouro Preto. Editora UFOP, 2011.
- SOUZA, A. M.; CARVALHO, D.; VIEIRA, F. A.; NASCIMENTO, L. H.; LIMA, D. C. Estrutura genética e espacial de populações naturais de *Callophyllum brasiliense* Camb. em Mata Atlântica de galeria. **Revista Cerne**, v.13, n.3, p.239-247, 2007.
- SIMÕES, C.M.O; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO J.C.P de; MENTZ, L.A; PETROVICK, P.R. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5 ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS / Editora UFSC, 2003.
- VEIGA JUNIOR, V. F.; et al. Plantas medicinais: cura segura. **Química Nova**, v. 28, p. 519-528, 2005.

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 e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciência, Inovação e Tecnologia para a Amazônia. É coordenadora do Laboratório de Microbiologia da UFAC, onde desenvolve pesquisas principalmente do potencial biotecnológico de microrganismos da Amazônia.

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). É coordenador do Laboratório de Medicina Tropical (LabMedt) da UFAC, onde desenvolve pesquisas principalmente na área de Relação Parasito-Hospedeiro.

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.

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

Anani: 331, 333 e 334.

Anosmia: 20, 175, 176 e 186.

Antifúngicos: 81, 82, 83, 89, 91, 108, 125 e 129.

Atividade antimicrobiana: 331, 333 e 336.

C

Candida: 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 91, 92, 93, 105, 106, 109, 110 e 115.

Candidíase: 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 93, 135 e 136.

Capacidade antioxidante total: 243 e 251.

Centro de terapia intensiva: 105, 107, 108

Chikungunya: 25, 198, 199, 207, 209, 210 e 214.

Clusiaceae: 331, 332 e 333.

Coronavírus: 12, 13, 14, 15, 17, 18, 175, 176, 177, 179, 180, 181, 182 e 192.

COVID-19: 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 175, 176, 177, 180, 183, 184, 185, 186, 188, 189, 190, 191 e 192.

Criptococose: 99, 100, 102, 103, 123, 129 e 137.

D

DAAS: 318, 319, 324 e 325.

Dengue virus: 198.

Disgeusia: 20 e 175.

E

Efeitos Colaterais: 124, 125, 130, 264, 266, 267, 269, 270, 271, 273, 274, 318, 323, 324, 326 e 338.

Enterococcus: 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 109, 110, 111, 114 e 117.

Estresse oxidativo: 243, 244, 245, 246, 248, 251 e 252.

Eucariotos: 33, 34, 36 e 37.

H

Hanseníase: 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75 e 76.

Hantavírus: 137, 154, 155, 156, 158, 159, 161, 166, 167, 168 e 170.

Hepatite C: 247, 318, 319, 322, 323 e 326.

Hepatite E: 292, 293, 294, 297, 299, 300, 301, 303, 304, 305 e 306.

Herpes-zoster: 145 e 146.

HEV: 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305 e 306.

Histoplasma: 135, 137, 142, 143, 256, 257, 258, 259, 261 e 262.

Histoplasmose: 135, 136, 137, 138, 142, 143, 256, 257, 258, 259, 260, 261 e 262.

HIV: 18, 25, 82, 102, 124, 128, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 145, 146, 148, 151, 192, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 264, 265, 266, 267, 268, 271, 272, 273, 274, 279, 280, 289, 298, 303, 324 e 325.

HPV: 136, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 279 e 280.

HTLV-1: 276, 277, 278, 279, 281, 282, 283, 284, 285, 286 e 287.

I

Imunodeprimido: 122, 126, 129, 131, 148, 150 e 151.

Infecção do trato urinário: 105 e 106.

Infecção Hospitalar: 52 e 54.

Infecções por HIV: 137 e 145.

Inflamação: 14, 22, 130, 138, 190, 222, 226, 227, 230, 231, 232, 233, 234 e 246.

L

Leishmaniose: 37, 43, 99, 101, 102, 103, 137 e 333.

M

Meningite criptocócica: 102, 122, 123, 129, 130 e 131.

Metabólitos secundários: 331 e 338.

Mycobacterium leprae: 64 e 65.

P

Prevalência: 54, 59, 60, 65, 85, 86, 87, 105, 115, 116, 117, 118, 123, 124, 136, 137, 146, 149, 150, 151, 164, 168, 169, 212, 223, 234, 257, 264, 272, 273, 276, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 297, 298, 299 e 319.

Procariotos: 33, 34, 35 e 36.

Proteínas secretadas: 33, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 44 e 45.

R

Reações Adversas Relacionados a Medicamentos: 264.

Resistência à Vancomicina: 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 e 117.

Resistência antimicrobiana: 105, 107, 115 e 118.

Resposta virológica sustentada: 318 e 322.

S

SARS-Cov-2: 12, 13, 14, 17, 18, 24, 175, 176, 177, 183, 189 e 192.

Sertralina: 122,125, 126, 127, 128, 129, 130 e 131.

Síndrome Cardiopulmonar por Hantavírus: 154.

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: 84, 85, 123, 136, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 264 e 265.

T

Terapia antirretroviral: 130,135, 136, 243, 247, 252, 264, 265, 266, 270, 271, 273 e 274.

Toxicidade: 90, 91, 92, 93, 122, 125, 246, 270, 271, 331, 333, 335 e 338.

Transmissão: 17, 21, 22, 24, 25, 26, 64, 65, 66, 71, 72, 73, 75, 155, 156, 157, 158, 165, 168, 169, 185, 188, 190, 191, 199, 203, 208, 211, 265, 272, 276, 278, 281, 284, 285, 286, 287, 292, 293, 295, 299, 300 e 320.

Tratamento: 12, 14, 23, 25, 26, 40, 43, 53, 64, 66, 67, 68, 71, 72, 81, 83, 85, 89, 90, 92, 100, 101, 102, 103, 106, 107, 116, 117, 122, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 131, 135, 136, 137, 140, 142, 143, 147, 151, 152, 154, 155, 165, 170, 175, 183, 189, 190, 191, 192, 205, 212, 214, 243, 245, 246, 247, 249, 251, 261, 264, 266, 268, 271, 272, 273, 274, 276, 278, 287, 292, 294, 297, 302, 305, 306, 318, 319, 321, 322, 323, 324, 325, 326 e 333.

Tuberculose: 25, 38, 71, 74, 75, 135, 136, 137, 138, 139, 142, 143, 261, 265, 272, 273 e 277.

Z

Zika virus: 198.

Zoonose: 154, 155 e 170.



DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283082